

SAS SYSTEM

General Linear Models Procedure

DEPENDENT VARIABLE: 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.**

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

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 medio 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 VARIABLE: 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
TREATMENT	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.**

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 OVMTTP	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 OVMTTP (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 OVMTTP 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 OVMTTP ($F= 0.00$; $p= 0.9805$). 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:					
PATHOLOG Y	5	0.06358887	0.01271777	38.32	0.0001
TREATMEN T	1	0.01456403	0.01456403	43.89	0.0001
PATH*TREA T	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.**

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. Treatment	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.

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 bicarbonato 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 ileocecal (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 estudio estadístico.**

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
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 (OVMTT, 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 (OVMTT, 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 5.8200 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 OVMTT ($F= 0.64$; $p= 0.4261$). 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:					
PATHOLOG Y	5	439.30766667	87.86153333	63.58	0.0001
TREATMEN T	1	481.60133333	481.60133333	348.50	0.0001
PATH*TREA T	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.**

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	5.30000000	0.78881064
1. OVMTP	1. Treatment	10	4.88000000	0.97388112
2. OVMTT	0. No treatment	10	6.67000000	1.04248634
2. OVMTT	1. Treatment	10	5.25000000	1.23490890
3. OVMPP	0. No treatment	10	7.27000000	0.36224608
3. OVMPP	1. Treatment	10	3.24000000	0.27968236
4. OIC	0. No treatment	10	13.85000000	1.72320760
4. OIC	1. Treatment	10	5.82000000	1.38628200
5. OICE	0. No treatment	10	6.98000000	1.49354165
5. OICE	1. Treatment	10	4.39000000	0.84649605
6. OIP	0. No treatment	10	12.92000000	1.99766530
6. OIP	1. Treatment	10	5.37000000	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 isquémica (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 estándar 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.

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 estándar de la concentración media de potasio intestinal en el segmento isquémico de la OVMPP.

Leyenda: N: Casos observados; SD:Desviación estándar.

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 estándar 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	
		4.138886	4.92010050	118.87500000	

Tabla 5-147. Resultados estadísticos 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; CIISC 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.

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 en 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	TBicISC 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 encontrado 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 los 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), $F= 0.73$ y $p= 0.4037$. 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	10	0.14120000	0.02391095
1. Treatment	10	0.13290000	0.01923798

Tabla 5-156. Medias y desviaciones estándar de la secreción media de sodio intestinal en el segmento 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 la concentración 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 variable: 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	
		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 segmento 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 media de potasio intestinal en el asa estrangulada.

General 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, estrangulado 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 libertad; 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	Clstr 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.

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 significación 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 media de bicarbonato intestinal en el segmento 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 libertad; 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. Medias y desviaciones estándar de la secreción 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 perimétricas difieren significativamente entre las patologías ($F= 22.50$ y $p= 0.0001$). Estas medias perimétricas oscilan entre 17.29000000 cm de la OIP y 18.48000000 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 17.57166667 cm y 18.67166667 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 perimétricas 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:					
PATHOLOG Y	5	27.16066667	5.43213333	22.50	0.0001
TREATMEN T	1	36.30000000	36.3000000	150.37	0.0001
PATH*TRE AT	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 OVMTTP	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-tratamiento.**

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
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-contróles por cada patología son estadísticamente significativas en todas ellas menos la OVMTTP ($F= 0.24$, $p=0.6241$). En las otras 5 patologías, la media diametral más baja corresponde a OVMTTPC (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:					
PATHOLOG Y	5	5.31466667	1.06293333	29.28	0.0001
TREATMEN T	1	7.90533333	7.90533333	217.76	0.0001
PATH*TREA T	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		Diámetro Fase C			
		N	Mean	SD	
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	1.13500000	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.**

SAS SYSTEM General Linear Models Diámetro intestinal a 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 patología (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	OIC	OICE	OIP	OVMT	OVMPP	OVMTT	TOTAL
Porcentaje							
Row %							
Col %							
Oc 1	10	10	0	0	0	0	20
	8.33	8.33	0.00	0.00	0.00	0.00	16.67
	50.00	50.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
	50.00	50.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
Oc SI	10	10	20	0	10	0	50
	8.33	8.33	16.67	0.00	8.33	0.00	41.67
	20.00	20.00	40.00	0.00	20.00	0.00	
	50.00	50.00	100.00	0.00	50.00	0.00	
Hem	0	0	0	20	10	0	30
	0.00	0.00	0.00	16.67	8.33	0.00	25.00
	0.00	0.00	0.00	66.67	33.33	0.00	
	0.00	0.00	0.00	100.00	50.00	0.00	
Serhem	0	0	0	0	0	20	20
	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	16.67	16.67
	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	
	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	
TOTAL	20	20	20	20	20	20	120
	16.67	16.67	16.67	16.67	16.67	16.67	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 SI	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	OIC	OICE	OIP	OVMT	OVMP P	OVMT T	TOTAL
Porcentaje							
Row %							
Col %							
Oc 1	10	10	0	0	0	0	20
	16.67	16.67	0.00	0.00	0.00	0.00	33.23
	50.00	50.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
	50.00	50.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
Oc SI	0	0	10	0	0	0	10
	0.00	0.00	16.67	0.00	0.00	0.00	16.67
	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	
	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	
Hem	0	0	0	10	10	0	20
	0.00	0.00	0.00	16.67	16.67	0.00	33.23
	0.00	0.00	0.00	50.00	50.00	0.00	
	0.00	0.00	0.00	100.00	100.00	0.00	
Serhem	0	0	0	0	0	10	10
	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	16.67	16.67
	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	
	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	
TOTAL	10	10	10	10	10	10	60
	16.67	16.67	16.67	16.67	16.67	16.67	100.00

Tabla 5-179. Distribución estadística del aspecto del contenido intestinal en los 60 animales control del estudio bioquímico-clínico.

Frecuencia	OIC	OICE	OIP	OVMT	OVMPP	OVMTT	TOTAL
Porcentaje							
Row %							
Col %							
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 SI	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.

Frecuencia	OIC	OICE	OIP	OVMTP	OVMPP	OVMTT	TOTAL
Porcentaje							
Row %							
Col %							
Ser	10	6	20	0	10	0	46
	8.33	5.00	16.67	0.00	8.33	0.00	38.33
	21.74	8.69	43.48	0.00	21.74	0.00	
	50.00	30.00	100.00	0.00	50.00	0.00	
OcHem	0	0	0	0	0	20	20
	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	16.67	16.67
	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	
	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	
OcSer	10	0	0	0	0	0	10
	8.33	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	8.33
	100.0						
	0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
	50.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
Hem	0	0	0	20	10	0	30
	0.00	0.00	0.00	16.67	8.33	0.00	25.00
	0.00	0.00	0.00	66.67	33.33	0.00	
	0.00	0.00	0.00	100.00	50.00	0.00	
SerHem	0	14	0	0	0	0	14
	0.00	11.67	0.00	0.00	0.00	0.00	11.67
	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
	0.00	0.00	0.00	0.00	0.0	0.00	
TOTAL	20	20	20	20	20	20	120
	16.67	16.67	16.67	16.67	16.67	16.67	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.

Frecuencia	OIC	OICE	OIP	OVMTP	OVMPP	OVMTT	TOTAL
Porcentaje							
Row %							
Col %							
Ser	0	0	10	0	0	0	10
	0.00	0.00	16.67	0.00	0.00	0.00	16.67
	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	
	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	
OcHem	0	0	0	0	0	10	10
	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	16.67	16.67
	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	
	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	
OcSer	10	0	0	0	0	0	10
	16.67	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	16.67
	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
Hem	0	0	0	10	10	0	20
	0.00	0.00	0.00	16.67	16.67	0.00	33.33
	0.00	0.00	0.00	50.00	50.00	0.00	
	0.00	0.00	0.00	100.00	100.00	0.00	
SerHem	0	10	0	0	0	0	10
	0.00	11.67	0.00	0.00	0.00	0.00	16.67
	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
TOTAL	10	10	10	10	10	10	60
	16.67	16.67	16.67	16.67	16.67	16.67	100.00

Tabla 5-183. Distribución estadística del aspecto del color del líquido peritoneal en los 60 animales controles del estudio bioquímico-clínico.

Frecuencia	OIC	OICE	OIP	OVMT P	OVMP P	OVMTT	TOTAL
Porcentaje							
Row %							
Col %							
Ser	10	6	10	0	10	0	36
	16.67	10.00	16.67	0.00	16.67	0.00	60
	27.77	16.66	27.77	0.00	27.77	0.00	
	50.00	60.00	100.00	0.00	100.00	0.00	
OcHem	0	0	0	0	0	10	10
	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	16.67	16.67
	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	
	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	
OcSer	0	0	0	0	0	0	0
	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	0.00	0.00	0.00	0.00	
Hem	0	0	0	20	0	0	30
	0.00	0.00	0.00	16.67	0.00	0.00	25.00
	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	
	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	
SerHem	0	4	0	0	0	0	4
	0.00	6.67	0.00	0.00	0.00	0.00	6.67
	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
	0.00	40.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
	10	10	10	10	10	10	60
	16.67	16.67	16.67	16.67	16.67	16.67	100.00

Tabla 5-184. Distribución estadística del aspecto del color del líquido peritoneal en los 60 animales tratados con octreotid del estudio bioquímico-clínico.

Frecuencia	OIC	OIP	OICE	OVMTP	OVMPP	OVMTT	TOTAL
Porcentaje							
Row %							
Col %							
Sin lesión	6	8	3	0	0	0	17
	5	6.66	2.5	0.00	0.00	0.00	14.16
	35.29	47.05	17.64	0.00	0.00	0.00	
	30	40	15	0.00	0.00	0.00	
E	4	7	7	0	8	7	33
(Edema)	3.33	5.83	5.83	0.00	6.66	5.83	27.5
	12.12	21.21	21.21	0.00	24.24	21.21	
	20	35	35	0.00	40	35	
ER	5	5	8	0	8	0	26
(Edema)	4.16	4.16	6.66	0.00	6.66	0.00	21.66
(Eritema)	19.23	19.23	30.76	0.00	30.76	0.00	
	25	25	40	0.00	40	0.00	
EC	0	0	0	0	0	13	13
(Eritema)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	10.83	10.83
(Cianosis)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100	
	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	65	
ERA	2	0	2	0	4	0	8
(Edema)	1.66	0.00	1.66	0.00	3.33	0.00	6.66
(Eritema)	25	0.00	25	0.00	50	0.00	
(Adheren)	10	0.00	10	0.00	20	0.00	
ERAC	1	0	0	0	0	0	1
(ERA) +	0.83	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.83
(Cianosis)	100	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
	5	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
ERC	2	0	0	0	0	0	2
(ER) +	1.66	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.66
(Cianosis)	100	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	

	10	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
CN	0	0	0	7	0	0	7
(Cianosis)	0.00	0.00	0.00	5.83	0.00	0.00	5.83
(Necrosis)	0.00	0.00	0.00	100	0.00	0.00	
	0.00	0.00	0.00	35	0.00	0.00	
CNA	0	0	0	13	0	0	13
(CN) +	0.00	0.00	0.00	10.83	0.00	0.00	10.83
(Adheren)	0.00	0.00	0.00	100	0.00	0.00	
	0.00	0.00	0.00	65	0.00	0.00	
TOTAL	20	20	20	20	20	20	120
	16.67	16.67	16.67	16.67	16.67	16.67	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	OIC	OIP	OICE	OVMT P	OVMPP	OVMTT	TOTAL
Porcentaje							
Row %							
Col %							
Sin lesión	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 10 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

(ER) +	100	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
(Cianosis)	20	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
CN	0	0	0	2	0	0	2
(Cianosis)	0.00	0.00	0.00	3.33	0.00	0.00	3.33
(Necrosis)	0.00	0.00	0.00	100	0.00	0.00	
	0.00	0.00	0.00	20	0.00	0.00	
CNA	0	0	0	8	0	0	8
(CN) +	0.00	0.00	0.00	13.33	0.00	0.00	13.33
(Adheren)	0.00	0.00	0.00	100	0.00	0.00	
TOTAL	10	10	10	10	10	10	60
	16.67	16.67	16.67	16.67	16.67	16.67	100.00

Tabla 5-187. Distribución estadística del aspecto macroscópico de las asas intestinales en los 60 animales control del estudio bioquímico-clínico.

Frecuencia	OIC	OIP	OICE	OVMTP	OVMTP	OVMTT	TOTAL
Porcentaje							
Row %							
Col %							
Sin lesión	6	8	3	0	0	0	17
	10	13.33	5	0.00	0.00	0.00	28.33
	35.29	47.05	17.64	0.00	0.00	0.00	
	60	80	30	0.00	0.00	0.00	
E	3	2	5	0	8	7	25
(Edema)	5	3.33	8.33	0.00	13.33	11.66	41.66
	12	8	20	0.00	32	28	
	30	20	50	0.00	80	70	
ER	1	0	2	0	2	0	5
(Edema)	1.66	0.00	3.33	0.00	3.33	0.00	8.33
(Eritema)	20	0.00	40	0.00	40	0.00	
	10	0.00	20	0.00	20	0.00	
EC	0	0	0	0	0	3	3
(Eritema)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	5	5

(Cianosis)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100	
	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	30	
ERA	0	0	0	0	0	0	0
(Edema)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
(Eritema)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
(Adheren)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
ERAC	0	0	0	0	0	0	0
(ERA) +	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
(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	
ERC	0	0	0	0	0	0	0
(ER) +	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
(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	
CN	0	0	0	5	0	0	5
(Cianosis)	0.00	0.00	0.00	8.33	0.00	0.00	8.33
(Necrosis)	0.00	0.00	0.00	100	0.00	0.00	
	0.00	0.00	0.00	50	0.00	0.00	
CNA	0	0	0	5	0	0	5
(CN) +	0.00	0.00	0.00	8.33	0.00	0.00	8.33
(Adheren)	0.00	0.00	0.00	100	0.00	0.00	
	0.00	0.00	0.00	50	0.00	0.00	
TOTAL	10	10	10	10	10	10	60
	16.67	16.67	16.67	16.67	16.67	16.67	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 OVMPPPO 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 OVMTTO, hemorrágico y OVMTTC, ocrehemorrágico). En los subgrupos tratados OICO presentaba un aspecto seroso 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), OVMPPPO 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 17 animales (14.16%) no se objetivó macroscópicamente lesión alguna. Otras lesiones observadas fueron edema-cianosis (13 casos), edema-eritema-adherencias, edema-eritema-adherencias-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 OVMTPO 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 área estrangulada, 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 OVMTTP presentaron cianosis y necrosis y algunos, además, adherencias; los animales OVMPPPO 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 caída 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, netamente 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 OVMTTP 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 significación (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 desplaza 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 OVMT presentaban 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 para los tratados. Observando la [Figura 5-64](#), las

pendientes de los dos subgrupos son prácticamente 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 que 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 patologías (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 homogéneamente todos los subgrupos tratados y controles. El área 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 Linear 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.

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	7426977.1891200	7426977.18912000	712.19	0.0001
Error	18	187710.96960000	10428.38720000		
Corrected Total	19	7614688.1587200			
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	7426977.1891200	7426977.18912000	712.19	0.0001
		0			
	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 information.
 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.

General Linear 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 Linear 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.

General Linear 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	1922917.7095200	1922917.70952000	4005.79	0.0001
Error	18	8640.6120000	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	_____AREA BUN_____			
	N	Mean	SD		
	0	10	794.256000	30.8006649	
	1	10	174.108000	3.3744688	

Tabla 5-194. Diferencias estadísticas del área bajo la curva de los subgrupos OVMTT según la regla del trapecio. Resultados del análisis 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 área media de BUN en OICO alcanzó 468.16 ± 10.37 mientras que el área media de los animales OICC alcanzó 752.76 ± 39.07 . [Tabla 5-189](#).

El área 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 área 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 patologías (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 estadísticas 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 Linear 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	16499.0656800 0	16499.06568000	91.02	0.0001
Error	18	3262.8168000 0	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 III SS	MEAN SQUARE	F VALUE	PR>F
Tratados	1	16499.0656800 0	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 Linear 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 estadísticas del área bajo la curva de los subgrupos OICE según la regla del trapecio. Resultados del análisis de la varianza. Variable dependiente: Área FOS.

General Linear 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.

General Linear 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 analisis de la varianza. Variable dependiente: Area FOS.

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN SQUARE	F VALUE	PR > F
Model	1	562727.44242000	562727.44242000	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 obtuvo 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.

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	Estimate	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.

General Linear 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.

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.

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.

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 OVMTTPC 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	0.93648110	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.

General Linear 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 OVMPPPO según los modelos mínimos. Resultados del análisis de la varianza. Variable dependiente Ln BUN.

General Linear 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.

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.

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	LNFO5 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.

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	2.20459164	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.

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	LNFO5 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.

General Linear 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	LNFO5 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.

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	LNFO5 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 mínimos. Resultados del análisis de la varianza. Variable dependiente Ln fósforo.

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 mínimos. Resultados del análisis de la varianza. Variable dependiente Ln fósforo.

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	LNFO5 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.

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.

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.

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 en OVMPPPO según la curva con modelos mínimos. Resultados del análisis de la varianza. Variable dependiente Ln fósforo.

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	
Time (β_1)	0.1533887656	20.09	0.0001	0.00763636	
Time (β_2)	-0.0038413950	-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.

General Linear 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)	-0.0004600740	-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 ($y = \beta_0 + \beta_1x + \beta_2x^2$) mientras que en el subgrupo tratado OIPO el análisis de la varianza de modelos mínimos indica una curva de grado 1 ($y = \beta_0 + \beta_1x$) 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 a través 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 ($y = \beta_0 + \beta_1x$), 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: $y = \beta_0 + \beta_1x$. 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 ($y = \beta_0 + \beta_1x + \beta_2x^2$) y en los segundos de primer grado ($y = \beta_0 + \beta_1x$). Mientras que la R cuadrado de OVMPPPO 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 OVMPPPO 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 OVMPPPO, 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): $y = \beta_0 + \beta_1x + \beta_2x^2$ mientras que el subgrupo OVMTTC tuvo una variación de BUN representable con una ecuación lineal o del primer grado ($y = \beta_0 + \beta_1x$). El valor de R cuadrado en OVMTTC fue de 0.892078 y la curva lineal en el análisis de la 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 geoméricamente 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: $y = \beta_0 + \beta_1x$ 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: $y = \beta_0 + \beta_1x$, 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 ($y = \beta_0 + \beta_1x$). El estudio del análisis de la varianza para este modelo tomando como variable 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 $y = \beta_0 + \beta_1x$ se han encontrado también 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, $y = \beta_0 + \beta_1x$), 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: $y = \beta_0 + \beta_1x + \beta_2x^2 + \beta_3x^3$). 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 significación estadística.

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 por 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 encarceradas 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 caída de la mortalidad, cifrada actualmente entre el 5-10% según las estadísticas(65). Es importante señalar que un rápido diagnóstico y una urgente acción terapéutica 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 terapéuticas en estas patologías una corrección rápida del equilibrio hidroelectrolítico y acido-base del paciente, una reducción 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 inespecificidad 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 irreversibles; en otros casos, la resección del intestino isquémico pero la no corrección de la causa de la isquemia 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 etiopatología de la isquemia intestinal, sobre la base de la experiencia adquirida, los elementos anamnésicos, clínicos y de laboratorio -aún no siendo significativos-, en asociación, delinean un cuadro suficientemente indicativo también en fase preinfarto. Las técnicas 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 terapéuticas 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 Riolo. 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 Riolo 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 hipoperfundido), 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 Riolo), y de la ílica 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 una disminución aguda de la volemia, como un shock hemorrágico) ya que estas situaciones patológicas se pueden agravar con la administración de vasoconstrictores esplacnicos.

La isquemia-reperfusion 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 trasplantes. 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 fluido 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 CO₂; 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 hidráulica 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 facilitando 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 actúan 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 continua 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 cuáles 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 preludeo 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 efectúa 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 bacterica-, 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 bacterica 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 bacterica: trauma, abscesos intraabdominales, shock hemorrágico, hipoperfusión o isquemia intestinal mesentérica(391). Otros factores que pueden provocar la translocación bacterica 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 bacteriana 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 bacteriana.

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 procesos epiteliales de transporte de agua y electrolitos. El intestino también actúa 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/HCO₃ y Na/K/2Cl. Los procesos de secreción intestinal tienen lugar preferentemente en las criptas y comprenden la liberación hacia la luz intestinal de HCO₃, 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-PO₄ y Na-SO₄. 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 conocimientos 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 cepillo) 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-proteína-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 de 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 encefalina, 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 funcionamiento 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 convincente, 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 inhibitoras 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 apuntado 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 ahí 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 anomalías 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 citoprotectores 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 extraída 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 lipoproteínas 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 a la 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 actúa como regulador neurohumoral, como neurotransmisor, como hormona endocrina y como hormona paracrina. Si bien algunos de los mecanismos por los que actúa son conocidos, el papel fisiológico de la somatostatina no está todavía bien precisado. En la [Tabla 1-8](#) se indican cuáles 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 intentado encontrar un efecto farmacológico a estas moléculas: el sistema gastrointestinal ha sido uno de los campos preferidos. En base a la cantidad y calidad 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 inhibitor 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 terapéuticos 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, síndrome del intestino corto, síndrome 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. Úlcera péptica hemorrágica. El uso de la somatostatina ha sido justificado en base a su acción citoprotectiva, al disminuir 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 terapéutico 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 varían 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 tardío 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 \Rightarrow distensión \Rightarrow reducción de la absorción y aumento de la secreción intraluminal \Rightarrow aumento posterior de la distensión \Rightarrow 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 bacteriana.

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 alteraciones 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 desaparecer 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 mucosa 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 bacteriana; 5. Coagulación intravascular diseminada.

Se considera a la oclusión de la arteria mesentérica superior una variante de la obstrucción-estrangulación intestinal pero a gran escala, estableciéndose que entre el 11 y el 65% del volumen circulatorio puede perderse en la luz intestinal⁽³⁵⁹⁾

En muchos trabajos se ha creído 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 transaminasas, LDH, CPK, FA, amilasas, potasio y ribonucleasas. 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 orientaciones de la OMS, la Declaración de Helsinki y la Normativa del gobierno Italiano, extraída 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 difícil en un estudio experimental, ya que al menos debe reunir las siguientes características:

1. Un modelo experimental ideal es aquel con mayores correspondencias anatómicas, fisiológicas y patológicas con el problema clínico que se afronta, en relación a su destino final, que es el hombre. Considerando que es siempre difícil 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 número 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 número 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 supervivencia, 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 experimentaciones 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 calidad 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 consecuencia 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 administración 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 funcionamiento 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 administración 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 administrado 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 continua, 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 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 filtrarse hacia el intersticio y provocar ARDS. Los cristaloides, por otro lado, necesitan de grandes cantidades para sobreponer la volemia debido a su nulo efecto osmótico 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 administración 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 -80°C 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 glutaraldehído y después de la deshidratación se escogió el método de Critical Point Dryer para su secado antes de su lectura al microscopio 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 estudio histológico con microscopio 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 idónea por los grupos experimentales. La duración de la fase D en este estudio fue distinta en los diversos grupos: OVMTD 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 aguda de estas patologías (vómitos, diarreas sanguinolentas, etc). La Fase E se desarrolló 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 fisiológico 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 del estudio (sin hidratación), mientras que el efecto combinado hidratación-fármaco se estudió 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 corrección 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 terapéuticamente controlada, y en consecuencia, indirectamente a través 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 lo 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 asegurarse 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 OVMTT.

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 hacía 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 vías 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 fueron 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 OVMTT, 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 efectuase 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-contróles. 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 las 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 la varianza en base a un diseño factorial por dos razones fundamentales: 1. En un diseño no factorial se necesitan el doble de observaciones que en un 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 análisis 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 sensibilidad: 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 estudios 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 un 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 observase 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 representase 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 obtenían 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 variables BUN y Pi. La fuente del estudio fueron el número de datos de Pi o BUN obtenidos durante todo 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 fisiopatología 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 todas 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 fisiológico (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 sensibilidad 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 aquí 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 actúa de modo diverso, según la patología que se trate, sobre los procesos intestinales y viceversa, cada tipo de patología influye en 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 actúa 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 fisiopatológicas 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 íleo parálitico 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 fisiológicos 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 isquémica 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 permitiría un grado menor de necrosis, quizás manteniendo un metabolismo anaerobio por más tiempo?. No se conocen efectos ni fisiológicos 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 trasplantes -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 trasplantes 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 absorben 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 perdido 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 dicho 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 practicada 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 (íleon, 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 contrastados. 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 actúa 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

múltiples 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, subdividiendo 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 funcional 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 actúan 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 intestinal, 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 representase 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 absorptiva-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 debemos 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 subgrupo 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-secretión, 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 O₂, cabría pensar que el octreotide pudiera tener una acción citoprotectiva durante y después la fase isquémica y un efecto anti-radicales libres de O₂.

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 tisular 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 mantenimiento 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 en los controles los mecanismos 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 indicábamos 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 anteriormente 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 patología. 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. Únicamente 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 variables cuantitativas refuerzan la coherencia de los 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 contenido intestinal, aspecto líquido peritoneal), microscópico (basado en un score), un examen ultraestructural con microscopio 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 proteínas 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 preferentemente 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 presentaron 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 proteínas 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 cuantificables 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 sobrecrecimiento 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 absorción-secreción intestinal(392).

4. Edema intraparietal, que alteraría las funciones del intestino por alteración del equilibrio hidro-electrolítico 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 fisisopatológicas 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 celulares a nivel de las criptas y que sería consecuencia de la isquemia 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 cantidad de moco, siendo éste muy filamentoso. Indirectamente puede ser expresión de un hiperfuncionamiento 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 pueden ser la consecuencia de la desaparición de la barrera mucosa intestinal(416) y la producción de factores quimiotácticos intraluminales que desencadenan un cuadro de inflamación 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 estudio 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 situábamos 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 de absorción-secreción y que incluye los resultados obtenidos en nuestro trabajo. Consideramos la OI como una patología que altera el equilibrio hidroelectrolítico y ácido-base del organismo 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 vasoconstricción, 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 teorías 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 anaerobio, 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 excluyentes: 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 hiperproducción 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 vasodilatador 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 aparición 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 intercelulares(352),(419)) y debido a la reacción inflamatoria 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 en la 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 celulares que requieren consumo de energía y de oxígeno, como la bomba Na-K-ATPasa); 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 celulares para mantener el equilibrio 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 fármaco 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 autopetpetuación, 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 absorber 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 inhibitoria 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 octreotide, 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 funcionamiento 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 actúan 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 diaminoxidasa 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 hipotensión y de la taquicardia asociados a la isquemia(422). **c)** Prostanoides. La isquemia intestinal se asocia a un aumento sérico de $\text{PGF}_{2\alpha}$ y $15\text{-keto-PGF}_{2\alpha}$, 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 espacio, 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 pancreática 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, traducándose 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 lo 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 absorción-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 terapéutica 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 OVMTTP 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. Todas las consecuencias fisiopatológicas son debidas a la anoxia tisular, que en un principio es sustituida por un metabolismo anaerobio, para pasar sucesivamente al infarto y necrosis tisular. Esta anoxia tisular, 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 celular permanente 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. Únicamente 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 fundamentalmente 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 celular, 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 limitase en ese tiempo la destrucción celular y que retardase 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 OVMTTP 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 él 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 plasmática con aparición de proteólisis intracelular. La isquemia provocaría la liberación de mediadores como histamina, VIP y prostanoïdes, 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 presión 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 hipoxia 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 prostanoïdes 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 sobrecrecimiento 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 absorción-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 xantina-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-reperusión: aunque 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 LTB₄(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 disminución 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 pyleflebitis 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 puede 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) desequilibrios ácido-base (acidosis metabólica no compensada); c) alteraciones histológicas (signos de isquemia de la mucosa en el intestino no estrangulado, 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 estrangulado, 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 esta parte del trabajo, cuyo objetivo era el estudiar los efectos bioquímico-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 mecanismo fisiopatológico de la oclusión intestinal no puede ser explicado 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 sobrecrecimiento 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, observamos 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 mecanismo para mantener la homeostasis orgánica, se esperan que patologías de origen intestinal que alteran este equilibrio, pongan en marcha mecanismos de compensación y si además son tratados con fármacos con conocidos

efectos beneficiosos sobre el equilibrio hidro-electrolítico intestinal, cabe esperar que los movimientos iónicos intestinales vengamos acompañados por movimientos consecuentes de los electrolitos séricos y además, en el contexto de cada patología con sus específicos mecanismos fisiopatológicos. 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 hidroelectrolíticos intestinales -ante función renal operativa- pueden influir en el espacio intravascular y con ello, vislumbrar posibles efectos del fármaco sobre dicho compartimento. Como decíamos antes es un medio para observar la coherencia de un estudio donde no existen referencias bibliográficas para contrastar resultados.

Este estudio ha sido realizado con los modelos estadísticos de la correlación estadística según Pearson, obteniendo la línea de correlación cuando se observase 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 línea 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 fisiológicamente ocurre (línea de tendencia en [Figura 6-22](#)). Observamos como las líneas 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 línea de tendencia de los controles al revés (una disminución de Na intestinal se acompaña de un 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 conteo 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 fisiológica. 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 contrarrestar 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 fisiológicos indica que los componentes fisiopatológicos 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 desequilibrios 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 compartimentos no mejora en los animales controles y en consecuencia el intestino no ayuda a mejorar el equilibrio ácido-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 funcionamiento 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 terapéuticas 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
OVMTTP	57,9 h	164,4 h	124,1 h	261,7 h
OVMTTP	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: Octreotide 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
OVMTTP	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001
OVMTTP	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: Octreotide Con Hidratación; PCH: Placebo Con Hidratación. Método estadístico: Confrontación de medias con desviación estándar 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-reperusión, encontrándose 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-reperusión 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 terapéuticas; 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 fisiopatológicas de la OIC, sumadas a una sepsis precoz consecuencia de la isquemia aguda del asa estrangulada. 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 diapedesis 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 carácter 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 estrangulado 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 intrainestinal 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 OVMTTP 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 superior. En estos casos la mortalidad es muy alta y el tiempo de supervivencia es corto. La hipoperfusión tisular debido a la hemoconcentración y la hipovolemia y la liberación de sustancias vasoactivas y cardiorinhibidoras, 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 homólogos 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 supervivencia 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 OVMTT 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 administración 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 caquética -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 quirúrgico 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 terapéutico temporal y paliativo de estas patologías que cabe considerar el alcance de su interrelación 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 tisular, 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 proteólisis para obtener energía -como ocurre en las lesiones estudiadas, 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 equilibrio 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 estudios 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 primeros 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 significativa 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 proteico aumenta los niveles de BUN(448). En ese estudio se observaba que la pérdida neta de proteínas 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 días 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 disminución 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 estrangulado consecuencia del efecto mecánico del tercer espacio -como ocurre en OIC y OIP- y en el intestino estrangulado -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 OVMPP 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 proteínas y disminuye el catabolismo proteico de una situación de stress como es el ayuno en estos animales 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 patologías isquémicas. Las curvas de los resultados no ajustados o simples de BUN de los controles es una curva lineal ascendente continua, 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 las 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 las 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 OVMPPPO, 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 significatividad 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 irreversible y no cabía esperar respuesta terapéutica en el intestino necrótico; pero en una de ellas (OVMPP) la necrosis fue segmentaria mientras que en la otra (OVMTTP) 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 sustitutivo a la cirugía en las suboclusiones intestinales benignas donde el problema sea el desequilibrio hidroelectrolítico 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 aunar 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 actúa de modo diverso en cada patología sobre las funciones intestinales susceptibles de ser afectadas. Cada tipo de patología estudiada influye en 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 actúa variando los niveles séricos de sodio, potasio, cloro y bicarbonato de forma diferente en cada patología y cada tipo de patología influye de forma diferente en 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 intrainestinal 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 actúa 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 terapéutico 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 mantenimiento 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 forma 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 verifican 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.

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 actúa 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 útil durante el periodo preisquémico.

La somatostatina es un péptido natural que es capaz de inhibir la hormona del crecimiento. Han sido propuestas cuatro funciones interrelacionadas 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 efectúa 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 proteínasas a través de la mediación de AMPc y calcio; 3. Activando las uniones neuroenterocíticas de los ápices de las vellosidades cuando actúa 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 digestiva 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 terapéutico. 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 terapéutica farmacológica.

MATERIAL Y MÉTODOS: Trescientas sesenta ratas wistar macho de peso comprendido entre 350 y 400 gr han sido randomizadas en tres estudios: 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 OVMTT-, 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 estudio 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 continua 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 sensibilidad se aplicaron a los datos cuantitativos cuando se sospechó la existencia de una variable independiente y para eliminar datos no homogéneos, 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 encontrar 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 sensibilidad, una vez excluida 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 bajos 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 OVMTT 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 los 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 excepto 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 sobrecrecimiento 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 y 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 estadísticamente 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 osmoregolazione, funzione riservata ai processi epiteliali di trasporto di acqua ed elettroliti. L'intestino sviluppa altri processi basici dell'omeostasi, quali 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 permeabilita' ionica degli spazi laterali intercellulari. L'intestino, da un'altro lato, possiede una attivita' elettrica intrinseca tale da permettere 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 peristalsi intestinale. Si riscontrano due teorie che cercano di spiegare i meccanismi secondo i quali 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 complicita' 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 verificano soprattutto 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 alcalina, 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 analogo: 1. Regolatore intestinale; 2. Neurotrasmettitore; 3. Ormone endocrino; 4. Ormone paracrina-essocrino. La somatostatina presenta parecchie funzioni a livello intestinale: 1. Partecipa nei processi di trasporto idroelettrolitico, aumentando l'assorbimento e inibendo la secrezione; 2. Inibisce l'indice mitotico e la sintesi di DNA ed e' citoprotettivo; 3. Inibisce la motilita' nell'intestino tenue; 4. Diminuisce il flusso sanguigno celiaco e quello mesenterico ed aumenta le resistenze vascolari mesenteriche; e 5. Inibisce 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 trasporto idroelettrolitico in base a questi meccanismi: 1. Bloccando la secrezione di VIP e di secretina, sostanze 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 neurotrasmettore; 4. Inibendo i neuroni del plesso sottomucoso (direttamente od indirettamente per mezzo un meccanismo di competizione ricettoriale di affinita' con le encefaline): l'effetto finale e' una inibizione della secrezione di Cl ed acqua 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 molecolari che avessero uno stesso effetto rispetto la somatostatina, ma con una vita media plasmatica superiore, si isolarono delle molecole 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 benefici 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 valutazione 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. Trecentosessantat 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 trattati 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 via sottocutanea, furono rioperati, prelevando campioni di sangue venoso per Na, K, Cl e bicarbonato. Posteriormente, fu disseccato 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 parte 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 tipo e quantità 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 seguirono gli stessi passi dei 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 misurarono 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 rimasero 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, effetti del tipo di terapia, effetti combinati patologia-terapia) applicato a un disegno fattoriale 6 x 2; per i dati qualitativi furono confezionati diagrammi incrociati e per lo score istologico si analizzarono le differenze significative con il test T di Student. L'analisi della covarianza e quello della sensibilità si applicarono ai dati quantitativi quando vi era il sospetto della presenza di una variabile indipendente 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 significatività 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 trapezoido e le variazioni nella velocità 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: Tutti gli animali avevano un valore sierico di Na, K, Cl, bicarbonato, Pi e BUN (secondo lo studio) nei limiti della normalità, 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 sensibilità, 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 più alti di bicarbonato e più bassi di cloro; 2. Le patologie ischemiche presentarono risultati diversi: In OVMTP non fu osservata differenza 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 meglio il bicarbonato intestinale ed i livelli di Na, K Cl e bicarbonato furono più bassi che quelli dei controlli. Gli animali trattati in OVMTT e OVMPP avevano un volume intestinale prima e dopo centrifugare minore rispetto ai 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 dei valori basali e nei controlli, il Na fu 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 e Cl 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 OVMTT. 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 secrezione di muco piu' marcata, un minore crescita batterica ed una conservazione della struttura esterna dei villi negli animali trattati in tutte le patologie tranne OVMTT.

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 idratati e non trattati con SMS 201-995 avevano la sopravvivenza piu' corta; la sopravvivenza fu sovrapposibile 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 OVMTT, i controlli sopravvissero meno alle lesioni chirurgiche rispetto i trattati. In assenza di idratazione, tranne OVMTT e OICE, gli animali trattati con octreotide avevano una sopravvivenza piu' lunga rispetto dai controlli. Tutte queste differenza furono significative.

Gli animali trattati, tranne OVMTT, 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 paragonate statisticamente. Queste differenze furono statisticamente significative.

CONCLUSIONI: Le 6 patologie studiate colpiscono 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 OVMTT. 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 batterica e conservarono incrementando la barrera mucosa intestinale.

La somministrazione contemporanea di liquidi per via 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.

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 possesses 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, enzymatic, 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 leucocytosis to expense of neutrofiles, 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 interrelationship 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 dissected, 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 inflammation, 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 electrolytic 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 hydration 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 OVMTT 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 treated 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 ischaemic 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.

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. Wangenstein 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 artificiel 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 cancéreuse 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. Wangenstein 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, Wangenstein 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 varieties, 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 subaiguës 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 Especially for Use of Those Recently Appointed on a Hospital Staff and for Those Preparing for the Higher Examinations. 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 the Science 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-Criffs, 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 the Small 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 Anus, 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 Injuries 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 the Surgical 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*. Philadelphia: 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 Blutgefäße des Darmes. *Berliner Sachsisches gesammtes Wissenschaftliches Archiv*, 1987; 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 oxygen extraction in the feline small intestine: *Circ Res*, 1978; 41:859-865.
116. Grayson J. The gastrointestinal circulation. En ED Jacobson and LL Shanbour (ed): *International Review of Science*. Baltimore: University Park Press, 1975, pag 105-138.
117. Lauth WW, Graham SC. Effect of nerve stimulation of precapillary sphincter, oxygen 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 prostaglandins. *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 (PGI₂) and prostaglandin D₂(PGD₂) on the ischemic canine mesenteric circulation. *Gastroenterology*, 1979; 76:1134-39
125. Messina EJ, Weinder R, Kaley G. Microcirculation effects of prostaglandins E₁, E₂, and A₁ in the rat mesentery and cremaster muscles. *Microvasc Res*, 1974; 8:77-89.
126. Kaley G, Weiner R. Microcirculatory studies with prostaglandin E₁. En: PW Ramwell, JE Shaw (ed) *Prostaglandin Symposium of the Worcester Foundation for Experimental*

Biology. New York: Wiley Interscience, 1968, pag 321-328.

127. Manku MS, Horrobin DF. Indomethacin inhibits responses to all vasoconstrictors in the rat mesenteric vascular bed: Restoration of responses by prostaglandin E₂. *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 Pharmacological study of intestinal vasodilatator 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 vasodilatation 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, oxygen delivery and capillary fluid exchange. *Am J Physiol*, 1978; 235:H707-H719.

132. Eliasson S, Folkow B, Lindgren P, Uvnas B. Activation of sympathetic vasodilatator nerves to the skeletal muscles in the cat by hypothalamic stimulation. *Acta Physiol Scand*, 1951; 23:333-51.

133. Cobbold A, Folkow B, Lundgren 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 affektiven Abwehrreaktion. *Helv Physiol Pharmacol Acta*, 1943; 1:33-52.

136. Fara JW, Rubinstein EH, Sonnenschein RR. Intestinal hormones in mesenteric vasodilatation after duodenal agents. *Am J Physiol*, 1972; 223:1058-67.

137. Biber B, Lundgren O, Svanvik J. Studies on the intestinal vasodilatation 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, Hultén 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, Ahrén 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 glycocalyx 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 intracellular 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 cyclase. *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. Lipids 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 electrical 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. Field 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 electron 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 from 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 absorption 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. HCO₃ transport in rat jejunum: Relationship to NaCl and H₂O 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. Mitchener 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, Dharmasathaphorn 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, Dharmasathaphorn 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, Ahlman H, Dahlstrom A, Das Gupta TK, Nyhus LM. On the innervation of the ileal mucosa in the rat. A synapse. *Acta Physiol Scand*, 1979; 105:387-89.

206. Fogel R, Kaplan RB, Arbit E. Central action of aminobutyric acid ligands to alter basal water and electrolyte 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 electrolyte 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 after 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 Makhoul, SI Said. The effects of vasoactive intestinal peptide (VIP) on digestive and hormonal function. In: *Gastrointestinal Hormones*. Edited 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, Helleman 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 digesta 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, vancouver, 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 and Wilkins, 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. Biosynthesis 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, Ensinnck 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 Gatroenterol*, 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, thyrotrophs 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: Comparison with vasopresin. *Gastroenterology*, 1980; 78: 1559-65
278. Dharmasathaphorn 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 islet 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, Uilertlinden P, Lamberts S, Del Pozo E. Prevention of hypoglycemia 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, Makhlof 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 M. In vitro effects of somatostatin on ion transport in rabbit intestine. *Am J Physiol*, 1980; 238:G67-74
296. Romano M, Razandi M, Ivey KJ. Somatostatin stimulates prostaglandin 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 relationships 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 Engl 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 escleroterapia 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 H₂antagonists 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 idiopathic 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 Pall Care*, 1995;1:23-5.
326. Soudah HC, Hasler WL, Owyang C. Effect of octreotide on intestinal motility and bacterial overgrowth in scleroderma. *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 perspectives 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 acromegaly of the somatostatin analog SMS 201-995, bromocriptine and the combination 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 artificial 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 chronic large bowel obstruction. *Br J Surg*, 1984; 71:795-8.
340. Öhman 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 absorption 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 intestinal 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 permeability. *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*, 72° Cong; 2:258, 1980.
379. P Grise, P Teniere, G Hue, J Metayer. Perturbations biologiques précoces dans l'ischémie intestinale sigüè 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 Stromberg *Anatomy 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. Pharmacological 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 Himat. 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 ipertoniche 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 splanchnic 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. *Gastroenterology*, 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.