

TEMA

-----

EFECTO DE LA PROSTAGLANDINA E1 SOBRE LA EXTREMIDAD POSTERIOR  
DEL PERRO EN ISQUEMIA CALIENTE. ESTUDIO EXPERIMENTAL.

Director: Prof. Dr. D. Hipólito Durán Sacristán.

Catedrático de Patología y Clínica Quirúrgica.

Tesis que, para optar al grado  
de Doctor en Medicina, presen-  
ta en la Universidad Compluten-  
se de Madrid, Gualtero Sanmar-  
tín de Castro.



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE CIRUGIA

HIPOLITO DURAN SACRISTAN, CATEDRATICO DE PATOLOGIA Y CLINICA QUIRURGICAS DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID,

CERTIFICA: Que la Tesis Doctoral presentada por D. Gualtero Sanmartín de Castro, titulada "EFECTO DE LA PROSTAGLANDINA EL SOBRE LA EXTREMIDAD POSTERIOR DEL PERRO EN ISQUEMIA CALIENTE, ESTUDIO EXPERIMENTAL", ha sido realizada bajo mi dirección y tutela, en esta Cátedra de Patología y Clínica-Quirurgicas y reúne todos los requisitos para optar al grado de Doctor.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente en Madrid a seis de Julio de mil novecientos noventa y dos.

Fdo: Prof. Dr. D. Hipólito Durán Sacristán



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE CIRUGIA

D. JOSE LUIS BALIBREA CANTERO, CATEDRATICO NUMERARIO DE LA-  
FACULTAD DE MEDICINA Y DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGIA  
DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID,

CERTIFICA: Que la Tesis Doctoral "EFECTO DE LA PROSTAGLAN-  
DINA EL SOBRE LA EXTREMIDAD POSTERIOR DEL PERRO -  
EN ISQUEMIA CALIENTE. ESTUDIO EXPERIMENTAL", rea-  
lizada por D. Gualtero Sanmartín de Castro, bajo  
la dirección del Prof. Hipólito Durán Sacristán -  
ha sido considerada por el Consejo del Departamen-  
to, apta para ser presentada ante el Tribunal Ca-  
lificador.

Y para que conste y obre los efectos oportunos,  
firma el presente certificado en Madrid, a seis -  
de Julio de mil novecientos noventa y dos.

EL DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE  
CIRUGIA

## AGRADECIMIENTOS

-----

    Mi acercamiento a la investigación científica, ha sido de la mano del Profesor Dr. Enrique Fernández Miranda y Lozana, con la mirada atenta del Profesor Dr. Hipólito Durán Sacristán y del Profesor Dr. Jaime Arias, todos ellos en una labor callada pero eficaz, han conducido mis pasos torpes e inexpertos, a un camino tan inacabable como apasionante. Obvio es mi reconocimiento y respeto hacia ellos.

    A mi hermano Gonzalo le debo la ordenación de todos los datos y la elaboración de protocolos informáticos. Al Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social, el soporte económico para poder desarrollar un trabajo de estas características. Al Servicio de Cirugía Experimental del Hospital Universitario San Carlos su permanente colaboración y apoyo. A M<sup>a</sup> Angeles Aller, su ayuda. A mis colaboradores su interés y facilidades en todo. A mi familia le debo, en fín, su comprensión. Para mí sólo queda la suerte de haber podido aunar todas estas facilidades y elaborar este trabajo que ofrezco a los estudiosos del tema, con la seguridad de contar con la benevolencia de sus juicios. Espero que en la necesaria y edificante controversia comprendan, que la obra intelectualmente más humilde, representa un esfuerzo que en muchas ocasiones ha de realizarse en condiciones difíciles.



A mis muchos profesores, a mis pocos maestros, de -  
quienes orgullosamente recibí la antorcha y a mis padres, -  
quiero dedicar expresamente este trabajo con mi más sincero -  
agradecimiento para todos.

# I N D I C E

	Pag.
	----
I .- I N T R O D U C C I O N .	1
-----	
A.- OCLUSION ARTERIAL AGUDA DE LAS EXTREMIDADES.	1
B.- SINDROME DE APLASTAMIENTO.	2
1.- Generalidades.	3
2.- Fisiopatología.	4
3.- Clínica.	22
4.- Tratamiento.	33
C.- CONCEPTO E HISTORIA DE LAS PROSTAGLANDINAS	48
1.- Bioquímica de las prostaglandinas.	52
2.- Productos derivados de la acción de la ci clooxigenasa.	53
3.- Productos derivados de la acción de la li pooxigenasa.	53
4.- Acciones farmacológicas de las prostaglan dinas.	54
5.- Acciones de las prostaglandinas en diferen tes sistemas del organismo.	59
a).- Acciones de las prostaglandinas en el aparato cardiovascular y sangre.	61
b).- Acciones de las prostaglandinas en el	

aparato respiratorio.	64
c).- Acciones de las prostaglandinas en el aparato urinario.	67
d).- Acciones de las prostaglandinas sobre otros sistemas de la economía.	73
e).- Acciones de las prostaglandinas a nivel del aparato digestivo.	76
f).- Prostaglandinas y ulcus gastroduodenal.	81
II .- PLANTEAMIENTO DEL TRABAJO EXPERIMENTAL. -----	95
III.- MATERIAL Y METODOS. -----	96
1.- MATERIAL.	96
A.- Animales.	96
B.- Instalaciones.	100
C.- Aparatos.	100
D.- Instrumental Quirúrgico.	101
E.- Material complementario.	103
F.- Fármacos	103
G.- Soluciones para infusión intravenosa.	104
2.- METODOS.	104
A.- Técnica anestésica.	104
B.- Técnica Quirúrgica.	106
C.- Técnicas de laboratorio.	108
D.- Técnica de monitorización hemodinámica.	109
E.- Técnica anatomopatológica.	110
F.- Valoración estadística de los resultados.	111

IV.-	RESULTADOS.	115
	-----	
1.-	SERIE A.	115
2.-	SERIE B.	118
	Grupo B1.	118
	Grupo B2.	144
3.-	SERIE C.	169
4.-	ANATOMIA PATOLOGICA.	212
V .-	DISCUSION.	221
	-----	
VI.-	CONCLUSIONES.	250
	-----	
VII.-	BIBLIOGRAFIA.	252
	-----	

I.- INTRODUCCION  
-----

## I .- INTRODUCCION.

---

### A.- OCLUSION ARTERIAL AGUDA DE LAS EXTREMIDADES.

---

La oclusión arterial aguda, provoca habitualmente un síndrome de isquemia arterial aguda, es decir, la disminución del flujo arterial hacia el territorio irrigado por el tronco arterial ocluido. Los tejidos correspondientes sufren una alteración de su metabolismo y función pudiendo llegar a la necrosis o gangrena de los mismos.

Las causas más frecuentes de la oclusión arterial aguda de las extremidades son:

- Las embolias.
- Las trombosis.
- Los traumatismos arteriales.

Estos últimos, (los traumatismos arteriales), son lesiones producidas en las arterias por generalmente agentes físicos que inciden sobre la pared de las mismas. Su etiología más común es:

1.- Traumatismos producidos de manera directa, es decir, cuando el agente traumático lesiona el vaso contactando directamente con el mismo. Así, tenemos:

a.- Heridas producidas por arma blanca, arma de fuego, desplazamiento de objetos cortantes, heridas producidas por asta de toro.

b.- Fracturas y luxaciones.

c.- Lesiones yatrogénicas, producidas en operaciones o manipulaciones arteriales.

2.- Traumatismos producidos de manera indirecta, es decir, cuando el agente traumático no contactan con la pared del vaso.

a.- Síndrome de Aplastamiento.

b.- Lesiones producidas por desaceleración.

c.- Elongaciones arteriales.

d.- Lesiones producidas por proyectiles de alta velocidad.

Los traumatismos arteriales, suelen asociarse frecuentemente a otro tipo de lesiones, como fracturas, traumatismos de los nervios, politraumatizados, etc, lo que se debe tener en cuenta a la hora de valorar sus repercusiones. La mayoría de estas lesiones se producían en las guerras; y en nuestros días gran número de lesiones arteriales son secundarias principalmente a los accidentes de tráfico. Asimismo, las lesiones yatrogénicas producidas en el curso de intervenciones quirúrgicas o en procedimientos diagnósticos cruentos como las arteriografías han contribuido a aumentar el número de estas lesiones.

Por su relación con los objetivos de esta tesis describiremos el Síndrome de Aplastamiento.

B.- SINDROME DE APLASTAMIENTO.  
-----

## 1.- GENERALIDADES

-----

Resulta prolijo e innecesario enumerar con detalle todas las causas que pueden originar el síndrome de aplastamiento ya que la lista sería probablemente incompleta. Sin embargo, parece importante mencionar las más frecuentes así como aquellas en las que el síndrome de aplastamiento puede presentarse como una complicación en la práctica médica.

1) Desastres naturales: En el terremoto de Skoplje el 5,5% de los supervivientes presentaron un síndrome de aplastamiento; en las estadísticas del seísmo de Agadir se recogen 118 casos, lo que representa un 7,6% de los supervivientes (95). En el terremoto de Friuli, el 8 de mayo de 1.976, se rescataron en las primeras 48 horas tras el seísmo a 471 politraumatizados de los cuales 53 presentaron un cuadro clínico de síndrome de aplastamiento lo que representa un porcentaje del 11,2% (48).

2) Accidentes de tráfico aéreo o terrestre (44).

3) Accidentes laborales: Agrícolas, industriales o de la minería(29,153).

4) Secundarios a sobredosis de drogas, producidas por compresión de las extremidades debida al peso del propio cuerpo (85,101,189,248,300).

De origen yatrogénico: El síndrome de aplastamiento puede aparecer como una complicación de la cirugía debido a la presión que sobre una determinada región anatómica del paciente se produce durante el acto quirúrgico en la mesa de operaciones (76,114,117,163,185,286); puede ocurrir en el incorrecto



tratamiento de reducción de algunas fracturas (195) y en el uso del PASG (pneumatic antishock garment application) en el tratamiento prehospitalario de las hipotensiones hipovolémicas traumáticas (55,113,156,208). GODBOUT (113), recomienda, - para prevenir la aparición del "crush syndrome", una presión máxima aplicable de 40mm Hg por un tiempo no superior a 180 minutos.

## 2.- FISIOPATOLOGIA.

-----

La fisiopatología del síndrome de aplastamiento presenta numerosas similitudes con otros cuadros patológicos que han sido señaladas por diversos autores.

Tanto MUBAREK(229) como KIKTA(166) ven en el "crush syndrome" el desarrollo final de un síndrome compartimental dejado a su libre evolución, y lo consideran como la manifestación sistémica de la necrosis muscular producida en el síndrome - compartimental.

En este mismo sentido SANTANGELO(297) diferencia dos tipos distintos de "crush syndrome"; en el primero el agente externo origina graves y extensas lesiones en un gran número de - células por medio de un mecanismo de aplastamiento; en el segundo, el agente externo produce una simple compresión que - es responsable de la isquemia posterior. El mismo autor hace notar la similitud con el síndrome de revascularización, que aunque no estrictamente comparables (en el síndrome de aplastamiento no existe una relación clara entre el área y el - tiempo de la compresión y además la circulación arterial no suele interrumpirse por completo), presentan un cuadro meta

bólico y clínico muy similar. LARCAN(179) propuso en 1.965 la denominación de síndrome de LEGRAIN y CORMIER para un cuadro caracterizado por oliguria, hipercaliemia, hiperazotemia y acidosis.

Otros autores han señalado la relación del síndrome compartimental con el síndrome de revascularización (116).

Inmediatamente tras producirse el traumatismo, además de las lesiones epiteliales, musculares y óseas ocasionadas por la violencia e intensidad del mismo, se va a instaurar en la zona afectada un estado de isquemia, y por lo tanto de hipoxia progresiva, como consecuencia de la presión que sobre ella ejerce el agente externo.

El aumento de presión colapsa los vasos venosos; la continuidad del flujo arterial asociada a la obstrucción del flujo venoso de retorno origina edema y posteriormente elevación de la presión.

ASHTON(11) midiendo presiones mediante pletismografía en sujetos con tono vasomotor y presión arterial normales demostró que la perfusión tisular cesa cuando se alcanzan presiones tisulares de 64mm Hg, en el antebrazo y de 35mm Hg. en la pantorrilla. Se han observado alteraciones de la sensibilidad, de la fuerza muscular y de la velocidad de conducción nerviosa mediante la aplicación de una férula cuando se alcanzan presiones tisulares de 50-80mm Hg.

Una presión tisular de 40-60mmHg puede originar cambios funcionales tanto en nervios como en músculos después de quince minutos(229) y puede causar necrosis isquémica en el inter

valo de las 4-8 horas siguientes(248). Es más, la presión tisular necesaria para producir alteraciones funcionales disminuye cuando el miembro se encuentra en elevación (204).

OWEN y sus colaboradores midieron en voluntarios humanos - aumentos de presión tisular de 26-75mm Hg. por compresión de la cabeza sobre el antebrazo y aumentos de 49-125mm Hg en el compartimento anterior de la pierna debidos a la presión - ejercida por la planta de los pies y el tronco al permanecer con las piernas en flexión sobre la punta del pie (248).

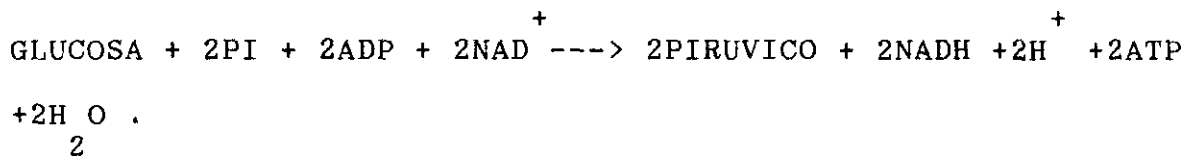
MASTEN(206) demostró la existencia de necrosis muscular en animales con una presión intracompartimental de 50mm Hg tras 4-8 horas.

En los experimentos realizados con isquemia total aguda, - en animales se han observado parestesias reversibles después de treinta minutos, mioglobinuria a las 4-8 horas y lesiones irreversibles de nervios y músculos despues de 12 horas (206)

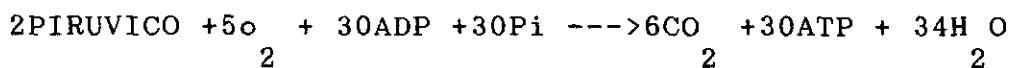
Todos los autores coinciden al señalar que el incremento - de la presión intracompartimental produce éstasis vascular, - edema intersticial y origina un círculo vicioso que es el - responsable de la anoxia tisular; sólo en una segunda fase, - bien por el edema, bien por el colapso circulatorio, se afectan los vasos arteriales (48).

La anoxia tisular altera la principal fuente para la obtención de energía celular: El ciclo de los ácidos tricarbóxílicos que en las células aerobias constituye la ruta común final de la oxidación de todas las moléculas combustibles.

Existe una fase previa glucolítica que, independiente del oxígeno, proporciona dos moluculas de ATP:



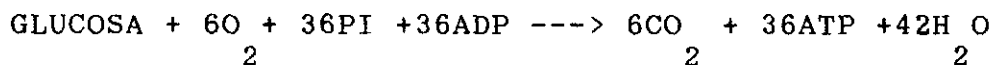
El ácido pirúvico se transforma en acetil-CoA y entra en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos:



La oxidación de los dos NADH extramitocondriales puede producir dos moléculas más de ATP por cada par de electrones:



En conjunto la oxidación aerobia de la glucosa produce:

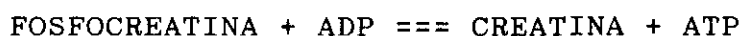


En ausencia de oxígeno sólo se realiza la fase glucolítica, transformándose el ácido pirúvico en ácido láctico.

Se piensa que en el control de la glucolisis es fundamental la acción de la fosfofructoquinasa (PFK). Su actividad está acelerada en estados de hipoxia de los tejidos, los mecanismos reguladores son complejos y se conocen varios reguladores alostéricos (102).

Es importante señalar que el ATP no actúa primordialmente como depositario de la energía química, sino que lo hace como transmisor o transportador de esta energía. La cantidad de ATP existente en la célula en un momento dado sólo es sufi -

ciente para un corto período de tiempo; sin embargo algunas células poseen fosfatos que actúan como almacenadores de energía destacando la fosfocreatina, descubierta por FISKE y SUBBAROW en 1.927, que se encuentra en el músculo a una concentración cinco veces superior a la de ATP. Su grupo fosfato es transferido al ADP por la acción de la creatinquinasa:



La energía obtenida no se consume únicamente en el trabajo mecánico, sino también en el funcionamiento de la ATP-asa Na<sup>+</sup> - K<sup>+</sup> dependiente. Por cada molécula de ATP hidrolizada son expulsados al espacio extracelular tres iones de sodio y entran en el interior de la célula dos de potasio. Este mecanismo funciona constantemente pues se ha demostrado en la práctica por estudios con isótopos radioactivos la capacidad del sodio de atravesar la membrana celular (aunque con limitaciones de velocidad) y tanto el gradiente de concentración (gran cantidad de sodio en el exterior) como el eléctrico (mayor número de cargas negativas intracelulares) tienden a favorecer su paso al interior celular.

La ATP-asa de Na<sup>+</sup>/ K<sup>+</sup> mantiene la normal distribución de cationes a ambos lados de la membrana y, consecuentemente, el volumen celular. El deterioro del metabolismo oxidativo conduce a un fracaso de la bomba: Aumenta el sodio intracelular, se pierde potasio, lo que induce la entrada de H<sub>2</sub>O y por tanto se produce un edema celular (127,307).

Asímismo, el potencial de membrana, dependiente de la ATP-asa se afecta.

ENGER y sus colaboradores, en 1977, observaron un pronunciado descenso del potencial de membrana tras tres horas de isquemia mediante la aplicación de un torniquete en perros.

Disminuciones del potencial de membrana en situaciones de isquemia son descritas por otros autores (36,64).

Se considera que una disminución del 20% en el potencial de membrana significa un incremento del 30%-40% de la concentración intracelular de sodio y una pérdida del 3% de potasio (180). La determinación del potencial de membrana es un indicador muy sensible de lesión celular (3,4,307).

Cuando el transporte de oxígeno desciende por debajo de su nivel crítico, se altera el sistema redox de los tejidos; la relación ácido láctico/ácido pirúvico y ácido 3 hidroxibutírico / ácido acetoacético aumenta. Los cambios en la concentración del ácido láctico en plasma pueden ser usados como indicadores de estas situaciones (7,354). Es importante recordar la influencia que sobre la distribución extra e intracelular del potasio ejerce la acidosis.

También pueden medirse las proporciones relativas de fosfo creatina y ATP presentes en las células, Newman ha demostrado que en la isquemia producida por la acción de un torniquete en la extremidad posterior de la rata se produce primero una disminución de la fosfocreatina y a continuación del ATP. La deplección total del ATP ocurre a los 210 minutos y se corresponde con una isquemia irreversible. Diversos autores han corroborado estos datos (14,253).

Como muchas funciones celulares dependen del oxígeno se va a producir un deterioro cada vez mayor (134).

En la siguiente tabla, tomada de BARIE y MULLINS (14), se puede ver la secuencia cronológica de las alteraciones que en las células musculares origina la isquemia:

DURACION DE LA ISQUEMIA	OBSERVACIONES
30 minutos	Descenso del potencial de membrana de las células musculares (146). Mediante estudios histológicos se observan pequeñas áreas que no son perfundidas tras la revascularización y algunas mitocondrias edematizadas (329).
90 minutos	Primeras evidencias histológicas de degeneración miofibrilar (298).
2 horas	Se observa un aumento en los niveles de ácido láctico (146). Mediante el uso del microscopio electrónico se observan mínimos cambios ultraestructurales (132). Ph=6,6.- Los niveles de fosfocreatina disminuyen, los de ATP se mantienen(233
150 minutos	). Mediante técnicas histológicas se ven pequeñas lesiones estructurales (145).
3 horas	Los niveles de fosfocreatina y de ATP son indetectables (233) Ph=6,2
> 3 horas	No hay contracción muscular tras estimulación nerviosa (302).
4 horas	Combinando técnicas histológicas -

con el microscopio óptico se observan miocitos anormales (302).

> 4 horas

Máximo nivel de edema post reperfu-  
sión (329).

> 5 horas

Mediante técnicas bioquímicas se observa que los niveles de fosfocreatina, ATP y glucógeno no se recuperan tras la revascularización (132)

7 horas

Se observan gran cantidad de alteraciones mediante el microscopio electrónico; del 75% al 90% de las células no se colorean con tinciones vitales (132).

La isquemia precoz, más o menos intensa, secundaria al traumatismo se agrava en el momento de la liberación del paciente de la compresión a la que estaba sometido. Hay un aumento del edema intersticial que se ha atribuido a un incremento de la permeabilidad de las membranas arteriolar, capilar y venular de la microcirculación dañadas por la hipoxia (14).

KORTHUIS y cols.(177) han demostrado en perros un aumento de la permeabilidad microvascular a las proteínas en la reperfu-  
sión de un músculo esquelético que había estado sometido a una isquemia de cuatro horas.

También se ha utilizado el análisis del líquido linfático para determinar la permeabilidad del endotelio microvascular a las proteínas. Los datos idóneos se obtienen cuando se recoge el líquido linfático que proviene de los linfáticos pre-



ganglionares que drenan la zona dañada. En los perros, los linfáticos que drenan predominantemente la piel y el tejido celular subcutáneo pueden ser identificados (231,267). Los linfáticos de los músculos esqueléticos se encuentran en el interior de los compartimentos musculares y son muchas veces inaccesibles además de estrechos y frágiles, siendo difícil su canulación (23,234).

Para poder utilizar estos datos en un estudio determinado, es importante que los linfáticos sean canulados de forma fija y estable.

Todos los datos obtenidos a partir del líquido linfático como su volumen y la composición proteica pueden ser extrapolados al líquido intersticial, que se forma como resultado de la permeabilidad de la microcirculación del segmento de tejido que drenan los vasos.

Pero obtener líquido linfático postisquémico es una tarea complicada y requiere algunas horas canular los vasos, con lo que se retrasa mucho el momento inicial en el que se empieza a obtener la muestra; esta desventaja hace que no sea un procedimiento muy sensible para analizar las alteraciones de la permeabilidad secundarias a isquemia que tienen lugar en el lecho capilar.

JENNISCHE (146), inyectando intramuscularmente albúmina marcada radioactivamente con azul de Evan tras la reperusión de una extremidad previamente isquémica comprobó un aumento en el paso de albúmina al espacio intersticial en relación con la otra extremidad utilizada como control.

Una de las limitaciones que existen en el uso de estas téc

nicas para determinar las alteraciones de la permeabilidad es la dificultad para distinguir entre un incremento de la permeabilidad y un incremento en el movimiento proteico transvascular como resultado del aumento de la presión hidrostática intravascular causada por la hiperemia reaccional (83).

Analíticamente esta primera fase en el síndrome de aplastamiento se caracteriza por hipercaliemia, hiponatremia, acidosis y aumento de LDH y CPK.

Anatomopatológicamente se pueden distinguir dos cuadros típicos:

1) Edema puro, que es una lesión reversible, caracterizada por una infiltración serohemática del espacio intersticial muscular y sobre todo, por un edema de la célula muscular. Pero el musculo conserva todavía un color y vascularización normales y presenta aún contractilidad.

En la zona del edema pueden diferenciarse tres regiones: Una central de isquemia, en la que se pueden observar focos de necrosis, otra que circunda a la anterior y que se establece por un aumento de la permeabilidad capilar dando lugar a una acumulación de líquido muy rico en proteínas, y una tercera, mas periférica en la que hay abundancia de agua y sodio (Na<sup>+</sup>)

2) Necrosis muscular, lesión ya irreversible, en la que el musculo de color blanquecino conserva vagamente su forma pero no se pueden reconocer en él fibras musculares, no hay contractilidad y presenta un aspecto de "carne de pescado".

Siguiendo a BYWATERS, la segunda fase en el desarrollo del síndrome de aplastamiento la constituye el estado de shock que aparece de forma constante, aunque en ocasiones retrasado

en el tiempo, después de ser liberado el paciente de la -  
compresión a la que estaba sometido.

Experimentalmente se ha comprobado la aparición de shock -  
después de retirar un torniquete previamente aplicado. Las -  
primeras investigaciones en este sentido fueron realizadas -  
por CANNON y BYLISS en 1.918; seguidos posteriormente por BLA  
LOCK y PHEMISTER en 1.927.

Hoy está demostrado que la hipovolemia es la causa princi-  
pal de la brusca variación hemodinámica que tiene lugar en el  
momento de la revascularización y se explica por la aparición  
de un verdadero tercer espacio alrededor de los elementos ce-  
lulares en vías de necrosis que repercute en el volumen circu-  
lante y está agravada por la vasodilatación hipóxica. Esto ex-  
plica la aparición al mismo tiempo de un valor hematocrito -  
elevado. Las hemorragias provocadas por el aplastamiento pue-  
den contribuir a la disminución del volumen circulante, pero-  
en estos casos el valor hematocrito es normal o disminuído.

Existen además una serie de alteraciones que contribuyen a  
agravar el shock: Las lesiones celulares provocan la libera-  
ción de potasio, hay una disminución de la natremia que puede  
alcanzar valores inferiores a 120mEq/L y la destrucción celu-  
lar origina la liberación de gran cantidad de productos celu-  
lares, catabolitos ácidos y pigmentos que junto al estado de  
anaerobiosis explican la acidez tisular.

STEWART (324) ha sugerido la aplicación de un torniquete en -  
la extremidad afectada antes de que el paciente sea liberado  
y que no se retire hasta la llegada al hospital.

La insuficiencia renal aguda representa la complicación más

grave y temible del síndrome de aplastamiento y son muchas - las teorías que tratan de explicar el mecanismo de la anuria.

BYWATERS y BEALL pensaban en 1.941 que el aplastamiento muscular era el factor etiológico común en todos los casos y llamaron la atención sobre los posibles efectos del potasio procedente de la necrosis muscular. Ellos no consideraron la hipotensión como un factor de gran importancia por la corta duración con que se presentaba en sus casos. Las investigaciones realizadas sugerían que la lesión era tubular y no glomerular.

GILMOUR, también en 1.941, señalaba las similitudes que tanto a nivel del músculo esquelético como del riñón había encontrado entre la mioglobinuria paralítica equina y el síndrome de aplastamiento. GILMOUR propuso que la mioglobina podría - ser un factor etiológico importante en la lesión renal.

Esta teoría fue rápidamente recogida por BYWATERS y DELORY que en una comunicación posterior señalaron la presencia de mioglobina en la orina de pacientes víctimas de lesiones por aplastamientos.

La posibilidad de que la hemoglobina libre fuese - responsable de lesiones renales al bloquear los túbulos renales en algunos cuadros como el que ocurría tras la transfusión de sangre de grupos incompatibles había sido sugerida ya por BAKER y DODDS en 1925. Sin embargo esta hipótesis fue revisada en estudios posteriores por YUILE en 1942 sin que se - encontrara evidencia de que la hemoglobina por si sola fuera causante de lesión renal.

La mioglobina, emparentada funcional y estructural-

mente con la hemoglobina, está constituida por un grupo hemo y una sola cadena peptídica, a diferencia de la hemoglobina que tiene cuatro grupos hemo y cuatro cadenas. Este factor tiene gran importancia, puesto que la posibilidad de filtración glomerular es mayor en el caso de la mioglobina ya que su peso molecular es cuatro veces inferior.

BYWATERS, en 1944, estudió el efecto que producía la inyección de mioglobina en conejos. Consiguió reproducir la insuficiencia renal aguda del síndrome de aplastamiento mediante la inyección de mioglobina de perro y la acidificación de la orina; sin embargo, el fallo renal no tuvo lugar tras la inyección solamente de mioglobina. Él pensó que en presencia de orina ácida la mioglobina precipitaba en la luz tubular y sobre el epitelio, bloqueándolos e impidiendo la reabsorción del filtrado glomerular. Esta teoría es también reseñada por ROWLAND (289).

Sin embargo, los estudios que sobre el efecto de la hemoglobina en el riñón del perro fueron realizados por CORCORAN y PAGE (1947), HARRISON (1947) y LITWIN (193) en 1960, no resultaron definitivos. Mientras que en algunos casos podía observarse una pequeña influencia en la producción de insuficiencia renal aguda, en otros casos no pudo evidenciarse este extremo. CHEDRU (68) midiendo la presión en los túbulos proximales ha señalado que la hemoglobina y la mioglobina no bloquean los túbulos renales.

Los trabajos experimentales sobre el síndrome de aplastamiento han estado limitados por la ausencia de un modelo satisfactorio y así los resultados publicados en la literatura

tura médica son muy controvertidos.

Lesiones por aplastamiento producidas en conejos y ratas, cuyos músculos contienen poca cantidad de mioglobina, no han producido el síndrome. Sin embargo, en numerosos estudios realizados sobre animales, cuyas extremidades fueron sometidas a un proceso de isquemia más que a una lesión de aplastamiento, sí se consiguió reproducir el síndrome.

Así THOMPSON y CAMPBELL (343) produjeron el síndrome al producir isquemia por clampaje femoral en la pierna, pero no describen las alteraciones subsiguientes que pudieran producirse en la función renal. CORCORAN Y PAGE aplicando torniquetes en las extremidades posteriores en perros observaron un descenso en el flujo sanguíneo renal, pero no hubo lesión renal. MORTAGUANI Y SIMEONE (228) fallaron en su intento de producir una insuficiencia renal mediante una oclusión arterial de varias horas de duración en extremidades posteriores de perros.

Por otra parte, en los estudios de MEHL(209) y PAUL (252), la oclusión temporal de la circulación sanguínea en las extremidades posteriores en perros, con una duración que oscila entre las ocho y diez horas produjo hipotensión, acidosis y muerte asociada a una lesión renal semejante a la observada en el síndrome de aplastamiento, pero sin producir lesiones musculares por aplastamiento.

POWERS(259) observó degeneración tubular en riñones de perros cuyas extremidades fueron sometidas a lesiones de aplastamiento mediante golpes de maza; pero no hubo fallo renal.

Algunos autores sugirieron, como una posibilidad patogénica probable, la existencia de una sustancia nefrotóxica que fuera liberada por el tejido lesionado.

EGGLESTON en 1944 señaló que la retirada brusca de un torniquete previamente aplicado en la extremidad posterior del gato, causaba una disminución en el aclaramiento de creatinina de alrededor del 50%, hecho éste que no se producía si el torniquete era retirado lentamente.

MAEGRAITH en 1945 fue el primero en considerar la necrosis tubular aguda como un síndrome que podía estar presente en múltiples cuadros, como en la azotemia prerenal, las transfusiones de sangre incompatibles, el síndrome de aplastamiento, el aborto séptico y hemorragias ocultas, secundarias a accidentes post traumáticos. Las lesiones renales observadas en éstas situaciones eran similares, y consistían en una lesión del epitelio tubular, junto a la presencia de glomérulos normales. En su opinión el factor etiológico común a todos estos cuadros era la anoxia renal, generalmente secundaria a un fallo circulatorio. Esta hipótesis había sido avanzada por TRUETA en 1945, que mencionó la posible importancia de la vasoconstricción renal. Sin embargo, ninguno consiguió reproducir un fracaso renal.

POWERS(259) había observado una vasoconstricción renal selectiva después del aplastamiento de la extremidad posterior por golpes de maza en perros. Powers en su estudio intentó demostrar que la anoxia de los túbulos renales secundaria a la disminución del flujo sanguíneo como resultado de la vasoconstricción era independiente de la presión sanguínea

sistémica. Produjo un aplastamiento muscular en las extremidades posteriores en 36 perros y al mismo tiempo midió el flujo sanguíneo renal insertando en la vena renal una cánula en forma de T. Observó que la disminución del flujo sanguíneo renal era mayor que la que podía explicarse mediante el único mecanismo de la hipotensión. Es importante señalar que cinco de los 36 animales en los que se realizó el experimento presentaron degeneración tubular cuando fueron sacrificados dos días después.

Habiendo establecido que las alteraciones fisiológicas y patológicas que ocurrían en la degeneración tubular renal se producían como resultado de un traumatismo muscular en perros normotensos y sin anestesiar, se realizó un segundo experimento con otro grupo de animales en las mismas condiciones con la única excepción de la denervación renal completa en el segundo grupo. Este experimento demostró que la disminución del flujo sanguíneo estaba mediada por el sistema nervioso autónomo.

Posteriores investigaciones sugirieron una posible técnica para prevenir la degeneración tubular. A un tercer grupo de animales se les administró, inmediatamente antes de producirles el trauma, bloqueantes ganglionares y se observó aunque el flujo sanguíneo disminuía, éste descenso era proporcional al que podía explicarse por la acción únicamente de la hipotensión y que el efecto del traumatismo sobre la resistencia vascular renal había desaparecido. El estudio histológico realizado 48 horas después no descubrió signos de degeneración tubular en siete de los ocho animales examinados.



Más recientemente, estudios sobre los cambios hemodinámicos que ocurren, tanto experimentalmente como en pacientes durante el fallo renal agudo, han puesto de relieve una disminución en la perfusión sanguínea, no solo cortical sino de todo el parénquima renal. Estos estudios usando radioisótopo han demostrado una rápida disminución del flujo sanguíneo cortical en el momento del fallo renal tanto en ratas (68) como en perros (99).

HOLLEMBERG(136) ha obtenido resultados similares en la clínica humana mediante el empleo de angiografía renal, observado que la disminución de la perfusión sanguínea cortical se asocia frecuentemente a estenosis de los vasos "arcuatus". Este autor propone que la lesión básica en la insuficiencia renal aguda es una disminución de la perfusión cortical y que este es el mecanismo patogénico final y común de los diferentes factores etiológicos que pueden causar un fallo renal agudo.

Otros autores han invocado alteraciones de la coagulación como OTTAVIANI(247) que afirmó haber constatado experimentalmente que las lesiones por aplastamiento se acompañan de un aumento de la actividad trombolítica, de probable origen muscular, que asociada al enlentecimiento de la circulación intrarrenal favorece la precipitación de fibrina y proteínas en los túbulos con la consiguiente oclusión.

En cualquier caso el flujo sanguíneo intrarrenal durante el síndrome de aplastamiento en humanos apenas se ha comenzado a investigar; actualmente la importancia que tienen los diferentes agentes etiológicos (mioglobina liberada por -

el músculo, hipotensión, isquemia renal selectiva o una sustancia nefrotóxica aún no identificada) en la producción de la insuficiencia renal aguda que acompaña al síndrome de aplastamiento no ha podido ser establecida. Sin embargo, aún no existe un modelo experimental válido del síndrome de aplastamiento (44).

Anatomopatológicamente los riñones aparecen aumentados de volumen, pudiendo alcanzar un peso de 250 gramos, la cápsula aparece tensa y no adherida herniándose con facilidad cuando se secciona el riñon a través de ella o bien a lo largo de soluciones de continuidad que pueda presentar.

La corteza renal aparece muy pálida en contraste con la médula que está congestiva e hiperémica y, por lo tanto con coloración rojiza.

Las lesiones histológicas no suelen ser muy marcadas y los glomérulos muestran una integridad vascular casi total (95).

Es rara la evidencia de necrosis cortical. Los riñones pueden presentar una autolisis moderada, que afecta principalmente a los túbulos contorneados proximales con signos de degeneración y necrosis epitelial parcial. En los túbulos contorneados distales se observan también lesiones degenerativas, descamación epitelial así como hematíes, material granular y cristalino, pigmento hémico libre y cilindros de color marrón-rojizo en el interior de la luz tubular (44).

En ocasiones se produce la ruptura de la membrana basal y se pueden encontrar focos de regeneración epitelial con actividad mitótica.

Son muy frecuentes las lesiones del tejido intersticial y es comun la presencia de edema así como de cristales - rodeados de células gigantes e infiltración linfocitaria.

Sin embargo, tras la curación clínica se produce la restitución "ad integrum" de las lesiones existentes en la mayoría de los casos.

### 3.- SINDROME DE APLASTAMIENTO .- CLINICA

-----

Aunque inicialmente todos los pacientes presentan - el mismo cuadro, la evolución clínica va a variar mucho unos - de otros y este hecho, junto con la inexistencia de una rela - ción entre la extensión y el tiempo de compresión por un la - do y los signos clínicos por otro, llevó a SANTANGELO (297) a considerar dentro del síndrome de aplastamiento dos formas - clínicas diferentes. En la primera variante el aplastamiento origina una rápida destrucción muscular y en el momento de - rescatar al paciente pasan a la circulación general gran can - tidad de productos celulares, tanto lisosómicos como mitocon - driales; en este caso la extensión de la zona afectada y el - tiempo de compresión no tienen tanta importancia. Esto expli - caría las súbitas muertes que pueden ocurrir después del res - cate, incluso aún cuando el tiempo de atrapamiento hubiera si - do corto. Cursos clínicos igualmente tempestuosos y fatales - pueden ocurrir con una zona de aplastamiento pequeña si no se extirpan los tejidos lesionados inmediatamente, tal como seña - la MEHL (209).

En la segunda forma clínica el agente externo origi

na solamente compresión; la extensión y el tiempo de isquemia juegan entonces un papel fundamental.

Cuando el paciente es rescatado, lo primero que llama la atención son las lesiones locales que presenta. Generalmente son las extremidades inferiores las más afectadas. Cuando el abdomen o el tórax resultan dañados, la muerte suele acontecer de inmediato como consecuencia de un fallo cardio respiratorio.

Las lesiones originadas en las extremidades son generalmente cerradas y rara vez aparecen soluciones de continuidad en la piel; una contusión es completamente distinta en cuanto al pronóstico, de una herida abierta: Es esta última en la que la aparición posterior de infección resulta muchas veces inevitable.

La zona de aplastamiento suele aparecer bien delimitada por una línea marcada sobre la piel que señala la parte sometida a presión y la separa de aquélla que ha permanecido libre de ella. En esta zona la piel muestra lesiones traumáticas de mayor o menor grado unidas a un eritema cianótico y zonas de vesiculación, los músculos están desvitalizados y presentando un color blanquecino. Prácticamente todos los autores describen alteraciones de la sensibilidad, incluso anestesia, dolor tanto espontáneo como a la movilización pasiva, debilidad, pérdida de la capacidad contráctil y un edema de extremidad que siempre está presente (10,206,286).

Las lesiones vasculares no son frecuentes, los desgarros de las paredes de los grandes vasos son raros:

La pared arterial presenta una gran resistencia al aplastamiento, pero no obstante, pueden existir trombos arteriales. Sin embargo a pesar del edema y de la lesión tisular, es habitual que se conserven los pulsos periféricos (44,166), aunque en este sentido, hay comunicaciones contradictorias (363). Esta aparente disparidad en las observaciones clínicas quizás se deba a los diferentes tiempos en que se realizan: Inmediatamente tras liberar al paciente de la compresión, pueden palparse pulsos periféricos dando una falsa sensación de seguridad, pero cuando éstos mismos pulsos son explorados en el hospital el tiempo transcurrido ha dado lugar a la formación de un intenso edema y posiblemente, a un síndrome compartimental en los grupos musculares afectados, dado que la aponeurosis muscular es difícilmente distensible. Hay una fase de latencia posterior a la descompresión de la zona afectada con una duración que oscila entre dos y cuatro horas y que es prácticamente asintomática.

A continuación se produce una fase de shock en la que se altera de forma más o menos severa el estado general del paciente. Hay indolencia, alteración del estado de conciencia, piel sudorosa y fría, ojos hundidos e impotencia funcional marcada. Como consecuencia del shock hay taquicardia e hipotensión arterial.

Inicialmente se encuentra mioglobinuria en la práctica totalidad de los casos (254,287), que puede manifestarse la primera hora tras el rescate del paciente, pero lo más común es que aparezca dentro de las primeras 48 horas. El as -

pecto de la orina es de una típica coluria y un característico sedimento que recuerda a los posos del café con una orina-sobrenadante clara. En esta fase es absolutamente imposible predecir la evolución de la nefropatía por aplastamiento.

El diagnóstico de mioglobinuria en estos casos resulta realmente sencillo y no debería originar problemas. Así el diagnóstico diferencial con otros pigmentos como la hemoglobina y la porfirina no ofrece ninguna complicación.

#### HEMOGLOBINURIA    MIOGLOBINURIA    PORFINURIA

Color de la orina	Rojo-Marrón	Marrón	Rojo-Marrón
Porfobilinógeno	(-)	(-)	(+)
Color del suero	Rosa	Claro	Claro
Dolor muscular	(-)	(++)	(-)
Neuropatía periférica	(-)	(-)	(+)
Aumento de enzimas séricos (+/-)		(+)	(-)

Existen una gran cantidad de métodos de laboratorio para la identificación de la mioglobina, siendo el mas seguro de ellos la espectrofotometría; además, pueden ser utilizados : Electroforesis, ultrafiltración, ultracentrifugación, precipitación con sulfato amonio, inmunoprecipitación, inmuno electroforesis... (202,289).

BERMAN piensa que es suficiente un vistazo al plasma si se utiliza la siguiente regla para sospechar la mioglobinuria: "Plasma rojo más orina roja igual a mioglobinuria" (33).

BUSETTI (48) distingue dos posibilidades en la clínica de la insuficiencia renal:

1) La mioglobulinuria simple que representa la forma de nefropatía más benigna, se acompaña de una oliguria de escasa intensidad y duración y se sigue de una diuresis abundante. Aparecen alteraciones hidroelectrolíticas como hiponatremia e hipercaliemia de carácter discreto y transitorio. Se corresponde con la insuficiencia renal aguda e "intermedia" de otros autores; el flujo sanguíneo renal disminuye al igual que la filtración glomerular, pero en el túbulo hay una manifiesta reabsorción de sal y agua originando oliguria con bajo contenido en sodio ( concentraciones inferiores a 30 mEq/L ) - y, en la forma "intermedia" concentraciones bajas de urea.

2) La nefropatía mioglobinúrica, que se distingue de las otras formas de insuficiencia renal por su extrema gravedad. El cuadro que presenta es característico: Anuria de instauración precoz y constante, aparecen alteraciones hídricas (hiperhidratación, sobre todo del compartimento intracelular) y del equilibrio electrolítico en un grado muy acentuado. La hiponatremia puede producir edema y congestión pulmonar. En los túbulos hay una disminución de la reabsorción de sal y agua, la diuresis de estos pacientes puede ser inferior a 250 ml/día, apareciendo concentraciones de sodio de hasta 50 mEq/L y las concentraciones de urea suelen encontrarse habitualmente por debajo de los 10g./L.

La hipercaliemia representa una de las alteraciones más importantes y puede llegar a alcanzar valores superiores-

a 8 mEq/L. En general es asintomática hasta que el potasio sérico alcanza cifras de 6-6,5 mEq/L, por encima de este nivel ya cursa con alteraciones en el electrocardiograma: Bradicardia, desviación del eje hacia la izquierda, ondas T acuminadas, el complejo QRS y el intervalo PR se alargan y disminuye la amplitud de las ondas p. Por último se puede producir unaparda cardiaca por fibrilación ventricular. Además la hipocalcemia puede originar cuadriparesia flácida.

Las concentraciones de creatinina en suero pueden presentar incrementos diarios de 5 mg./100ml o superiores debido a la liberación de creatina muscular por hidrólisis no enzimática.

La hiperfosfatemia, es un hallazgo muy frecuente y se debe a la disminución de la eliminación renal de fosforo unida a una liberación continua del fosforo tisular, a hipocalcemia y leve hipermagnesemia.

Puede aparecer hiperuricemia (169) sobre todo en pacientes con catabolismo secundario a daño extenso de los tejidos.

La acidosis plasmática de origen metabólico es constante: Disminuye el bicarbonato y se produce un vacío de aniones.

Se han descrito alteraciones respiratorias, como Síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA) del que se ha responsabilizado a diferentes toxas vehiculadas por la sangre y que provienen de los tejidos dañados (mioglobina, enzimas proteolíticas, catecolaminas, bradiquinina, histamina, ácido láctico...). El cuadro es característico con disnea, taquipnea, cianosis en las mucosas y en el lecho subungueal.

En el examen radiológico, que en un primer momento es negati-



vo, se observa un infiltrado característico en forma de "vidrio esmerilado". Se ha postulado que los fallos respiratorios precoces podrían atribuirse a una oclusión vascular por microtrombos. No hay información al respecto con referencia al síndrome de aplastamiento, pero los casos de brusco deterioro respiratorio descritos por BROWN (44) pueden superponerse con los señalado por BLAISDELL (35) y STALLONE (322).

Las infecciones complican entre el 30% y el 70% de todos los casos de insuficiencia renal y son la causa principal de morbilidad y mortalidad (8,251). En un estudio sobre las muertes ocurridas durante la guerra del Vietnam (194), la insuficiencia renal aguda representó el 63% del total de los casos tratados, y un 62% de estas muertes se produjeron por procesos infecciosos asociados. Es frecuente la septicemia por microorganismos grampositivos y gramnegativos. La susceptibilidad a las infecciones viene determinada por una disminución de los mecanismos de defensa (208) y los focos de infección incluyen el aparato respiratorio, las vías urinarias y las heridas (340). En el síndrome de aplastamiento los procesos infecciosos tienen lugar muchas veces como resultado de una fasciotomía.

Pueden aparecer complicaciones cardiocirculatorias (5): Insuficiencia cardiaca, congestión circulatoria casi siempre secundaria a un exceso en la administración de líquidos, hipertensión leve que puede presentarse en la segunda semana de la oliguria y arritmias supraventriculares hasta en un 30%. La pericarditis no es frecuente.

Son comunes las alteraciones neurológicas en pacientes no dializados y pueden observarse diversas alteraciones como letargo, somnolencia, confusión, desorientación, asterixis, agitación, contractura muscular mioclónica y convulsiones generalizadas que pueden desembocar en un estado de coma más o menos profundo que se instaura a causa del edema cerebral debido - muchas veces a la administración de líquidos necesaria en la prevención y tratamiento de la insuficiencia renal. Tratándose de politraumatizados, esta situación puede hacer sospechar un proceso expansivo endocraneal post-traumático y el diagnóstico diferencial se basa en la ausencia de signos clínicos de focalidad y se confirma por tomografía axial computarizada. - Por lo general, también hay alteraciones en los exámenes hematológicos, en los que suele aparecer una anemia normocrómica. BROWN (44), observó anemias por deficiencia de ácido fólico - al igual que ocurre en pacientes con traumatismos severos. La anemia suele ser secundaria a un deterioro de la eritropoyesis aunque hay otros factores que pueden influir, tales como la hemodilución, la pérdida de sangre o la alteración de la eritropoyesis debida a infecciones o a la administración de ciertos medicamentos. Con frecuencia el valor hematocrito oscila entre el 20% y el 30% . Suele existir leucocitosis, tanto por las condiciones de stress como por el daño tisular, pero si persiste tras la primera semana hay que sospechar la posibilidad de una infección.

Se pueden encontrar también alteraciones mal definidas de la coagulación; con grados leves de trombocitopenia que en oca

siones se deben a defectos de producción en la médula ósea. -  
Puede aparecer un cuadro de coagulación intravascular disemi-  
nada en pacientes con un sangrado inexplicable que no puede -  
ser atribuido a defectos preexistentes de la coagulación ni a  
insuficiencia hepática o lesiones vasculares. La hemorragia -  
profusa puede afectar al aparato respiratorio, digestivo o re-  
nal. Hay un activador de la fibrina que proveniente de los te-  
jidos dañados interfiere en el ciclo de la tromboplastina, -  
en la formación de trombina y consecuentemente, ocasiona coagu-  
lación diseminada. No hay una disminución de los factores de-  
coagulación como se demuestra por la fibrinopenia, el alarga-  
miento del tiempo de coagulación y la activación de la fibri-  
nolisis (presencia de altas concentraciones hemáticas de pro-  
ductos de la degradación de la fibrina). La coagulación intra-  
vascular diseminada es favorecida o agravada por otros facto-  
res como el enlentecimiento de la corriente sanguínea debido  
al shock, el daño endotelial causado directamente por la aci-  
dosis, el trauma, la toxemia bacteriana cuando existe infec-  
ción o el tratamiento con cortisona (48).

Son comunes las complicaciones gastrointestinales: Náuseas, -  
vómitos, íleo y molestias abdominales difusas. En un 10% a un  
30% de los casos, la combinación del stress y las alteracio-  
nes de la hemostasia pueden causar hemorragias. Se han descri-  
to úlceras de stress asociadas a síndromes de aplastamiento -  
(98) y su aparición es una seria complicación que cursa con -  
una mortalidad superior al 90% (98).

En las pruebas analíticas destacan:

-Aumento de la concentración sérica de urea se produce de forma progresiva (0,2 - 0,5 g./día) y aumenta mucho en la fase inicial y de anuria aunque dependen del grado de catabolismo.

-Hiperhidratación: tanto por el aporte exógeno de líquidos como por el agua endógena secundaria al catabolismo y que puede causar insuficiencia cardiaca congestiva.

-Alteraciones electrolíticas, la concentración sérica de sodio disminuye ligeramente (130 140 mEq/L). La concentración sérica de potasio aumenta. Dicha hiperkaliemia es secundaria a:

- la liberación del potasio por el catabolismo celular
- la liberación del potasio de los tejidos desvitalizados
- la acidosis existente.

-La hipercalcemia ocurre normalmente durante la fase poliúrica de recuperación. Esto se debe probablemente a que los fosfatos intracelulares procedentes del músculo necrótico se depositan en forma de sales de calcio en los tejidos durante la fase aguda. Durante la fase poliúrica las sales se movilizan originando esta hipercalcemia transitoria (120).

-Acidosis metabólica: el riñón no excreta el exceso de hidrogeniones, existiendo un ph notablemente bajo durante el período de oliguria.

-Enzimas: la actividad de la creatinquinasa sérica alcanza valores muy superiores a lo normal (286), que cuando son cinco veces superiores a su valor normal es diagnóstico de la existencia de daño muscular, aún en ausencia de traumatismo visible (107).

-Indices: CHAMPION (65) estima que el fracaso renal puede ser

precozmente detectado con el uso de un índice renal que se calcula teniendo en cuenta el volumen diario de diuresis y las concentraciones séricas de creatinina y nitrógeno ureico. SANTANGELO (297) por su parte, considera el cociente entre la creatina y la creatinina como un indicador importante de necrosis muscular; en su experiencia este parámetro parece tener un gran valor y permitiría diferenciar las dos formas clínicas de síndrome de aplastamiento que él distingue. Un cociente mayor de 1,10 indicaría un grado de necrosis muscular que haría necesaria la amputación de la extremidad para evitar cursos clínicos fatales.

En general la fase de oligoanuria tiene una duración que oscila entre los 10 y 20 días y se sigue de una fase de recuperación que alcanza un promedio de 15-25 días. Normalmente, en los primeros días el volumen de orina puede llegar a duplicarse cada día y llegar a representar un volumen superior a dos litros diarios; en esta fase la densidad urinaria disminuye y existe una importante pérdida de iones y bicarbonato lo que origina una deshidratación aguda. Durante esta fase pueden persistir o bien aparecer por primera vez las principales complicaciones. La función renal continua mejorando hasta un año después de la insuficiencia aguda, aunque la mejoría mas marcada ocurre durante las dos primeras semanas.

Sin embargo, la gran mayoría alcanzan una función renal normal desde el punto de vista clínico y no existen pruebas que comprueben la existencia de una disfunción renal posterior o de complicaciones como la hipertensión.

#### 4.- SINDROME DE APLASTAMIENTO - TRATAMIENTO

-----

El tratamiento del síndrome de aplastamiento requiere una serie de medidas específicamente dirigidas a las dos primeras fases del síndrome y un tratamiento especialmente encaminado hacia la insuficiencia renal aguda, es similar al de cualquier insuficiencia renal afín, amén de un tratamiento dirigido hacia la más grave complicación del síndrome de aplastamiento: la infección.

En primer lugar, hay que proceder a la lenta descompresión de la zona aplastada para evitar una exudación plasmática masiva así como la brusca entrada de productos tóxicos en la circulación general. PATEY y ROBERTSON en 1941, DUNCAN y BLALOCK en 1942 (que proponían la utilización de una prenda de plástico-hinchable: El PASG), EGGLETON en 1944 y más modernamente STEWARD (324) en 1979, señalaron la posible utilidad de la aplicación de un torniquete en la raíz del miembro afectado y, aunque KIKTA (166) y WEEKS (363) consideran que se trata de maniobras sin interés alguno y carentes de utilidad son reiteradamente mencionadas por la mayoría de los autores, algunos de los cuales sugieren la aplicación de vendajes compresivos, que se irían aflojando lentamente con la aplicación de bolsas de hielo al objeto de crear una hipotermia local, pero este enfriamiento suele ser ineficaz si ya se ha producido una hiperemia. Sin embargo, la aplicación de vendajes compresivos permanentes e incluso de escayolas en la extremidad afectada-

para evitar la acumulación de líquidos y, en teoría proteger a los riñones de un shock oligohémico (BAKER y DODDS en 1925) es unánimemente rechazada.

También existe unanimidad a la hora de señalar la importancia de extirpar todos los restos necróticos de los tejidos ya que minimiza los efectos sistémicos de la necrosis tisular, reduce el riesgo de sepsis y evita que puedan formarse focos de calcificación distrófica que puedan originar contracturas y retracciones (229).

Otro aspecto discutido es la realización de fasciotomías como parte del tratamiento local en el síndrome de aplastamiento. REIS (264) considera que la fisiopatología de un síndrome compartimental que puede presentarse dentro de un síndrome de aplastamiento, es igual que la de un síndrome compartimental de cualquier etiología y consecuente con esta idea realizó amplias fasciotomías en una serie de pacientes tratados en 1979. KIKTA (166) considera que una hipertensión compartimental significativa debe ser tratada mediante fasciotomía lo antes posible después de establecido el diagnóstico; al respecto, en un estudio de SHERIDAN (306) sobre síndromes compartimentales de extremidades, se señala que el 68% de los casos en los que se realizó una fasciotomía dentro de las primeras doce horas no se manifestaron déficits residuales.

Sin embargo, la fasciotomía no tiene gran influencia en la supervivencia muscular y transforma una herida cerrada en abierta; todo esto hizo que REIS(264) reconsiderara su postura y en 1986 consideraba que la única justificación racional para rea

lizar una fasciotomía en un paciente con una lesión por aplastamiento en una extremidad era la ausencia de pulsos periféricos durante varias horas debido a una elevada presión intracompartimental. Exceptuando esta situación, la fasciotomía estaría absolutamente contraindicada por la conversión de una herida cerrada en abierta con el peligro que ello entraña.

La fasciotomía, como ha ocurrido con frecuencia en síndromes compartimentales de otra etiología, no cura la lesión muscular. No deben realizarse soluciones de continuidad en la piel traumatizada de las extremidades afectadas por una lesión de aplastamiento ya que ésta constituye una buena barrera ante la contaminación e infección. Además la piel tiene una extraordinaria resistencia a la presión.

La fasciotomía estaría indicada en el tratamiento del síndrome de aplastamiento sólo cuando la presión intracompartimental es tan elevada que oblitera el flujo sanguíneo hacia la parte más distal de la extremidad.

Una cámara de oxígeno hiperbárico fue otro de los procedimientos terapéuticos utilizados por REIS (264), pero los resultados no fueron alentadores y aunque este procedimiento puede ser invocado teóricamente, REIS no lo recomienda porque no cree que el oxígeno hiperbárico pueda revitalizar el tejido muscular dañado.

En cuanto al estado general del paciente debe instaurarse un tratamiento profiláctico del shock mediante la administración de un volumen suficiente de fluidos, tanto plasma como otros fluidos sustitutivos. Para prevenir y en todo caso, disminuir



la precipitación de mioglobina en los túbulos renales es importante que la infusión intravenosa inicial sea de composición alcalina.

Siempre es preferible la administración de líquidos por vía oral, aunque esto no siempre es posible y en caso de que sea necesario administrar líquidos por vía intravenosa es preferible utilizar soluciones isotónicas de citrato o lactato sódico 1/6 molar asociados a plasma. Esto significa probablemente 30 ó 40 gramos diarios de material alcalino, como bicarbonato por vía oral o una cantidad inferior si se utiliza la vía intravenosa. Si induce tetania debe administrarse gluconato cálcico por vía intramuscular.

No deben usarse las sales de potasio y tampoco suele administrarse sangre completa porque el paciente frecuentemente sufre hemoconcentración secundaria a pérdida de constituyentes plasmáticos no celulares que han formado un tercer espacio.

Es importante mantener al paciente en situación de reposo, realizar un tratamiento adecuado del dolor y puede administrarse oxígeno así como también corticoides que estabilizan los lisosomas, la membrana mitocondrial y disminuyen el volumen de agua extravascular en el pulmón (88).

Es imprescindible colocar una sonda vesical para el control de la diuresis así como también vigilar la presión venosa central, o bien medir la presión de enclavamiento pulmonar con objeto de evitar sobrecargas hídricas.

También puede emplearse en algunos casos (como ocurre en el shock hipovolémico) la digoxina, sobre todo en los pacientes

de edad avanzada y siempre teniendo presente que la insuficiencia renal va a disminuir su eliminación.

El correcto tratamiento de la insuficiencia renal aguda es el factor más importante en el pronóstico de un paciente que sufre un síndrome de aplastamiento; se han postulado gran cantidad de tratamientos diferentes como consecuencia de los estudios experimentales realizados.

MEHL(209) sugirió el uso de trihidroximetil aminometano(THAM) Se observó que en perros anestesiados a los que se les había producido una lesión de aplastamiento en su extremidad posterior si se les perfundía intravenosamente con esta sustancia presentaban una tasa del 90% de supervivencia frente al 100% de mortalidad que se observaba en el grupo de animales a los que no se les había aplicado este tratamiento. Asimismo, se apreció un aumento moderado de la diuresis con un Ph urinario en valores que oscilaban alrededor de 7,4. Las biopsias renales seriadas que se realizaron desde la primera hora hasta el séptimo día después de la lesión por aplastamiento no revelaron ninguna evidencia de fallo renal en aquellos perros a los que se le había administrado la solución trihidroximetil aminometano en contraste con las clásicas alteraciones que se vieron en el 100% de los perros no tratados. También WINNINGER (369) utilizando perros sanos, mestizos, sin anestesiar y tras provocarles una lesión por aplastamiento mediante golpes de maza, vio que la perfusión de 250 mg. por kilo de peso de una solución de manitol seguida de un goteo intravenoso continuo también de manitol, era efectiva en la prevención

del fallo renal. En un grupo similar de perros, observó la aparición de una insuficiencia renal aguda junto con degeneración de los túbulos distales en aquellos animales a los que había provocado el mismo tipo de traumatismo pero en los que no se había realizado tratamiento profiláctico con manitol. También observó un pequeño incremento en el flujo sanguíneo renal que duraba entre cinco y veinte minutos en aquellos animales a los que se les había administrado manitol. El verdadero y exacto mecanismo que produce este incremento en el flujo no es bien conocido, pero parece deberse a los cambios en el volumen como resultado de la hiperosmolaridad del manitol.

En 1958, THOMPSON y CAMPBELL (343) realizaron una serie de experimentos en los que usaron dextrano para perfundir las extremidades de animales a los que habían ocasionado un síndrome de aplastamiento. En este experimento utilizaron dos grupos diferentes de perros. En el primer grupo, el grupo control, se canularon la arteria y vena femorales y los perros fueron sometidos a un traumatismo estándar. En el grupo experimental se procedió de la misma manera y, cuatro horas después del traumatismo y antes del restablecimiento de la circulación, perfundieron cada una de las extremidades con 75 centímetros cúbicos de dextrano por kilo de peso con una presión de perfusión de 100-120 mm Hg. Inmediatamente después fue restablecida la circulación. Los resultados de este experimento demostraron en los animales cuyas extremidades habían sido perfundidas con dextrano, un marcado descenso de la mioglobinuria, hemoglobinuria, mioglobinemia y hemoglobinemia en comparación

con el grupo control de animales.

KIKTA(166) también se hace eco de la realización experimental de perfusiones aisladas para las extremidades que eliminan la mioglobina, pero no se conoce su utilización en la clínica.

Es razonable suponer que la reducción de la cantidad de mioglobina y hemoglobina excretada por los riñones conlleva un descenso en las tasas de morbilidad y mortalidad asociadas al síndrome de aplastamiento.

Ya fue establecido por CORCORAN y PAGE y por BYWATERS que la orina ácida es un fenómeno importante que ocurre en el síndrome de aplastamiento y que facilita la precipitación de los pigmentos de mioglobina y hemoglobina en los túbulos renales. Así, un tratamiento directamente dirigido a la alcalinización de la orina podría ser de gran utilidad.

Además puede que la hipercaliemia no se desarrolle tan rápidamente si el miembro puede ser perfundido antes de ser rescatado del aplastamiento.

Desde el punto de vista práctico, existen varias aplicaciones clínicas como resultado de estos experimentos. Es posible que los pacientes que sufran un síndrome de aplastamiento puedan beneficiarse de la perfusión en el área isquémica de la extremidad afectada antes de que los productos que se liberan por la necrosis tisular entren en la circulación general.

Este proceso podría verse favorecido por la aplicación de un torniquete en la raíz de la extremidad antes de liberar al paciente y comenzar la perfusión antes de retirarlo (363).

Normalmente, se estimula la diuresis mediante el empleo de manitol o furosemida; en general se prefiere utilizar este segundo fármaco, porque el manitol puede originar una hiperhidratación extracelular (48).

Un paciente bien controlado presenta una pérdida de peso diaria de 0,2-0,3 kilos; una pérdida mayor sugiere hipercatabolismo o depleción de volumen, mientras que una pérdida menor indica un exceso en la administración de líquidos. La concentración de sodio proporciona también un buen parámetro para controlar la administración de fluidos (7).

La reducción del catabolismo nitrogenado se intenta conseguir mediante regímenes restrictivos de aporte proteico. Se pueden administrar dietas hipercalóricas de hasta 4000 calorías diarias, con abundantes hidratos de carbono (algunos autores piensan que la dieta debe incluir al menos 100 g. de hidratos de carbono diarios) y grasas. Otros estudios sugieren la administración intravenosa central de aminoácidos y glucosa hipertónica que disminuye la morbilidad y mortalidad en la insuficiencia renal aguda de otras etiologías. Pueden usarse dietas proteicas de hasta 1g. por kilo de peso y día si al mismo tiempo se utilizan métodos de depuración extrarrenal. También se ha ensayado el uso de esteroides de síntesis no virilizantes que pueden hacer positivo el balance nitrogenado y permiten aumentar la dosis proteica sin el peligro de la elevación de la azotemia. Puede utilizarse decanoato de nandronona en dosis de 50-100mg. cada 3-4 semanas por vía intramuscular, aunque este tipo de tratamiento ya no se suele usar en

la actualidad (95). La administración del aporte calórico debe hacerse preferentemente por vía oral; en otras ocasiones puede realizarse mediante una sonda gástrica o incluso por vía parenteral.

Medidas adicionales para disminuir el catabolismo son: La eliminación precoz del tejido necrosado, el control de la fiebre y un correcto tratamiento con antimicrobianos específicos. La hiperfosfatemia puede regularse con hidróxido de aluminio, 30-60 ml. 4-6 veces al día por vía oral.

Por razones que se desconocen, en la insuficiencia renal aguda, la hiperuricemia rara vez origina complicaciones.

La hiperkaliemia es una amenaza constante. La tasa normal de catabolismo en un paciente con anuria y sin traumatismo produce un incremento de los niveles de potasio sérico no inferior a 0,5mEq/L diarios en caso de un extenso aplastamiento muscular. Los efectos tóxicos de este proceso se acentúan si hay un descenso simultáneo de los valores de sodio. Los patrones electrocardiográficos asociados a elevados niveles de potasio (8-10 mEq/L) en perros, pueden ser prevenidos si simultáneamente se elevan los niveles de sodio hasta tasas verdaderamente anormales. Pero no parece que una elevación deliberada del sodio sérico pueda ser considerada como un procedimiento terapéutico, aunque estos estudios indican la importancia del mantenimiento de los valores normales de sodio (363).

Las alteraciones en los niveles de potasio se diagnostican por los valores séricos, las alteraciones electrocardiográfi-

cas y la actividad del músculo esquelético.

El tratamiento de la hipercaliemia puede clasificarse en formas urgentes y no urgentes. El tratamiento de urgencia incluye la administración intravenosa de calcio (5-10ml de cloruro calcico al 10% en dos minutos y bajo vigilancia electrocardiográfica) y de bicarbonato (44/mEq. intravenosos en cinco minutos), de insulina regular (administrada intravenosamente en un periodo de treinta minutos) que consigue una disminución temporal de los niveles de potasio ya que éste es utilizado para el transporte de la glucosa a través de la membrana celular. Desafortunadamente la reducción del potasio sérico es de corta duración y la administración de glucosa e insulina tiene escasas indicaciones en el tratamiento de las elevaciones prolongadas en los niveles plasmáticos de potasio. Esta pauta se usa ocasionalmente para evitar lesiones miocárdicas en tanto el paciente está siendo sometido a las maniobras previas a la diálisis. Además esta técnica tiene la desventaja de introducir el potasio en el interior de las células lo que impide su eliminación por medio de la diálisis (363).

Dentro del tratamiento no urgente podemos incluir la administración de resinas de intercambio iónico que se unen al potasio, como el sulfonato sódico de poliestireno que se administra por vía oral cada 3-4 horas en dosis de 25-50 g. con 100/ml. de sorbitol al 20% para evitar el enlentecimiento del tránsito intestinal. Como alternativa pueden administrarse 50/g. de sulfonato sódico de poliestireno y 50/g. de sorbitol en 200ml como un enema de retención con intervalos de 1 a 2 horas (8).

Estas resinas intercambiadoras de iones, pueden ser suficientes para extraer el potasio resultante del catabolismo proteico normal, pero no pueden ser consideradas como un tratamiento definitivo en los casos de hipercaliemia asociada a oliguria en el síndrome de aplastamiento; no obstante, pueden ser útiles como terapéutica coadyuvante.

El tratamiento con bloqueadores de los receptores H-2 puede ser útil para evitar la hemorragia gastrointestinal y prevenir las úlceras de stress.

Una de las más importantes causas de la muerte es la infección secundaria a la destrucción muscular masiva, pudiendo abarcar desde una infección superficial a la formación de abscesos en el interior de los músculos lesionados, gangrena, sepsis y muerte. Para evitar ésta secuencia de acontecimientos se requiere, evitar el mantenimiento prolongado de catéteres en la vejiga urinaria, el aseo cuidadoso de boca y piel y la utilización generalizada de técnicas asepticas.

Hay que hacer una rápida evaluación de la fiebre, explorar los pulmones, las heridas, las vías urinarias y las zonas de venoclisis.

Hay que realizar un ajuste en las dosis de medicamentos puesto que en la insuficiencia renal está alterada la eliminación de muchos de ellos.

Cuando con el tratamiento médico no se consigue una evolución satisfactoria, se recurre a la depuración extrarrenal que hoy en día se utiliza incluso para tratar la insuficiencia renal en su estado inicial, pues se ha comprobado que es cuando se-



obtienen los mejores resultados.

La diálisis está indicada cuando existen rápidos y elevados aumentos del potasio sérico (el límite suele establecerse en 7-8/mEq/L), cuando existe una azotemia superior a 3,5g. por litro y en estados de hiperhidratación agudos como el edema pulmonar (95,363). La realización de una diálisis puede ser necesaria en las primeras 72 horas, pero lo normal es que su indicación no se establezca hasta los tres o cuatro días. Estas indicaciones no están bien definidas porque después del traumatismo, las alteraciones que la uremia puede ocasionar sobre el cerebro pueden presentarse con concentraciones inferiores a los que producen estas lesiones en pacientes urémicos no traumatizados. La indicación clínica más útil la constituyen la evidencia de disturbios psicomotores o de las funciones neurológicas expresados como un incremento de la irritabilidad o somnolencia.

En algunos casos pueden repetirse los períodos de diálisis en 2-4 días y frecuentemente la fase de oligoanuria (de 21 a 28-días) puede requerir hasta de quince períodos distintos de diálisis. También puede practicarse de forma profiláctica, ya que mejora el pronóstico de la insuficiencia renal aguda y disminuye la frecuencia de aparición de complicaciones. Existen dos métodos de depuración extrarrenal: la hemodiálisis, que es la más utilizada, y la diálisis peritoneal, pero en caso de hipercatabolismo hay que tener en cuenta que el efecto-depurativo de la diálisis peritoneal es menor, que puede provocar un descenso en la tasa de proteínas y en ocasiones, per

foración intestinal al introducir el catéter (95).

Resta por comentar el tratamiento quirúrgico de la amputación como medida profiláctica para la prevención del fallo renal agudo.

BYWATERS y BEALL en 1941 amputaron la extremidad afecta de uno de sus pacientes dos días después de que se le hubiera provocado un fallo renal; pero el curso clínico no se vio afectado y el paciente falleció al octavo día.

Hace cuarenta años el fallo renal era fatal, pero la importancia que tenía la amputación en la prevención del fracaso renal no debe ser trasladada a la actualidad ya que ahora existe la posibilidad de la hemodiálisis.

Durante las dos guerras mundiales, la amputación fue recomendada como un procedimiento válido en el tratamiento del síndrome de aplastamiento (9).

BENTLEY y JEFFREYS (29) en 1968 trataron tres casos de síndrome de aplastamiento y consideraron que la amputación no tenía cabida en su arsenal terapéutico pero esta impresión no se apoyaba en ninguna otra opinión médica. La política adoptada de una extensa exéresis del tejido necrosado fallaba ya que no siempre conseguía eliminar la infección ni significaba muchas veces una mejoría clínica.

Los efectos de la amputación inmediata resultan inciertos sobre el curso de la lesión renal debido no sólo a la escasa información clínica al respecto sino también por la inexistencia de un modelo experimental válido.

Según la experiencia de BROWN (44) puede ser razonable pensar

en la amputación cuando existe infección en el músculo dañado y la biopsia del mismo muestra signos de necrosis.

La duración de la fase compresiva no debe utilizarse como un criterio arbitrario para decidir la amputación, ya que se han descrito casos de pacientes que sobrevivieron sin necesidad de amputación después de sufrir una compresión en su extremidad inferior de más de veinte horas.

Para BUSETTI (48) la indicación de la amputación aún hoy viene determinada por la presencia de lesiones muy extensas y graves que no permiten la recuperación útil de la extremidad o cuando cualquier tentativa de salvarla puede comprometer la vida del paciente.

Es muy difícil decidir cuando la gravedad de las condiciones generales del paciente ha sobrepasado la línea de una eventual tentativa de tratamiento conservador y la extremidad debe ser amputada independientemente del grado de lesiones focales que presente porque se trata de un problema secundario frente a la vida del paciente.

Se trata de tomar la decisión de la amputación de una extremidad con todas las consecuencias anatómicas, funcionales, psicológicas y sociales que esta decisión va a acarrear para el futuro del enfermo.

El progreso de las técnicas de reanimación, y la posibilidad de un tratamiento de hemodiálisis impone reservar la amputación para los casos límites (desequilibrio metabólico no compensado, anuria persistente, shock séptico o gangrena gaseosa) y recurrir preferentemente a intervenciones quirúrgicas (fas

ciotomía, amplia escisión de la masa muscular, drenajes...)). En estos casos, será necesaria una asidua vigilancia postoperatoria por cuanto el curso clínico (diuresis, azotemia, equilibrio electrolítico) guarda relación con la existencia de focos necróticos no observados en la intervención y hace necesaria una nueva intervención quirúrgica.

Para concluir, BUSETTI (48) piensa que la indicación de la intervención radical viene determinada tanto por la gravedad de las lesiones locales como por la evolución de la insuficiencia renal.

## C.- CONCEPTO E HISTORIA DE LAS PROSTAGLANDINAS

---

Los compuestos prostaglandínicos constituyen una línea de investigación actual ya que el desarrollo de la investigación de los mismos, abre un camino de interesante aplicación en la "Clínica Humana" en enfermedades tan frecuentes como las arteriopatías periféricas secundarias a arteriosclerosis, la úlcera gastro-duodenal, las neumopatías, el shock, etc.

Las primeras prostaglandinas descritas fueron la E y Fx, por ser las más abundantes en la naturaleza; pero el descubrimiento por VANE en 1.976 (217) de un derivado prostaglandínico que se denominó PGX o Prostaciclina y más recientemente PGI<sub>2</sub>, producido en las paredes vasculares y con propiedades vasodilatadoras e inhibidoras de la agregación plaquetaria(216), ha representado en la historia de estos compuestos, un avance significativo, ya que la prostaciclina, ha sido ampliamente conocida y actualmente utilizada en la Clínica Humana (349) (350).

Pero han sido necesarios 50 años de investigación por varios grupos de distintas nacionalidades, fundamentalmente americana e inglesa hasta llegar a la actualidad; hay sin embargo momentos a destacar en la investigación sobre las prostaglandinas, y que como revisión significamos en este estudio.

Siendo las prostaglandinas descritas ya en 1.930 por RAPHAEL KURZROCK y CHARLES LIET (178) su desarrollo durante todos estos años, ha sido controvertido y recientemente-

te de máxima actualidad.

Se debe a GOLDBLATT (115) y a ULF VON EULER en 1.935 la -  
comunicación a la literatura mundial de estos compuestos-  
(356) (357) aislados del líquido seminal, describiéndoles  
como "Capaces de contraer el músculo liso y con propieda-  
des vasodepresoras y antihipertensivas".

Numerosos equipos de investigación, han trabajado hasta -  
su identificación y posterior aplicación, primero en ani-  
males y con posterioridad en la clínica humana.(140) -  
(349) (350).

En 1.957 SUNE BERGSTROM discípulo de VON EULER Y SJOVALL,  
aisló las formas cristalinas de la prostaglandina E1 -  
(PGE1) y de la F1 (PGF1), lo que permitió a BERGSTROM y -  
SAMUELSSON (30) cinco años después, describir su estructu-  
ra química fundamental. Es de destacar que durante este -  
período, el conocimiento de las cadenas ácidas no satura-  
das de 20 átomos de carbono, llevó a la comprensión de la  
estructura de estos compuestos.

En 1.964 se pretende fundamentalmente por BERGSTROM y DA-  
VID VAN DORP (31) ampliar el conocimiento de otros com -  
puestos similares a los hasta ahora descritos, logrando -  
la biosíntesis de la PGE2 a partir, como siempre, de los -  
ácidos grasos de cadena corta, fundamentalmente del ácido  
araquidónico. Estos compuestos lipídicos centran el inte-  
rés de los investigadores, profundizando cada vez más, en  
el conocimiento de su estructura molecular, y por tanto -  
en su significación a nivel tisular y celular.

Un desarrollo paralelo, fue investigado respecto a las -

técnicas para la determinación de las Prostaglandinas (PGS), aportación fundamental para su conocimiento, ya que es en el laboratorio, donde previamente a su aplicación clínica, llegan a conocerse acciones hoy utilizadas en clínica experimental.

Otros investigadores como E.J. COREY buscaron fuentes de obtención de las prostaglandinas, en productos naturales como el Plexaura homomalla, coral del mar Caribe, que parece ser, contiene gran cantidad de PGA.

En 1.979 SULTAN KARIM con el conocimiento previo de estructuras, fuentes naturales y algunos de estos compuestos, centró su atención, en el uso clínico de las PGS -- más conocido hoy, es decir la inducción del parto.

Existen actualmente comercializados algunos de estos compuestos con esta indicación (295).

En esta misma época HORTON (137), llama la atención en otro aspecto que ha tenido un gran desarrollo, abriendo grandes perspectivas farmacológicas, como es, el conocimiento de los precursores y antagonistas de los compuestos citados, ampliando con su grupo de investigación el conocimiento de la actividad biológica, relacionando a las prostaglandinas con la agregación plaquetaria y la vasoconstricción, hasta ahora sólo demostrada a nivel del endometrio (220).

Como citábamos anteriormente, desde los últimos años de la década de los 70, hasta nuestros días, se han destacado fundamentalmente a raíz del conocimiento de la prostaciclina algunos grupos, pero de manera significativa el-

Prof. VANE de la Wellcome Foundation en Inglaterra, premio Nobel de Medicina en 1.982 junto con SAMUELSSON Y BERGSTROM, por sus descubrimientos sobre la estructura y biosíntesis de las prostaglandinas y otras sustancias del mismo grupo que producen efectos vasodilatadores (349) - (350) entre cuyos colaboradores destaca el Profesor MONCADA (de nacionalidad hondureña), actual director de la Fundación Wellcome en el Reino Unido, quién explicó recientemente, las técnicas empleadas en esta Fundación, para conocer los efectos de la prostaciclina, que describe como "Subperfusión en Cascada" (225). Esta modalidad de ensayo biológico se distingue de los procedimientos convencionales en que en lugar de sumergir los tejidos en una solución farmacológica, se aplica sobre ellos un goteo con determinada intensidad y se observa la reacción de estos, obteniendo así perfiles de actividad biológica de cada una de las sustancias. Destaca el Profesor MONCADA igualmente la "Cromatografía" (225) en capa fina o la "Espectrometría de masas" (225) como técnicas útiles, si bien defiende la mayor utilidad del ensayo biológico. Los modelos experimentales utilizados según las distintas etapas, por este grupo de investigación, han sido fundamentalmente: la aorta de conejo, el colon de rata y más recientemente, la arteria coronaria bovina, modelo este último en el que se trabaja en la actualidad (225).



## 1.- BIOQUIMICA DE LAS PROSTAGLANDINAS.

---

Es de sumo interés el conocimiento bioquímico de estos -  
compuestos, tanto en su estructura como en sus acciones -  
farmacológicas, hoy conocidas en parte, ya que estos cono-  
cimientos se pueden aplicar, como de hecho ya ocurre, en-  
la clínica humana (94).

En la base de la estructura de las prostaglandinas, se en-  
cuentran los ácidos grasos de peso molecular entre 300 -  
400 (203). Las diferencias entre unas y otras se hallan -  
en la posición de dobles enlaces del anillo pentagonal, en  
la presencia de radicales (O-, OH-, C9, C11), en la posi-  
ción espacial de los radicales O u OH y en la cantidad -  
de dobles enlaces en toda la molécula. Teniendo en cuenta  
todo esto, hoy día conocemos diversos tipos de prostaglan-  
dinas que se enuncian con las letras A,B,C,D,E,F,G,H o I,  
siendo la PGI<sub>2</sub> la PGE<sub>1</sub> y la PGE<sub>2</sub> las más estudiadas.

El conocimiento de las prostaglandinas está relacionado -  
con el conocimiento de los ácidos grasos y, más concreta-  
mente con el metabolismo del ácido araquidónico. Cuando -  
este compuesto se libera de la membrana celular, parece -  
ser que se metaboliza mediante una enzima cicladora o una  
lipoxigenasa. Así se asigna el término "Eicosanoide" a to-  
dos los derivados de 10 carbonos, en tanto que el término  
"Prostanoide" se refiere a aquellos que contienen el ani-  
llo del ácido prostanóico.

## 2.- PRODUCTOS DERIVADOS DE LA ACCION DE LA CICLOOXIGENASA

---

El enzima ciclooxigenasa, forma el endoperóxido de prostaglandina PGG<sub>2</sub>, que se convierte en PGH<sub>2</sub>, el cual a su vez puede isomerizarse enzimáticamente o no, dando lugar a las sustancias estables siguientes: PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub> y PGD<sub>2</sub>. También se forma un ácido de 17 carbonos que incluye un grupo hidroxilo y que se denomina 12-Hidroxi-5-8-10-heptadecatrienoico (HHT), así como el Malondialdehído (MDA). Los endoperóxidos de prostaglandina también se transforman enzimáticamente, originando otros dos productos inestables: La PGI<sub>2</sub> y el TXA<sub>2</sub>. Contrariamente al PGE<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>, o PGF<sub>2</sub>, la formación de estos productos no se reduce a una simple descomposición química de PGH<sub>2</sub>.

## 3.- PRODUCTOS DERIVADOS DE LA ACCION DE LA LIPOOXIGENASA.

---

Los productos derivados de la acción de esta enzima (5 ó 12 lipooxigenasa) se han identificado en plaquetas, pulmones, glóbulos blancos, vasos sanguíneos y miocardio, pero pueden también estar presentes, como sucede con los derivados de la ciclooxigenasa, en otros tejidos.

El SRS - A (sustancia de reacción tardía en la anafilaxia) es un producto de la acción de la 5-lipooxigenasa. La formación de un 5-6 epóxido de ácido araquidónico, conduce a la biosíntesis de un grupo SRSa que han sido denominados de nuevo leukotrienos (LTS) y que se caracterizan por 3 enlaces dobles conjugados. El epóxido (LTA) puede transformarse en un 5-12 dihidroxiácido (LTB) o en un glutatión con estructura lipodapéptido (TTC). Un metabolismo

más avanzado cisteinil (LTE). El SRS-A es probablemente una mezcla de LTC, LTD y LTE.

La complejidad en cuanto al conocimiento bioquímico de los compuestos prostaglandínicos es relativa si se tiene en cuenta que todos ellos derivan en común del ácido araquidónico según ha quedado expuesto; no obstante, es necesario su conocimiento para comprender muchas de las acciones farmacológicas que describiremos a continuación.

#### 4.- ACCIONES FARMACOLOGICAS DE LAS PROSTAGLANDINAS. -----

Existe abundante bibliografía, sobre los efectos farmacológicos de los distintos compuestos prostaglandínicos, sobre todo a nivel del tracto gastroduodenal (281) y aparato circulatorio (355). Así, sabemos que al inhibir la secreción ácida estimulada por los secretagogos (269) previenen la formación de úlceras, tanto gástricas como duodenales en animales de experimentación (269), aceleran la cicatrización de la úlcera duodenal en el hombre, influyen en la motilidad gastrointestinal (63) etc.

Como síntesis hemos podido concluir que las principales acciones de estos compuestos son:

- Inhibición o estimulación de la contracción del músculo liso (91).
- Inhibición de la liberación de la Noradrenalina o regulación de sus efectos a nivel de los receptores (72).
- Actuación sobre el AMPc, con lo que se obtienen, distintos efectos en aparatos y sistemas del organismo (338).

En todas estas acciones contribuyen en forma muy significativa el calcio y la activación del AMPC (144), habiendo se descrito recientemente distintos receptores prostaglandinicos a nivel plaquetario (213) y éstos podrían ser a su vez comunes para los distintos tipos de prostaglandinas. Por ejemplo, se sabe que existe un receptor común para PGI<sub>2</sub>, PGE<sub>1</sub> y PGD<sub>2</sub>. La potenciade acción decrecería también en este orden, siendo la PGE<sub>1</sub> y PGD<sub>2</sub> agonistas parciales o más débiles que la PGI<sub>2</sub>.

El potente efecto vasodilatador de la PGI<sub>2</sub> viene siendo regularmente estudiado por el grupo del Prof. MONCADA (220) habiendo comprobado que se trata de un vasodilatador capaz de producir una relajación prolongada en el músculo miocadico, siendo igualmente un eficaz antiagregante plaquetario (221) y presentando un efecto antitrombótico-potente (222). Pero aparte de estas acciones, se investigan en la actualidad las posibles acciones fibrinolíticas de citoprotección de la PGI<sub>2</sub> (278) y algo interesante que abre grandes perspectivas a este compuesto, como es, su casi seguro efecto sobre el metabolismo del colesterol, como ya fue observado en 1983 por el grupo sovietico del-profesor OREKHOW (246).

Recientemente y, en concordancia con lo expuesto anteriormente sobre investigaciones en el campo de las sustancias biológicas, se mantienen en una controversia constante desde hace muy pocos años, por la comprensión generaliza-

da de la importancia que esto supone para la Medicina. Así llegamos a suponer la posible existencia, aun no confirmada científicamente, de otro factor importante derivado del endotelio vascular y que se ha descrito con las siglas E.D.R.F. (223). Esta sustancia que en principio se caracterizaría, por su inestabilidad y a la que los científicos se inclinan a considerar como una forma radical libre, abre un camino importante en la comprensión de los mecanismos a los que venimos haciendo referencia.

La integración entre el sistema de la Prostaciclina y el E.D.R.F. como mecanismo fundamental en la homeostasis vascular, es desconocido en la actualidad, pero se ha sugerido, que estas dos sustancias inestables, puedan ser destruidas por radicales de  $O_2$ , lo que revelaría una presumible función de estos sistemas en procesos relacionados con el daño vascular. En consecuencia, como sugiere el Prof. MONCADA recientemente, es posible que la inhibición de la Prostaciclina o del E.D.R.F., mediante la acción de los radicales de  $O_2$ , tenga alguna relevancia con el futuro entendimiento y comprensión de las enfermedades escleróticas, tanto arteriales como venosas, ya que se ha comprobado por parte de diversos autores, que existen elevadas concentraciones de peróxidos lipídicos en las lesiones arterioscleróticas avanzadas, en casos de deficiencias de vitamina E, e incluso también en la hiperlipi

demia acompañada de arteriosclerosis. En estos supuestos aparece la peroxidación lipídica inducida por la formación de radicales libres (SLATER) (313). Los peróxidos lipídicos, son según SALMON (294) potentes inhibidores selectivos de la producción de la Prostaciclina en los microsomas de la pared vascular. Según esto, la acumulación de estos compuestos en las placas de ateroma, puede predisponer hacia la formación de trombos, debido a la inhibición de la generación de Prostaciclina por la pared vascular. Estos hechos fueron señalados en tres pacientes por D'ANGELO (78), comprobando éste déficit de Prostaciclina. Sin embargo SINZINGER (311) no ha encontrado diferencia entre las lesiones arterioescleróticas iniciales y las avanzadas.

Parece ser, según NORDOY (238), que las lipoproteínas de baja densidad (LDL) reducen la liberación de sustancias semejantes a la Prostaciclina en las células endoteliales humanas. BEITZ y FOSTER (22), extendieron estas observaciones, poniendo de manifiesto que las LDL inhiben, en tanto que las HDL estimulan, la síntesis de Prostaciclina.

Aunque los resultados recientes encontrados por SZCZEKLIK (335) no evidencian que sea el peróxido lipídico asociado a las LDL quien inhibe la síntesis de Prostaciclina.

Uno de los efectos farmacológicos de mayor interés de los compuestos prostaglandínicos lo constituye la posible protección celular que los mismos ejercen sobre los diferentes tejidos. Constituye esto por tanto, un objetivo a-

tener en cuenta en nuestras investigaciones.

Tiene sin embargo este producto una desventaja importante para su estudio; su corta vida media por su rápida degradación a nivel hepático y pulmonar. A nivel pulmonar, parece ser, que ocurre una inactivación inmediata por captación y lisis enzimática, que sería efectuada en primera instancia por células endoteliales. BRUMET (45). CIMMINO (54).

Los efectos que la administración de PGE<sub>1</sub> produce a nivel de Aparato Digestivo fueron estudiados en principio por ROBERT, NEZAMIS y PHILLIP (272) en perros y ratas, comprobando que este compuesto inhibe la secreción gástrica. Desde entonces encontramos abundante bibliografía en la literatura médica en este sentido. NEZAMIS (235) BENNET A (24); RADMANOVIC (260). Con posterioridad se ha demostrado que la PGE<sub>1</sub>, previene la úlcera de stress YOSHIFUMI (381), causa hipotensión (66), taquicardia (97), estimula el músculo liso, estabiliza la membrana lisosomal, estimula la bomba de Na<sup>+</sup> a nivel de la membrana celular (128), e inhibe la agregación plaquetaria (71).

Si bien el extrapolar todos los efectos de la investigación, en su mayoría con animales, a la clínica humana, debe hacerse con precaución, los efectos de las prostaglandinas como potentes antiseoretos gástricos en el hombre (56), (274) (282), tienen una significación antiulcerosa importante.

El efecto de la PGE<sub>1</sub> sobre las plaquetas, ha sido estudiado junto a la Prostaciclina y la PGD<sub>2</sub>; estos tres com -

puestos, aumentan la actividad de la adenil-ciclasa, actuando sobre dos receptores diferentes de la membrana plaquetaria (224). Estos resultados sugieren, que el receptor asociado previamente con la PGE1 en las plaquetas, es en realidad el receptor de Prostaciclina (368). La valoración clínica de estos efectos, está aún en sus comienzos, ya que la utilización de la PGE1 como sustancia anti-trombótica junto con la PGI2, PGD2, requiere una profundización en el conocimiento de los sistemas que intervienen en el proceso trombótico, es decir, las plaquetas, la pared vascular y la coagulación sanguínea, así como la interacción entre ellos.

#### 5.- ACCIONES DE LAS PROSTAGLANDINAS EN DIFERENTES SISTEMAS. -----

Han sido ampliamente estudiadas las prostaglandinas a todos los niveles del organismo. Desde los estudios más recientes para su utilización terapéutica en la esclerodermia (164) se ha comprobado, que la intervención de las PGS tiene lugar en numerosos procesos fisiológicos y patológicos. Podríamos destacar sin embargo, la numerosa bibliografía existente a nivel del Aparato Urinario y Riñón (20) (242), por la influencia de estos compuestos sobre el flujo plasmático renal y como mecanismo de feed back o de contrarregulación en el control de la presión sanguínea (285) (362). Sin embargo interesa destacar además, que los compuestos prostaglandínicos poseen importan



tes acciones sobre los vasos y sobre todo a nivel de la agregación plaquetaria (218). Estas características han tenido como resultado, su utilización terapéutica en los procesos arterioscleróticos de etiología muy distinta pero con efectos satisfactorios ya comprobados en la Cátedra de Patología Quirúrgica del Hospital Universitario San Carlos que dirige el Prof. DURAN (94).

Se ha demostrado que la PGX inhibe la agregación plaquetaria proporcionalmente a la dosis en que es administrada dispersando asimismo los agregados de plaquetas presentes en la circulación. El mecanismo por el cual produce este efecto, es por su acción a nivel del AMPC plaquetario y en el caso de la PGE1 y PGD2 por la estimulación de la enzima ciclasa (71) (333).

Como primera conclusión podemos afirmar las interesantes perspectivas de estos compuestos a cualquier nivel del organismo, ya que, la comprobación de sus acciones representa un reto, no solamente para la investigación clínica sino también para la utilización terapéutica de cada uno de ellos. Es obligatorio destacar el hecho de que la prostaciclina PGI2 (que es uno de los compuestos más utilizados en clínica humana), sufre importantes modificaciones farmacológicas a nivel pulmonar hasta llegar a su degradación por lo que este hecho debe tenerse en cuenta a la hora de su administración terapéutica.

El hecho de que las prostaglandinas (PGS) se apliquen en numerosos procesos patológicos, abre al clínico múltiples interrogantes y al cirujano numerosas evidencias que pue-

den modificar el planteamiento de su terapéutica, inicialmente agresiva.

5.a.- ACCIONES DE LAS PGS EN APARATO CARDIOVASCULAR Y SANGRE.  
-----

Ha sido este campo de particular interés para los investigadores, puesto que, donde primero se comenzaron a observar los efectos de estos compuestos, fue a nivel de los vasos sanguíneos y corazón (93). Los distintos tipos de PGS actúan casi en su totalidad en el árbol vascular - unas veces a nivel de las arteriolas precapilares, esfínteres, vénulas postcapilares, como en el caso de la PGE y PGA; otras a nivel de las venas superficiales de la arteria coronaria (PGA) o de la arteria humeral, produciendo en la mayoría de los casos una vasodilatación, un aumento de la permeabilidad y a veces vasoconstricción (121).

Es a nivel del corazón donde los estudios recientes han dado a conocer los principales efectos, que en cuanto a la función cardíaca, proporcionan las PGS. Últimas revisiones presentadas sobre todo por la Escuela Inglesa (225), consideran a las PGS como causantes de isquemia miocárdica y secundariamente son relacionadas con el infarto, proponiendo como mecanismo de acción el desequilibrio entre PGX y TXA2. Debe existir asimismo, un equilibrio entre la PGI2 producida por el endotelio vascular y el TXA2 liberado por las plaquetas para que no se produzca la agregación plaquetaria en exceso, lo que constituiría una defensa frente a los fenómenos trombóticos, además de que otros factores puedan relacionarse con este hecho, -

como son: la edad (165), el aumento de las lipoproteínas de baja densidad (335), la nicotina (366), la diabetes (133) y otros factores hereditarios. Por otra parte, se ha podido demostrar recientemente una disminución en la generación de Prostaciclina en el endotelio coronario de los animales arterioscleróticos (82) (232). En este mismo sentido parece existir, un papel fisiológico de los leucotrienos en la isquemia e infarto de miocardio, lo que constituye aún una vía de investigación en marcha, según la cual, los leucotrienos, intervendrían en la migración leucocitaria y en la quimiotaxis de los leucocitos polimorfonucleares, lo que podría producir una intensa vasoconstricción mediante la inhibición de la prostaciclín-sintetasa (188), así como inducir la liberación de TXA<sub>2</sub>. Por otro lado, hay situaciones, que han sido descritas como inductoras de la actividad Tromboxano sintetasa, como por ejemplo la hipercolesterolemia (330), la diabetes mellitus (129), las catecolaminas (93) y el stress-psíquico (130). Las distintas alteraciones, entre los equilibrios mencionados, predispondrían, a la agregación plaquetaria, a la vasocronstricción coronaria y al vasoespasmo.

Recientemente, se han producido aportaciones que permiten suponer que el TXB<sub>2</sub> y la agregación plaquetaria aumentan, en pacientes que previamente han sido diagnosticados de isquemia miocárdica, con un aumento paralelo a la demanda de oxígeno por el miocardio (119) (188). De manera semejante, se ha comprobado, que en pacientes con un infarto-

de miocardio en fase aguda, se produce una elevación en la concentración de la TXB2 (334), así como un incremento en la agregación plaquetaria (210).

Son muchos los estudios en la literatura en los que la aspirina se utiliza como fármaco(16) (295) para la prevención del infarto de miocardio. Los resultados obtenidos, hacen pensar que la administración sistematizada de aspirina en combinación con otros fármacos, como puede ser el dipiridamol, puede producir y, de hecho produce, una disminución del número de muertes post infarto, cuando se compara con grupos a los que no se administran estos compuestos. CHESEBRO (69) en un estudio muy interesante publicado en 1.982, demostró que, administrando 325 mg. de aspirina 3 veces al día asociada a dipiridamol, en pacientes que iban a ser sometidos a by-pass coronarios, previamente a la intervención, disminuía el número de trombosis y oclusiones del by-pass, durante el período postoperatorio. Posteriormente y en estudios multicéntricos hospitalarios, se demuestra con una significación estadística importante, el efecto protector de la aspirina sobre la incidencia de infarto de miocardio en pacientes afectados de angina inestable (187).

No solamente la aspirina ha sido experimentada en cuanto a la prevención del infarto de miocardio, sino que, otros fármacos, han sido implicados en la misma; así la sulfpirazona (Falizal) puede prevenir la síntesis de TX2 mediante una inhibición reversible de la Ciclooxygenasa (341).

La aplicación de los fármacos que estamos describiendo, en cuanto a su acción antiinfarto, ha sido amplia y sus resultados estadísticos controvertidos (342), aunque sí se ha comprobado una reducción de la incidencia de infarto. Por este motivo la prevención de la patología isquémica, es aún objeto de muchas controversias, si bien la hipercolesterinemia, la hipertensión, y el consumo de tabaco, son factores sobre los que se apoya probablemente la etiología de esta enfermedad. Corresponde por tanto de manera muy significativa a los médicos, la organización de campañas destinadas a fomentar hábitos que reduzcan los llamados factores de riesgo, con lo que la enfermedad isquémica miocárdica verá disminuida su incidencia, con el consiguiente beneficio social.

Interesa destacar en este apartado, los efectos a nivel plaquetario producidos por las PGS y en especial la PGI<sub>2</sub>. Según MONCADA y Cols. (225) la PGI<sub>2</sub> es el inhibidor endógeno más poderoso de la agregación plaquetaria in vitro, descubierto hasta el momento (122) (225). In vivo la PGI<sub>2</sub> inhibe la formación del trombo, según han podido demostrar estos autores. El mecanismo por el cual se inhibe la agregación plaquetaria, parece ser debido a la estimulación de la adenilciclasa, lo que conduce a un aumento del AMPC en las plaquetas (118) (338).

#### 5.b.- ACCIONES DE LAS PGS EN EL APARATO RESPIRATORIO .

-----

Desde que en 1.969 PIPER y VANE (256) (257) identificaron por primera vez las prostaglandinas en pulmones nor-

males o sensibilizados in vitro ha habido bastante controversia a nivel de la literatura, sobre todo en el estudio de la acción prostaglandínica en la musculatura bronquial. Así las hipótesis que en un principio otorgaban acciones opuestas a las PGE<sub>2</sub> y a las PGF<sub>2</sub> sobre el músculo bronquial (77) han ido perdiendo consistencia. Sin embargo SPANNHAKE y cols. (320) ya demostraron que el ácido araquidónico, que es el principal precursor de las series prostaglandínicas, posee varios efectos contradictorios cuando es administrado a animales anestesiados, pero considerando que:

- a) El aparato respiratorio, puede responder a prostanoides sintetizados localmente, de una forma independiente de los vasos pulmonares y
- b) Los efectos sobre los vasos, debidos a la perfusión de ácido araquidónico, pueden ser constrictores o dilatadores, dependiendo de la concentración de precursores existentes. Esta relación dosis/respuesta, ha sugerido la idea, de una distinta distribución de receptores enzimáticos dependiendo de la concentración.

En este punto cabe destacar, como ya lo hicieron SUN y Col (331) la importancia del sustrato disponible en la síntesis neta de prostaglandinas. En este estudio se demuestra que la proporción entre TXA<sub>2</sub> y PGI<sub>2</sub> formada por una preparación microsomal del pulmón de conejo depende de la concentración del endoperóxido precursor presente.

Si bien todo lo anteriormente explicado, relaciona muy directamente la fisiología broncopulmonar con los compues

tos prostaglandínicos, es aún más interesante la relación de los mismos con la patología pulmonar. Se han implicado a las prostaglandinas, en enfermedades como la fibrosis quística (67) y asma bronquial (79). En este último caso, parece ser, que la broncoconstricción en el ataque asmático estaría mediada por estos compuestos, aunque está aún por esclarecer de una manera terminante, el mecanismo de acción y su implicación fisiopatológica (315).

El relacionar igualmente, las PGS y el Pulmón de Shock, abre un camino muy interesante desde que DOUGLAS WILKERSON (372) monitorizó en perros la hemodinámica pulmonar y la función respiratoria durante 2 horas, ocluyendo asimismo diversas arterias abdominales. De sus trabajos se obtienen conclusiones diáfanas, ya que, la actuación de las prostaglandinas en el shock circulatorio provocado, no es bien conocida. Sin embargo en el shock endotóxico provocado en animales los efectos que se obtienen, al administrar prostaglandinas, parecen producir una acción beneficiosa, ocurriendo igualmente en el shock hemorrágico (196) (261).

Como resultado de estos estudios, se cree que las PGS de serie F, ejercen una influencia negativa en la hemodinámica pulmonar y en la función respiratoria durante el shock, por oclusión de las arterias esplácnicas, lo que sugiere una potente acción broncoconstrictora de las prostaglandinas F. Como fue demostrado con posterioridad (359), disminuyen por tanto la función pulmonar y aumentan la resistencia, tanto en las vías aéreas, como en los vasos pulmonares. Lo anteriormente expuesto puede ser im -

portante en el tratamiento del shock, ya que, es preciso tener en cuenta que la administración de estas drogas, - puede bloquear la vía metabólica de la ciclooxigenasa y - potenciar la de la lipooxigenasa, con las implicaciones - fisiológicas que de ello se derivan. Lo que plantea una - vez más las serias reservas que debemos hacer a la hora - de administrar y aplicar estos resultados a la Clínica hu - mana, sobre todo con la PGI2 como elemento más conocido, - y por lo tanto más aplicado (139).

#### 5.c.- ACCIONES DE LAS PGS EN EL APARATO URINARIO.

-----

Dentro de la universalidad en la que parecen implicarse - las PGS en el organismo, sus mecanismos de acción a nivel renal, han sido ampliamente estudiados por numerosos gru - pos de investigación.

Así encontramos, que la administración de las mismas, pa - rece influir a tres niveles diferentes fundamentalmente:

- flujo arterial renal,
- filtración glomerular y
- distribución del flujo médula-corteza

Remontándonos a los comienzos de su estudio, en este sen - tido encontramos trabajos como los de BULTITUDE (47), en - los que se comunicaron mejorías discretas al administrar - PGE2 intravesical a mujeres con retención urinaria.

Asimismo, medicamentos como la aspirina, que inhibe la - síntesis de PGS (347), son útiles en pacientes con un au - mento de la micción, tanto diurna como nocturna, debido - fundamentalmente, a que, el músculo detrusor de la vejiga



aumenta su tono en forma significativa. Si bien el conocimiento de estos hechos, prueba en cierta medida la acción de los compuestos prostaglandínicos a nivel renal, el perfeccionamiento de las técnicas de estudio, han llevado a conocer la fisiología renal, y sobre todo al conocimiento de la acción sobre el flujo plasmático renal de las Prostaglandinas, y sus implicaciones junto a la hormona antidiurética. Así es conocida, la mediación de las prostaglandinas sobre la hiperemia reactiva a la isquemia(74) en la auto-regulación del flujo plasmático renal, mediado por el sistema renina-angiotensina-aldosterona(142), y en los fenómenos que regulan la formación de orina. Otro dato a tener en cuenta, y de gran trascendencia fisiopatológica, consiste en su acción antihipertensiva, fundamentalmente de PGE2 y PGA2 (89).

BECK y Cols. (20) estudiando la hemodinámica intrarrenal, sugieren que las prostaglandinas afectan a distintas acciones fisiológicas implicadas en la concentración de orina. Este hecho es importante, para el conocimiento de la acción intracelular, no solamente a nivel del tubo colector, sino por la célula intersticial de la médula renal implicándose al AMPc como mediador en estos procesos. La vasodilatación, así como la vasoconstricción renal, estarían mediadas muy directamente, por los compuestos prostaglandínicos, sobre todo por la PGE1 (328) y la PGE2 (73), aunque a nivel experimental la infusión renal de la PGE1- en el perro disminuye la reabsorción de la glucosa (284)- mientras que la PGE2 no influye en este parámetro (328).

Lo que nuevamente conduce a la experimentación, en cuanto al metabolismo de la glucosa, y a su posible mediación por los compuestos prostaglandínicos (284).

La implicación de la PGI<sub>2</sub> en la liberación de renina, fue puesta de manifiesto por JACKSON y Cols. (142) y abundantemente estudiada con posterioridad. Este autor indicó que la 6-Ceto-PGE<sub>1</sub> es cinco veces más potente que la PGI<sub>2</sub> en la estimulación de la liberación de renina, argumento que ha sido tenido muy en cuenta en la investigación farmacológica con este compuesto. Es de destacar en este sentido que otros fármacos, como el paracetamol, han sido implicados en la inhibición de la producción de prostaglandinas a nivel de la médula renal. Se debe fundamentalmente a MATTAMMAL y Cols.(207) el estudio de estas acciones, llegando a la conclusión de que el mecanismo de dicho efecto se debe a la inhibición de la vía de la ciclo-oxigenasa.

En este sentido, conviene destacar igualmente, el efecto que sobre la homeostasis del agua y la sal, tiene la indometacina. Autores como BRATER (42) concluyeron que la indometacina produce una disminución de Na<sup>+</sup> y Cl<sup>-</sup> urinarios, sin que sufra alteración la excreción de K<sup>+</sup>.

En definitiva, al citar las múltiples influencias que se detectan sobre el Aparato Urinario, por parte de las prostaglandinas, se pone de manifiesto, una diversidad considerable en cuanto al enfoque del problema, ya que en función de la sustancia a estudiar y dependiendo de los diversos mecanismos de acción sobre el riñón, obtendremos

efectos diversos e interesantes. Caben destacar cuatro situaciones concretas en las que la implicación de las PGS- está probada:

- Síndrome de Bartter (90)
- Hemorragia en la insuficiencia renal (265)
- Lupus eritematoso sistémico
- Hipertensión arterial (181)

El S. de Bartter, aunque raro en la clínica, viene determinado por: hipocaliemia, hiperaldosteronismo, hiperplasia yuxtaglomerular y resistencia a los efectos presores de la angiotensina II. La producción de estos efectos parece estar mediada por las PGS, aunque el papel concreto de éstas no es del todo conocido, a pesar de estudios muy específicos para determinar esta acción (237). Pormenorizando en el laboratorio, el estudio de la relación causa-efecto se ha podido llegar a conclusiones que indican, - que detrás de todos estos síntomas que se describen en el S. de Bartter, hay una causa que implica a las PGS, Así - por ejemplo, NORBY (236) ha implicado a las PGS en cuanto a la regulación de la resistencia vascular a la angiotensina II. HUDSON justificó la hipocaliemia. GÜLLNER y Cols. (123) estudiaron la excreción de prostaglandinas en este síndrome, etc (325).

La hemorragia, es una complicación relativamente frecuente en la insuficiencia renal, pero no se sabe con certeza los factores que la determinan, si bien REMUZZI (266) ya implicaba a la Prostaciclina, como un potente inhibidor de la agregación plaquetaria lo que determinaría este

efecto, abriendo paso a multitud de estudios, acerca de -  
la influencia de este fármaco (PGI<sub>2</sub>) en la pared plaqueta -  
ria y como consecuencia de su potencia inhibidora en cuan -  
to a la agregación (225). Ha de observarse, no obstante, -  
que es preciso un conocimiento más exhaustivo en este sen -  
tido para llegar a justificar del todo, la producción de -  
esta hemorragia en la insuficiencia renal.

La implicación renal en el lupus eritematoso sistémico -  
(L.E.S.), colagenosis ampliamente estudiada a través de -  
las prostaglandinas (314), ha sido materia tanto de expe -  
rimentación, como de observación clínica. La función re -  
nal en pacientes de L.E.S., parece ser más susceptible a  
la inhibición de la síntesis de PGS que en sujetos norma -  
les, si bien, esta susceptibilidad, no tiene una explica -  
ción concluyente, como afirma KIMBERLY (167) en sus estu -  
dios.

De toda la patología renal hasta ahora comentada, cabe -  
destacar por su implicación clínica, la hipertensión ar -  
terial, ya que, se ha podido comprobar, la mediación de -  
las prostaglandinas en este cuadro. Ya en 1.975, ROMERO y  
Cols. (285), estudiaron las posibles acciones de las -  
prostaglandinas a nivel renal, no llegando a conclusiones  
satisfactorias que explicaran tales acciones, pero sin -  
embargo, se llegó a la certeza de que existiría una me -  
diación humoral en la hipertensión . Posteriormente. se -  
intentó el bloqueo de la síntesis de prostaglandinas me -  
diante compuestos como la indometacina (154) obteniendo -  
una disminución del flujo sanguíneo renal y de la filtra -

ción glomerular, con lo cual, la diuresis disminuiría significativamente. Estudios posteriores han implicado a receptores específicos en este problema (237) (266).

Es interesante comentar las diversas acciones que se han estudiado sobre la función renal utilizando a la indometacina como fármaco que en alguna medida influye en la síntesis prostaglandínica. Diversos autores, como WEBSTER, DOLLERY, etc (362), encontraron que terapias a corto y largo plazo con bendroflumetiazida se asociaban con un aumento en mayor o menor grado de 6-oxi-PGF<sub>1</sub>. Este compuesto, mide la PGI<sub>2</sub> circulante, y su actividad local, estaría mediada por la misma. Se puede concluir no obstante que, la indometacina es un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas.

Esta inhibición parece mediarse por la ciclooxigenasa. A esta conclusión, llegó WATKINS (360), cuando estudió en grupos estandar de pacientes, estas acciones a nivel renal. Los valores de la presión arterial, aumentaron considerablemente, tras la administración de la indometacina de manera sincrónica a la disminución de la excreción urinaria de PGF<sub>2</sub>.

Es interesante, la interacción de la indometacina y la Fenilpropanolamina, utilizada en la clínica esta última como supresora del apetito, ya que a la inhibición de la síntesis de PGS ocasionada por la indometacina, se asocian los efectos simpaticomiméticos de la fenil-propanolamina, con las implicaciones clínicas que se derivan de este hecho (181). Cabe concluir por tanto, que la hiper-

tensión arterial, tan frecuente en la clínica, está mediada de una u otra forma por las prostaglandinas. El conocimiento de éstas, llevará a esclarecer de una manera convincente, junto a los demás sistemas como el de la renina angiotensina-aldosterona, etc., este cuadro clínico.

5.d.- ACCIONES DE LAS PGS SOBRE OTROS SISTEMAS DE LA ECONOMIA.  
-----

Interesa comentar, aunque sólo sea de una manera somera, y una vez que hemos debatido ampliamente las acciones, efectos e indicaciones terapéuticas de las prostaglandinas, las diversas implicaciones de estos compuestos a muy distintos niveles del organismo. Cabe destacar por ejemplo el S.N.C., glándulas endocrinas, y aparato reproductor, así como en especial sobre la inflamación.

El estudio de KLEE (168) a nivel del SNC de los efectos prostaglandínicos, implica a la adenil-ciclase y al AMPc, en los procesos de adicción a la morfina. PANDEY (249) estudia el síndrome de abstinencia, comprobando el aumento de AMPc, como resultado del desarrollo de hipersensibilidad de la adenil-ciclase de la PGE1.

Se ha comprobado que las prostaglandinas son mediadores en muchos de los efectos endocrinos que producen diversas hormonas, así, se estudia fundamentalmente la diabetes por numerosos autores (15) (81) (84) (152).

El estudio de acción sobre el aparato reproductor, iniciado por RAO y cols. (263) en el hombre y posteriormente por otros autores (19) en la mujer, ha permitido conocer de manera variable las distintas implicaciones -

que sobre la fisiología normal ejercen los distintos tipos de prostaglandinas. Así, sabemos que la PGF media la contractilidad uterina (303), mientras que la PGE determina la relajación del músculo uterino (109). El conocimiento de los efectos que sobre el dolor que acompaña a la ovulación o sobre el embarazo, parto y aborto, tienen los distintos tipos de prostaglandinas, ha sido objeto de estudio por numerosos autores (131) (245) (295).

Numerosos trabajos han aparecido en los últimos años relacionando las prostaglandinas con la inflamación (352)-(348), llegándose a decir, que constituyen un importante paso a la secuencia de los acontecimientos en el proceso inflamatorio. Como se sabe, la inflamación es una reacción local de los tejidos ante una agresión. La forma en que las prostaglandinas median en este proceso ha resultado interesante, por su relación con otro proceso íntimamente ligado, que es la anafilaxia (257).

La complejidad del proceso inflamatorio está determinado por los múltiples agentes que intervienen en él y además por la naturaleza y el origen de los mismos. Así, encontramos por ejemplo, que la histamina, proviene de los basófilos, mastocitos, plaquetas, etc. La sustancia anafiláctica de reacción lenta, procede de los leucocitos, y tiene una naturaleza química lipídica. Las prostaglandinas tienen su origen en precursores y su naturaleza química es grasa (31). El complemento, que también interviene en el proceso inflamatorio, parece tener su origen en las células reticuloendoteliales del hígado, correspon -

diendo químicamente a una proteína plasmática.

En definitiva, la multitud de factores que intervienen en este proceso determinan la complejidad de su conocimiento.

Parece concluirse que las prostaglandinas actúan en la tercera etapa de la inflamación (353) (368) que ocurre aproximadamente entre 2 y 6 horas del traumatismo, coincidiendo igualmente con la migración de los leucocitos polimorfonucleares hacia el lugar de la agresión. Se sugiere igualmente que las prostaglandinas podrían perpetuar la inflamación aguda haciéndola crónica, ya que su aparición determinaría la emigración hacia el foco de lesión de múltiples células relacionadas con la defensa del organismo. De cualquier forma, es conocido que si se interfiere la producción de PGS en el transcurso de un proceso inflamatorio se impide la sensibilización de los receptores del dolor, se reduce la vasodilatación y disminuye la migración fagocitaria. Existe pues, una correlación prostaglandinas-inflamación, como un componente más de este proceso, junto a los sistemas naturales de defensa (96).

Experimentalmente y deteniéndonos concretamente en las acciones de los distintos tipos de prostaglandinas sabemos que: La PGE1 estimula la producción de AMPC en los leucocitos, linfocitos y granulocitos (39) (317). La PGE2 desarrolla una actividad similar frente a la inflamación (40). Al contrario la PGA1 y PGF2x son menos activas (96) pero las diversas acciones de estos compuestos, hacen con



cebir la idea de que su actuación pueda producirse a distintos niveles del proceso inflamatorio, siempre actuando sobre la estimulación-inhibición del AMPc. M.J. BERRIDGE (34) en 1.975 propuso la hipótesis del segundo mensajero en contraposición con el AMPc, refiriéndose a la actuación del  $Ca^{++}$  en este proceso. El  $Ca^{++}$  actuaría disminuyendo los niveles del AMPc, fundamentalmente inhibiendo la adenil-ciclasa (productora del AMPc) y estimulando la fosfodiesterasa (degradadora del AMPc). Se crearía por tanto, con estos dos compuestos (AMPc y  $Ca^{++}$ ), un sistema de equilibrio que actuaría a nivel celular aportando y extrayendo de la célula estos compuestos, de acuerdo con las necesidades de la misma. Se crea así el concepto ampliamente debatido de la bomba de calcio, (250) (353).

#### 5.e.- ACCIONES DE LAS PGS A NIVEL DEL APARATO DIGESTIVO .

-----

Existe abundante bibliografía sobre las acciones, de los distintos tipos de prostaglandinas a nivel del aparato digestivo. Así sabemos que, de una u otra forma actúan a nivel de la secreción salival (28), del esfínter esofágico inferior (230), muy especialmente en la secreción gástrica (52), mucosa intestinal (25), flujo sanguíneo gástrico (197) y prácticamente, a cualquier nivel del tubo digestivo, vesícula biliar (344), esfínter de Oddi -- (378), secreción pancreática (290) etc.

Centrándonos en el tubo digestivo superior, estudios realizados por MONCADA y cols. (219) en 1.977, han demostrado que la mucosa gástrica posee una gran capacidad para-

producir prostaglandinas. Asimismo, aunque no se conoce con absoluta certeza, la forma en que influyen las prostaglandinas en la fisiología gástrica normal, parece existir cierto convencimiento generalizado, de que la influencia de estos compuestos consiste en el mantenimiento de la mucosa gástrica (291). Cuando se estimula en forma fisiológica la producción de ácido, se estimularía de manera análoga la producción de prostaglandinas, lo que explicaría la vasodilatación consecuente (367). Esta función desempeñada por los compuestos prostaglandínicos sería de sumo interés, ya que protegerían a la mucosa gástrica de las agresiones causantes de su ulceración. Surge por tanto, un concepto fundamental en el conocimiento de las prostaglandinas, que es el que se designa con el nombre de "citoprotección" (283).

En torno al concepto de "citoprotección gástrica", se maneja abundante bibliografía en la literatura mundial (124) (214); así, encontramos descritas prácticamente las acciones de todas las prostaglandinas conocidas, coincidiendo en forma general, en que, inhiben la secreción ácida gástrica (262) y a dosis no antsecretoras impiden la formación de las lesiones gástricas que inducen diversas sustancias nocivas (337). Debido a su doble función, antsecretora y citoprotectora, se ha estudiado el papel que desempeñan en la fisiología de la úlcera duodenal, ya que de estos estudios podrían derivarse sus posibilidades terapéuticas en la clínica humana (106) (112). No obstante, es necesario insistir en su experimen

tación para corroborar su eficacia.

Ha sido, fundamentalmente tomando como animales de experimentación la rata y el perro, como se ha llegado al conocimiento parcial en la actualidad de la "citoprotección" a nivel de la mucosa gástrica. Así, estudios realizados inicialmente en 1967 por ROBERT y col. con la PGE1 (269) han ido dando resultados que posteriormente han sido confirmados hasta obtener los conocimientos actualmente manejados. En particular, estudios de autores como VALLOT (346) y JOHANSSON (150) son fundamentales para comprender esta propiedad de las prostaglandinas llamada "citoprotección". De acuerdo con ellos, parece comprobarse que todas las células del organismo y sobre todo del tubo digestivo, son capaces de sintetizar las prostaglandinas. En el animal las prostaglandinas protegen la mucosa gástrica de las lesiones producidas por los antiinflamatorios no esteroideos (aspirina, indometacina, fenil-butazona, etc.). Este efecto, estudiado en principio por ROBERT (280) en el estómago es independiente de la inhibición de la secreción gástrica producida por las prostaglandinas.

En la rata, las prostaglandinas protegen la mucosa gástrica contra los agentes necrosantes como el etanol, ácido clorhídrico soluciones salinas hipertónicas etc. (279)

En el hombre el poder citoprotector gástrico de las prostaglandinas está indirectamente demostrado y se apoya en el conocimiento de sustancias como la PGE2 (140) (291) y la PGE1 (92)

Podemos encontrar estudios a cualquier nivel del aparato digestivo (305), lo que nos permite concluir que las prostaglandinas, tienen un efecto general de protección celular aún indefinido.

Es científicamente interesante resaltar con BOWEN (41) - que la PGE2 aumenta la diferencia de potencial eléctrico transmucosal, así como el flujo de sodio (Na+), mientras que la indometacina, un inhibidor de la síntesis de PGS, tiene acciones opuestas. Además, compuestos que aumentan el AMPc intracelular, como la teofilina y otros (87) provocan cambios similares a los observados después de administrar PGE2. Estos estudios sugieren que un efecto importante a tener en cuenta de las PGS estriba en reforzar la barrera mucosa gástrica. Se ha comprobado también que las PGS, no sólo estimulan la secreción de moco por la mucosa, sino que en estudios "in vitro" estimulan la síntesis de moco (148).

Igualmente se ha sugerido, la estimulación de la secreción alcalina de la mucosa gástrica, en respuesta a las prostaglandinas como uno de los posibles mecanismos, para explicar su acción citoprotectora. Esto fue observado por GARNER y HEYLINGS(110) en mucosa gástrica aislada de anfibios. Posteriormente BARZILAI y cols. (18) repitieron el trabajo realizado por GARNER.

Finalmente, se ha supuesto un efecto sobre la vascularización de las mucosa gástrica (66) como posible mecanismo adicional de la acción citoprotectora de las prostaglandinas, lo cual sugiere la probabilidad de que inter-

vengan mecanismos múltiples en relación con la citoprotección procurada por las prostaglandinas, y que tales mecanismos pueden ser diferentes según la zona del tubo digestivo de que se trate.

## f.- PROSTAGLANDINAS Y ULCUS GASTRO-DUODENAL

---

Numerosos estudios de experimentación indican un papel de las prostaglandinas en la regulación de la secreción de moco gástrico y de bicarbonato (4), del flujo sanguíneo en la mucosa (161) y sobre la regeneración celular (175). La inhibición de las prostaglandinas produciría una disminución en la capacidad defensiva de la mucosa gástrica.

La aspirina, un potente inhibidor de las prostaglandinas, produce úlceras gástricas agudas, tanto por vía oral, como intravenosa (46) en los animales de experimentación y en el hombre ocasiona pérdidas hemorrágicas por heces (308) (13). Pero aunque la inhibición de prostaglandinas por la aspirina produce lesiones de la mucosa gástrica no debe ser el único mecanismo puesto que el BW 755C, nuevo preparado antiinflamatorio que bloquea la vía ciclooxigenasa y lipooxigenasa del metabolismo del ácido araquidónico, no produce ulceraciones gástricas (371).

Es clara la producción de úlceras agudas por la aspirina y los antiinflamatorios no esteroideos, pero no hay evidencias de que puedan producir úlceras gástricas crónicas. En estudios epidemiológicos, se encuentra que las lesiones gástricas son más frecuentes en pacientes que toman aspirina con asiduidad que en sujetos control (258).

En pacientes tratados con corticoides, se produce una exacerbación o complicación de la úlcera péptica (211). Incluso se describieron características clínicas, radiológicas y anatomo

patológicas para este tipo de úlceras producidas por corticoides (321). Posteriormente se llegó a la conclusión de que, las úlceras por corticoides aparecían cuando estos se administraban durante más de 30 días y en dosis equivalente a 1000 mg.- de prednisona (61). Estudios recientes (212) muestran que los corticoides aumentan discretamente el riesgo de úlcera péptica y hemorragia digestiva. Las prostaglandinas de la serie E, que se encuentran en la mucosa y en el jugo gástrico (27) son inhibidores potentes de la secreción ácida (374) y presentan una propiedad "Citoprotectora" de la mucosa gástrica contra ciertos agentes nocivos (277). Las prostaglandinas de la serie E, inhiben la formación de úlceras en los animales de experimentación. Los análogos metilados de PGE<sub>2</sub>, son activos por vía oral y han producido buenos resultados en el tratamiento de pacientes con úlcera gástrica y duodenal(105) (159) (292). Algunos autores (135) (274) mantienen la teoría de que en la úlcera gástrica habría una disminución de la actividad de las Prostaglandinas en la mucosa gástrica. En un trabajo reciente se sugiere que la PGE<sub>2</sub> puede estar disminuida en pacientes con úlcera gástrica, debido a la presencia de gastritis atrófica (379).

#### ACCION ESPECIFICA DE LAS PROSTAGLANDINAS SOBRE LA MUCOSA GASTRICA

-----  
-----

El interés de las "Prostaglandinas", como posibles agentes -- que protegen a las células de la mucosa gástrica, nació inicialmente al observar por parte del investigador que existía un antagonismo en cuanto al mecanismo de acción entre las -

prostaglandinas y los medicamentos antiinflamatorios. Las implicaciones clínicas de estas observaciones han conducido fundamentalmente a su desarrollo experimental (347). Se trata de comprobar sus diversos mecanismos de actuación, si bien, los resultados no son fácilmente extrapolables a la clínica humana (75). El someter la mucosa gástrica a la acción de los antiinflamatorios conduce en cierta medida a la ulceración de la misma. El efecto antagónico que las prostaglandinas produce en una situación similar, está ampliamente debatido (345), pero el problema aumenta si investigamos, no solamente con las prostaglandinas endógenas (producidas por muy diversos tejidos del organismo) sino también con las prostaglandinas exógenas, gran parte de las cuales se han podido aislar (173) - (199).

Se ha comprobado, que las primeras (éndogenas) pueden desempeñar un papel protector contra numerosas agresiones químicas - (370), mientras que las segundas (exógenas) pueden inhibir la erosión y la formación de una úlcera, contribuyendo quizás a la curación de las mismas, sin que sepamos exactamente aún el papel concreto de las mismas en la patogenia de la enfermedad ulcerosa (309). Destaca no obstante en este sentido, que el tracto gastro-intestinal es un rico productor de prostaglandinas (219) (299) (50) (60) (173) (199).

En la bibliografía revisada al respecto, se encuentran numerosos estudios que tratan este problema con animales, fundamentalmente con ratas (50) (124) (159) (175) (190) (199) (370), - así como con gatos (173) y cerdos (345) (347). En los últimos



años se realizan estudios muy interesantes en el hombre (60)-  
(75) (148) (309).

Las drogas antiinflamatorias, y fundamentalmente la aspirina tienen un efecto ulcerogénico sobre la mucosa gástrica, por diversos mecanismos aún no bien conocidos pero puestos en relación con la producción de prostaglandinas endógenas, puesto que se ha comprobado que la administración de prostaglandinas exógenas proporciona una protección muy importante a la mucosa gástrica, evitando incluso la formación de úlceras inducidas por la aspirina (175). Se ha comprobado también que la combinación de la acidificación gástrica con aspirina induce que la mucosa gástrica sea incapaz de sintetizar PGI<sub>2</sub> y disminuye su capacidad para sintetizar PGE<sub>2</sub> en un 80 %, lo que facilitaría la acción ulcerogénica de la aspirina (43). La aspirina causa una reducción dependiente de la dosis en la biosíntesis de la mucosa gástrica de PGE<sub>2</sub> y PGI<sub>2</sub> por inactivación del sistema sintetasasa (201) (316) (345), por lo que se puede concluir, que las lesiones de la mucosa en la úlcera gástrica inducidas por aspirina serían debidas a una deficiencia de prostaglandinas en la misma (51) (124) (159) (175) - (367).

El papel de las prostaglandinas endógenas generadas en la mucosa gástrica no está aún suficientemente aclarado, aunque se haya sugerido por diversos autores que actuarían como moduladores de la vasodilatación funcional de la mucosa y como de presores de la retroalimentación local de la secreción gástrica (51) (275) (367). Tanto una microcirculación de la muco

sa incrementada, como una disminución en la secreción de ácido gástrico por las prostaglandinas, han sido implicadas en la protección de la mucosa gástrica contra las lesiones químicas (162).

Se han utilizado en experimentación otros antiinflamatorios - como la indometacina, para estudiar su efecto sobre la mucosa gástrica y las influencias que en estos efectos ejercen las prostaglandinas o sus análogos sintéticos. Así, estudios como los de LIPPMANN (190) en 1.974, TOLMAN (345) en 1.975 y JOHANSON (149) en 1.980 fueron pioneros en este campo experimental. La indometacina es ampliamente usada en la clínica siendo su principal efecto secundario la formación de úlceras pépticas (158) (288) (332) (377); incluso induce la formación de úlceras sin intervención (182). El mecanismo por el cual la indometacina produciría este efecto ulcerogénico, sería similar al de la aspirína, es decir, inhibiendo la síntesis de prostaglandinas (347).

El hallazgo de que la administración de análogos prostaglandínicos, previene la acción ulcerogénica de la indometacina (190) aportó nuevos caminos a la investigación, ya que al producirse por éstos la inhibición de la secreción ácida basal en la rata (336) se comprobó un efecto contrario, es decir, una estimulación en el perro (186) y en el hombre (75). Esta actividad se observa también no solo con los análogos, sino con las propias prostaglandinas naturales, PGE1 (324), PGA1 (374). La mediación en estos efectos del AMPc fue comprobada en estudios sucesivos (186) (374).

Se debate a nivel de investigación, los distintos lugares en los que actuarían a nivel celular, no solo la indometacina sino la aspirina y los demás antiinflamatorios no esteroideos, con objeto de precisar con exactitud si existe una similitud en cuanto a los receptores a nivel celular. Para ello TOLMAN (345) ha utilizado colon de ratas enanas del desierto y las células grasas epididimales de la rata, concluyendo que, existirían múltiples lugares de acción a nivel celular de los antiinflamatorios no esteroideos y las prostaglandinas; si bien parece existir un receptor común para los antiinflamatorios no esteroideos y la PGE1 en la rata (345).

Interesa comentar asimismo el papel que sobre la vascularización y la secreción gástrica ejercen estos compuestos. Ya MAIN Y WHITTLE, en el año 1.973 (197) comprobaron que las prostaglandinas tipos A y E, inhiben la secreción gástrica y tienen una acción vasodilatadora directa sobre la mucosa gástrica de la rata. Este hallazgo junto con el del aumento de la producción de prostaglandinas de la mucosa durante la estimulación secretora observado en 1.968 SHAW y RAMWELL (304), sugieren la posibilidad ya comprobada actualmente de que las prostaglandinas (172) (243) poseen un importante papel fisiológico, no solo como inhibidores del "Feed-back" de la secreción gástrica ácida, sino también como mediadores en la vasodilatación funcional de la mucosa gástrica. Estas afirmaciones, ya probadas, por autores como VANE (347) y O'BRIEN (243) implican al AMPc como mediador intracelular de la secreción ácida gástrica, por acción sobre el sistema de la adenil-ciclasa -

(198), de este modo una reducción de la actividad prostaglandínica de la mucosa, permite incrementar el nivel endógeno de AMPc y a partir de ésto, aumentar la respuesta secretora. Además, se sabe que la indometacina y drogas similares, inhiben las fosfodiesterasas, aunque la concentración requerida sea mucho mayor que la necesaria para inhibir la síntesis de prostaglandinas, y puede tener escasa significación "in vivo" (100).

Según lo expuesto con anterioridad, el descenso del flujo sanguíneo de la mucosa, no parece deberse a los niveles aumentados de AMPc (considerando que el AMPc origina una vasodilatación de la mucosa) (198), por lo cuál se ha sugerido que la lesión producida a nivel gástrico cuando instilamos la mucosa con ácido acetil-salicílico en la rata se debería a la liberación de histamina (151). Esta liberación no puede explicar la disminución del flujo sanguíneo de la mucosa que se observa (151).

El establecer relaciones causa-efecto con todas las observaciones que hemos desarrollado requiere investigaciones cuidadosas, no solo sobre la potencia relativa de drogas antiinflamatorias no esteroideas en inhibir la síntesis de prostaglandinas de la mucosa gástrica y en originar erosiones, sino en cuantificar la afectación real del sistema prostaglandínico de secreción gástrica, así como el flujo sanguíneo de la mucosa y la permeabilidad de la misma.

Una vez revisados en forma general, los efectos que sobre las prostaglandinas ejercen los antiinflamatorios no esteroideos-

y ambos sobre la mucosa gástrica, fijaremos la atención en una propiedad peculiar de las prostaglandinas, como es la "CITOPROTECCION" ya citada en otros apartados.

ROBERT (279) fue el primero en observar en el año 1.979 que - las prostaglandinas impedían la formación de la ulcera en la rata. Posteriormente DAVENPORT (80) desarrolla el concepto - de "Barrera mucosal gástrica", la cual impide la difusión retrógrada de Hidrogeniones (H+) hacia el interior de las células, una vez segregados a la luz del estómago. Es sobre estos dos conceptos, donde gira todo lo que aparece reflejado en la bibliografía (26) (51) (87) (162) (262) (276) (279) (280) - (375).

Si bien podemos deducir que el mecanismo de la citoprotección gástrica por Prostaglandinas, es aún desconocido en sus últimas consecuencias, podemos pasar a discutir varias de las posibilidades que han sido planteadas. MILLER y JACOBSON (214) partiendo de la base de que las prostaglandinas citoprotectoras no tienen una configuración estructural común suponen que estas sustancias podrían estimular a las células de la mucosa gástrica para segregar algún producto o productos que actúen como un escudo para la mucosa. Tal escudo es tan efectivo que evita el daño producido por los compuestos químicos fuertes. Existen diferencias entre efecto citoprotector y efecto antiulceroso. Lo que distingue al primero del segundo es que el efecto antiulceroso, se obtiene después de la administración de prostaglandinas a dosis antisecretoras, en tanto que la protección, se obtiene a dosis muy por debajo de las requeri-

das para reducir la secreción de ácido (282). Así se pueden - considerar los siguientes mecanismos como elementos importantes en la citoprotección:

#### EFECTO DE LAS PROSTAGLANDINAS SOBRE EL MOCO GASTRICO

-----

La manera en que estas sustancias protegerían a la mucosa gástrica sería estimulando la secreción de moco por las células, lo que proporcionaría una barrera física viscosa entre los - agentes dañinos y la superficie epitelial. Esto se ha comprobado en ratas ya que la administración por vía oral de 15-(R) 15-metil PGE2 metil ester se observó un aumento de los gránulos intracelulares de moco (157).

#### EFECTO DE LAS PROSTAGLANDINAS SOBRE LA SECRECIÓN DE ACIDO GASTRICO

-----

Se ha demostrado que las prostaglandinas E1, E2, A1 y sus derivados metilados inhiben la secreción ácida en ratas (268) - (269), perros (235) y seres humanos (358) (374) en función - de las dosis administradas, habiéndose comprobado un efecto - similar con la Prostaciclina (160) (310).

Los mecanismos celulares que controlan la secreción del ácido clorhídrico, son complejos y no están totalmente esclarecidos si bien el AMPC y las Prostaglandinas son agentes humorales - que juegan un importante papel en el fino ajuste de la secreción ácida resultante de la combinación entre los estímulos - secretores y antisecretores.

La citoprotección por prostaglandinas, es independiente de la

disminución de la secreción gástrica, ya que la dosis citoprotectora es una pequeña fracción de la dosis antisecretora; - igualmente ciertas prostaglandinas citoprotectoras no son antisecretoras a ninguna dosis (190).

Por otra parte, frente a los agentes ulcerogénicos habituales (ácido acético salicílico, indometacina, etc), que inhiben la secreción de bicarbonato, la administración de los derivados metilados de las prostaglandinas, estimularían la secreción - del mismo (18) (110), lo que constituye el principal efecto de la citoprotección (12) (58) (86) (150) (174) (176) (236).

#### ACCION LOCAL Y SISTEMICA DE LAS PROSTAGLANDINAS

-----

Independientemente del mecanismo de acción, las prostaglandinas no necesitan estar en contacto directo con las células de la mucosa gástrica, para ejercer su acción citoprotectora, ya que ésta se obtiene tanto si se administran en forma subcutánea u oral (279). Si bien la dosis por vía oral es inferior a la vía subcutánea. Esto se debe a la elevada concentración de prostaglandinas en las células de la mucosa gástrica, después de la administración oral; tal concentración no se obtiene después de la administración parenteral, porque el compuesto se distribuye por todo el organismo antes de alcanzar el estómago, y también es parcialmente degradado por ciertos microorganismos, por consiguiente, solo una fracción de la dosis inyectada alcanza el estómago (279). Sin embargo, esta diferencia de potencia entre la vía oral y subcutánea, sugiere -

que las prostaglandinas podrían ejercer una acción citoprotectora local sobre las células de la mucosa gástrica.

El hecho de que la citoprotección puede tener lugar menos de 1 minuto después de que la Prostaglandina ha sido administrada por vía oral, también apunta hacia una acción local (12) - (150) (279).

#### EFFECTO DE LAS PROSTAGLANDINAS SOBRE LA BOMBA DE SODIO

-----

Otro de los mecanismos por el que las prostaglandinas protegen la mucosa gástrica contra la acción erosiva de drogas ulcerogénicas, es actuando sobre la llamada "Bomba de Sodio". Existe la hipótesis de que los agentes lesivos aplicados en forma tópica sobre la mucosa gástrica inhiben el transporte de sodio activo en la misma, y que, las prostaglandinas citoprotectoras actuarían invirtiendo este efecto (291). La diferencia entre los dos flujos unidireccionales representa el ritmo de transporte activo del ión. Si una droga aplicada de forma tópica actúa aumentando la permeabilidad de la membrana celular, las respuestas serían las siguientes:

- Se incrementaría el flujo de sodio de la serosa a la mucosa
- Disminuiría la diferencia de potencial eléctrico transmucosal (PD) que es generado por el transporte activo de  $\text{Na}^+$ ,
- Disminuiría la resistencia eléctrica, que se calcula por la Ley de Ohm's (R).

Todos estos datos apoyan la hipótesis de que el transporte activo de  $\text{Na}^+$ , es disminuido por el agente dañino y estimulado por el agente protector, en este caso las prostaglandinas



(191); este efecto sería mediado por la acumulación intracelular de AMPC, por estimulación del sistema adenil ciclasa a través de las prostaglandinas (143). Desde este punto de vista el AMPC podría ser el mediador de la citoprotección, incluso se ha comprobado que algunas prostaglandinas como la 16, 16 dimetil PGE2 doblan los niveles de AMPC en las células de la mucosa gástrica del perro (291).

Otro mecanismo por el cual las prostaglandinas podrían ejercer su acción citroprotectora, sería actuando sobre la circulación gástrica, en base a que las prostaglandinas tipo E se ha demostrado disminuyen el flujo sanguíneo de la mucosa, aunque no reduce la relación flujo/secreción (143), si bien esta hipótesis no está suficientemente probada. En resumen, puesto que las prostaglandinas son compuestos naturales presentes en la mayoría de las células, incluyendo las de la mucosa gástrica (24), parece que son necesarias para el mantenimiento de la integridad celular de la mucosa gástrica. Elevando los niveles tisulares de las prostaglandinas, mediante su administración exógena la resistencia celular es mejorada, hasta el punto de que las células gástricas permanecen indiferentes a la presencia de ciertos irritantes (339). Las prostaglandinas endógenas juegan un importante papel en el mantenimiento de las células gástricas intactas a pesar del medio hostil que supone el contenido ácido del estómago.

#### PROSTAGLANDINA E (PGE) Y MUCOSA GASTRICA

-----

Las Prostaglandinas de la serie E y fundamentalmente la -

PGE1 y la PGE2, son las más abundantes en el ser humano, y por lo tanto probablemente las más significativas (108). - La gran inestabilidad de estos compuestos, ha hecho preciso el desarrollo de análogos químicos 15 (R) 15 metil PGE2 metil ester; 16,16 dimetil PGE2 metil ester, mucho más resistentes a las degradaciones fisiológicas, conservando las propiedades de sus análogos naturales. Gracias a esto, los fisiólogos han podido estudiar con precisión los efectos de las prostaglandinas sobre los tejidos y más concretamente sobre el estómago donde parecen actuar de idéntica manera que sus homólogos endógenos (58), aunque no se sabe que efectos pueden ejercer a largo plazo en el estómago y otros órganos, en especial el riñón, por el cual se eliminan.

Los efectos que la administración de estos compuestos, tanto en animales como en el hombre, pueden obtenerse a nivel gástrico, podemos agruparlos de la siguiente forma:

1.º Inhiben de manera importante la secreción ácida gástrica basal y estimulada (21) (27) (56) (70) (157) (170)-(183) (186) (233) (240) (241) (244) (255) (270) (273)-(301) (351) (361) (375).

2.º Impiden la formación de úlceras en la mucosa gástrica, bien sean producidas por agentes químicos o por stress (6) (18) (41) (59) (92) (105) (112) (135) (141) (162) (170) (200) (269) (271) (272) (292) (364) (379) (380).

3.º Tienen efectos citoprotectores. (37) (41) (86) (126) -

(147) (148) (171) (278) (279) (291) (318) (337).

4.9 Producen algunos efectos secundarios; náuseas, diarreas, dolor abdominal, disminución de la presión arterial, etc. (56) (108) (305).

De acuerdo con estas acciones, el papel fisiológico que desempeñan las prostaglandinas del grupo E, es complejo y contribuye de manera decisiva, en la modulación de la secreción gástrica, así como en la regulación del flujo sanguíneo en la microcirculación del estómago, a pesar de los efectos indeseables, cuando se administran a dosis elevadas en el ser humano.

## II.- PLANTEAMIENTO DEL TRABAJO EXPERIMENTAL

-----

## II.- PLANTEAMIENTO DEL TRABAJO EXPERIMENTAL

---

La isquemia caliente prolongada de origen iatrogénico, no es una situación habitual en clínica humana. Las consecuencias que para los tejidos tiene una prolongación de la isquemia en estas circunstancias, dependen de la duración de la misma, (descenso del potencial de membrana de las células musculares, degeneración miofibrilar, aumento de los niveles de ácido láctico, lesiones estructurales, falta de contractura muscular etc.)

Con objeto de estudiar esta secuencia de acontecimientos y la repercusión que sobre los mismos pudiera tener la prostaglandina E1 (PGE1), se ha diseñado un modelo experimental de isquemia caliente en perros, consistente en amputación y clampaje de arteria y vena femorales del miembro posterior, perfundiéndolo a continuación con dicho fármaco (PGE1), valorando su eficacia en la prevención de los efectos adversos secundarios a isquemia caliente mediante el estudio histológico y analítico sanguíneo, así como de los efluentes obtenidos durante la perfusión del miembro sometido a isquemia.

### III.- MATERIAL Y METODOS

-----

### III.- MATERIAL Y METODOS

-----

#### 1.- MATERIAL

-----

##### A.- ANIMALES

-----

Se han empleado 30 perros mestizos de ambos sexos, que previamente al experimento, fueron desparasitados y sometidos a controles analíticos en el Servicio de Cirugía Experimental del Hospital Clínico de San Carlos de Madrid.

El peso corporal de los animales osciló entre 13 y 30 Kg Siendo su valor medio de  $20,12 \pm 4,07$  Kg. (TABLA-I). Los 30 perros utilizados para realizar el experimento han sido agrupados en cuatro series en base a la viabilidad del experimento completo, al tipo de solución perfundida durante el periodo de isquemia caliente a que se somete el miembro y a la valoración de parámetros hemodinámicos.

Dependiendo de estos criterios se han elaborado las siguientes series:

Serie A:

-----

Está constituida por aquellos animales en los que el experimento no se ha completado por haberse producido su fallecimiento durante las tres primeras horas.

El número de animales que componen esta serie es de 4, -  
siendo su peso corporal medio de  $17,12 \pm 2,01$  Kg. ( $\bar{x} \pm$   
DS) y las causas de su fallecimiento variables TABLA I.

Serie B:

-----

El número de animales que componen esta serie es de 19-  
y en ellos se realizó el experimento completo. Esta se-  
rie a su vez fué dividida en dos grupos:

Grupo B1

-----

Constituído por 6 perros de peso corporal medio  $18,63 \pm$  -  
 $1,78$  Kg. y que fueron sometidos a amputación del --  
miembro posterior derecho bajo anestesia general, clampa  
je de la arteria y vena femoral y perfusión continua --  
del miembro amputado con una solución salina isotónica -  
durante tres horas y media.

Grupo B2

-----

Constituído por 13 perros de peso corporal medio  $21,42 \pm$ -  
 $4,65$  Kg. , que fueron sometidos a amputación del --  
miembro posterior derecho bajo anestesia general, clampa



je de la arteria y vena femoral y perfusión continua --  
del miembro amputado con una solución de prostaglandina-  
El a dosis de 12 nanogramos por Kg. de peso y minuto, du-  
rante un periodo de 3 horas y media.

Serie C:

-----

Compuesta por 7 perros cuyo peso corporal medio fue de -  
20,71 ± 4,46 Kg. a los que se realizó amputación del --  
miembro posterior derecho, clampaje de arteria y vena fe-  
morales, perfusión del miembro amputado con prostaglandi-  
na El y monitorización hemodinámica mediante cateteriza-  
ción cardiaca con cateter de Swan-Ganz.

TABLA I

Relación de peso corporal, sexo, peso del miembro amputado y tipo de solución de perfusión en los perros de las series - A(perfusión con Prostaglandina E1 (PGE1), B1(perfusión con - suero fisiológico), B2(perfusión con PGE1) y C(perfusión con PGE1).

SERIE	PESO CORPORAL(Kg)	SEXO	PESO MIEMBRO AMPUTADO(g)	PERF.MIEMBRO AMPUTADO
A	17	H	600	PGE1
	15,5	M	-	"
	16	H	680	"
	20	M	1070	"
B1	17,3	H	700	S.Fisiológico
	20	M	-	"
	16,2	M	375	"
	18	H	1330	"
	19,3	M	450	"
B2	21	M	750	"
	28	M	1670	PGE1
	23,3	M	1155	"
	22,1	M	1550	"
	20,2	H	1340	"
	30	M	1385	"
	24	H	987	"
	13	M	980	"
	18	M	1335	"
	19,2	M	1300	"
	20	H	870	"
	18	H	510	"
	17,5	M	780	"
	25,2	H	625	"
C	26	M	1470	PGE1
	24	H	1150	"
	19	H	762	"
	21	M	1340	"
	18	H	780	"
	24	M	1000	"
	13	H	400	"

( $\bar{x} \pm DS$ )                      20.12  $\pm$  4.07 Kg.                      976.57  $\pm$  371.11 g.

(n)                                      (30)                                      (28)

H : hembra                      M: macho

## B.- INSTALACIONES

-----

Se han utilizado las instalaciones del Servicio de Medicina y Cirugía Experimental del Hospital Universitario San Carlos de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid disponiéndose de:

- a) Un quirófano experimental completo
- b) Sala de Cuarentena
- c) Sala de rehabilitación
- d) Sala de Necropsias

El laboratorio Central del Hospital Univesitario San Carlos a través de su sección experimental, ha proporcionado el apoyo necesario para la realización de todas las analíticas realizadas. La Sección de Urgencias de dicho laboratorio colaboró en la práctica de gasometrías fundamentalmente.

El estudio anatomopatológico de las biopsias seriadas, se realizó en colaboración con el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital del Aire de Madrid.

## C.- APARATOS

-----

Para la realización de los experimentos se han utilizado:

- Respirador LKB Medical AB ER-300 provisto de mandos independientes para presión (regulable de 10 a 20 Cm de H<sub>2</sub>O) y para frecuencia que oscila entre 0 y 36 respiraciones por minuto.
- Bomba de Infusión volumétrica IMED modelo 928.
- Aparato de Gasometrías (IL Instrumental Laboratory System -

1302 ph/blood gas analyzer).

- Aparato de SMA (autoanalizador de flujo continuo Technicon Chem-1).
- Monitor LIFESCOPE 6 con captosres de presión amortiguador hidráulico y transductor de membrana para registro de presión arterial.
- Termistor ELECATH modelo COC 4000 para el registro y determinación del gasto cardiaco.
- Cable Transductor, que transforma presiones cardiacas en potenciales eléctricos. Un extremo del cable está conectado a un amplificador de presión y el otro (diafragma) a un sistema de irrigación.
- Bisturí Eléctrico.
- Sierra Eléctrica.
- Peso Electrónico.
- Centrífuga oscilante SELECTA-P con regulación continua de velocidad (regulable hasta 3500 rpm y hasta 8000 rpm según sea el cabezal a adaptar).

#### D.- INSTRUMENTAL QUIRURGICO

-----

- d.1. Pinzas porta torundas para aseptizar el campo de Kelly -  
(2).
- d.2. Instrumental de fijación:
  - Pinzas de Doyen (6).
- d.3. Instrumental de incisión:
  - Mangos de bisturí para hoja Aesculap (nº 24).  
. largo (1).

- . corto (1).
- tijeras:
  - . De Mayo curva (1).
  - . De Mayo recta (1).
  - . De Metzenbaum curva (1).
- Electrobisturí
- d.4. Instrumental de diéresis:
  - Separadores de Farabeuf (2).
  - Separadores de Volkmann (2).
- d.5. Instrumental de hemostasia:
  - Pinzas de Crile sin dientes y curvas 14 cm. (12).
  - Electrobisturí.
- d.6. Instrumental de aprehensión:
  - Pinzas de Mikulicz con dientes 20 cm. (2)
  - Pinzas anatómicas standard sin dientes 16 y 20 cm. (4).
- d.7. Disectores de Mixter 20 cm. (2).
- d.8. Instrumental de sutura:
  - Portaagujas de Mayo 20 cm (2).
- d.9. Instrumental de cirugía vascular:
  - Pinzas de disección:
    - . De Potts-Smith 18 cm. (1).
  - Baby-Mosquito, sin dientes y curvas 9 cm. (12).
  - Tijeras:
    - . De Metzenbaum curvas 18 cm. (1).
  - Clamps:
    - . Bulldog de De Bakey rectos 12 cm. (2)

d.10. Material de sutura:

- Ligaduras de seda 1 (0).
- Seda 1(0) con aguja TR 60.
- Catgut atraumático (0) C 20
- Seda 4(0) C10
- Catgut 2.
- Catgut 1.
- Seda TR 60.

E.- MATERIAL COMPLEMENTARIO

-----

- Paños y sábanas de campo estériles .
- Vessel-loop.
- Abbocath tipo T186 código 3616 de diámetro externo de 1,3 mm. y diámetro interno de 0,8 mm., longitud 51 mm.
- Abbocath tipo T146 código A848 de diámetro externo de 2,1 mm. y 1,5 mm. de diámetro interno, longitud de 51 mm.
- Catéteres (Centracath XRO-30, 30 Cm.X 1,5 mm.)
- Sistema de presión venosa central BARD-PARKER. Refa. 03488-15 Vol. interno aproximado 10 cc. 38 cm regla graduada.
- Tubo endotraqueal PORTEX No. 7.
- Catéter termodilución BALTHERM 7F FLIPPE esteril y apirógeno código N° 01332 - 73- 6067 (Swan-Ganz)

F.- FARMACOS.

-----

- COMBELEM -  
R  
. N' (3' dimetilamina-propil - 3 propionil fenotiacina.
- PENTOTHAL SODICO 1 G -  
R

. Tiopental sódico 1g. más 60 mlg. de carbonato sódico an -  
hídrico.

- ATROPINA

R

- HEPARINA LEO -

. Heparina sódica al 1%

- PROSTAGLANDINA E1

. Acido ( 11 alfa, 13 E, 15 S ) - 11, 15 dihidroxi - 9 -  
oxoprost - 13 - en - 1 - oico.

## G.- SOLUCIONES PARA INFUSION INTRAVENOSA

-----

- Suero fisiológico

. Clna = 0,9 g./100 ml de Agua destilada

. Cl- = 154 mEq/l.

. Na+ = 154 mEq/l.

- Suero glucosado 5%

. 5 g. de glucosa/100 ml de Agua destilada

## 2.- METODOS

-----

### A.- TECNICA ANESTESICA

-----

Los perros se mantuvieron en ayunas 12 a 24 horas antes de la -  
intervención. Para la premedicación anestésica se les adminis -  
tró por via intramuscular un neuroleptico tranquilizante: Combe -  
len R, a dosis de 0,2 g. por kg. de peso.

Tras diez minutos los animales se encontraban en situación de sedación psicomotora y fueron conducidos al quirófano, colocados sobre la mesa de operaciones en posición de decúbito-supino, fijando sus cuatro extremidades a la propia mesa.

A continuación, se canalizó una vía venosa en cada una de las extremidades superiores. Por una de ellas, se perfundió suero glucosado al 5% y por la otra se administró una solución de Pentothal sódico (1g. en 250 ml. de solución salina isotónica) como mantenimiento anestésico para las cuatro horas y veinte minutos de duración total del experimento, lo que significa un volumen de perfusión de 59 ml. por hora y representa 236 mg. de tiopental sódico por hora.

Cuando el nivel de anestesia es suficientemente profundo, se procede a la intubación mediante laringoscopia con el animal en decúbito supino y realizando tracción lingual central se introduce un tubo endotraqueal PORTEX del nº 7, y se somete a ventilación asistida con un respirador automático volumétrico (LKB Medical AB ER 300, Suecia), con una frecuencia respiratoria de 14 respiraciones por minuto y un volumen de 100 ml. de aire ambiente en cada inspiración.

La profundidad anestésica está definida por la pérdida del reflejo palpebral, pérdida de respuesta al dolor (por punción auricular o alrededor de los orificios nasales), por una ventilación regular y porque los ojos se desplazan hacia arriba y permiten la exposición de las conjuntivas. Estos parámetros, sirven de guía para el mantenimiento anestésico.



## B.- TECNICA QUIRURGICA.

-----

El animal es preparado para la intervención: Se rasura el pliegue inguinal de la extremidad elegida y el torax, conectándole a un aparato de monitorización cardiaca (Lifescop G Diagnoscán S.A. España).

Se aseptica la zona operatoria rodeándola de paños estériles y se da comienzo a la intervención quirúrgica realizando una incisión transversal en el pliegue inguinal de aproximadamente diez centímetros de longitud. La vena y arteria femorales son identificadas y disecadas en ambas extremidades posteriores pasando dos ligaduras de seda de 4/0 por debajo de cada uno de los vasos con objeto de mantener el control sobre los mismos. Igualmente se introduce en la vena femoral del miembro contralateral al que se va a amputar, un cateter para la determinación de la presión venosa central.

En este momento se realizan las determinaciones basales: Se anota la frecuencia cardiaca del animal; se toma una muestra de 5ml aproximadamente de sangre de la arteria femoral con una jeringuilla que contiene 0.5 ml. de heparina sódica que se envia inmediatamente al laboratorio para realizar las determinaciones gasométricas; se extraen también 20ml de sangre venosa de la vena femoral, que es inmediatamente centrifugada, extrayendo a continuación 12 ml de suero sobrenadante, que se reparten en cuatro tubos con un volumen de 3ml de suero en cada uno de ellos. Estas alicuotas se almacenan en un congelador a -5 grados Celsius para su posterior análisis.

A continuación se realiza la amputación traumática de la extremidad del animal, seccionando el femur a pocos centímetros de su extremidad proximal, mediante el empleo de una sierra eléctrica. Finalmente, la extremidad queda completamente separada del cuerpo del animal, permaneciendo unida a este tan solo por la arteria y vena femorales, que continúan clampadas durante todo el experimento.

Distalmente al punto de clampaje de la arteria femoral, ésta es canulada mediante la utilización de un abocath (tipo T186). De la misma manera, se procede a canular la vena femoral con otro abocath (tipo T146). Ambos abocaths son fijados a la arteria y la vena por medio de las ligaduras que se habían pasado anteriormente por debajo de los vasos.

A través del abocath arterial, se perfunde la extremidad con solución salina isotónica (Grupo B1) o bien con solución salina isotónica y PGE1 a dosis de 1 nanogramo por Kg. de peso minuto ( Serie A, Grupo B2 y Serie C ), a una velocidad de 330 ml por hora, mediante el empleo de una bomba de infusión continua (IMED 927, España), y se recoge el líquido efluente por el abocath venoso que, conectado a un sistema drena el líquido de perfusión en un vaso graduado.

Se realizaron tres tomas de 20ml del líquido de lavado (con una hora de diferencia entre cada una de ellas y que se corresponden con 1,5 2,5 y 3,5 horas, respectivamente, de isquemia caliente) para el estudio analítico; el procedimiento empleado es siempre el mismo: La muestra es centrifugada y del suero sobrenadante se pipetea 12 ml. que son repartidos en cua

tro tubos, que se introducen en el congelador a - 50 C hasta su analisis posterior.

Tras las 3,5 horas de isquemia absoluta (30 minutos de la amputación más tres tomas de líquido de lavado) se retiran los abocaths, se desclaman la arteria y vena femorales y se restablece la circulación sanguínea. Entonces se realizan -- determinaciones gasométricas a los 5, 15 y 30 minutos de la revascularización, una determinación analítica en sangre venosa a los 15 minutos y se efectúan mediciones de la frecuencia cardiaca a los 5, 15 y 30 minutos posteriores al fin de la isquemia. Asimismo, a los 5 y 30 minutos del desclampaje se toman -- biopsias del musculo cuadriceps y a los 30 minutos del bloque -- arterio-venoso femoral.

Una vez obtenidos todos estos datos finaliza el estudio experimental sacrificando al animal mediante la administración intravenosa de 1 g. de Thiopental sódico que produce -- una parada cardio respiratoria en 2-5 segundos.

#### C.- TECNICAS DE LABORATORIO

-----

La sangre, una vez coagulada, se centrifuga a 3000 r.p.m. durante 10 minutos. (Centrífuga p-SELECTA Mixtasel) y se extrae suero, en el que se determinan todos los parámetros.

Los valores de Sodio (Na<sup>+</sup>), Potasio (K<sup>+</sup>), Glucosa, Acido Láctico, transaminasas glutámico oxalacética y glutámico pirúvica (GOT y GPT) y Lactodehidrogenasa (LDH) fueron determinados en todas las muestras de suero obtenidas (basal y 15 minu -

tos post isquemia). También se estudiaron en las 3 tomas del -  
efluente que drena por la vena femoral durante la isquemia en -  
tanto se perfunde el miembro amputado, bien con solución salina  
isotónica (Grupo B1) o bien con solución de PGE1 en solución sa  
lina isotónica (Grupo B2 y Serie C).

Tambien se realizaron extracciones de sangre arterial al  
inicio del experimento (basal) así como a los 5, 15 y 30 minu -  
tos posteriores al periodo de isquemia absoluta. Se determina -  
ron en todas las muestras el Ph, la presión parcial de anhídri -  
do carbónico (PCO2), la presión parcial de oxígeno (PO2), el exce -  
so de bases (BE) y el bicarbonato (CO<sub>3</sub>H<sup>-</sup>).

#### D.- TECNICA DE MONITORIZACION HEMODINAMICA

-----

En 7 de los animales intervenidos y,préviamente a la am  
putación de la extemidad,se introdujo por la arteria femoral de  
la extremidad contralateral un cateter de Swan-Ganz con obje -  
to de diagnosticar el posible fallo ventricular derecho e iz -  
quierdo y posibles disfunciones pulmonares y cardiacas. contro -  
lando asímismo los efectos de la administración de fluídos y me  
dicación.

Una vez disecadas la arteria y la vena femoral, se pa -  
sa un vessel-loop para su control. Se punciona con el cateter -  
de Swan-Ganz, haciendo progresar a este en el interior de la ar  
teria. La lectura de las distintas presiones en el monitor (LI -  
FESCOPE 6) nos informa de su localización, fijando el mismo pa -  
ra la lectura y anotación de los distintos datos. Las presiones  
que se determinan son:

- Presión venosa central (PVC)
- Presión arteria pulmonar (PAP)
- Presión capilar pulmonar (PCP)
- Presión arterial sistémica (PAS)

E.- TECNICA ANATOMOPATOLOGICA.  
-----

El estudio anatomopatológico ha sido elaborado en colaboración con el servicio de Anatomía Patológica del Hospital del Aire de Madrid donde se realizaron las preparaciones y el estudio de las mismas, así como, la elaboración de los correspondientes informes del material remitido.

Se tomaron muestras del musculo cuadriceps despues de someter los tejidos musculares a isquemia prolongada y perfundir los mismos bien con solución salina isotónica (grupo B1) o con una solución de PGE1 en solución salina isotónica (Grupo B2 y Serie C).

Las biopsias musculares se realizaron tras la isquemia prolongada y la perfusión continuada previa a los 5 y 30 minutos post desclampaje de la arteria y vena femorales.

Asimismo, finalizado el experimento y a los 30 minutos del desclampaje, se toma muestra del bloque arterio-venoso para su estudio anatomopatológico.

Para el estudio histológico se cortan transversalmente, 1-1,5 cm. cuadrados de los fasciculos musculares. Procediendose a fijar las piezas en formol al 50% un mínimo tiempo de 24 horas, transcurridas las cuales, fueron talladas y los fragmentos

seleccionados se incluyeron en parafina. Los cortes fueron realizados a 5 micras de espesor y teñidos con hematoxilina-eosina siendo posteriormente estudiados al microscopio óptico.

#### F.- VALORACION ESTADISTICA DE LOS RESULTADOS.

-----

Para llevar a cabo el estudio estadístico de este trabajo, se ha utilizado el programa informático de estadística -- MICROSTAT. Copyright (c) 1978-85 by Ecosoft, Inc.

Las pruebas estadísticas empleadas en el mismo han sido las siguientes:

Media y desviación estandar como Estadística descriptiva. t de Student, Analisis de la Varianza y Prueba de Cheffe para contrastes a posteriori, como pruebas de contrastes de hipótesis.

#### MEDIA.

-----

Se calcula sumando todos los datos medidos y dividiendo por el total de individuos de la muestra.

#### DESVIACION ESTANDAR.

-----

Se obtiene sumando las diferencias al cuadrado de todos los datos con su media, dividiendo la suma entre el número de individuos y extrayendo al final la raíz cuadrada.

Para saber hasta qué valores se puede considerar a una distribución como suficientemente concentrada, (para muestras -

biológicas de datos sin valores negativos) aquélla cuya desviación típica no exceda de la tercera parte de la media. Desviaciones entre un tercio y la mitad de la media, empiezan a traducir dispersiones grandes, y desviaciones superiores a la mitad de la media, traducen claramente dispersiones excesivas.

#### t DE STUDENT.

-----

Se utiliza para la comparación entre dos grupos muestrales. En un test de esta clase, la hipótesis nula es que las dos muestras procedan de la misma población, es decir, deben poseer la misma media paramétrica ( $U_1 - U_2 = 0$ ).

Los grados de significación estadística vienen dados por las siguientes expresiones:

- \*  $p > 0.05$  No significativo.
- \*  $p < 0.05$  Significativo.
- \*  $p < 0.01$  Bastante significativo.
- \*  $p < 0.001$  Altamente significativo

#### VARIANZA.

-----

El análisis de la varianza para un factor, trata de analizar la influencia, significativa o no, de un factor sobre una variable medida en varias muestras. Para ello, se compara una variable cuantitativa, respecto a una cualitativa y sus posibles categorías.

También recibe la denominación de Prueba de Fisher, y-

constituye un proceso matemático que permite comparar, indirectamente, varias medias aritmeticas, obtenidas en diferentes --muestras, por medio de la comparación de sus dispersiones.

Esta prueba, compara dos dispersiones que presentan --los datos. Una de ellas es la dispersión debida al "factor" que diferencia a las muestras, y se llama dispersión factorial, --mientras que la otra, es debida al azar, y se denomina, dispersión de azar. Además, existe una dispersión total, que es la --que presentan los datos considerados con una muestra única, respecto a la media general.

#### PRUEBA DE SCHEFFE.

-----

Se ha realizado esta prueba de contraste entre grupos a posteriori, tomando los valores que previamente han sido significativos tras el analisis de la varianza (ANOVA).

Los valores se expresan como media, mas menos, la desviación estandar de la media.

Para comparar el grupo B1 respecto del grupo B2 se --utilizó:

1.- La "t" de Student para datos apareados, en las siguientes variables:

- Analíticas sistémicas: Sodio ( $\text{Na}^+$ ), Potasio ( $\text{K}^+$ ), - Glucosa, Acido Láctico, Transaminasa glutámico-oxalacética (GOT), transaminasa glutámico-pirúvica (GPT), Lactodeshidrogenasa - (LDH), en el Grupo B1, B2, y Serie C.

2.- La "t" de Student para datos independientes, en --las siguientes variables:



- Analíticas sistémicas: Sodio ( $\text{Na}^+$ ), Potasio ( $\text{K}^+$ ), - Glucosa, Acido Láctico, Transaminasa glutámico-oxalacética (GOT), transaminasa glutámico-pirúvica (GPT), Lactodeshidrogenasa - (LDH), en el Grupo B1, B2, y Serie C.

La comparación de las distintas muestras de cada serie (B1, B2 y C), se efectuó mediante un análisis de la varianza para las siguientes variables:

Gasometrias: Ph,  $\text{PCO}_2$ ,  $\text{PO}_2$ , BE,  $\text{CO}_3\text{H}^-$

Efluentes: Sodio ( $\text{Na}^+$ ), Potasio ( $\text{K}^+$ ), Glucosa, Acido Láctico, transaminasa glutámico-oxalacética (GOT), transaminasa - glutámico-pirúvica (GPT), lactodeshidrogenasa (LDH).

Temperatura.

Frecuencia Cardiaca.

Presión venosa central (P.V.C.).

Hemodinámica: presión arterial (P.A.), presión arterial pulmonar (PaP), presión capilar pulmonar (PcP), gasto cardiaco.

Cuando el análisis de la varianza mostró una diferencia significativa, se empleó la prueba de Scheffé para contrastes a posteriori, con el objeto de identificar él o los grupos responsables de dichas diferencias.

En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula cuando su probabilidad fué inferior a 0,05.

#### IV.- R E S U L T A D O S

-----

#### IV .- RESULTADOS

##### 1.- SERIE A

Forman esta serie un conjunto de 4 perros utilizados para el perfeccionamiento de la técnica experimental. En ninguno de ellos se pudo realizar el experimento completo, ya que como se describe a continuación se produjo el fallecimiento de los animales por diversas causas.

##### Perro nº 1.

Macho de 17 Kg de peso (TABLA I), tras premedicación anestésica, se realiza anestesia general con intubación endotraqueal y monitorización. Se introduce por una de las extremidades un cateter de Swan-Ganz para control de presiones. Las cifras basales que se obtienen son:

Temperatura: 33 °C.

Frecuencia cardiaca: 64 Lat/min.

presión venosa central: -3 cm H<sub>2</sub>O.

Presión arterial: 31/23 mm/Hg.

Presión arterial pulmonar 41/34 mm/Hg.

Presión capilar pulmonar : 9/6 mm/Hg.

Gasto cardiaco : se realizan 3 determinaciones: (a): 0,78 L/m  
(b): 0,78 L/m. ; (c):0,90 L/m.

Se efectúa la amputación del miembro posterior derecho del animal.

Se comienza la perfusión del miembro amputado cuyo peso es de 600 g. con una solución de PGE1 en solución salina isotónica a dosis de 1 nanogramo kg./min, obteniéndose las dos primeras tomas de líquido efluente de la vena femoral. A los 90 minutos de isquemia, el animal sufrió un infarto de miocardio, falleciendo a los 118 minutos.

Perro nº 2.  
-----

Macho de 15,5Kg de peso (TABLA I). Tras premedicación anestésica se realiza anestesia general con intubación endotraqueal y monitorización. Se introduce por una de las extremidades un cateter de Swan-Ganz para control de presiones. Las cifras basales que se obtienen son:

Temperatura: 37 °C.

Frecuencia cardiaca: 155 Lat/min.

presión venosa central: +3 cm H<sub>2</sub>O.

Presión arterial: 155/126 mm/Hg.

Presión arterial pulmonar 17/11 mm/Hg.

Presión capilar pulmonar : 10/7 mm/Hg.

Gasto cardiaco : se realizan 3 determinaciones: (a): 2,70 L/m

(b): 1,52 L/m. ; (c): 2,09 L/m.

Se efectúa la amputación del miembro posterior derecho del animal.

Se comienza la perfusión del miembro amputado con una solución de PGE1 en solución salina isotónica a dosis de 1 nanogramo kg./min, obteniéndose las tres tomas de líquido

efluente de la vena femoral. Al desclampar los vasos femorales, se produce en el animal una crisis intensa de bradicardia con presión arterial de 13/11 mm/Hg. A los tres minutos y medio la frecuencia cardiaca aumenta hasta 95 Lat/m. sin alterarse la presión arterial. 30 segundos después la frecuencia cardiaca desciende a 46 Lat/min, y a los 8,30 minutos de desclampar los vasos femorales se produce el fallecimiento del animal.

Perro nº 3.  
-----

Hembra de 16 Kg. de peso (TABLA I). Tras anestesia general y monitorización, se intenta introducir el cateter de Swan-Ganz sin conseguirlo debido a dificultades técnicas. El animal fallece por parada cardiaca durante la amputación del miembro posterior cuyo peso fue de 680 g.

Perro nº 4.  
-----

Macho de 20 Kg. de peso (TABLA I). Se realiza la anestesia general y monitorización del mismo y tras intentar la introducción del cateter de Swan-Ganz, que no se consigue por dificultades técnicas, se procede a la amputación del miembro posterior derecho del animal. (1070g.) (TABLA I) y se inicia la perfusión del mismo tras clampaje de la arteria y vena femorales, con una solución de PGE1 en solución salina isotónica a dosis de 1 nanogramo por Kg. de peso y minuto. El animal fallece a los 87 minutos de isquemia por parada cardiaca.

## 2.- SERIE B

-----

### G R U P O B1

-----

#### A.- Determinaciones analíticas sistémicas.

-----

##### a.1. Sodio (Na<sup>+</sup>)

-----

La concentración sérica de Na<sup>+</sup> al inicio de la intervención fué de  $150,28 \pm 4,23$  mEq.l<sup>-1</sup>, siendo similar su concentración a los 15 minutos del declampaje de la arteria femoral ( $150,65 \pm 2,18$  mEq.l<sup>-1</sup>) (TABLA II) (FIGURA 1).

##### a.2 Potasio (K<sup>+</sup>)

-----

Los niveles séricos sistémicos de K<sup>+</sup> al comienzo de la intervención fueron de  $3,12 \pm 0,51$  mEq.l<sup>-1</sup> alcanzando un valor de  $3,72 \pm 0,39$  mEq.l<sup>-1</sup> a los 15 minutos del desclampaje de la arteria femoral. (TABLA II) (FIGURA 2).

##### a.3. Glucosa

-----

La concentración de glucosa, que al inicio de la intervención fué de  $108,67 \pm 5,21$  mg.dl<sup>-1</sup> aumentó a los 15 minutos del desclampaje de la arteria femoral hasta un valor de  $126,17 \pm 63,63$  mg.dl<sup>-1</sup>. (TABLA II) (FIGURA 3).

##### a.4. Acido Láctico

-----

TABLA II

Concentraciones sistémicas peroperatorias de Sodio ( $\text{Na}^+$ ), Potasio ( $\text{K}^+$ ), Glucosa, Acido Láctico, Transaminasa glutámico-oxalacética (GOT), Transaminasa glutámico-pirúvica (GPT) y Lactodeshidrogenasa (LDH), en los grupos B1 (perfusión con suero fisiológico) y B2 (perfusión con solución de PGE1 en suero fisiológico) de la SERIE B.

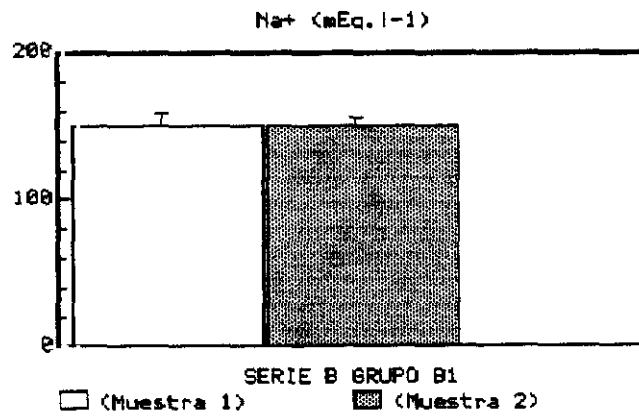
MUESTRA	GRUPO	$\text{Na}^+$ (mEq.l <sup>-1</sup> )	$\text{K}^+$ (mEq.l <sup>-1</sup> )	Glucosa (mg.dl <sup>-1</sup> )	Ac. Láctico (mg.dl <sup>-1</sup> )	GOT (U.L <sup>-1</sup> )	GPT (U.L <sup>-1</sup> )	LDH (U.L <sup>-1</sup> )
1	B1	150,28±4,23 (6)	3,12 ±0,51 (6)	108,67±5,21 (6)	21,04±5,21 (6)	19,67±7,63 (6)	25±11 (6)	25,83±23,01 (6)
	B2	150,53±5,67 (13)	3,86±0,55 (13) o	112,31±20,89 (13)	25,92±10,90 (13)	32,62±18,34 (13)	34,77±19,43 (13)	49,92±21,69 (13)
2	B1	150,65±2,18 (6)	3,72±0,39 (6)	126,17±63,63 (6)	29,54±15,99 (6)	14,5±8,17 (6)	16,40±7,16 (6)	28,67±8,68 (6)
	B2	152,08±6,73 (12)	3,78±0,79 (12)	176,33±65,90 (12) *	36,27±18,86 (12) o	29,08±16 (12)	20,42±13,83 (12) o	37,58±28,80 (12)

Muestra 1: Basal ; Muestra 2: 15 minutos post desclampaje de arteria y vena femorales

\*  $p < 0,05$  ; \*\*  $p < 0,01$  ; \*\*\*  $p < 0,001$  ; Valor ES de cada muestra respecto de su valor basal.

o  $p < 0,05$  ; oo  $p < 0,01$  ; ooo  $p < 0,001$  ; Valor ES del Grupo B2 respecto del B1 en la SERIE B.

FIGURA 1



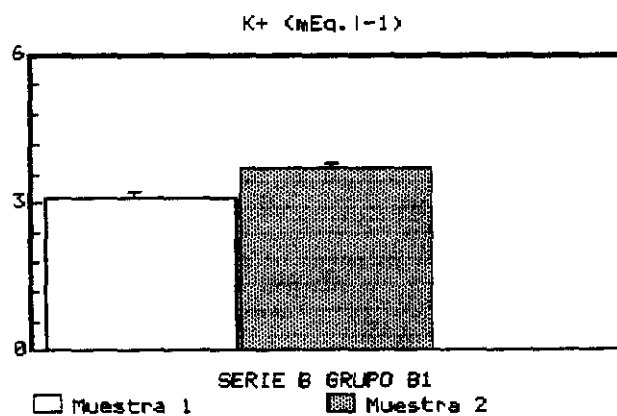
Concentraciones sistémicas peroperatorias de Na+ (mEq.l-1)  
en el GRUPO B1.

Muestra 1: Basal.

Muestra 2: 15 minutos post desclampaje de arteria y vena fe  
morales.



FIGURA 2

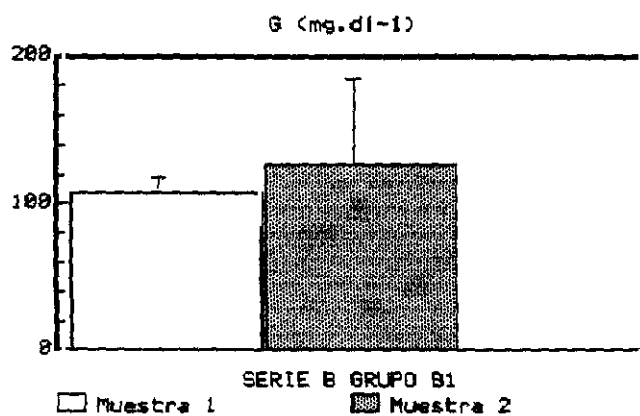


Concentraciones sistémicas peroperatorias de K+ (mEq.l-1)  
en el GRUPO B1.

Muestra 1: Basal.

Muestra 2: 15 minutos post desclampaje de arteria y vena fe  
morales.

FIGURA 3



Concentraciones sistémicas peroperatorias de glucosa (G) -  
(mg.dl-1) en el GRUPO B1

Muestra 1: Basal.

Muestra 2: 15 minutos post desclampaje de arteria y vena fe  
morales.

La concentración sérica sistémica de ácido láctico en este grupo era al comienzo de la intervención de  $21,04 \pm 5,21$  mg.dl<sup>-1</sup> disminuyendo hasta un valor de  $19,54 \pm 15,99$  mg dl<sup>-1</sup> transcurridos 15 minutos del desclampaje de la arteria femoral. (TABLA II) (FIGURA 4 ).

a.5. Transaminasas glutámico-oxalacética y glutámico-pirúvica (GOT) y (GPT).

La concentración sérica sistémica de GOT disminuye en este grupo siendo su valor basal, es decir, al comienzo de la intervención, de  $19,67 \pm 7,63$  U.L<sup>-1</sup> y a los 15 minutos del desclampaje de la arteria femoral de  $14,5 \pm 7,16$  U.L<sup>-1</sup>. (TABLA II) (FIGURA 5 ).

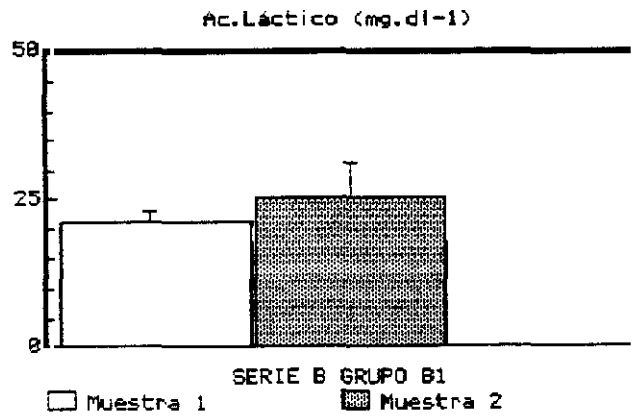
La concentración de GPT al inicio de la intervención fué de  $25 \pm 11$  U.L<sup>-1</sup> disminuyendo igualmente hasta  $16,4 \pm 7,16$  U.L<sup>-1</sup> transcurridos 15 minutos del desclampaje de la arteria femoral (TABLA II) (FIGURA 6 ).

a.6. Lactodeshidrogenasa (LDH)

La concentración de LDH aumenta transcurridos 15 minutos del desclampaje de la arteria femoral ( $28,67 \pm 8,68$  U.L<sup>-1</sup>) - con respecto a su valor al inicio de la intervención que era de  $25,83 \pm 23,01$  U.L<sup>-1</sup> (TABLA II) (FIGURA 7 ).

B.-Gasometría arterial.

FIGURA 4

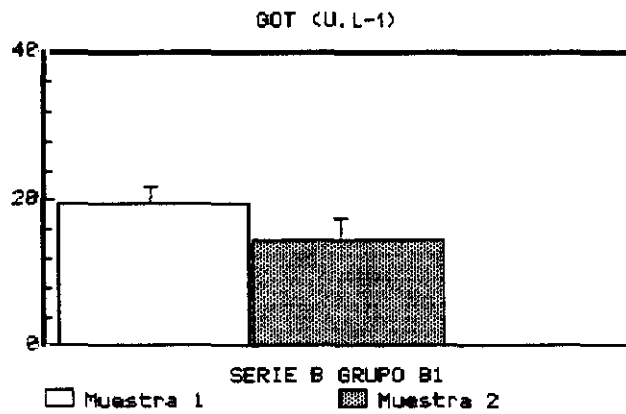


Concentraciones sistémicas peroperatorias de Acido Láctico  
(mg.dl-1) en el GRUPO B1

Muestra 1: Basal.

Muestra 2: 15 minutos post desclampaje de arteria y vena fe  
morales.

FIGURA 5

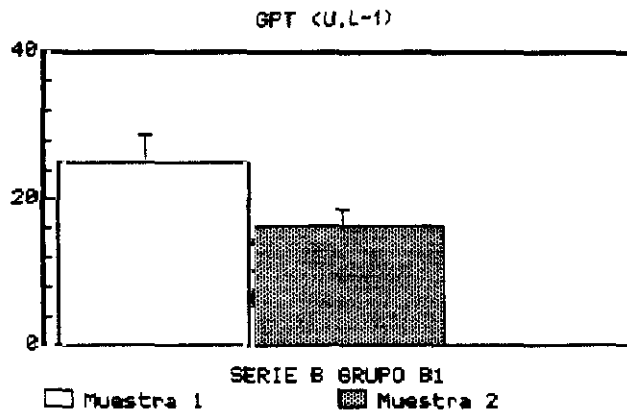


Concentraciones sistémicas peroperatorias de transaminasa - glutámico oxalacética (GOT) (U.L-1) en el GRUPO B1.

Muestra 1: Basal.

Muestra 2: 15 minutos post desclampaje de arteria y vena femorales.

FIGURA 6

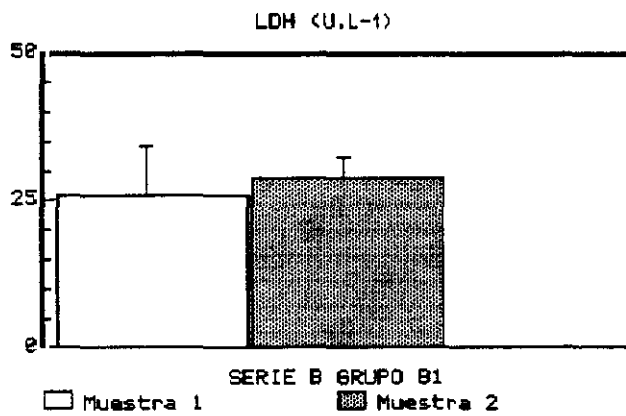


Concentraciones sistémicas peroperatorias de transaminasa - glutámico pirúvica (GPT) (U.L-1) en el GRUPO B1.

Muestra 1: Basal.

Muestra 2: 15 minutos post desclampaje de arteria y vena femorales.

FIGURA 7



Concentraciones sistémicas peroperatorias de lactodeshidrogenasa (LDH) (U.L-1) en el GRUPO B1.

Muestra 1: Basal.

Muestra 2: 15 minutos post desclampaje de arteria y vena femorales.

b.1. Ph

--

Las cifras de Ph al inicio de la intervención presenta -  
ron un valor de  $7,35 \pm 0,09$ , siendo menores los valores deter-  
minados despues del desclampaje de la arteria femoral.

(TABLA III) (FIGURA 8 ).

b.2. Presión parcial de anhídrido carbonico (PCO<sub>2</sub>)

-----

La presión de anhídrido carbónico al comienzo de la in -  
tervención fué de  $30,28 \pm 4,85$  mmHg. disminuyendo hasta  $21,4$   
 $\pm 2,84$  mmHg. a los 5 minutos del desclampaje de la arteria fe-  
moral para aumentar de nuevo hasta valores de  $32,65 \pm 2,14$  mm  
Hg. a los 15 minutos y de  $33,6 \pm 3,71$  mmHg. a los 30 minutos -  
respectivamente (TABLA III) (FIGURA 9 ).

b.3. Presión parcial de oxígeno (PO<sub>2</sub>)

-----

La presión parcial de oxígeno (PO<sub>2</sub>) al comienzo de la in -  
tervención, fue de  $107,08 \pm 12,48$  mmHg. aumentando a los 5 y -  
15 minutos del desclampaje de la arteria femoral ( $129,65 \pm$  -  
 $18,07$  mmHg. y  $129,88 \pm 18,88$  mmHg.) respectivamente, para des-  
cender nuevamente a los 30 minutos hasta alcanzar un valor de  
 $123,83 \pm 20,89$  mmHg. (TABLA III) (FIGURA 10).

b.4. Exceso de bases (BE)

-----

El BE mostró un descenso progresivo despues del periodo  
de isquemia caliente, tanto a los 5 como a los 15 y 30 minu -



TABLA III

Determinaciones sistémicas peroperatorias de ph, presión de anhídrido carbonico (PCO<sub>2</sub>), presión parcial de oxígeno (PO<sub>2</sub>), exceso de bases (BE) y bicarbonato (CO<sub>3</sub>H<sup>-</sup>), en los grupos B1 (perfusión con suero fisiológico) y B2 (perfusión con solución de PGE1 en suero fisiológico) de la SERIE B.

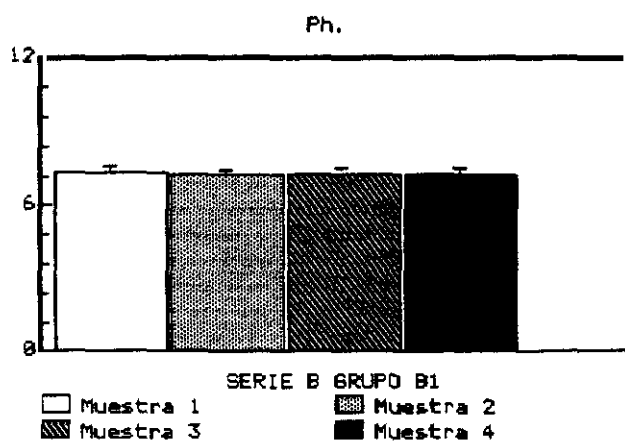
MUESTRA	GRUPO	Ph	PCO <sub>2</sub> (mmHg.)	PO <sub>2</sub> (mmHg.)	BE (mmol/l)	CO <sub>3</sub> H (mmol/l)
1	B1	7,35±0,09 (6)	30,28±4,85 (6)	107,08±12,48 (6)	-7,45±4,41 (6)	16,33±3,61 (6)
	B2	7,38±0,08 (13)	22,23±8,91 (12) o	111,08±18,85 (12)	-9,05±2,84 (12) o	13,18±3,97 (12) o
2	B1	7,24±0,07 (6)	21,4±2,84 (6)	129,65±18,07 (6)	-12,05±3,59 (6)	12,97±2,72 (6)
	B2	7,23±0,08 (12) **	24,82±6,08 (12) o	137,35±14,96 (12)	-15,31±2,65 (12) ***	9,88±1,98 (12) ∞
3	B1	7,24±0,05 (6)	32,65±2,14 (6)	129,88±18,88 (6)	-11,75±2,33 (6)	14,02±1,42 (6)
	B2	7,23±0,08 (12) **	25,11±8,64 (12) o	132±18,21 (12)	-15,19±2,71 (12) *** ∞	10,15±2,65 (12) ∞
4	B1	7,28±0,1 (6)	33,6±3,71 (6)	123,83±20,89 (6)	-11,93±1,25 (6)	14,03±1,30 (6)
	B2	7,18±0,1 (12) ***	28,41±9,64 (12)	116,64±32,30 (12)	-16,17±2,55 (12) *** ∞∞	10,15±2,07 (12)

Muestra 1: Basal ; Muestra 2 : 5 minutos post desclampaje de arteria y vena femorales ; Muestra 3: 15 minutos post desclampaje de arteria y vena femorales; Muestra 4: 30 minutos post desclampaje de arteria y vena femorales.

\* p < 0,05 ; \*\* p < 0,01 ; \*\*\* p < 0,001 ; Valor ES de cada muestra respecto de su valor basal.

o p < 0,05 ; ∞ p < 0,01 ; ∞∞ p < 0,001 ; Valor ES del Grupo B2 respecto del B1 en la SERIE B

FIGURA 8



Determinaciones sistémicas peroperatorias de Ph en el GRUPO B1.

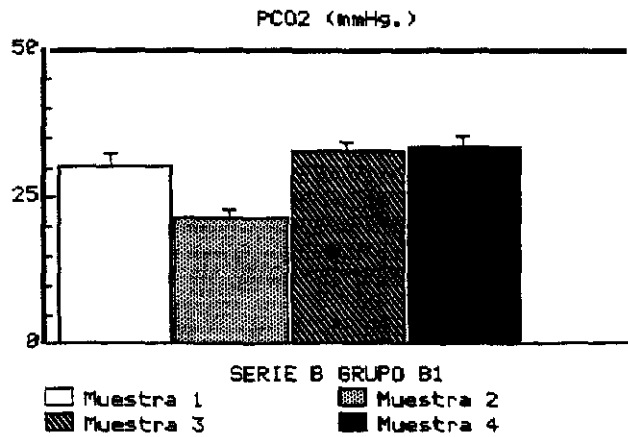
Muestra 1: Basal.

Muestra 2: 5 minutos post desclampaje de arteria y vena femorales.

Muestra 3: 15 minutos post desclampaje de arteria y vena femorales.

Muestra 4: 30 minutos post desclampaje de arteria y vena femorales.

FIGURA 9



Determinaciones sistémicas peroperatorias de presión parcial de anhídrido carbónico (PCO<sub>2</sub>) (mmHg.) en el GRUPO B1.

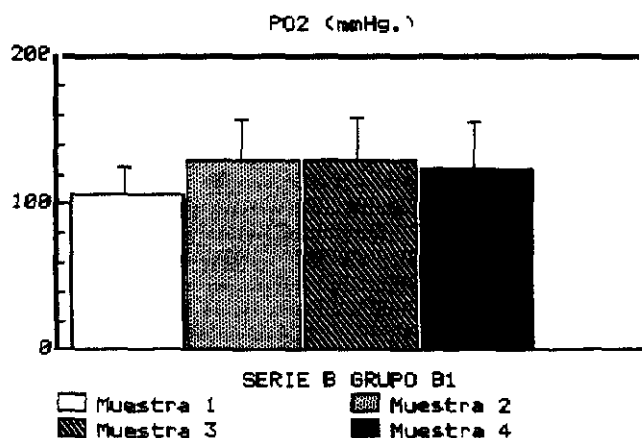
Muestra 1: Basal.

Muestra 2: 5 minutos post desclampaje de arteria y vena femorales.

Muestra 3: 15 minutos post desclampaje de arteria y vena femorales.

Muestra 4: 30 minutos post desclampaje de arteria y vena femorales.

FIGURA 10



Determinaciones sistémicas peroperatorias de presión parcial de oxígeno (PO<sub>2</sub>) (mmHg.) en el GRUPO B1.

Muestra 1: Basal.

Muestra 2: 5 minutos post desclampaje de arteria y vena femorales.

Muestra 3: 15 minutos post desclampaje de arteria y vena femorales.

Muestra 4: 30 minutos post desclampaje de arteria y vena femorales.

tos post desclampaje de la arteria femoral (TABLA III) (FIGURA 11).

b.5. Bicarbonato ( $\text{CO}_3\text{H}^-$ )  
-----

Las cifras de bicarbonato al inicio de la intervención - fueron de  $16,33 \pm 3,61$  mmol/l, descendiendo a valores de -  $12,97 \pm 2,72$  mmol/l a los 5 minutos del desclampaje de la ar - teria femoral, para mantenerse en cifras de  $14,02 \pm 1,42$  mmol /l a los 15 minutos y de  $14,03 \pm 1,30$  mmol/l a los 30 minutos (TABLA III) (FIGURA 12).

C.- Determinaciones analíticas en los efluentes obtenidos - por la vena femoral al perfundir el miembro posterior con sue - ro fisiológico durante la isquemia.  
-----

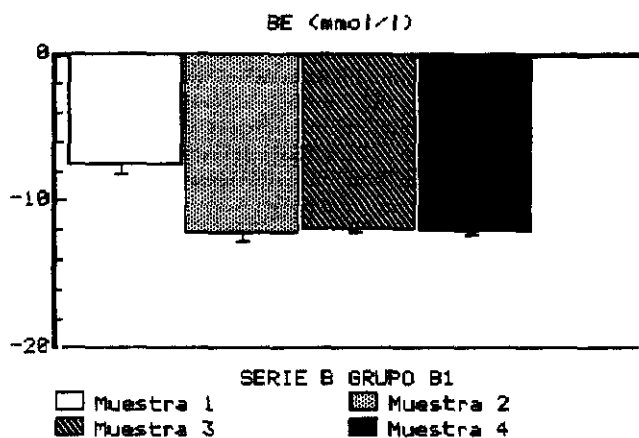
c.1. Sodio ( $\text{Na}^+$ )  
-----

Las concentraciones de  $\text{Na}^+$  de los efluentes obtenidos - por la vena femoral, no mostraron variaciones significativas - a los 90, 150 ni 210 minutos de isquemia. (TABLA IV) (FIGURA 13 ).

c.2. Potasio ( $\text{K}^+$ )  
-----

Las concentraciones de potasio en los diversos efluen - tes obtenidos por la vena femoral aumentaron progresivamente - desde  $3,19 \pm 1,25$  mEq.l<sup>-1</sup> transcurridos 90 minutos de isque -

FIGURA 11



Determinaciones sistémicas peroperatorias de exceso de bases (BE) (mmol/l) en el GRUPO B1.

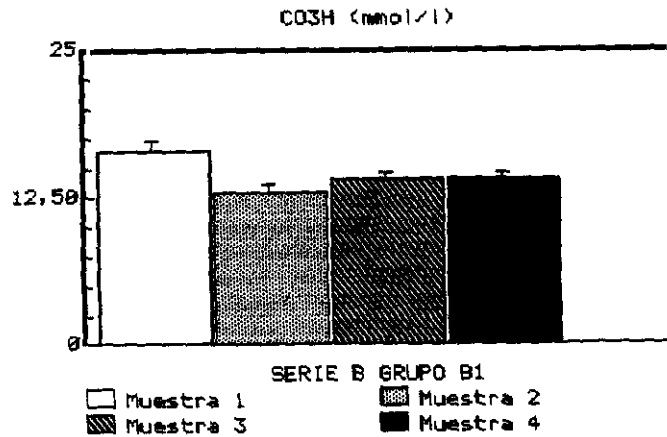
Muestra 1: Basal.

Muestra 2: 5 minutos post desclampaje de arteria y vena femorales.

Muestra 3: 15 minutos post desclampaje de arteria y vena femorales.

Muestra 4: 30 minutos post desclampaje de arteria y vena femorales.

FIGURA 12



Determinaciones sistémicas peroperatorias de bicarbonato -  
(CO<sub>3</sub>H) (mmol/l) en el GRUPO B1.

Muestra 1: Basal.

Muestra 2: 5 minutos post desclampaje de arteria y vena fe-  
morales.

Muestra 3: 15 minutos post desclampaje de arteria y vena fe-  
morales.

Muestra 4: 30 minutos post desclampaje de arteria y vena fe-  
morales.

TABLA IV

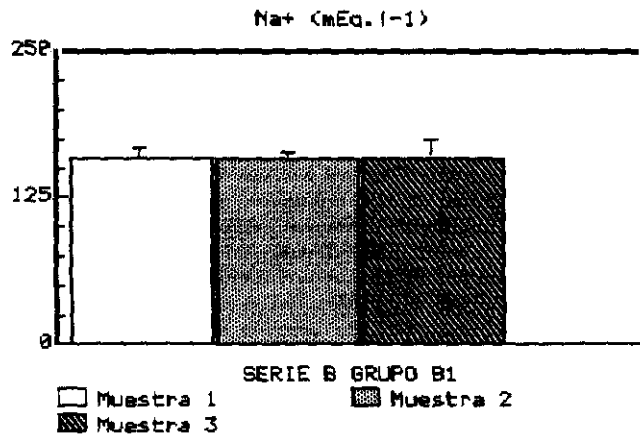
Concentraciones de Sodio ( $\text{Na}^+$ ), Potasio ( $\text{K}^+$ ), Glucosa, Acido Láctico, Transaminasa glutámico-oxalacética (GOT), Transaminasa Glutámico-pirúvica (GPT) y Lactodeshidrogenasa (LDH) en los efluentes obtenidos por la vena femoral, durante la perfusión del miembro posterior del perro, sometido a isquemia, en los grupos B1 (perfusión con suero fisiológico) y B2 (perfusión con solución de PGE1 en suero fisiológico) de la SERIE B.

MUESTRA	GRUPO	$\text{Na}^+$ (mEq.l <sup>-1</sup> )	$\text{K}^+$ (mEq.l <sup>-1</sup> )	Glucosa (mg.dl <sup>-1</sup> )	Ac.Láctico (mg.dl <sup>-1</sup> )	GOT (U.L <sup>-1</sup> )	GPT (U.L <sup>-1</sup> )	LDH (U.L <sup>-1</sup> )
1	B1	158,63±3,57 (6)	3,19±1,25 (6)	16,17±12,29 (6)	31,03±22,48 (6)	2,5±1,97 (6)	2,67±1,63 (6)	6,33±5,61 (6)
	B2	153,07±12,20 (13)	4,09±0,61 (13)	38,58±24,31 (13)	41,26±10,76 (13)	8,62±6,08 (13)	4,77±6,10 (13)	14,85±14,74 (13)
2	B1	158±2,68 (6)	3,24±1,42 (6)	6,33±5,09 (6)	31,18±20,58 (6)	4,33±2,58 (6)	1,5±1,87 (6)	2,17±0,75 (6)
	B2	152,90±16,46 (13)	4,26±0,65 (13)	22,83±39,86 (13)	39,35±13,05 (13)	4,31±5,02 (13)	1,38±2,69 (13)	7,85±7,45 (13)
3	B1	158,28±7,31 (6)	3,90±1,09 (6)	5,6±6,99 (6)	17,8±18,87 (6)	2,6±1,52 (6)	2±1,22 (6)	3,4±1,95 (6)
	B2	154,13±18,91 (13)	4,20±0,93 (13)	16,58±36,90 (13)	38,5±9,85 (13)	4,85±6,26 (13)	0,92±1,66 (13)	6,77±6,78 (13)

Muestra 1 : 90 minutos de isquemia; Muestra 2 : 150 minutos de isquemia : Muestra 3 : 210 minutos de isquemia.



FIGURA 13



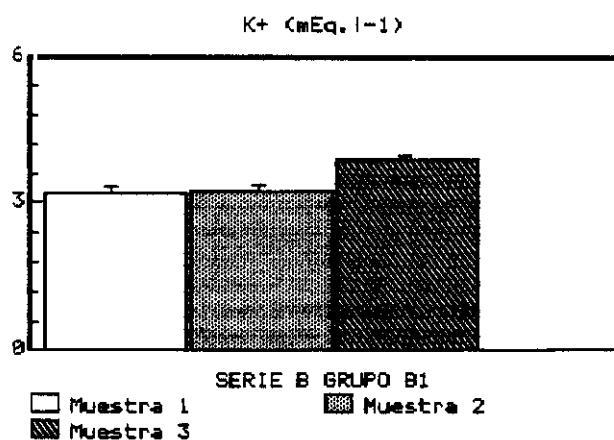
Concentraciones de Sodio Na+ (mEq.l-1) en los efluentes obtenidos por la vena femoral durante la perfusión con suero fisiológico del miembro posterior del perro sometido a isquemia en el GRUPO B1.

Muestra 1: 90 minutos de isquemia.

Muestra 2: 150 minutos de isquemia

Muestra 3: 210 minutos de isquemia.

FIGURA 14



Concentraciones de potasio (K+) (mEq.l-1) en los efluentes-obtenidos por la vena femoral durante la perfusión con suero fisiológico del miembro posterior del perro sometido a -isquemia en el GRUPO B1.

Muestra 1: 90 minutos de isquemia.

Muestra 2: 150 minutos de isquemia.

Muestra 3: 210 minutos de isquemia.

nia, hasta  $3,90 \pm 1,09 \text{ mEq.l}^{-1}$  a los 210 minutos. (TABLAIV) -  
(FIGURA 14).

### c.3. Glucosa -----

Los valores de glucosa fueron disminuyendo a lo largo -  
del experimento en este grupo, desde  $16,17 \pm 12,29 \text{ mg.dl}^{-1}$  -  
en el primer efluente obtenido a través de la vena femoral -  
(90 minutos), hasta  $5,6 \pm 6,99 \text{ mg.dl}^{-1}$  en la tercera muestra-  
obtenida tras 210 minutos de isquemia. (TABLA IV) (FIGURA 15)

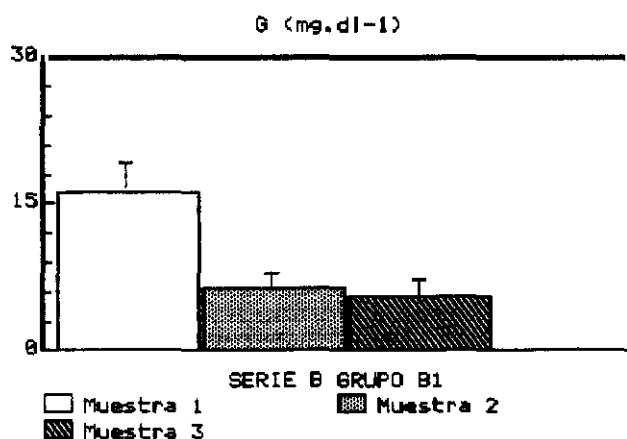
### c.4. Acido Láctico -----

Las cifras obtenidas de ácido láctico en los distintos -  
efluentes fueron para este grupo (B1) de  $31,03 \pm 22,48 \text{ mg. dl}^{-1}$  -  
a los 90 minutos de isquemia, de  $31,18 \pm 20,58 \text{ mg. dl}^{-1}$  -  
a los 150 minutos de isquemia y de  $17,8 \pm 18,87 \text{ mg.dl}^{-1}$  a los  
210 minutos de isquemia. Se produce por tanto una disminución  
importante de las cifras en la última muestra del efluente ob-  
tenido (TABLA IV) (FIGURA 16).

### c.5. Transaminasas glutámico-oxalacética y glutámico-pirúvica ----- (GOT y GPT) -----

La concentración de GOT presenta unos valores de  $2,5 \pm 1,97 \text{ U. L}^{-1}$ , en la primera muestra obtenida a los 90 minutos-  
de isquemia aumentando hasta  $4,33 \pm 2,58 \text{ U.L}^{-1}$  en la segunda,-  
(150 minutos post isquemia) para descender nuevamente a un va

FIGURA 15



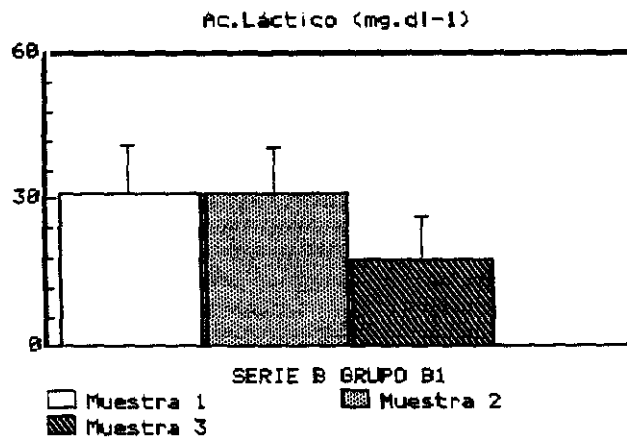
Concentraciones de glucosa (G) (mg.dl-1) en los efluentes obtenidos por la vena femoral durante la perfusión con suero fisiológico del miembro posterior del perro sometido a quemia en el GRUPO B1.

Muestra 1: 90 minutos de isquemia.

Muestra 2: 150 minutos de isquemia.

Muestra 3: 210 minutos de isquemia.

FIGURA 16



Concentraciones de Acido Láctico (mg.dl-1) en los efluentes obtenidos por la vena femoral durante la perfusión con suero fisiológico del miembro posterior del perro sometido a - isquemia en el GRUPO B1.

Muestra 1: 90 minutos de isquemia.

Muestra 2: 150 minutos de isquemia

Muestra 3: 210 minutos de isquemia.

lor de  $2,6 \pm 1,52$  en la tercera muestra (210 minutos post isquemia) (TABLA IV) (FIGURA 17).

La concentración de GPT a los 90 minutos de isquemia era de  $2,67 \pm 1,63$  U.L<sup>-1</sup> disminuyendo hasta valores de  $1,5 \pm 1,87$  U.ml<sup>-1</sup> a los 150 minutos de isquemia, para alcanzar un valor de  $2 \pm 1,22$  U.L<sup>-1</sup> a los 210 minutos de isquemia. (TABLA IV) (FIGURA 18).

#### c.6. Lactodeshidrogenasa (LDH)

-----

Las concentraciones de LDH disminuyeron ligeramente a los 150 y 210 minutos post-isquemia respecto a los valores obtenidos a los 90 minutos de isquemia. (TABLA IV) (FIGURA 19)

### G R U P O B2

-----

#### A.- Determinaciones analíticas sistémicas

-----

##### a.1. Sodio (Na<sup>+</sup>)

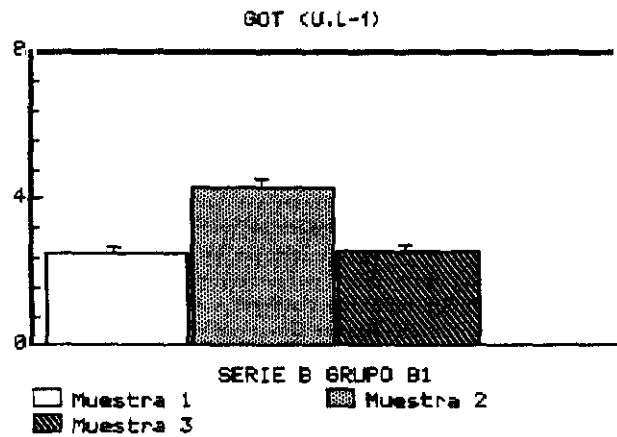
-----

La concentración sérica de Na<sup>+</sup> al comienzo de la intervención fué de  $150,53 \pm 5,67$  mEq.l<sup>-1</sup> alcanzando un valor de  $152,08 \pm 6,73$  mEq.l<sup>-1</sup> a los 15 minutos del desclampaje de la arteria femoral. (TABLA II) (FIGURA 20).

##### a.2 Potasio (K<sup>+</sup>)

-----

FIGURA 17



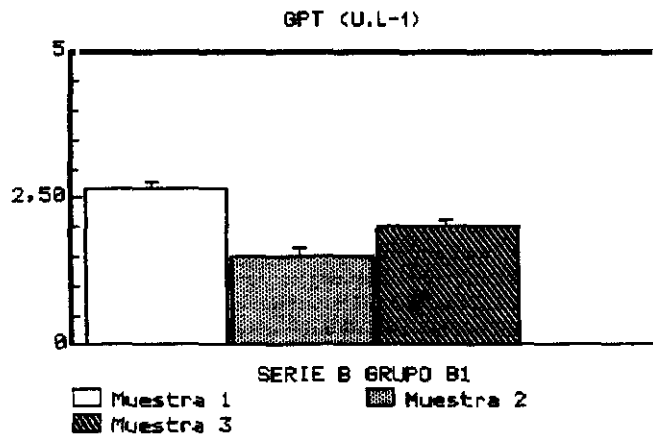
Concentraciones de transaminasa glutámico oxalacética (GOT) (U.L-1) en los efluentes obtenidos por la vena femoral durante la perfusión con suero fisiológico del miembro posterior del perro sometido a isquemia en el GRUPO B1.

Muestra 1: 90 minutos de isquemia.

Muestra 2: 150 minutos de isquemia.

Muestra 3: 210 minutos de isquemia.

FIGURA 18



Concentraciones de transaminasa glutámico pirúvica (GPT) - (U.L-1) en los efluentes obtenidos por la vena femoral durante la perfusión con suero fisiológico del miembro posterior del perro sometido a isquemia en el GRUPO B1.

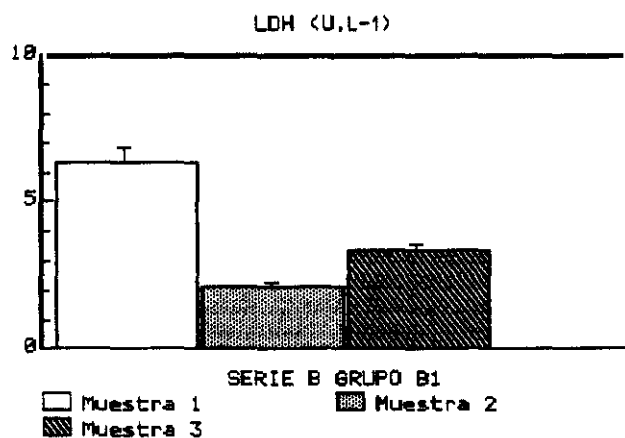
Muestra 1: 90 minutos de isquemia.

Muestra 2: 150 minutos de isquemia.

Muestra 3: 210 minutos de isquemia.



FIGURA 19



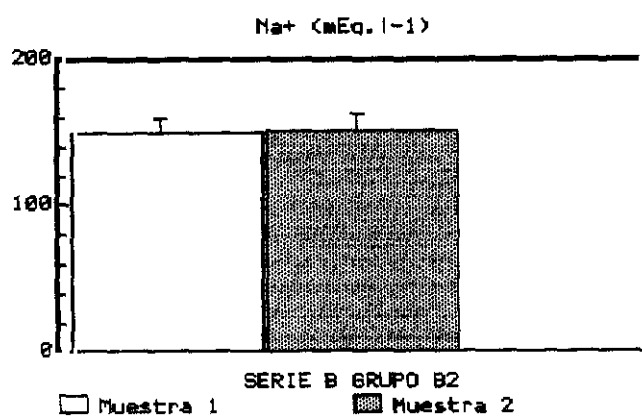
Concentraciones de lactodeshidrogenasa (LDH) (U.L-1) en los efluentes obtenidos por la vena femoral durante la perfusión con suero fisiológico del miembro posterior del perro sometido a isquemia en el GRUPO B1.

Muestra 1: 90 minutos de isquemia.

Muestra 2: 150 minutos de isquemia.

Muestra 3: 210 minutos de isquemia.

FIGURA 20



Concentraciones sistémicas peroperatorias de Sodio (Na+) -  
(mEq.l-1) en el GRUPO B2.

Muestra 1: Basal.

Muestra 2: 15 minutos post desclampaje de arteria y vena fe  
morales.

Los niveles séricos sistémicos de  $(K^+)$  al comienzo de la intervención fueron de  $3,86 \pm 0,55 \text{ mEq.l}^{-1}$  alcanzando un valor de  $3,78 \pm 0,79 \text{ mEq.l}^{-1}$  a los 15 minutos del desclampaje de la arteria femoral. Los valores plasmáticos de  $K^+$  en la primera muestra de este grupo (B2) son ES superiores respecto a los del Grupo B1  $p < 0,05$  (TABLA II) (FIGURA 21).

### a.3. Glucosa

-----

La concentración de glucosa al inicio de la intervención fué de  $112,31 \pm 20,89 \text{ mg.dl}^{-1}$ , aumentando a los 15 minutos del desclampaje de la arteria femoral hasta  $176,33 \pm 65,90 \text{ mg.dl}^{-1}$  siendo éste incremento ES ( $p < 0,05$ ) (TABLA II) (FIGURA 22).

### a.4. Acido Láctico

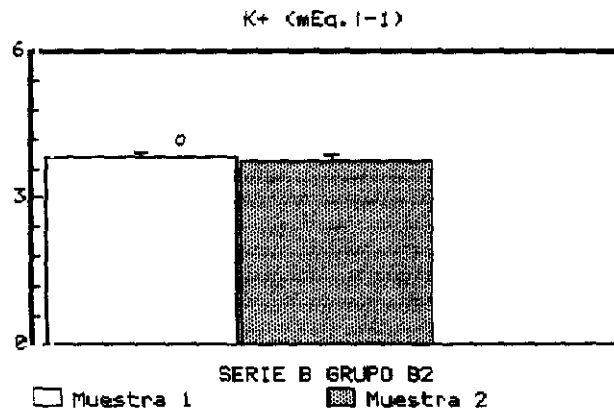
-----

La concentración sérica sistémica de ácido láctico en este grupo era al comienzo de la intervención de  $25,92 \pm 10,9 \text{ mg.dl}^{-1}$  aumentando hasta un valor de  $36,27 \pm 18,86 \text{ mg.dl}^{-1}$  transcurridos 15 minutos del desclampaje de la arteria femoral. (TABLA II) (FIGURA 23). Este último valor es superior ES ( $p < 0,05$ ) respecto del correspondiente obtenido en el Grupo B1.

### a.5. Transaminasas glutámico-oxalacética y glutámico pirúvica (GOT y GPT)

-----

FIGURA 21



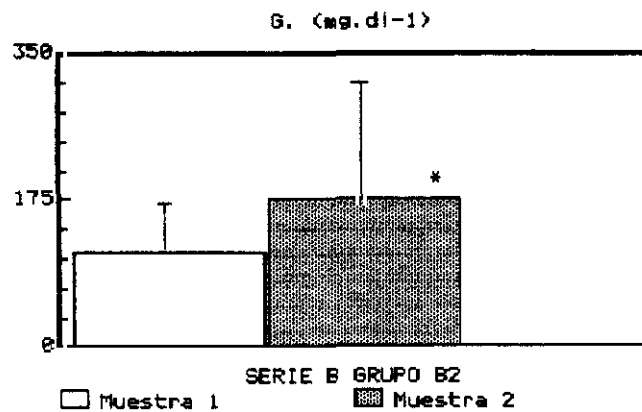
Concentraciones sistémicas peroperatorias de Potasio (K+) -  
(mEq.l-1) en el GRUPO B2.

Muestra 1: Basal.

Muestra 2: 15 minutos post desclampaje de arteria y vena fe-  
morales.

o  $p < 0,05$  : Valor ES del grupo B2 respecto del grupo B1

FIGURA 22



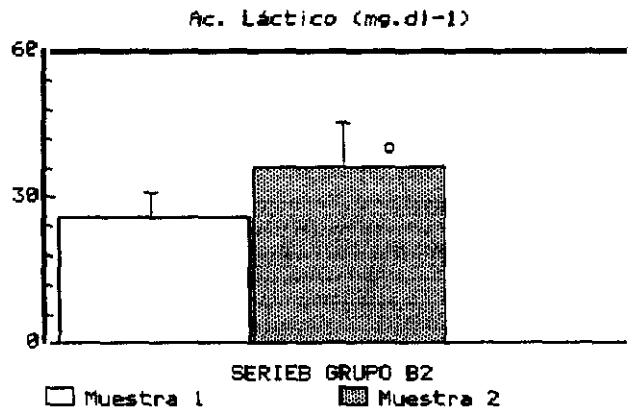
Concentraciones sistémicas peroperatorias de glucosa (G) -  
(mg.dl-1) en el GRUPO B2

Muestra 1: Basal.

Muestra 2: 15 minutos post desclampaje de arteria y vena fe-  
morales.

\*  $p < 0,05$ : Valor ES de cada muestra respecto de su valor ba-  
sal.

FIGURA 23



Concentraciones sistémicas peroperatorias de Acido Láctico  
(mg.dl-1) en el GRUPO B2

Muestra 1: Basal.

Muestra 2: 15 minutos post desclampaje de arteria y vena femorales.

\*  $p < 0,05$ : Valor ES del Grupo B2 respecto del Grupo B1.

La concentración sérica sistémica de GOT disminuye en este grupo siendo su valor basal, es decir, al comienzo de la intervención, de  $32,62 \pm 18,34 \text{ U.L}^{-1}$  y a los 15 minutos del desclampaje de la arteria femoral de  $29,08 \pm 16 \text{ U.L}^{-1}$  (TABLA II) (FIGURA 24).

La concentración de GPT al inicio de la intervención alcanzó un valor de  $34,77 \pm 19,43 \text{ U.L}^{-1}$  disminuyendo hasta  $20,42 \pm 13,83 \text{ U.L}^{-1}$  transcurridos 15 minutos del desclampaje de la arteria femoral (TABLA II) (FIGURA 25). Este último valor es superior ES ( $p < 0,05$ ) respecto del propio del Grupo B1- (TABLA II).

#### a.6. Lactodeshidrogenasa (LDH)

-----

La concentración de LDH disminuye pasados los 15 minutos del desclampaje de la arteria femoral ( $37,58 \pm 28,80 \text{ U.ml}^{-1}$ ) con respecto a su valor al inicio de la intervención que era de  $49,92 \pm 21,69 \text{ U.ml}^{-1}$  (TABLA II) (FIGURA 26).

#### B.-Gasometría arterial.

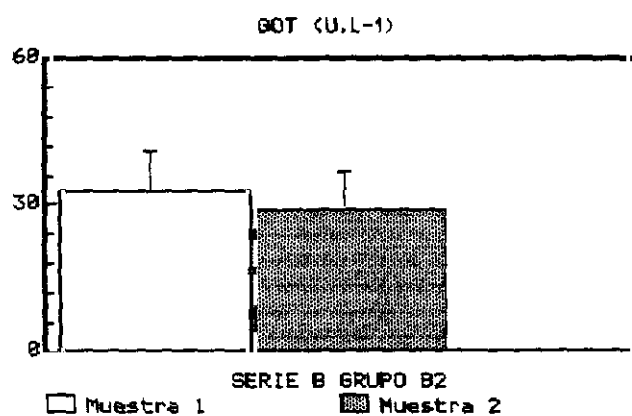
-----

##### b.1. Ph

--

El Ph muestra un descenso progresivo tras el desclampaje siendo dichas determinaciones inferiores ES a los 5, 15, y 30 minutos post-revascularización arterial ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ , y ( $p < 0,001$ ) respecto al valor medio obtenido al inicio de la intervención (TABLA III) (FIGURA 27).

FIGURA 24



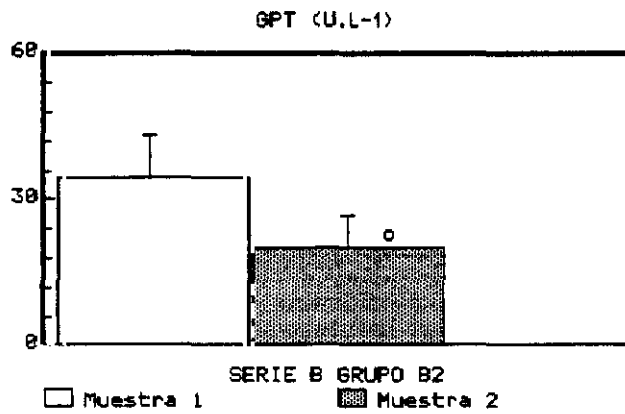
Concentraciones sistémicas peroperatorias de transaminasa - glutámico oxalacética (GOT) (U.L-1) en el GRUPO B2.

Muestra 1: Basal.

Muestra 2: 15 minutos post desclampaje de arteria y vena femorales.



FIGURA 25



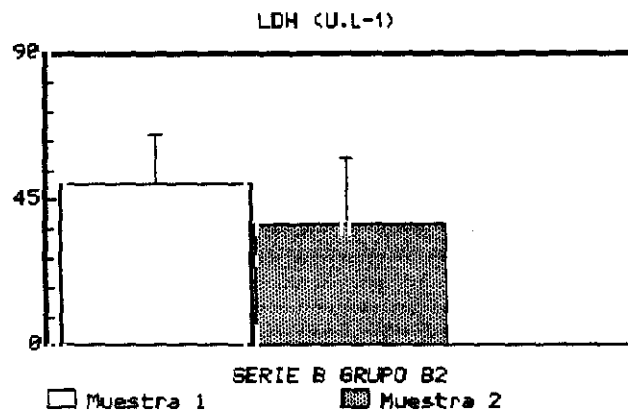
Concentraciones sistémicas peroperatorias de transaminasa - glutámico pirúvica (GPT) (U.L-1) en el GRUPO B2.

Muestra 1: Basal.

Muestra 2: 15 minutos post desclampaje de arteria y vena femorales.

o  $p < 0,05$ : Valor ES del grupo B2 respecto del Grupo B1.

FIGURA 26

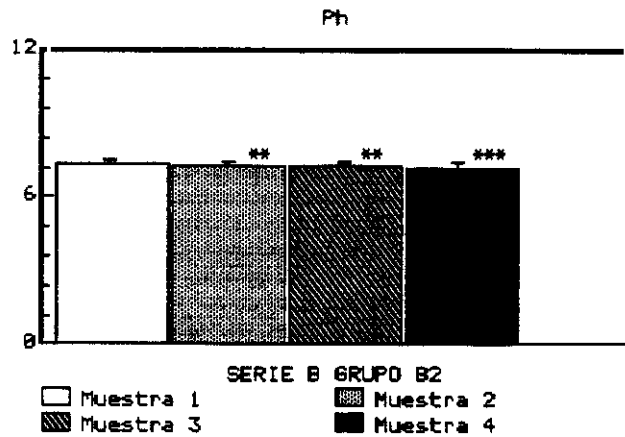


Concentraciones sistémicas peroperatorias de lactodeshidrogenasa (LDH) (U.L-1) en el GRUPO B2.

Muestra 1: Basal.

Muestra 2: 15 minutos post desclampaje de arteria y vena femorales.

FIGURA 27



Determinaciones sistémicas peroperatorias de Ph en el GRUPO B2.

Muestra 1: Basal.

Muestra 2: 5 minutos post desclampaje de arteria y vena femorales.

Muestra 3: 15 minutos post desclampaje de arteria y vena femorales.

Muestra 4: 30 minutos post desclampaje de arteria y vena femorales.

\*\*  $p < 0,01$  ; \*\*\*  $p < 0,001$  : Valor ES de cada muestra respecto de su valor basal.

b.2. Presión parcial de anhídrido carbónico (PCO<sub>2</sub>).  
-----

La PCO<sub>2</sub> muestra un discreto aumento al desclampar la arteria femoral (TABLA III) (FIGURA 28).

Los valores de PCO<sub>2</sub> obtenidos al inicio de la intervención y a los 5 y 15 minutos de la revascularización arterial son inferiores ES ( $p < 0,05$ ) respecto de los correspondientes del Grupo B1 (TABLA III) (FIGURA 28).

b.3. Presión Parcial de oxígeno (PO<sub>2</sub>)  
-----

La PO<sub>2</sub> aumentó a los 5 y 15 minutos del desclampaje arterial, disminuyendo a los 30 minutos a un valor medio similar al obtenido al inicio de la intervención (TABLA III) (FIGURA 29 ).

b.4. Exceso de bases (BE)  
-----

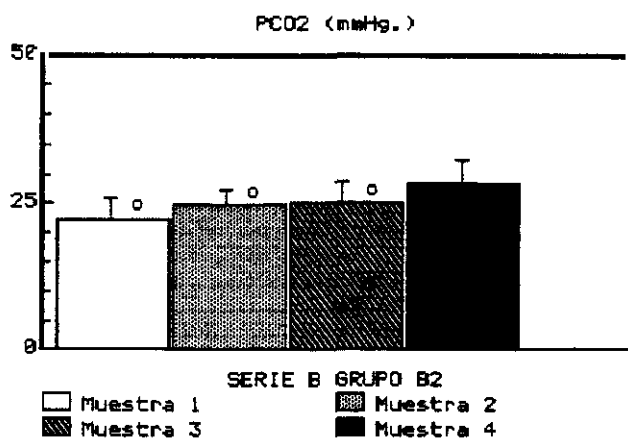
El BE aumentó progresivamente tras el desclampaje de la arteria femoral, siéndo éste incremento ES ( $p < 0,001$ ) a los 5, 15 y 30 minutos post revascularización arterial respecto del obtenido al inicio de la intervención (TABLA III) (FIGURA 30)

El BE a los 15 y 30 minutos del desclampaje de la arteria femoral fue superior ES ( $p < 0,01$  y  $p < 0,001$ , respectivamente) en el Grupo B2 respecto del Grupo B1 (TABLA III) (FIGURA 30 ).

b.5. Bicarbonato (CO<sub>3</sub>H)  
-----

El bicarbonato disminuyó tras el desclampaje de la arteria femoral, siendo esta disminución ES ( $p < 0,05$ ) en las ci -

FIGURA 28



Determinaciones sistémicas peroperatorias de presión parcial de anhídrido carbónico (PCO<sub>2</sub>) (mmHg.) en el GRUPO B2.

Muestra 1: Basal.

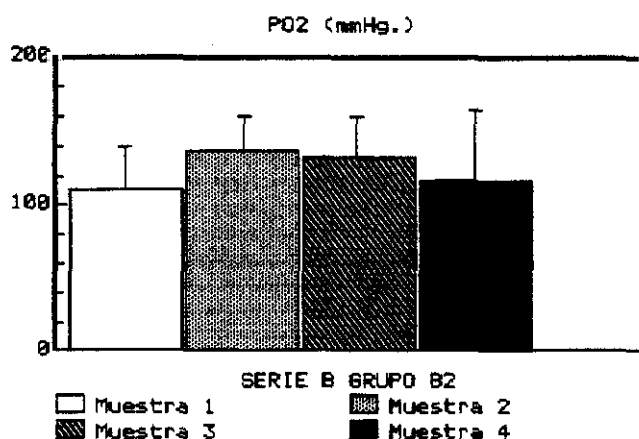
Muestra 2: 5 minutos post desclampaje de arteria y vena femorales.

Muestra 3: 15 minutos post desclampaje de arteria y vena femorales.

Muestra 4: 30 minutos post desclampaje de arteria y vena femorales.

o p<0,05 : Valor ES del Grupo B2 respecto del Grupo B1.

FIGURA 29



Determinaciones sistémicas peroperatorias de presión parcial de oxígeno (PO<sub>2</sub>) (mmHg.) en el GRUPO B2

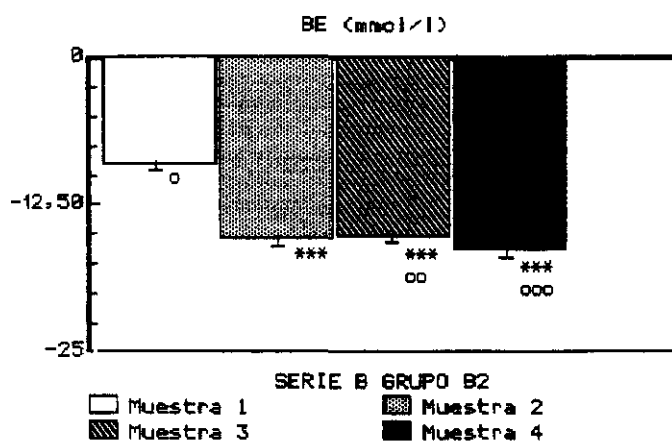
Muestra 1: Basal.

Muestra 2: 5 minutos post desclampaje de arteria y vena femorales.

Muestra 3: 15 minutos post desclampaje de arteria y vena femorales.

Muestra 4: 30 minutos post desclampaje de arteria y vena femorales.

FIGURA 30



Determinaciones sistémicas peroperatorias de exceso de bases (BE) (mmol/l) en el GRUPO B2

Muestra 1: Basal.

Muestra 2: 5 minutos post desclampaje de arteria y vena femorales.

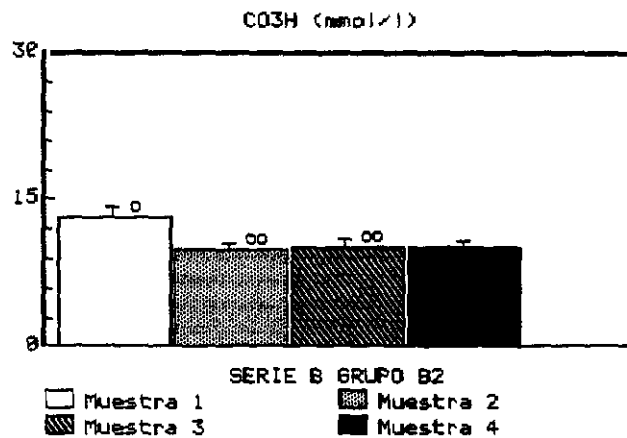
Muestra 3: 15 minutos post desclampaje de arteria y vena femorales.

Muestra 4: 30 minutos post desclampaje de arteria y vena femorales.

\*\*\*  $p < 0,001$ : Valor ES de cada muestra respecto de su valor basal.

o  $p < 0,05$ ; oo  $p < 0,01$ ; ooo  $p < 0,001$  : Valor ES del grupo B2 respecto del grupo B1.

FIGURA 31



Determinaciones sistémicas peroperatorias de bicarbonato -  
(CO<sub>3</sub>H) (mmol/l) en el GRUPO B2.

Muestra 1: Basal.

Muestra 2: 5 minutos post desclampaje de arteria y vena fe-  
morales.

Muestra 3: 15 minutos post desclampaje de arteria y vena fe-  
morales.

Muestra 4: 30 minutos post desclampaje de arteria y vena fe-  
morales.

o p<0,05 ; oo p<0,01 : Valor ES del Grupo B2 respecto del  
Grupo B1.



fras basales del grupo B2 respecto al Grupo B1.

La concentración de bicarbonato a los 5 y 15 minutos del desclampaje de la arteria femoral fue ES inferior del grupo - B2 respecto a B1. ( $p < 0,01$  respectivamente) (TABLA III) (FIGURA 31).

C.- Determinaciones analíticas en los efluentes obtenidos por la vena femoral al perfundir el miembro posterior derecho con una solución de PGE1 durante la isquemia.

+  
c.1. Sodio (Na )  
-----

+  
Las concentraciones de Na de los efluentes obtenidos - por la vena femoral, mostraron unos valores de  $153,07 \pm$  -  
 $12,20 \text{ mEq.l}^{-1}$  a los 90 minutos de isquemia, de  $152,9 \pm 16,46 \text{ mEq.}$   
 $1^{-1}$  a los 150 minutos de isquemia y de  $154,13 \pm 18,91 \text{ meq.l}^{-1}$   
a los 210 minutos de isquemia. Manteniendo por tanto valores- similares este ión durante el experimento en este grupo (B2). (TABLA IV) (FIGURA 32).

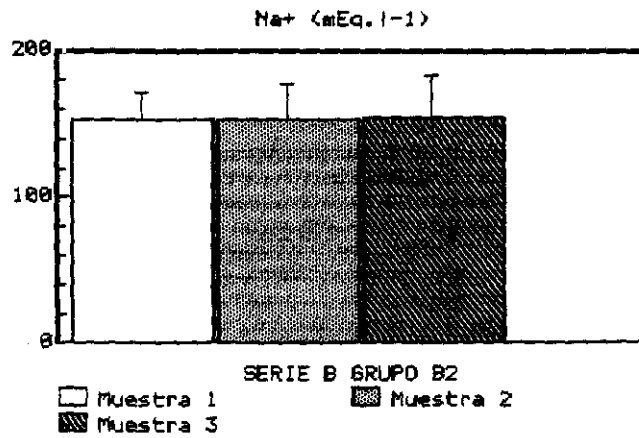
+  
c.2. Potasio (K )  
-----

+  
Las concentraciones de K en el efluente aumentan en tan- to transcurre el periodo de isquemia, siendo de  $4,09 \pm 0,61$  -  
 $\text{mEq.L}^{-1}$  a los 90 minutos y de  $4,20 \pm 0,93 \text{ mEq.L}^{-1}$  a los 210 - minutos de isquemia. (TABLA IV) (FIGURA 33).

c.3. Glucosa  
-----

Los valores de glucosa fueron disminuyendo durante el ex

FIGURA 32



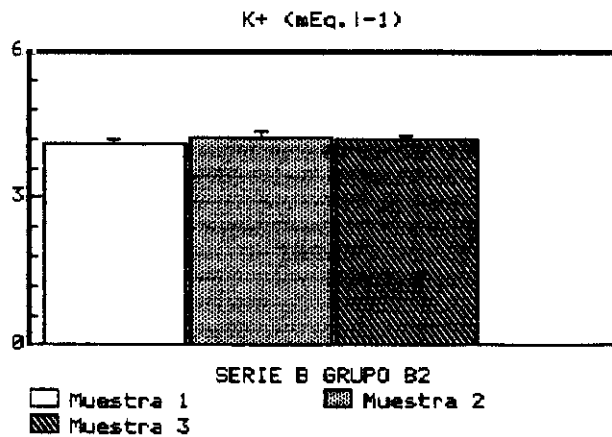
Concentraciones de Sodio (Na+) (mEq.l-1) en los efluentes -  
obtenidos por la vena femoral durante la perfusión con una-  
solución de PGE1 en suero fisiológico del miembro posterior  
del perro sometido a isquemia en el GRUPO B2.

Muestra 1: 90 minutos de isquemia.

Muestra 2: 150 minutos de isquemia.

Muestra 3: 210 minutos de isquemia.

FIGURA 33



Concentraciones de potasio (K<sup>+</sup>) (mEq.l<sup>-1</sup>) en los efluentes-obtenidos por la vena femoral durante la perfusión con una-solución de PGE1 en suero fisiológico del miembro posterior del perro sometido a isquemia en el GRUPO B2.

Muestra 1: 90 minutos de isquemia.

Muestra 2: 150 minutos de isquemia.

Muestra 3: 210 minutos de isquemia.

perimento en este grupo, obteniéndose cifras de  $38,58 \pm 24,31 \text{ mg.dl}^{-1}$  en el primer efluente de la vena femoral (90 minutos),  $22,83 \pm 39,86 \text{ mg.dl}^{-1}$  en la segunda muestra (150 minutos de isquemia) y de  $16,58 \pm 36,90 \text{ mg.dl}^{-1}$  en la tercera muestra (210 minutos de isquemia). (TABLA IV) (FIGURA 34).

#### c.4. Acido Láctico

-----

Las concentraciones de ácido láctico muestran un discreto descenso desde los 90 minutos de inicio de la isquemia ( $41,26 \pm 10,76 \text{ mg.dl}^{-1}$ ) hasta los 210 minutos ( $38,5 \pm 9,85 \text{ mg dl}^{-1}$ ). (TABLA IV) (FIGURA 35).

#### c.5. Transaminasas (GOT y GPT)

-----

La concentración de GOT es de  $8,62 \pm 6,08 \text{ U.L}^{-1}$  en la primera muestra (90 minutos de isquemia) disminuyendo hasta  $4,85 \pm 6,26 \text{ U.L}^{-1}$  al finalizar el periodo de isquemia. (TABLA IV) (FIGURA 36).

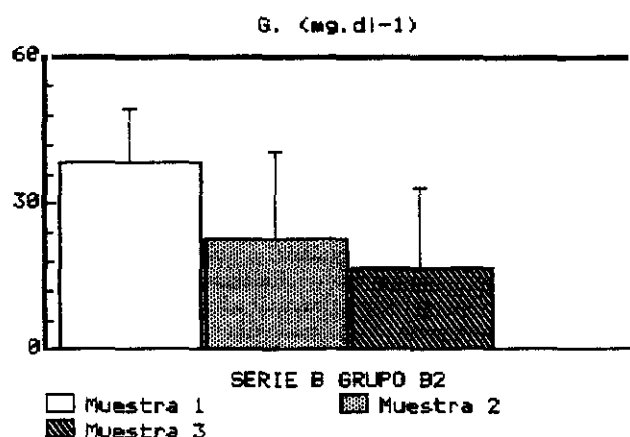
La concentración de GPT a los 90 minutos de isquemia era de  $4,77 \pm 6,10 \text{ U.L}^{-1}$  disminuyendo hasta valores de  $1,38 \pm 2,69 \text{ U.L}^{-1}$  a los 150 minutos de isquemia y siendo de  $0,92 \pm 1,66 \text{ U.L}^{-1}$  a los 210 minutos de isquemia. (TABLA IV) (FIGURA 37).

#### c.6. Lactodeshidrogenasa (LDH)

-----

Los valores de la LDH en la primera muestra (90 minutos

FIGURA 34



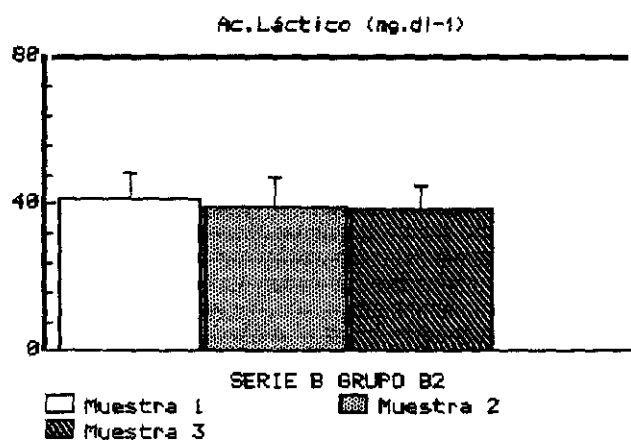
Concentraciones de glucosa (G) (mg.dl-1) en los efluentes -  
obtenidos por la vena femoral durante la perfusión con una-  
solución de PGE1 en suero fisiológico del miembro posterior  
del perro sometido a isquemia en el GRUPO B2.

Muestra 1: 90 minutos de isquemia.

Muestra 2: 150 minutos de isquemia.

Muestra 3: 210 minutos de isquemia.

FIGURA 35



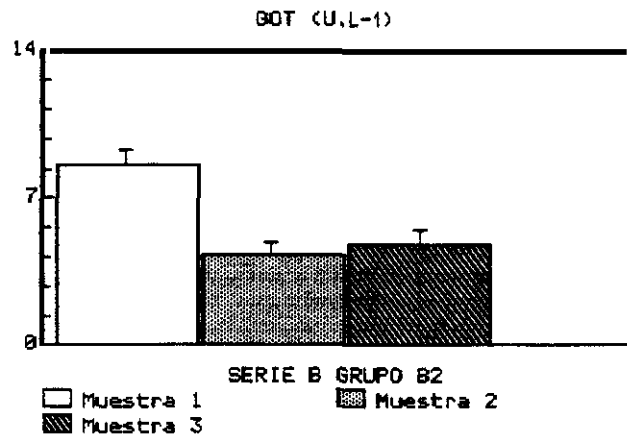
Concentraciones de Acido Láctico (mg.dl-1) en los efluentes obtenidos por la vena femoral durante la perfusión con una solución de PGE1 en suero fisiológico del miembro posterior del perro sometido a isquemia en el GRUPO B2.

Muestra 1: 90 minutos de isquemia.

Muestra 2: 150 minutos de isquemia.

Muestra 3: 210 minutos de isquemia.

FIGURA 36



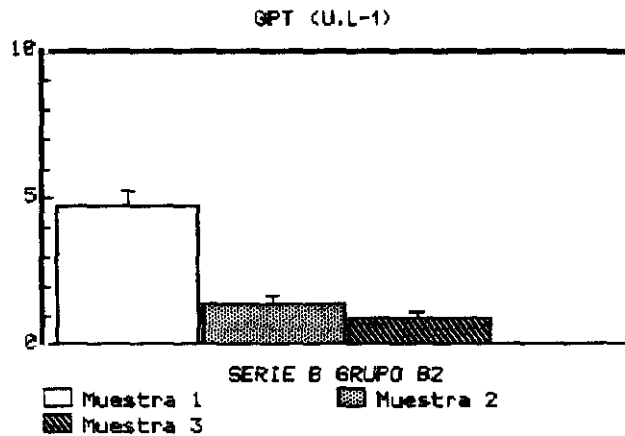
Concentraciones de transaminasa glutámico oxalacética (GOT) (U.L-1) en los efluentes obtenidos por la vena femoral durante la perfusión con una solución de PGE1 en suero fisiológico del miembro posterior del perro sometido a isquemia en el GRUPO B2.

Muestra 1: 90 minutos de isquemia.

Muestra 2: 150 minutos de isquemia.

Muestra 3: 210 minutos de isquemia.

FIGURA 37



Concentraciones de transaminasa glutámico pirúvica (GPT) - (U.L-1) en los efluentes obtenidos por la vena femoral durante la perfusión con una solución de PGE1 en suero fisiológico del miembro posterior del perro sometido a isquemia en el GRUPO B2.

Muestra 1: 90 minutos de isquemia.

Muestra 2: 150 minutos de isquemia.

Muestra 3: 210 minutos de isquemia.



de isquemia) fueron de  $14,85 \pm 14,74 \text{ U.L.}^{-1}$  disminuyendo posteriormente hasta  $7,85 \pm 7,45 \text{ U.L.}^{-1}$  en la segunda muestra (150 minutos de isquemia), para alcanzar en la tercera muestra (210 minutos de isquemia) un valor de  $6,77 \pm 6,78 \text{ U.L.}^{-1}$ . Existe por tanto una disminución progresiva de éste enzima a lo largo del experimento en este grupo B2 (TABLA IV) (FIG. 38).

### 3.- SERIE C

-----

#### A.- Determinaciones analíticas séricas.

-----

##### a.1. Sodio ( $\text{Na}^+$ )

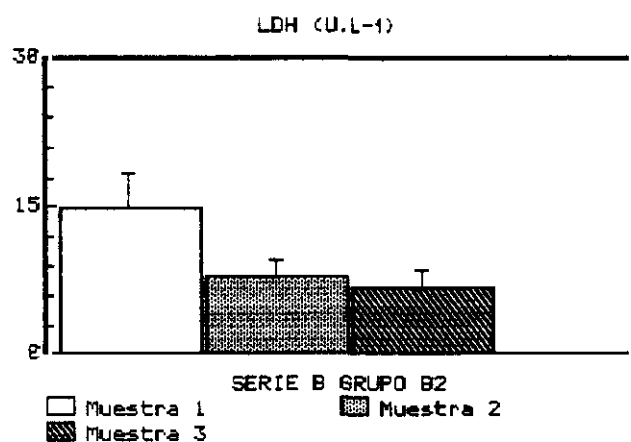
-----

La concentración sérica de  $\text{Na}^+$  al inicio de la intervención fué de  $157,29 \pm 11,66 \text{ mEq.l}^{-1}$  y de  $153,80 \pm 5,30 \text{ mEq.l}^{-1}$  a los 15 minutos del desclampaje de la arteria femoral. (TABLA V) (FIGURA 39).

##### a.2 Potasio ( $\text{K}^+$ )

-----

FIGURA 38



Concentraciones de lactodeshidrogenasa (LDH) (U.L-1) en los efluentes obtenidos por la vena femoral durante la perfusión con una solución de PGE1 en suero fisiológico del miembro posterior del perro sometido a isquemia en el GRUPO B2.

Muestra 1: 90 minutos de isquemia.

Muestra 2: 150 minutos de isquemia.

Muestra 3: 210 minutos de isquemia.

Los niveles séricos sistémicos de ( $K^+$ ) al comienzo de la intervención fueron de  $4,06 \pm 0,63 \text{ mEq.l}^{-1}$  alcanzando un valor de  $4,34 \pm 1,02 \text{ mEq.l}^{-1}$  a los 15 minutos del desclampaje de la arteria femoral. (TABLA V) (FIGURA 40).

#### a.3. Glucosa

-----

La concentración serica de glucosa al inicio de la intervención fué de  $134,86 \pm 24,04 \text{ mg.dl}^{-1}$ , aumentando a los 15 minutos del desclampaje de la arteria femoral hasta un valor de  $169,29 \pm 69,89 \text{ mg.dl}^{-1}$  (TABLA V) (FIGURA 41).

#### a.4. Acido Láctico

-----

La concentración sérica sistémica de ácido láctico en este grupo era al comienzo de la intervención de  $24,27 \pm 8,74 \text{ mg.dl}^{-1}$  aumentando hasta un valor de  $37,47 \pm 15,83 \text{ mg.dl}^{-1}$  transcurridos 15 minutos del desclampaje de la arteria femoral y siendo este incremento ES. ( $p < 0,05$ ). (TABLA V) (FIGURA 42).

#### a.5. Transaminasas (GOT y GPT)

-----

La concentración sérica sistémica de GOT disminuye en este grupo siendo su valor basal, es decir, al comienzo de la intervención, de  $29,00 \pm 9,61 \text{ U.L}^{-1}$  y de  $26 \pm 11,25 \text{ U.L}^{-1}$  a los 15 minutos del desclampaje de la arteria y vena femorales (TABLA V) (FIGURA 43).

TABLA V

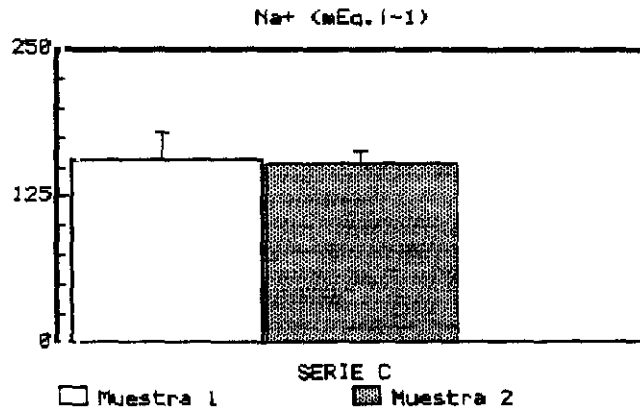
Concentraciones sistémicas peroperatorias de Sodio ( $\text{Na}^+$ ), Potasio ( $\text{K}^+$ ), Glucosa, Acido Láctico, Transaminasa glutámico-oxalacética (GOT), transaminasa glutámico-pirúvica (GPT) y Lactodeshidrogenasa (LDH), en la SERIE C.

MUESTRA	$\text{Na}^+$ (mEq.l <sup>-1</sup> )	$\text{K}^+$ (mEq.l <sup>-1</sup> )	Glucosa <sub>1</sub> (mg.dl <sup>-1</sup> )	Ac.Láctico (mg .dl. <sup>-1</sup> )	GOT (U. L <sup>-1</sup> )	GPT (U. L <sup>-1</sup> )	LDH (U.L <sup>-1</sup> )
1	157,29±11,66 (7)	4,06±0,63 (7)	134,86±24,04 (7)	24,27±8,74 (7)	29±9,61 (7)	27,86±8,78 (7)	53,43±39 (7)
2	153,8±5,30 (7)	4,34±1,02 (7)	169,29±69,89 (7)	37,47±15,83 (7) *	26±11,25 (7)	14,71±10,83 (7)	22,57±19,89 (7)

Muestra 1: Basal ; Muestra 2 : 15 minutos post desclampaje de arteria y vena femorales.

\*  $p < 0,05$ . ;Valor ES de cada muestra respecto de su valor basal

FIGURA 39

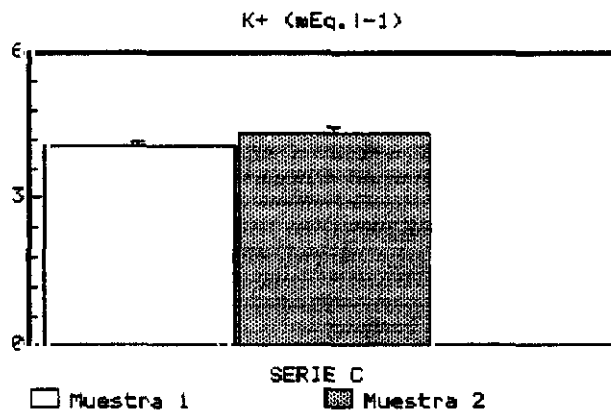


Concentraciones sistémicas peroperatorias de sodio (Na+) -  
(mEq.l-1) en la SERIE C.

Muestra 1: Basal.

Muestra 2: 15 minutos post desclampaje de arteria y vena fe-  
morales.

FIGURA 40

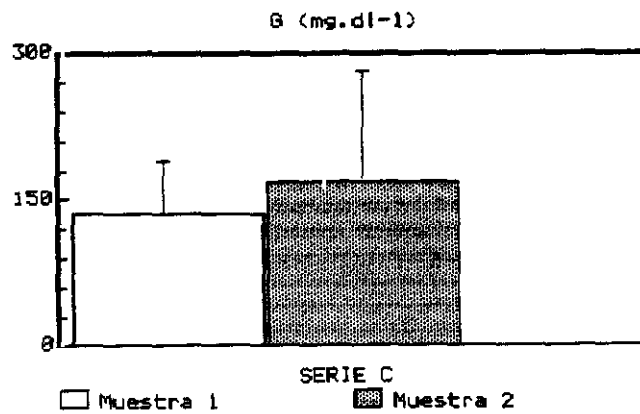


Concentraciones sistémicas peroperatorias de potasio (K+) -  
(mEq.l-1) en la SERIE C.

Muestra 1: Basal.

Muestra 2: 15 minutos post desclampaje de arteria y vena fe  
morales.

FIGURA 41

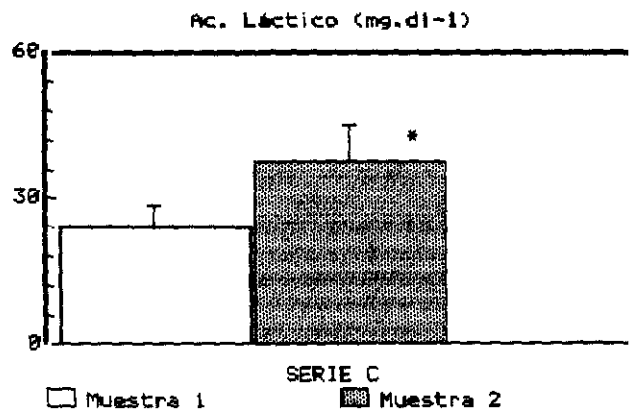


Concentraciones sistémicas peroperatorias de glucosa (G) -  
(mg.dl-1) en la SERIE C.

Muestra 1: Basal.

Muestra 2: 15 minutos post desclampaje de arteria y vena fe  
morales.

FIGURA 42



Concentraciones sistémicas peroperatorias de Acido Láctico (mg.dl-1) en la SERIE C.

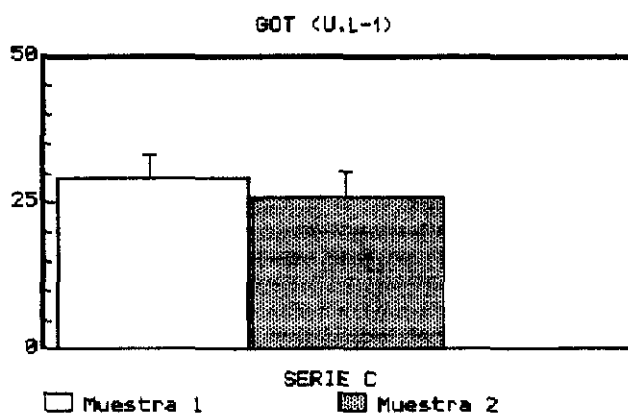
Muestra 1: Basal.

Muestra 2: 15 minutos post desclampaje de arteria y vena femorales.

\*  $p < 0,05$  : Valor ES de cada muestra respecto de su valor basal.



FIGURA 43



Concentraciones sistémicas peroperatorias de transaminasa - glutámico oxalacética (GOT) (U.L-1) en la SERIE C.

Muestra 1: Basal.

Muestra 2: 15 minutos post desclampaje de arteria y vena femorales.

Asímismo, la concentración de GPT que al inicio de la intervención fué de  $27,86 \pm 8,78$  U.L<sup>-1</sup> descendió hasta  $14,71 \pm 10,83$  U.L<sup>-1</sup> transcurridos 15 minutos del desclampaje de la - arteria y vena femorales (TABLA V) (FIGURA 44).

#### a.6. Lactodeshidrogenasa (LDH)

-----

La concentración de LDH desciende pasados los 15 minutos del desclampaje de la arteria femoral ( $22,57 \pm 19,89$  U.L<sup>-1</sup>) - con respecto a su valor al inicio de la intervención que era de  $53,43 \pm 39,00$  U.L<sup>-1</sup> (TABLA V) (FIGURA 45).

#### B.-Gasometrías.

-----

##### b.1. Ph

--

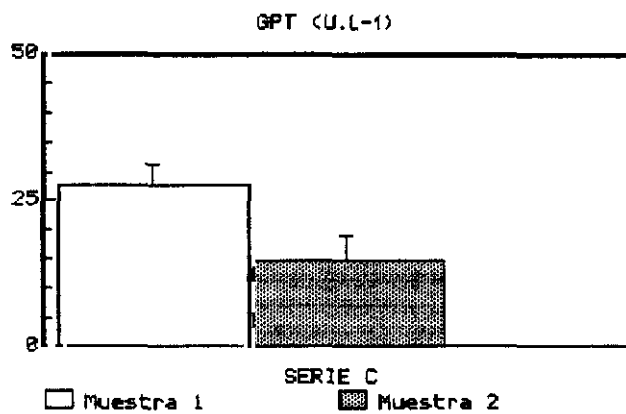
El Ph muestra un descenso trás el desclampaje de la arteria y vena femorales respecto de su valor basal (TABLA VI) - (FIGURA 46).

##### b.2. Presión de anhídrido carbónico (PCO<sub>2</sub>)

-----

La presión de anhídrido carbónico al comienzo de la intervención fué de  $27,21 \pm 8,81$  mmHg, aumentando hasta  $32,74 \pm 7,56$  mmHg. a los 5 minutos del desclampaje de la arteria femoral para disminuir hasta valores de  $28,91 \pm 10,06$  mm Hg. a los 15 minutos aumentando nuevamente a los 30 minutos hasta  $35,5 \pm 19$  mmHg. (TABLA VI) (FIGURA 47).

FIGURA 44

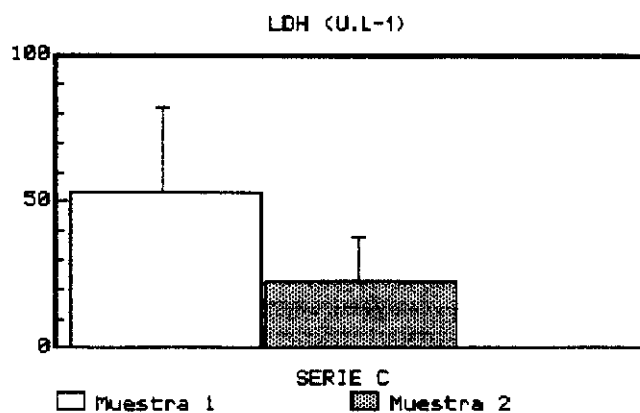


Concentraciones sistémicas peroperatorias de transaminasa - glutámico pirúvica (GPT) (U.L-1) en la SERIE C.

Muestra 1: Basal.

Muestra 2: 15 minutos post desclampaje de arteria y vena femorales.

FIGURA 45



Concentraciones sistémicas peroperatorias de lactodeshidrogenasa (LDH) (U.L-1) en la SERIE C.

Muestra 1: Basal.

Muestra 2: 15 minutos post desclampaje de arteria y vena femorales.

TABLA VI

Determinaciones sistémicas peroperatorias de ph, presión de anhídrido carbónico (PCO<sub>2</sub>), presión parcial de oxígeno (PO<sub>2</sub>), exceso de bases (BE) y bicarbonato (CO<sub>3</sub>H<sup>-</sup>) en la SERIE C.

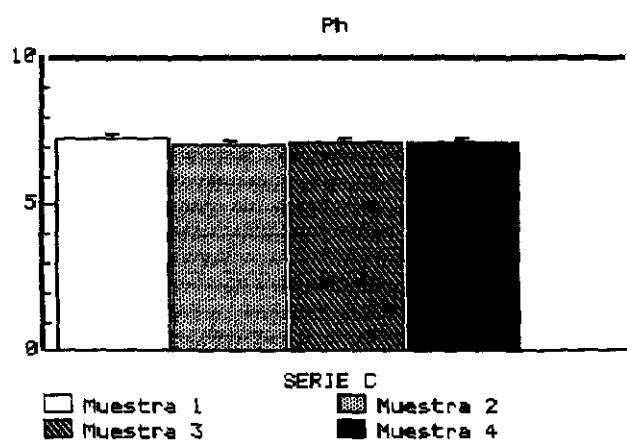
MUESTRA	Ph	PCO <sub>2</sub> (mmHg.)	PO <sub>2</sub> (mmHg.)	BE (mmol/l)	CO <sub>3</sub> H (mmol/l)
1	7,299 <sub>±</sub> 0,161 (7)	27,21 <sub>±</sub> 8,81 (7)	111,87 <sub>±</sub> 28,59 (7)	-11,12 <sub>±</sub> 5,31 (7)	12,93 <sub>±</sub> 2,34 (7)
2	7,094 <sub>±</sub> 0,176 (7)	32,74 <sub>±</sub> 7,56 (7)	136,16 <sub>±</sub> 27,30 (7)	-18,97 <sub>±</sub> 9 (7)	10,1 <sub>±</sub> 3,59 (7)
3	7,113 <sub>±</sub> 0,246 (7)	28,91 <sub>±</sub> 10,06 (7)	139,44 <sub>±</sub> 17,60 (7)	-18,9 <sub>±</sub> 8,67 (7)	9,39 <sub>±</sub> 3,28 (7)
4	7,114 <sub>±</sub> 0,172 (7)	35,5 <sub>±</sub> 19 (7)	128,44 <sub>±</sub> 37,73 (7)	-17,74 <sub>±</sub> 5,62 (7)	10,59 <sub>±</sub> 3,50 (7)

Muestra 1 : Basal ; Muestra 2 : 5 minutos post desclampaje de arteria y vena femorales.

Muestra 3: 15 minutos post desclampaje de arteria y vena femorales.

Muestra 4: 30 minutos post desclampaje de arteria y vena femorales.

FIGURA 46



Determinaciones sistémicas peroperatorias de Ph en la  
SERIE C.

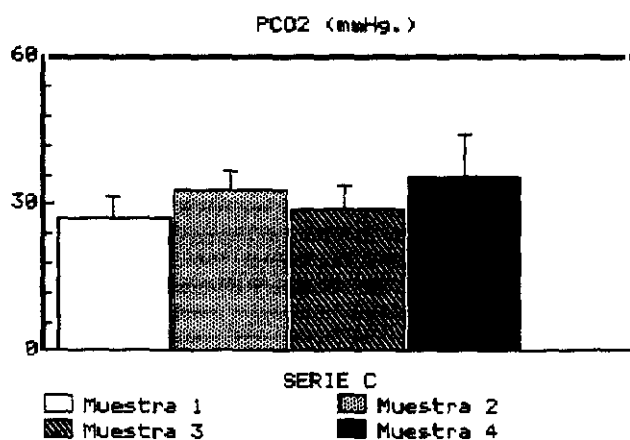
Muestra 1: Basal.

Muestra 2: 5 minutos post desclampaje de arteria y vena fe  
morales.

Muestra 3: 15 minutos post desclampaje de arteria y vena fe  
morales.

Muestra 4: 30 minutos post desclampaje de arteria y vena fe  
morales.

FIGURA 47



Determinaciones sistémicas peroperatorias de presión parcial de anhídrido carbónico (PCO<sub>2</sub>) (mmHg.) en la SERIE C.

Muestra 1: Basal.

Muestra 2: 5 minutos post desclampaje de arteria y vena femorales.

Muestra 3: 15 minutos post desclampaje de arteria y vena femorales.

Muestra 4: 30 minutos post desclampaje de arteria y vena femorales.

### b.3. Presión parcial de oxígeno (PO<sub>2</sub>)

-----

La presión parcial de oxígeno (PO<sub>2</sub>) es superior, tanto a los 5, como a los 15 y 30 minutos post desclampaje de la arteria y vena femorales respecto de su valor basal (TABLA VI) (FIGURA 48).

### b.4. Exceso de bases (BE)

-----

El valor inicial de BE al comienzo de la intervención fue de  $-11,12 \pm 5,31$  mmol/l, siendo los valores posteriores al desclampaje de la arteria femoral de  $-18,97 \pm 9,00$  mmol/L a los 5 minutos,  $-18,90 \pm 8,67$  mmol/l a los 15 minutos y de  $-17,74 \pm 5,62$  mmol/l a los 30 minutos. (TABLA VI) (FIGURA 49)

### b.5. Bicarbonato (CO<sub>3</sub>H<sup>-</sup>)

-----

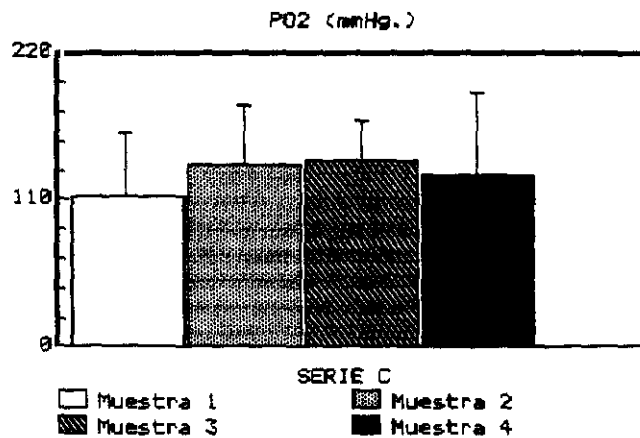
Las concentraciones de bicarbonato al inicio de la intervención fueron de  $12,93 \pm 2,34$  mmol/l, descendiendo a valores de  $10,10 \pm 3,59$  mmol/l a los 5 minutos del desclampaje de la arteria femoral, para mantenerse en cifras de  $9,39 \pm 3,28$  mmol/l a los 15 minutos y de  $10,59 \pm 3,50$  mmol/l a los 30 minutos (TABLA VI) (FIGURA 50).

C.- Determinaciones analíticas en los efluentes obtenidos por la vena femoral al perfundir el miembro posterior con PGE1 durante la isquemia.

-----



FIGURA 48



Determinaciones sistémicas peroperatorias de presión parcial de oxígeno (PO<sub>2</sub>) (mmHg.) en la SERIE C.

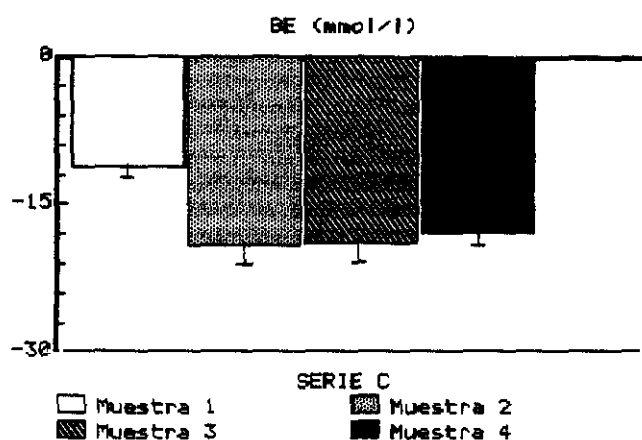
Muestra 1: Basal.

Muestra 2: 5 minutos post desclampaje de arteria y vena femorales.

Muestra 3: 15 minutos post desclampaje de arteria y vena femorales.

Muestra 4: 30 minutos post desclampaje de arteria y vena femorales.

FIGURA 49



Determinaciones sistémicas peroperatorias de exceso de bases (BE) (mmol/l) en la SERIE C.

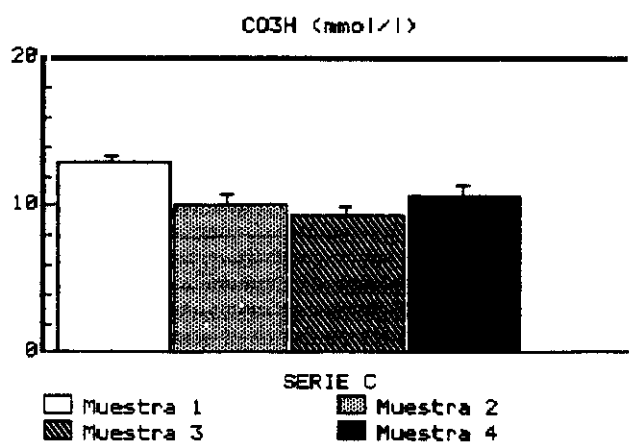
Muestra 1: Basal.

Muestra 2: 5 minutos post desclampaje de arteria y vena femorales.

Muestra 3: 15 minutos post desclampaje de arteria y vena femorales.

Muestra 4: 30 minutos post desclampaje de arteria y vena femorales.

FIGURA 50



Determinaciones sistémicas peroperatorias de bicarbonato -  
(CO<sub>3</sub>H) (mmol/l) en la SERIE C.

Muestra 1: Basal.

Muestra 2: 5 minutos post desclampaje de arteria y vena fe  
morales.

Muestra 3: 15 minutos post desclampaje de arteria y vena fe  
morales.

Muestra 4: 30 minutos post desclampaje de arteria y vena fe  
morales.

c.1. Sodio (Na<sup>+</sup>)  
-----

Las concentraciones de Na<sup>+</sup> de los efluentes obtenidos por la vena femoral, muestran variaciones poco significativas durante el periodo de isquemia (TABLA VII) (FIGURA 51).

c.2. Potasio (K<sup>+</sup>)  
-----

Las concentraciones de potasio obtenidas en los diversos efluentes de la vena femoral fueron de  $4,06 \pm 0,87 \text{ mEq.l}^{-1}$  transcurridos 90 minutos de isquemia, aumentaron hasta  $4,41 \pm 0,52 \text{ mEq.l}^{-1}$  a los 150 minutos y de  $4,06 \pm 0,38$  a los 210 minutos (TABLA VII) (FIGURA 52).

c.3. Glucosa  
-----

Las concentraciones de glucosa descendieron progresivamente durante el periodo de isquemia, siendo de  $48,86 \pm 46,21 \text{ mg.dl}^{-1}$  a los 90 minutos y de  $20,42 \pm 32,62 \text{ mg.dl}^{-1}$  a los 210 minutos de isquemia. (TABLA VII) (FIGURA 53).

c.4. Acido Láctico  
-----

Las concentraciones de ácido láctico descienden a los 150 y 210 minutos de isquemia ( $34,8 \pm 9,49 \text{ mg.dl}^{-1}$  y  $34,16 \pm 7,15 \text{ mg.dl}^{-1}$ ) respecto de la concentración obtenida a los 90 minutos de iniciada la isquemia ( $38,4 \pm 10,44 \text{ mg.dl}^{-1}$ ). (TABLA VII) (FIGURA 54).

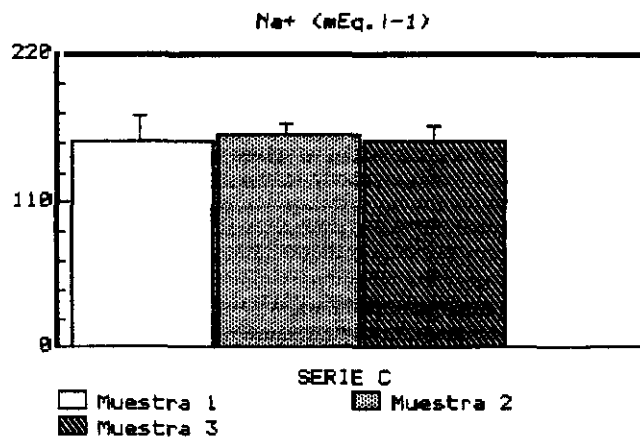
TABLA VII

Concentraciones de Sodio ( $\text{Na}^+$ ), Potasio ( $\text{K}^+$ ), Glucosa, Acido Láctico, Transaminasa glutámico-oxalacética (GOT), Transaminasa glutámico-pirúvica (GPT) y Lactodeshidrogenasa (LDH), en los efluentes obtenidos por la vena femoral, durante la perfusión del miembro posterior del perro, con PGE1 en suero fisiológico, sometido a isquemia en la SERIE C.

MUESTRA	$\text{Na}^+$ (mEq.l <sup>-1</sup> )	$\text{K}^+$ (mEq.l <sup>-1</sup> )	Glucosa (mg.dl <sup>-1</sup> )	Ac.Láctico (mg.dl <sup>-1</sup> )	GOT (U. L <sup>-1</sup> )	GPT (U. L <sup>-1</sup> )	LDH (U. L <sup>-1</sup> )
1	155 <sub>±</sub> 10,58 (7)	4,06 <sub>±</sub> 0,87 (7)	48,86 <sub>±</sub> 46,21 (7)	38,4 <sub>±</sub> 10,44 (7)	6,71 <sub>±</sub> 4,60 (7)	3,43 <sub>±</sub> 5,71 (7)	13,57 <sub>±</sub> 20,24 (7)
2	160 <sub>±</sub> 3,96 (7)	4,41 <sub>±</sub> 0,52 (7)	30,57 <sub>±</sub> 42,99 (7)	34,8 <sub>±</sub> 9,49 (7)	4,14 <sub>±</sub> 2,54 (7)	1,29 <sub>±</sub> 2,56 (7)	1,57 <sub>±</sub> 1,72 (7)
3	154,71 <sub>±</sub> 5,74 (7)	4,06 <sub>±</sub> 0,38 (7)	20,42 <sub>±</sub> 32,62 (7)	34,16 <sub>±</sub> 7,15 (7)	2,43 <sub>±</sub> 1,72 (7)	0,71 <sub>±</sub> 1,89 (7)	5,86 <sub>±</sub> 13,33 (7)

Muestra 1 : 90 minutos de isquemia ; Muestra 2 : 150 minutos de isquemia ; Muestra 3 : 210 minutos de isquemia

FIGURA 51



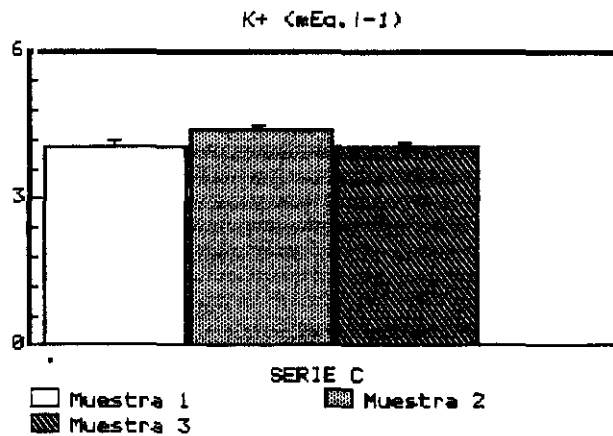
Concentraciones de sodio (Na+) (mEq.l-1) en los efluentes -  
obtenidos por la vena femoral durante la perfusión con una-  
solución de PGE1 en suero fisiológico del miembro posterior  
del perro sometido a isquemia en la SERIE C.

Muestra 1: 90 minutos de isquemia.

Muestra 2: 150 minutos de isquemia.

Muestra 3: 210 minutos de isquemia.

FIGURA 52



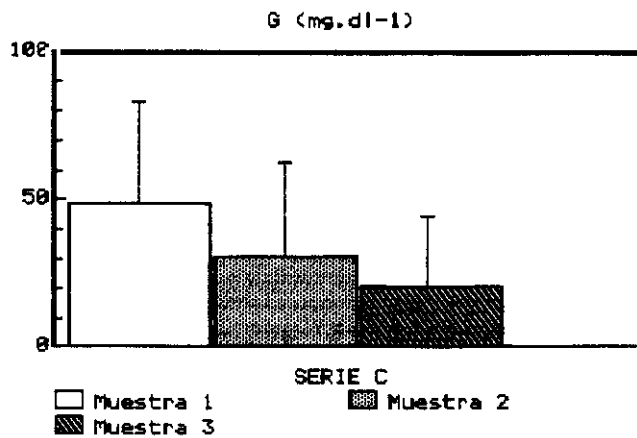
Concentraciones de potasio (K<sup>+</sup>) (mEq.l<sup>-1</sup>) en los efluentes-  
obtenidos por la vena femoral durante la perfusión con una-  
solución de PGE1 en suero fisiológico del miembro posterior  
del perro sometido a isquemia en la SERIE C.

Muestra 1: 90 minutos de isquemia.

Muestra 2: 150 minutos de isquemia.

Muestra 3: 210 minutos de isquemia.

FIGURA 53



Concentraciones de glucosa (G) (mg.dl-1) en los efluentes -  
obtenidos por la vena femoral durante la perfusión con una-  
solución de PGE1 en suero fisiológico del miembro posterior  
del perro sometido a isquemia en la SERIE C.

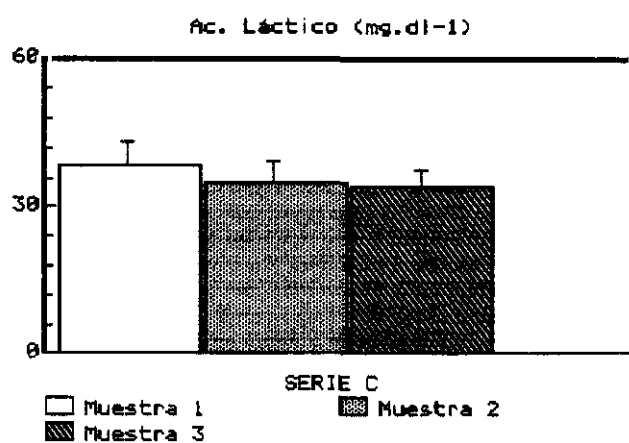
Muestra 1: 90 minutos de isquemia.

Muestra 2: 150 minutos de isquemia.

Muestra 3: 210 minutos de isquemia.



FIGURA 54



Concentraciones de Acido Láctico (mg.dl-1) en los efluentes obtenidos por la vena femoral durante la perfusión con una solución de PGE1 en suero fisiológico del miembro posterior del perro sometido a isquemia en la SERIE C.

Muestra 1: 90 minutos de isquemia.

Muestra 2: 150 minutos de isquemia.

Muestra 3: 210 minutos de isquemia.

c.5. Transaminasas (GOT y GPT)

-----  
La concentración de GOT desciende progresivamente, siendo de  $6,71 \pm 4,60$  U.L.<sup>-1</sup> en la primera muestra obtenida a los 90 minutos de isquemia, hasta  $2,43 \pm 1,72$  U.L.<sup>-1</sup> en la tercera muestra correspondiente a 210 minutos de isquemia (TABLA VII) (FIGURA 55).

Igualmente la concentración de GPT desciende de manera progresiva desde  $3,43 \pm 5,71$  U.L.<sup>-1</sup> en la primera muestra (90 minutos de isquemia) hasta  $0,71 \pm 1,89$  U.L.<sup>-1</sup> en la tercera muestra obtenida a los 210 minutos de isquemia (TABLA VII) (FIGURA 56).

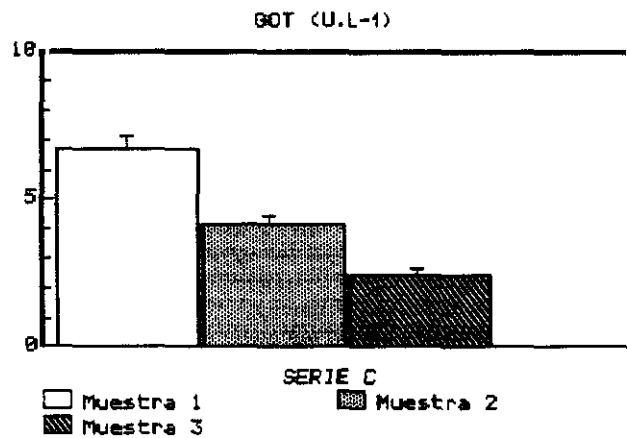
c.6. Lactodeshidrogenasa (LDH)

-----  
La concentración de LDH en la primera muestra (90 minutos de isquemia) fué de  $13,57 \pm 20,24$  U.L.<sup>-1</sup> disminuyendo posteriormente hasta  $1,57 \pm 1,72$  U.L.<sup>-1</sup> en la segunda muestra (150 minutos de isquemia), para alcanzar en la tercera muestra (210 minutos de isquemia) un valor de  $5,86 \pm 13,33$  U.L.<sup>-1</sup>. (TABLA VII) (FIGURA 57).

D.- Determinaciones de temperatura (T), Frecuencia Cardíaca (FC), Presión Venosa Central (PVC), Presión Arterial (PA) y Monitorización Hemodinámica.  
-----

d.1. Temperatura (T).

FIGURA 55



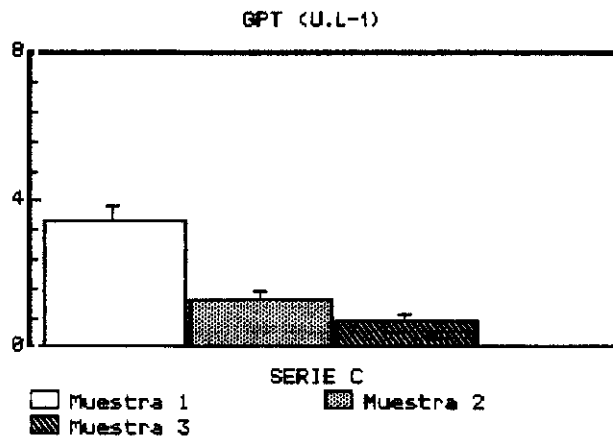
Concentraciones de transaminasa glutámico oxalacética (GOT) (U.L-1) en los efluentes obtenidos por la vena femoral durante la perfusión con una solución de PGE1 en suero fisiológico del miembro posterior del perro sometido a isquemia en la SERIE C.

Muestra 1: 90 minutos de isquemia.

Muestra 2: 150 minutos de isquemia.

Muestra 3: 210 minutos de isquemia.

FIGURA 56



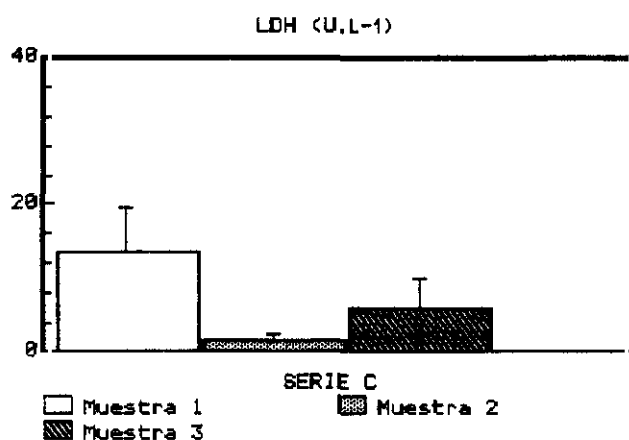
Concentraciones de transaminasa glutámico pirúvica (GPT) - (U.L-1) en los efluentes obtenidos por la vena femoral durante la perfusión con una solución de PGE1 en suero fisiológico del miembro posterior del perro sometido a isquemia en la SERIE C.

Muestra 1: 90 minutos de isquemia.

Muestra 2: 150 minutos de isquemia.

Muestra 3: 210 minutos de isquemia.

FIGURA 57



Concentraciones de lactodeshidrogenasa (LDH) (U.L-1) en los efluentes obtenidos por la vena femoral durante la perfusión con una solución de PGE1 en suero fisiológico del miembro posterior del perro sometido a isquemia en la SERIE C.

Muestra 1: 90 minutos de isquemia.

Muestra 2: 150 minutos de isquemia.

Muestra 3: 210 minutos de isquemia.

La temperatura corporal media basal ( $37,27 \pm 1,49 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ) sufrió un descenso, tanto a los 5, como a los 15 y 30 minutos - del desclampaje de la arteria y vena femorales ( $34,43 \pm 2,77\text{-}^{\circ}\text{C}$ ;  $34,28 \pm 2,78 \text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $34,63 \pm 2,67 \text{ }^{\circ}\text{C}$  respectivamente) (TABLA VIII) (FIGURA 58).

#### d.2. Frecuencia Cardiaca (FC)

-----

La Frecuencia Cardiaca descendió de forma progresiva tra el periodo de isquemia hasta unos valores de  $131 \pm 29,24 \text{ lat/min.}$  a los 5 minutos del desclampaje de la arteria femoral, -  $125,85 \pm 24,31 \text{ lat/min.}$  a los 15 minutos y de  $120,71 \pm 30,50\text{-lat/min.}$  a los 30 minutos. (TABLA VIII) (FIGURA 59).

#### d.3. Presión Venosa Central (PVC).

-----

La Presión Venosa central (PVC) que al inicio de la in - tervención fué de  $1,35 \pm 3,38 \text{ Cm/H}_2\text{O}$ , disminuyó a los 5 y 15 minutos post desclampaje ( $0,28 \pm 3,55 \text{ Cm/H}_2\text{O}$  y  $0,93 \pm 3,69 \text{ Cm /H}_2\text{O}$  respectivamente) siendo a los 30 minutos de  $1,5 \pm 3,12 \text{ -Cm/H}_2\text{O}$  (TABLA VIII) (FIGURA 60).

#### d.4. Presión Arterial (PA).

-----

Los valores de presión arterial sistólica descendieron - progresivamente desde  $109,57 \pm 31,65 \text{ mmHg.}$  al inicio de la in tervención hasta  $74,14 \pm 24,84 \text{ mmHg.}$  a los 30 minutos post - desclampaje de arteria y vena femorales (TABLA VIII) (FIGURA- 61).

TABLA VIII

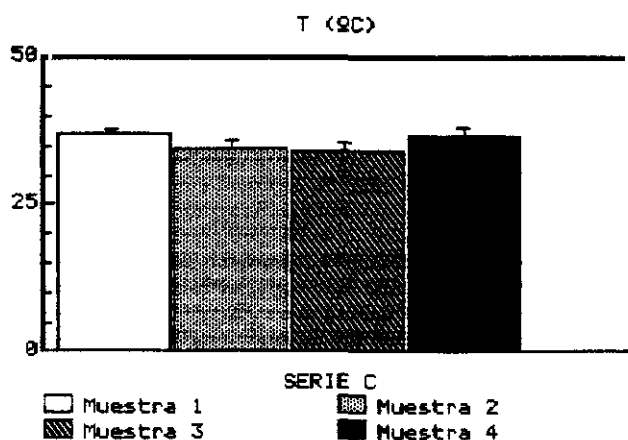
Determinaciones peroperatorias de temperatura (T), Frecuencia cardiaca (FC), Presión venosa central (PVC) y presión arterial en la SERIE C.

MUESTRA	T (°C)	FC Lat/minuto)	P.V.C. (Cm/H2O)	P.A. (mm/Hg.)	
				sistólica	diastólica
1	37,27+1,49 (7)	161+37,53 (7)	1,35+3,38 (7)	109,57+31,65 (7)	83,71+19,46 (7)
2	34,43+2,77 (7)	131+29,24 (7)	0,28+3,55 (7)	82,28+17,81 (7)	38,37+26,39 (7) *
3	34,28+2,78 (7)	125,85+24,31 (7)	0,93+3,69 (7)	76,29+12,30 (7)	40,86+15,66 (7) **
4	34,63+2,67 (6)	120,71+30,50 (7)	1,5+3,12 (7)	74,14+24,84 (7)	45,28+26,67 (7) **

Muestra 1 : Basal ; Muestra 2: 5 minutos post desclampaje de arteria y vena femorales ; Muestra 3 : 15 minutos post desclampaje de arteria y vena femorales.; Muestra 4 : 30 minutos post desclampaje de arteria y vena femorales.

\*  $p < 0,05$  ; \*\*  $p < 0,01$  ; Valor ES de cada muestra respecto de su valor basal

FIGURA 58



Valores medios peroperatorios de temperatura (°C) en la -  
SERIE C.

Muestra 1: Basal.

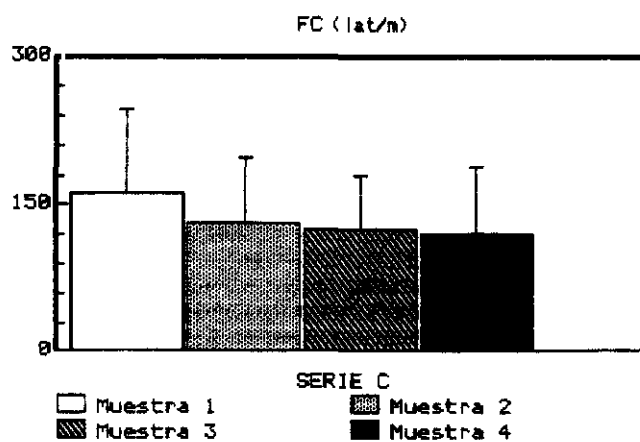
Muestra 2: 5 minutos post desclampaje de arteria y vena fe  
morales.

Muestra 3: 15 minutos post desclampaje de arteria y vena fe  
morales.

Muestra 4: 30 minutos post desclampaje de arteria y vena fe  
morales.



FIGURA 59



Valores medios peroperatorios de Frecuencia Cardiaca (Fc) -  
(lat/minuto) en la SERIE C.

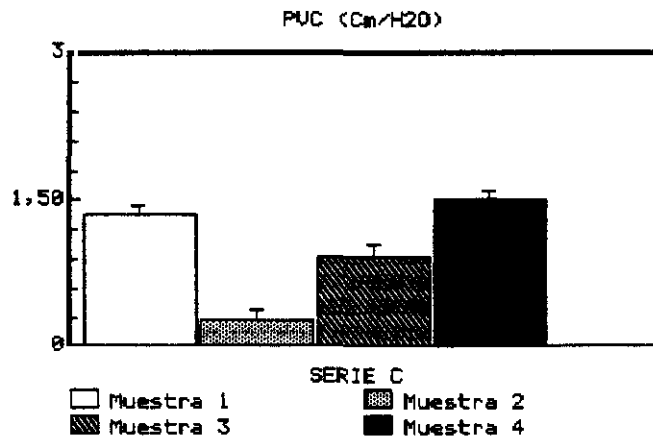
Muestra 1: Basal.

Muestra 2: 5 minutos post desclampaje de arteria y vena fe  
morales.

Muestra 3: 15 minutos post desclampaje de arteria y vena fe  
morales.

Muestra 4: 30 minutos post desclampaje de arteria y vena fe  
morales.

FIGURA 60



Valores medios peroperatorios de presión venosa central (PVC) (cm/H2O) en la SERIE C.

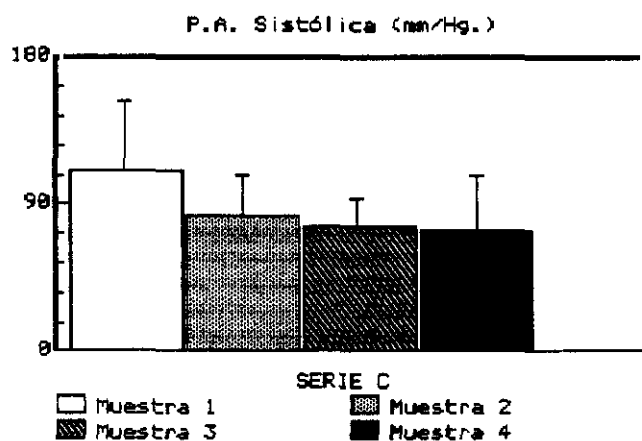
Muestra 1: Basal.

Muestra 2: 5 minutos post desclampaje de arteria y vena femorales.

Muestra 3: 15 minutos post desclampaje de arteria y vena femorales.

Muestra 4: 30 minutos post desclampaje de arteria y vena femorales.

FIGURA 61



Valores medios peroperatorios de presión arterial (PA) sistólica (mm/Hg.) en la SERIE C.

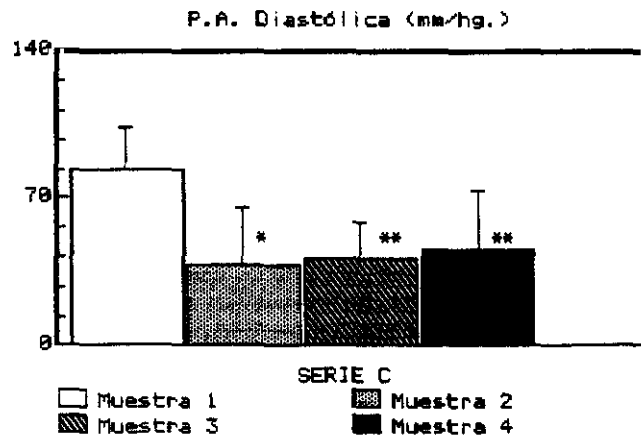
Muestra 1: Basal.

Muestra 2: 5 minutos post desclampaje de arteria y vena femorales.

Muestra 3: 15 minutos post desclampaje de arteria y vena femorales.

Muestra 4: 30 minutos post desclampaje de arteria y vena femorales.

FIGURA 62



Valores medios peroperatorios de presión arterial (PA) diastólica (mm/Hg.) en la SERIE C.

Muestra 1: Basal.

Muestra 2: 5 minutos post desclampaje de arteria y vena femorales.

Muestra 3: 15 minutos post desclampaje de arteria y vena femorales.

Muestra 4: 30 minutos post desclampaje de arteria y vena femorales.

\*  $p < 0,05$  ; \*\*  $p < 0,01$  : Valor ES de cada muestra respecto de su valor basal.

Asímismo la presión arterial diastólica disminuyó tras el periodo de isquemia caliente, siendo esta disminución ES tanto a los 5 minutos post revascularización arterial, como a los 15 y 30 minutos respecto del valor medio registrado al inicio de la intervención ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$  y  $p < 0,01$  respectivamente) (TABLA VIII) (FIGURA 62).

#### Monitorización Hemodinámica.

-----

##### d.5. Presión arterial pulmonar (PaP).

-----

La presión arterial pulmonar sistólica sufre un descenso progresivo desde un valor basal de  $14 \pm 3,83$  mmHg. hasta cifras de  $12,16 \pm 3,19$  mmHg;  $12 \pm 3,05$  mmHg y  $11 \pm 4,28$  mmHg. a los 5, 15 y 30 minutos respectivamente, posteriores al desclampaje de arteria y vena femorales (TABLA IX) (FIGURA 63).

La presión arterial pulmonar diastólica desciende igualmente desde  $11,71 \pm 4,68$  mmHg. al comienzo de la intervención hasta  $9,83 \pm 3,87$  a los 5 minutos del desclampaje de la arteria femoral.  $9,29 \pm 2,75$  mmHg a los 15 minutos y de  $7,43 \pm 3,60$  mmHg a los 30 minutos del desclampaje. (TABLA IX) (FIGURA 64).

##### d.6. Presión capilar pulmonar (PcP)

-----

La presión capilar pulmonar sistólica desciende progresivamente a lo largo del experimento, la cifra basal fué de  $6,71 \pm 4,89$  mmHg. pasando a cifras de  $5,17 \pm 1,94$  mmHg;  $5,86 \pm$

TABLA IX

Determinaciones peroperatorias de Presión arterial pulmonar (PaP), Presión capilar pulmonar (PcP) y Gasto Cardíaco (GC) en la SERIE C.

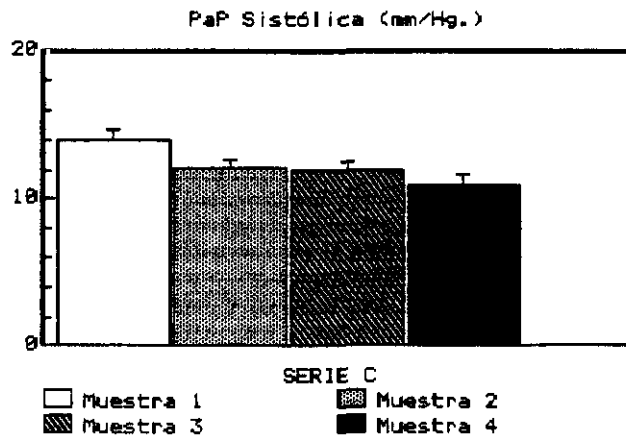
-206-

MUESTRA	PaP (mm/Hg.)		PcP (mm/Hg.)		GC (L/m)		
	sistólica	diastólica	sistólica	diastólica	(a)	(b)	(c)
1	14,3 <sub>83</sub> (7)	11,71 <sub>4,68</sub> (7)	6,71 <sub>4,89</sub> (7)	4,71 <sub>2,56</sub> (7)	2,51 <sub>1,64</sub> (7)	2,82 <sub>2,03</sub> (7)	2,42 <sub>1,56</sub> (7)
2	12,16 <sub>3,19</sub> (6)	9,83 <sub>3,87</sub> (6)	5,17 <sub>1,94</sub> (6)	5,14 <sub>2,61</sub> (7)	1,69 <sub>0,64</sub> (7)	1,68 <sub>0,42</sub> (7)	1,63 <sub>0,68</sub> (7)
3	12 <sub>3,05</sub> (7)	9,29 <sub>2,75</sub> (7)	5,86 <sub>2,27</sub> (7)	5 <sub>1,63</sub> (7)	1,45 <sub>0,36</sub> (7)	1,47 <sub>0,44</sub> (7)	1,40 <sub>0,30</sub> (7)
4	11 <sub>4,28</sub> (7)	7,43 <sub>3,60</sub> (7)	4,67 <sub>1,63</sub> (6)	4,57 <sub>2,15</sub> (7)	1,45 <sub>0,80</sub> (7)	1,41 <sub>0,82</sub> (7)	1,66 <sub>1,01</sub> (6)

Muestra 1 : Basal ; Muestra 2 : 5 minutos post desclampaje de arteria y vena femorales; Muestra 3 ; 15 minutos post-desclampaje de arteria y vena femorales; Muestra 4 ; 30 minutos post desclampaje de arteria y vena femorales.

(a), (b), (c) : Determinaciones sucesivas de Gasto Cardíaco.

FIGURA 63



Valores medios peroperatorios de presión arterial pulmonar-  
(PaP) sistólica (mm/Hg.) en la SERIE C.

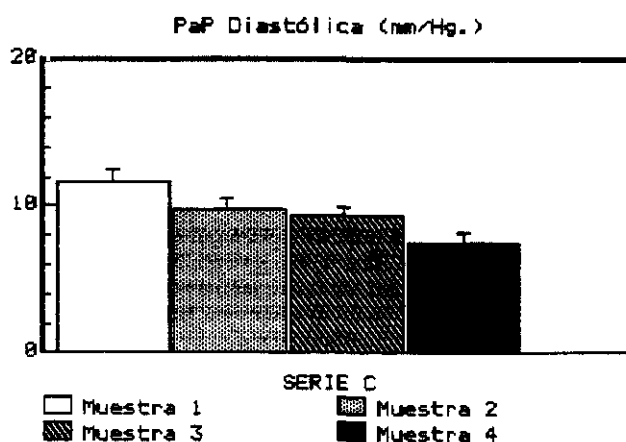
Muestra 1: Basal.

Muestra 2: 5 minutos post desclampaje de arteria y vena fe-  
morales.

Muestra 3: 15 minutos post desclampaje de arteria y vena fe-  
morales.

Muestra 4: 30 minutos post desclampaje de arteria y vena fe-  
morales.

FIGURA 64



Valores medios peroperatorios de presión arterial pulmonar-  
(PaP) diastólica (mm/Hg.) en la SERIE C.

Muestra 1: Basal.

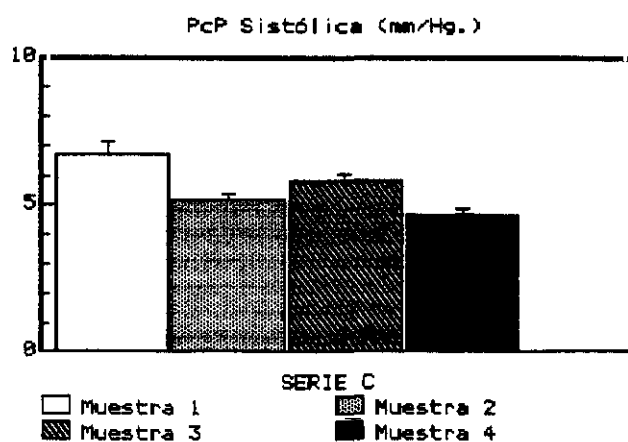
Muestra 2: 5 minutos post desclampaje de arteria y vena fe-  
morales.

Muestra 3: 15 minutos post desclampaje de arteria y vena fe-  
morales.

Muestra 4: 30 minutos post desclampaje de arteria y vena fe-  
morales.



FIGURA 65



Valores medios peroperatorios de presión capilar pulmonar -  
(PcP) sistólica (mm/Hg.) en la SERIE C.

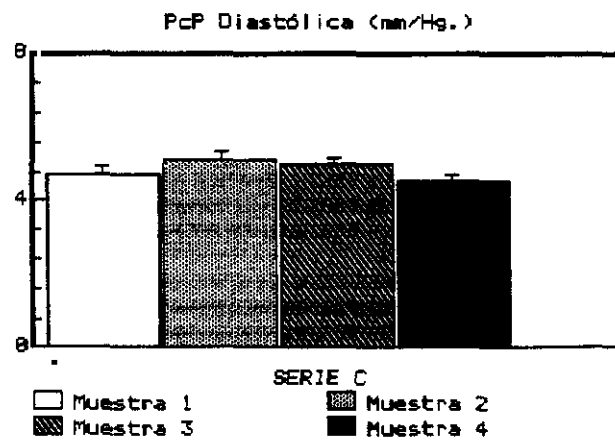
Muestra 1: Basal.

Muestra 2: 5 minutos post desclampaje de arteria y vena fe  
morales.

Muestra 3: 15 minutos post desclampaje de arteria y vena fe  
morales.

Muestra 4: 30 minutos post desclampaje de arteria y vena fe  
morales.

FIGURA 66



Valores medios peroperatorios de presión capilar pulmonar -  
(PcP) diastólica (mm/Hg.) en la SERIE C.

Muestra 1: Basal.

Muestra 2: 5 minutos post desclampaje de arteria y vena fe-  
morales.

Muestra 3: 15 minutos post desclampaje de arteria y vena fe-  
morales.

Muestra 4: 30 minutos post desclampaje de arteria y vena fe-  
morales.

2,27 mmHg. y  $4,67 \pm 1,63$  mmHg. a los 5, 15 y 30 minutos del desclampaje de la arteria y vena femorales (TABLA IX) (FIGURA 65).

La presión capilar pulmonar diastólica basal media fué de  $4,71 \pm 2,56$  mmHg. se elevó a los 5 y 15 minutos del desclampaje de la arteria y vena femorales ( $5,14 \pm 2,61$  mmHg. y  $5 \pm 1,63$  mmHg. respectivamente), para descender nuevamente a los 30 minutos del declampaje a cifras inferiores a las basales ( $4,57 \pm 2,15$  mmHg a los 30 minutos) (TABLA IX) (FIGURA 66).

#### d.7. Gasto Cardíaco (GC)

##### primera determinación (a)

La cifra basal media de GC fué de  $2,15 \pm 1,64$  L/min. A los 5 minutos del desclampaje de la arteria femoral, una vez transcurrida la isquemia la cifra media fue de  $1,69 \pm 0,64$  L/min. Transcurridos 15 minutos los valores fueron de  $1,45 \pm 0,36$  L/min. y a los 30 minutos de  $1,45 \pm 0,80$  L/min. (TABLA IX) (FIGURA 67).

##### segunda determinación (b)

La cifra basal media fue  $2,82 \pm 2,03$  L/min. A los 5 minutos del desclampaje de la arteria femoral, una vez transcurrida la isquemia la cifra media fue de  $1,68 \pm 0,42$  L/min, a los 15 minutos de  $1,47 \pm 0,44$  L/min. y a los 30 minutos de  $1,41 \pm 0,82$  L/min. (TABLA IX) (FIGURA 67).

#### tercera determinación (c)

-----

La cifra basal media fue  $2,42 \pm 1,56$  L/min, descendiendo a los 5 minutos del desclanpaje de la arteria femoral, a  $1,63 \pm 0,68$  L/min. Transcurridos 15 minutos los valores alcanzados fueron de  $1,40 \pm 0,30$  L/min. y a los 30 minutos de  $1,66 \pm 1,01$  L/min. (TABLA IX) (FIGURA 67).

#### 4.- ANATOMIA PATOLOGICA.

-----

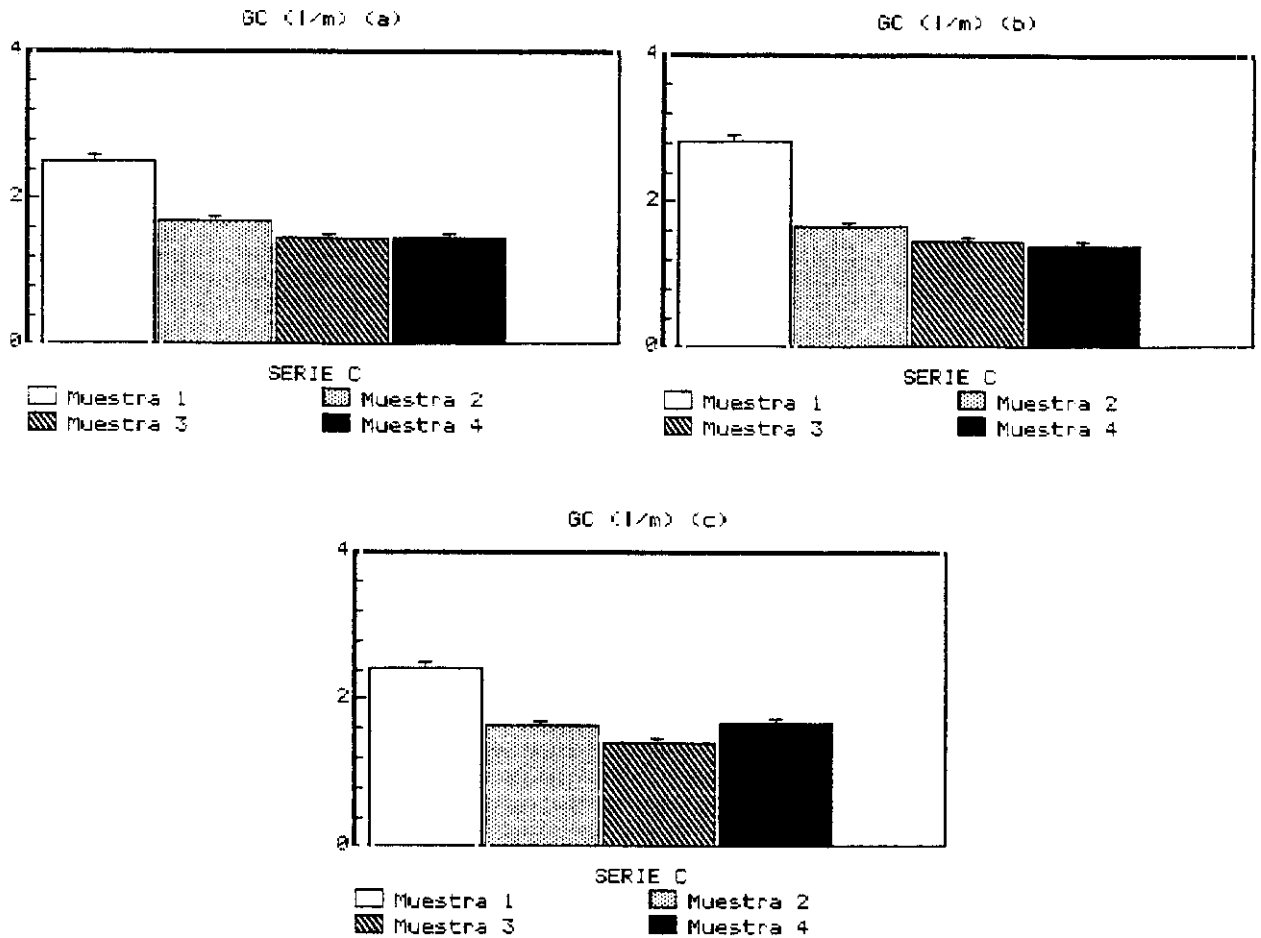
Tras el estudio de las preparaciones al microscopio óptico, es llamativo al inicio del proceso isquémico la presencia de edema que causa alteraciones en las células musculares y en el espacio interfibrilar, con movilización de elementos fibroblásticos y presencia de fibras de colágeno. (FIGURAS 68 y 70).

Otro hecho que se pone de manifiesto en nuestro estudio es la variabilidad del tamaño fibrilar del musculo. A pesar de ello, las células musculares mantienen su morfología poligonal característica, en corte transversal, y se detecta aparente normalidad en su situación y número (FIGURAS 71 y 72).

Asímismo, se ha objetivado la presencia de necrosis aislada de fibras musculares (FIGURA 73).

En cuanto al estudio anatomopatológico de la arteria y vena femoral, tras perfusión continua durante 210 minutos en los dos grupos evaluados, bien con suero fisiológico o bien con solución de prostaglandina E1, no se han encontrado alte-

FIGURA 67



Valores medios peroperatorios de gasto cardiaco (GC) (L/min.) en la SERIE C.

(a): Primera determinación.

(b): Segunda determinación.

(c): Tercera determinación

Muestra 1: basal

Muestra 2: 5 minutos post desclampaje de arteria y vena femorales.

Muestra 3: 15 minutos post desclampaje de arteria y vena femorales.

Muestra 4: 30 minutos post desclampaje de arteria y vena femorales

raciones significativas (FIGURA 69).

Se puede concluir por tanto que las modificaciones estructurales encontradas en el estudio anatomopatológico efectuado son fundamentalmente:

- EDEMA
- VARIABILIDAD Y DESESTRUCTURACION FIBRILAR
- NECROSIS AISLADA DE FIBRAS MUSCULARES

Aunque no se aprecian diferencias significativas entre las muestras tanto de tejido muscular como de arteria y vena femoral perfundidas con suero fisiológico y las perfundidas con solución de prostaglandina E1, en las primeras se observa un edema mas intenso que en las perfundidas con prostaglandina E1.

V.- DISCUSSION  
-----

## VI DISCUSION -----

Cuando se produce un traumatismo en los tejidos lesionados se generan una serie de impulsos que, aisladamente o reforzados por los estímulos producidos como consecuencia de la alteración del volumen sanguíneo secundario a hemorragias o al edema que se origina en el área dañada, se conocen en su conjunto con el nombre de respuesta neuroendocrina. La intensidad de la misma depende de la severidad de la lesión y tiene lugar rápidamente en el tiempo (326).

Algunas de las variaciones hormonales que acontecen son muy llamativas: La concentración de catecolaminas puede multiplicarse por 1000 (192). La concentración de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) alcanza sus máximos valores cuando la severidad de la lesión sobrepasa el grado de moderada (17). Pero aunque esta concentración de ACTH se considera suficiente para originar el máximo estímulo sobre la corteza adrenal, la concentración plasmática correspondiente de cortisol no alcanza valores tan elevados como podría esperarse, sino que es relativamente baja respecto de la concentración propia de ACTH. La concentración plasmática de cortisol y su relación con la severidad de la lesión es compleja (17,327).

Las concentraciones más elevadas se observan tras un traumatismo moderado, ya que tras una agresión severa la concentración plasmática de cortisol es menor que en el caso anterior tanto en términos absolutos, como en relación a la concentra-



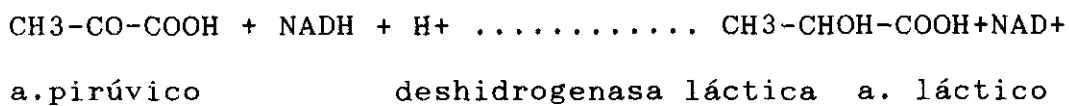
ción de hormona adrenocorticotrópica.

Existen también variaciones en las concentraciones de otras - hormonas: Se incrementa la secreción de glucagón como resultado del estímulo de las catecolaminas (103) y la hiperadrenalinemia inhibe la secreción de insulina (104). La adrenalina y el glucagón son dos hormonas capaces de activar específicamente un enzima fosforilasa y producir glucogenolisis precoz. El efecto inicial de estas hormonas es aumentar la formación de AMPc que inicia una serie de reacciones que activan la fosforilasa. Por lo tanto, la secreción de adrenalina y glucagón - junto con la activación del sistema nervioso simpático que se produce tras cualquier traumatismo, y por tanto en el síndrome de aplastamiento, origina una disminución muy importante - del contenido de glucógeno en hígado y músculo y es responsable del aumento de la glucemia observado en estas situaciones.

La importancia relativa de ambas hormonas varía según la especie y el órgano; así por ejemplo, en la rata la adrenalina es responsable de la disminución del glucógeno muscular pero no hepático y en el hombre la adrenalina tiene una importancia - estelar a juzgar por la estrecha relación que existe entre - las concentraciones de glucosa y adrenalina en el plasma(104) La "ley de masas" señala que a medida que se acumulan en el - medio los productos finales de una reacción, la velocidad de dicha reacción tiende a cero. En la glucolisis los productos - finales son:

- ácido pirúvico

- átomos de hidrógeno que se combinan con NAD<sup>+</sup> para formar NADH y H<sup>+</sup>. Durante la aneobiosis al aumentar la concentración de los productos finales de la glucólisis, ésta acabaría por detenerse y cesaría la formación de ATP. Pero en cuanto la concentración de estos productos finales aumenta se combinan entre sí para formar ácido láctico:



Por lo tanto, en anaerobiosis la mayor parte del ácido pirúvico se convierte en ácido láctico, que difunde libremente en los tejidos extracelulares e incluso en el interior de las células.

El ácido láctico actúa así manteniendo la glucólisis y gracias a él ésta puede proseguir durante más tiempo que si el ácido pirúvico y el hidrógeno permaneciesen en el medio sin transformar, de hecho, la glucólisis en este supuesto sólo duraría unos segundos (125).

La hipoxia tisular impide el normal funcionamiento de la adenosintrifosfatasa (ATPasa) Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> dependiente, favoreciendo la salida de (K<sup>+</sup>) y la entrada de sodio al interior celular. El edema que se produce alrededor de la zona lesionada contribuye también a la disminución de la natremia por la retención de agua y sal que acontece a nivel intersticial.

La hiperpotasemia es consecuencia de la necrosis de células musculares. La concentración de potasio en la fibra muscular estriada de los mamíferos es de aproximadamente 4 mEq/L en el compartimento extracelular y de 155 mEq/L en el intracelular,

lo que equivale a una proporción extra-intracelular de 1/39 - (38).

Ademas hay que tener en cuenta la influencia que sobre la concentración extracelular del potasio tiene la acidosis. La hiperpotasemia es también consecuencia del intercambio de iones (H+) por potasio a través de la membrana celular.

Las acidosis intensas, sobre todo cuando la concentración de hidrogeniones supera los 79 mmol/L (que equivale, aproximadamente, a un  $\text{pH}=7,10$ ) son extremadamente graves, provocan una disminución en la fuerza de contracción miocárdica (inotropismo negativo) y un fallo hemodinámico que puede originar una situación que se autoperpetua.

La respuesta a las catecolaminas es prácticamente nula hasta que la concentración de (H+) no descienda a valores próximos a la normalidad; incluso existe riesgo de fibrilación ventricular y de paro cardiaco.

La cardiotoxicidad de la hiperpotasemia depende no sólo de su grado, sino también de la rapidez de instauración. así como de la coexistencia de otras alteraciones electrolíticas como: hiponatremia, hipocalcemia, hipermagnesemia y acidosis.

La hiperpotasemia cursa con alteraciones en el ECG: onda T estrechada y picuda en tienda de campaña, posteriormente hay ensanchamiento del QRS y por último, aplastamiento, ensanchamiento y eventualmente desaparición de la onda P. Al aumentar aún más la hiperpotasemia, aparece un trazado ondulado al combinarse el complejo QRS ensanchado con la onda T elevada y finalmente se produce fibrilación ventricular y paro cardiaco

Todas estas consideraciones fisiológicas son refrendadas en la clínica: ALLISTER (5) presenta un caso de asistolia y fibrilación ventricular con Ph=7,15 y 8,00mEq/L de potasio. SANTANGELO (297) lo estudia en algunos pacientes aquejados de síndrome de aplastamiento.

Las consecuencias, por tanto, que la isquemia prolongada tiene en nuestro experimento a nivel local sobre el miembro posterior amputado y a nivel general sobre el organismo del animal son múltiples y además están influidas por las alteraciones metabólicas y cardiovasculares que sufre el animal. La isquemia altera el metabolismo celular a diferentes niveles, ocasionando entre otros: Un aumento de la permeabilidad de la membrana que origina edema celular y pérdida de potasio (K<sup>+</sup>)-acumulo intramitocondrial de calcio que reduce la respiración celular, con disminución de la síntesis de ATP y producción de radicales libres de oxígeno, aumento de la permeabilidad lisosomal con liberación de enzimas, que quizás por la acidosis metabólica celular, ejercen su efecto nocivo local.

En el presente trabajo experimental existen distintas formas de presentación de dos cuadros básicos:

- a).- Alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico y ácido-base.
- b).- Alteraciones cardiovasculares.

Tanto unas como otras se han estudiado en las distintas series en que se ha realizado el experimento, mediante la valoración de parámetros clínicos, de laboratorio y cardiovasculares.

La patología hidroelectrolítica se encuentra ligada a situaciones de desequilibrio entre la ganancia y las pérdidas de agua y electrolitos en el organismo y, a situaciones de mala-distribución de estos elementos en los tres compartimentos orgánicos fundamentales: espacio vascular, espacio intersticial espacio intracelular. Por esta razón, las causas de la patología hidroelectrolítica, en la que incluiremos la acidobásica se deben, en términos generales: a pérdidas, fuera del organismo, excesivas o muy rápidas no compensadas por un aporte suficiente ; a sobrecarga exógena también excesiva o muy rápida, y a alteraciones de los elementos anatómicos (membranas celulares, paredes capilares, etc.) o químico-físicos (presión hidrostática, presión oncótica, presión osmótica, sistemas enzimáticos de transporte etc.) responsables de la correcta distribución iónica en el organismo. A este respecto, los órganos y sistemas implicados en el metabolismo hidroelectrolítico y ácido base, dan lugar frecuentemente, en su patología, a desequilibrios de este metabolismo. Dichos órganos y sistemas son: el aparato digestivo, hígado, riñón, aparato cardiocirculatorio, pulmón, piel y serosas.

En general, todas las causas que contribuyan a un aporte exógeno excesivo de agua y electrolitos; o producción endógena muy aumentada de alguno de ellos (agua, hidrogeniones); o mala distribución de los compartimentos citados, dan lugar, si no son compensados por pérdidas fisiológicas proporcionales, a síndromes por exceso ( sobrecarga, hiperhidratación etc.). Por el contrario, las pérdidas excesivas no compensadas por

un aporte exógeno proporcionado, o también, una mala distribución en los compartimentos, da lugar a síndromes por defecto. En ambos casos hay que tener en cuenta que los síndromes puros son poco frecuentes en la clínica y que generalmente son mixtos, debido a que lo que supone un exceso de unos electrolitos determinados, puede suponer un defecto relativo de otros.

El estudio de las concentraciones de sodio ( $\text{Na}^+$ ) en sangre durante el experimento en las tres series realizadas, (grupo B1, grupo B2 y C) no muestra alteraciones significativas, excepto en la serie C, en la que se procedió a la perfusión, del miembro amputado con PGE1 y cateterización con cateter de Swan-Ganz, en la cual se produce una discreta disminución de este ión, lo que podría estar relacionado con una disminución de líquido extracelular, concretamente intravascular, debido probablemente a la manipulación y cateterización de la arteria femoral de la extremidad para la introducción del cateter de Swanz-Ganz. Esto tiene como consecuencia fundamental una hipovolemia (TAB.II,V) (FIG.1,20,39).

El aumento del ión potasio ( $\text{K}^+$ ) en los grupos B1 y C contrasta con la discreta disminución de dicho ión en el grupo B2. La hiperpotasemia aparece fundamentalmente en las siguientes circunstancias: Insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal crónica oligúrica, grandes quemados, pancreatitis agudas necróticas, hemólisis intravascular importante, síndrome de aplastamiento e insuficiencia suprarrenal.

El déficit orgánico de potasio ( $\text{K}^+$ ), no es equivalente a hipo

potasemia y viceversa, ya que este último es un dato analítico que expresa únicamente un descenso de la cifra de potasio-sanguíneo, habitualmente por debajo de los 3 mEq/l. La deplección intra y extracelular puede reflejarse, entre otros datos en una hipopotasemia, pero ésta puede darse en otras circunstancias que no implican una auténtica deplección de este ión. Tanto una como otra son las alteraciones del potasio ( $K^+$ ) más frecuentes en la clínica.

En el estudio del desequilibrio ácido-base que se produce durante el experimento, nos referimos a las anomalías de los factores físico químicos que lo controlan y al resultado de dichas anomalías sobre el pH extracelular. Utilizando la nomenclatura habitual, empleamos los términos de acidosis y alcalosis para designar las alteraciones de los mecanismos reguladores del equilibrio ácido-base, que dan lugar, respectivamente a una situación tendente a disminuir o mantener el pH de los líquidos orgánicos; es decir, se crea un desequilibrio entre las concentraciones de hidrogeniones ( $H^+$ ) e hidroxilos ( $OH^-$ ) o bases, o bien, entre donantes y receptores de protones, si lo expresamos de forma más ajustada a la química.

Estas situaciones pueden llegar a ser tan intensas que lleguen a afectar el pH de los líquidos orgánicos, dando lugar a un descenso inferior a 7,35 o a un aumento superior a 7,45, que se admiten como límites de la normalidad. Estos casos constituyen una acidosis descompensada o acidemia y una alcalosis descompensada o alcalemia respectivamente.

La regulación del equilibrio ácido-base se fundamenta en

dos grandes mecanismos, agrupados bajo la denominación de factores metabólicos y factores respiratorios, de tal forma que, las desviaciones de dicho equilibrio se clasifican dependiendo de que la causa actúe sobre los factores metabólicos, respiratorios o simultáneamente sobre ambos: acidosis metabólica y acidosis respiratoria, alcalosis metabólica y alcalosis respiratoria, y acidosis y alcalosis mixta, en todos los casos - con o sin acidemia o alcalemia.

El pH del medio extracelular o isohidria, es una de las constantes homeostáticas más cuidadosamente mantenida por el organismo, por lo cual, en situaciones en las que se afecta uno de los dos grupos de factores reguladores del equilibrio ácido-base, el metabólico o el respiratorio, el otro grupo, si - si está indemne, intenta compensar la alteración producida - por el afectado. De esta forma, pueden existir situaciones de acidosis respiratorias compensadas, total o parcialmente, por una alcalosis metabólica o situaciones de acidosis metabólica - compensadas por alcalosis respiratorias. Similares conceptos, - pueden ser aplicados a las alcalosis respiratorias o metabólicas, compensadas por la desviación hacia la acidosis opuesta. La expresión de compensación total o parcial, se entiende - cuando el pH extracelular se mantiene dentro de los límites - normales, o aún desviado, muy proximo a los mismos, respectivamente.

Estas situaciones de compensación es evidente que pueden incluirse dentro de los desequilibrios ácido-básicos mixtos, si bien se reserva esta última cualificación para aquellos desor



denes acidobásicos que cursan con una alteración no compensatoria de los factores metabólicos y respiratorios.

En el estudio sistemático e individualizado de estos trastornos se valoran, de forma fundamental, la alteración del pH sanguíneo, el mecanismo fisiopatológico que es responsable de esta alteración, y el agente etiológico que desencadena la anomalía.

En este modelo experimental, la acidosis metabólica es otra grave consecuencia de la isquemia sobre el metabolismo celular y se establece por acúmulo de ácido láctico e hidrogeniones procedentes del ácido carbónico en el medio extracelular o bien por disminución del tampón bicarbonato. Es el trastorno que con más frecuencia se produce en las distintas series del experimento, tanto en el Grupo B1 como en el B2 y en la serie C. El pH, así como el principal tampón que posee el organismo esto es el bicarbonato ( $\text{CO}_3\text{H}$ ), desciende en un principio para recuperarse con posterioridad, fundamentalmente en el Grupo B1. Quizás esta normalización, podría atribuirse al funcionamiento de los distintos mecanismos compensatorios que posee el organismo. En definitiva la secuencia fisiopatológica sería la siguiente: En primer lugar el organismo intenta compensar el exceso de hidrogeniones con los tampones extracelulares, especialmente el bicarbonato si la causa no es, precisamente, la pérdida de éstos. En segundo lugar, cuando este tampón ha agotado su capacidad buffer aumentando el ácido carbónico en su relación con el bicarbonato, el pulmón elimina, hiperventilando el exceso de ácido carbonico, en forma de áci

do volátil CO<sub>2</sub> y esta podría ser la causa del aumento de PCO<sub>2</sub> en los tres grupos B1, B2 y en la Seerie C (TABLAS III, IV) - (FIGURAS 9,28,47). Además, otros tampones extracelulares (fosfato-ácido fosfórico hemoglobina etc.) y parte de los hidrogeniones, pasan al medio intracelular donde son tamponados por las proteínas-proteinatos, intercambiándolos por sodio y potasio que pasan al medio extracelular arrastrando agua en su salida desde la célula pudiendo ocasionar deshidratación intracelular. En último extremo y cuando el riñón mismo no sea el causante de la acidosis, este órgano es el encargado de intentar establecer un equilibrio eliminando el exceso de hidrogeniones y simultáneamente realizando un ahorro por reabsorción tubular de bicarbonato.

Si la acidosis es moderada, prácticamente no tiene repercusión clínica. Pero si es acentuada y no compensada, el cuadro clínico más llamativo consiste en hiperventilación y respiración acidótica de Kussmaul, confusión mental e hipotensión. - Analíticamente: lo más significativo es: disminución del pH, - del bicarbonato real, o reserva alcalina, con PCO<sub>2</sub> normal y - disminución de bases totales y un defecto de bases. Según la causa etiológica puede presentarse tendencia a la uremia hiperpotasemia e hipercloremia. En la orina si el riñón no está afectado, el pH es bajo (5 - 5,5) con elevadas concentraciones de amoníaco y ácido titulable. Si se produce una compensación respiratoria, el pH aumenta, la PCO<sub>2</sub> disminuye y disminuyen aún más el bicarbonato y las bases buffer, aunque el defecto de bases tiende a compensarse.

Las alteraciones reseñadas con anterioridad rara vez se producen aisladas en su forma más pura en la clínica. La situación más frecuente es su aparición conjunta por lo que se afecta - tanto el equilibrio del agua como el de varios electrolitos y del estado ácido-base. Estas situaciones constituirían alteraciones hidroelectrolíticas mixtas o complejas y de ellas, la que podría ocurrir en éste modelo experimental estaría en relación con la cirugía y el politraumatismo. Ambas situaciones originan un stress, con las consiguientes respuestas orgánicas al mismo, de tipo fundamentalmente compensatorio, que en un exceso o defecto, pueden originar una patología importante.

La cirugía, además de esta implicación, presenta otros elementos que modifican la situación : el estado hidroelectrolítico ácido-base y metabólico, previos a la intervención; las pérdidas sanguíneas e hídricas durante la misma; las complicaciones infecciosas, la insuficiencia circulatorio o renal; las pérdidas postoperatorias anormales secundarias a hemorragias, aspiraciones, tercer espacio, sin olvidar la posible patología yatrogénica, hoy día tan importante.

Durante la fase inicial de estos estados, que se denominan en común como síndromes poststress o postagresión, se produce - una hipersecreción de adiuretina, que tiende a la retención hídrica para reponer, en un intento compensatorio, las pérdidas acuosas. Asimismo y, como respuesta al stress se produce un aumento de cortisol y aldosterona, por activación del sistema renina-angiotensina ante el déficit transitorio de la -

presión en la arteria renal, debida a la hipovolemia y a la vasodilatación secundaria a la anestesia.

La retención renal de agua más el agua de origen endógeno producida por la situación hipercatabólica, que en algunos casos supera a las pérdidas normales y anormales, puede llegar a originar una hemodilución que, en ocasiones, puede agravar y atrogénicamente al administrar, ante la oliguria, soluciones con mayor concentración de electrolitos, lo que acentúa la disminución de la sodemia y de la tonicidad plasmática.

Esta retención hídrica y salina renal, o hidroelectrolítica dirigida a normalizar la volemia, tiende a acumularse en los espacios extracelulares, con formación de edemas, y derrames en las partes afectadas por el traumatismo quirúrgico. De ello se deduce, como primera premisa, la enorme importancia de realizar un exacto balance hidroiónico, hecho obligado para un correcto diagnóstico y posterior fluidoterapia.

Esta actividad de los corticosteroides conduce a la pérdida de potasio por vía renal, aunque si la diuresis no está bien establecida, la pérdida no origina una deplección significativa, sino que se produce una hiperpotasemia por la oliguria además de por destrucción tisular, transfusiones de sangre conservada y el catabolismo endógeno.

Con la diuresis normalizada, la potasemia tiende a la disminución, al mismo tiempo que comienza a producirse una progresiva deplección orgánica de este catión.

En esta situación se establece una pseudodiabetes respecto al

metabolismo hidrocarbonado, por lo que se consumen los depósitos grasos (lipólisis) e, incluso, las propias proteínas, como material energético,, lo que da lugar a la producción de cuerpos ácidos, ácidos grasos libres, cetoácidos y ácido láctico. Todo ello, como es lógico, tiene como consecuencia la tendencia a la acidosis metabólica, pérdida de peso, balance nitrogenado negativo y salida del potasio celular al espacio extracelular, que luego tiende a eliminarse por orina, cuando no, además por vómitos, fístulas o aspiraciones.

No olvidemos que la agresión quirúrgica, en la terminología - de LERICHE, puede condicionar un estado de shock, que supedita un enfoque diferente del problema o un fracaso renal agudo que requiere, como es lógico, una atención asimismo peculiar y diferente, del aspecto genérico hasta ahora indicado.

La concentración sistémica de GOT y GPT disminuye en forma - discreta a lo largo del experimento, (TABLAS II, V) (FIGURAS- 5,6,24,25,43,44) lo que estaría en relación con la poca afectación hepática, quizás por tratarse de un experimento de corta duración y de repercusiones sistémicas generales tardías.- La LDH es un enzima proveniente de numerosos órganos y tejidos y dada su amplia distribución puede elevarse por multitud de causas, fundamentalmente por destrucciones tisulares, como ocurre en el grupo B1 (TABLA II) (FIGURA 7).

Las acciones a nivel local de las distintas soluciones empleadas durante la isquemia caliente, se han evaluado, a través - de las alteraciones metabólicas encontradas en el líquido de perfusión - lavado obtenido por cateterismo de la vena femo -

ral, así como las consecuencias a nivel general de la isquemia caliente, mediante la revascularización tras el desarrollo total del experimento que supone tres horas de isquemia caliente, y estudio de la situación hemodinámica con la introducción de un catéter de Swan-Ganz en el corazón del animal. La concentración de distintos parámetros bioquímicos en los efluentes obtenidos por la vena femoral a lo largo del experimento, difieren según se utilice para la perfusión-lavado una solución de suero fisiológico (Grupo B1) (TABLA IV) o bien una solución de PGE1 (Grupo B2 y Serie C) (TABLAS IV VII). La utilización de diversas soluciones para la preservación de órganos, tiene sus principales antecedentes en el trasplante, sobre todo de hígado y riñón, con los órganos en almacenamiento hipotérmico hasta conseguir su trasplante en el receptor. Ya en los primeros trasplantes MOORE y col. (227), aplicaban una solución salina hipotónica. Posteriormente STARZL Y col. (323) utilizaron una solución de Ringer Lactato frío y heparinizada, demostrando su efectividad durante las dos primeras horas. Este período, fue ampliado posteriormente utilizando una solución a 4°C que contenía por cada litro: 600 ml. de dextrano glucosa, 100 ml. de procaina-CLH al 2%, 240 ml. de CO<sub>3</sub>HNa al 5% y 50 mg. de heparina. Después, esta solución fue sustituida por una solución de preservación que contenía: 200 ml. de plasma fresco heparinizado, 4 ml. de glucosa al 5% 5 ml. de procaina-CLH al 2% , 5 mg. de hidrocortisona en suspensión acuosa, 10 ml. de CO<sub>3</sub>HNa al 1,4 % y 50.000 U. de penicilina G.

La aparición posterior de las llamadas soluciones "intracelulares" introducidas por COLLINS y col. (57), supuso una gran innovación. Con el fin de conservar el volumen intracelular - en condiciones normales, surgió la idea de la replección del espacio extracelular con una solución de composición iónica - similar al líquido intracelular. Se aplican estas soluciones ricas en potasio y magnesio y pobres en sodio a 40C de temperatura obteniéndose una preservación efectiva de 30 horas.

Autores como SLAPAK y col. (312), ABOUNA y col (1), SACKS y col. (293) etc, van mejorando los tipos de soluciones de preservación utilizados obteniendo tiempos de isquemia fría efectivos cada vez mayores. Posteriormente se consigue preservar con éxito durante 48 horas hígados de perro, al añadir prostaglandina a la solución previamente utilizada por SACKS (293). Es este el principal antecedente en la utilización de las prostaglandinas para la preservación de órganos.

En este modelo experimental la utilización de dos tipos de solución: suero fisiológico - solución de PGE1 en suero fisiológico, nos ha permitido evaluar los resultados, sobre todo de la segunda, utilizando la primera como grupo control. La acción fundamental que ambas aportan, es la de arrastre de las sustancias que se almacenan en la microcirculación como consecuencia de la isquemia caliente prolongada.

La creación de un medio fundamentalmente ácido por la acidosis metabólica secundaria a la isquemia, impide la difusión normal de sodio (Na+) y potasio (K+) a través de la membrana celular. El mantenimiento de los niveles de sodio (Na+), prác

ticamente igual en los tres grupos estudiados, indicaría que la utilización de una u otra solución es indiferente respecto a este ión. Sin embargo el aumento progresivo de potasio ( $K^+$ ) en el grupo B1 (perfusión con suero fisiológico) (TABLA IV) - (FIGURA 14), contrasta con la oscilación que se obtiene en el grupo B2 y la serie C (perfusión con PGE1 en suero fisiológico) (TABLAS IV VII) (FIGURAS 33,52). Este ión, se pierde de manera importante por la célula en condiciones de isquemia, sin que la perfusión del tejido isquémico con suero fisiológico modifique este hecho, pero cuando utilizamos la solución de PGE1 en suero fisiológico para la perfusión (Grupo B2 y Serie C) las pérdidas celulares de potasio disminuyen y el arrastre del mismo es por lo tanto menor, como pone de manifiesto el análisis de los efluentes que se obtienen por la vena femoral a lo largo del experimento. La determinación de las concentraciones de potasio ( $K^+$ ) en los efluentes, permite poner de manifiesto que posiblemente se produce una pérdida intracelular de potasio ( $K^+$ ), debido a la isquemia prolongada que la perfusión del tejido muscular en situación de isquemia caliente, cuya profilaxis se consigue al perfundir, con una solución de PGE1 en suero fisiológico. Sin embargo, el hecho de que en el Grupo B2 y Serie C se observa una oscilación aumento-disminución discreta (TABLAS IV VII) (FIGURAS 33,52) parece indicar, un cierto mecanismo de compensación celular sostenido durante el tiempo de isquemia.

Por tanto los mecanismos de intercambio iónico fisiológicos celulares de sodio ( $Na^+$ ) y potasio ( $K^+$ ) se alteran evidente -



mente con la isquemia celular, pero la utilización de una perfusión mediante solución de PGE1 en suero fisiológico durante la misma, evitaría de alguna manera una pérdida celular masiva del ión potasio ( $K^+$ ).

Una grave consecuencia de la isquemia sobre el metabolismo celular es la acidosis que se establece por acúmulo de ácido láctico e hidrogeniones ( $H^+$ ) (KALLERHOFE y col.(155) ). La forma de presentación en este modelo también difiere al considerar las distintas soluciones de perfusión utilizadas durante la isquemia. En el grupo B1, en el que la perfusión se realizó con suero fisiológico, la concentración de ácido láctico aumenta durante las dos primeras horas de perfusión para disminuir durante la tercera hora (TABLA IV) (FIGURA 16). Sin embargo, al utilizar como perfusión una solución de PGE1 en suero fisiológico (Grupo B2 y Serie C) los valores obtenidos en los efluentes, indican que la disminución progresiva de este metabolito, es patente, no solamente en el grupo B2, sino también en la Serie C (TABLAS IV VII) (FIGURAS 35,54), por lo que la perfusión con esta solución y en condiciones de isquemia caliente absoluta mantenida disminuye la acidosis en este modelo experimental.

La disminución progresiva de glucosa en los efluentes es similar en los tres grupos estudiados (TABLAS IV VII) (FIGURAS 15 22,53). Esto se interpretaría en principio, como un arrastre simple de esta sustancia por la solución de perfusión, independientemente de que ésta sea de un tipo u otro. No obstante

el aumento de glucosa a nivel sistémico, indicaría la puesta en marcha por el organismo del animal de los mecanismos de glucogenolisis hepática en una situación de isquemia caliente mantenida (TABLAS II, V) (FIGURAS 3, 22, 41).

Tanto las transaminasas GOT y GPT como la lactodeshidrogenasa (LDH) son sustancias presentes en numerosos órganos, pero sobre todo en las células musculares y constituyen por tanto un buen patrón para valorar la acción que sobre el tejido muscular ejerce la isquemia y su ascenso en el plasma es un índice de necrosis. Las concentraciones de éstas enzimas en los efluentes obtenidos por la vena femoral durante el experimento sufren una oscilación variable dependiendo del grupo objeto de análisis. En el GRUPO B1 (perfusión - lavado con suero fisiológico), tanto la GPT, como la LDH disminuyen progresivamente durante la isquemia. No ocurre lo mismo con la GPT que muestra un aumento importante transcurridos 150 minutos de isquemia, para descender nuevamente a sus valores basales con posterioridad (TABLA IV) (FIGURAS 17,18,19). Al utilizar como perfusión una solución de PGE1 en suero fisiológico (GRUPO B2 y SERIE C), el comportamiento es similar respecto al grupo anterior, los valores descienden en los tres parámetros (GOT, GPT, LDH) a medida que se mantiene la isquemia. Este resultado en principio distinto del que cabría esperar, ya que al aumentar la destrucción celular por la isquemia, se debería producir un aumento significativo de estas enzimas por la acción de arrastre que la solución de perfusión ejercería.

Disminuyen por el contrario, de una manera global, los valo -

res enzimáticos en los efluentes. Este resultado es independiente de la solución de perfusión - lavado que utilizamos. Parece como si, el hecho de perfundir el miembro amputado con una solución la preservaría de manera beneficiosa, impidiendo en cierta medida la necrosis celular y como consecuencia, el descarrilamiento enzimático (TABLAS IV VII) (FIGURAS 36,37,38 55,56,57).

La traducción a nivel anatomopatológico, mediante el estudio de biopsias seriadas, en los distintos grupos, no sólo a nivel muscular, sino también, de la arteria y la vena femoral muestra claramente la afectación muscular progresiva debida a la isquemia con edema, variabilidad y desestructuración fibrilas y necrosis de fibras musculares que en cierta medida se ve paliada de manera beneficiosa cuando se utiliza una solución de PGE1 en suero fisiológico, al disminuir el edema y los productos de degradación celular como el ácido láctico y los enzimas GOT, GPT y LDH, en contraposición con el grupo control (B1), en donde se utilizó una perfusión del miembro amputado con suero fisiológico simple (FIGURAS 68,69,70,71,72 73).

En 7 de los animales intervenidos y, previamente a la amputación de la extremidad, se introdujo por la arteria femoral de la extremidad contralateral, un catéter de Swan-Ganz con objeto de diagnosticar el posible fallo ventricular derecho e izquierdo y las posibles disfunciones pulmonares y cardíacas, controlando asimismo los efectos de la perfusión de fluidos y la administración de fármacos.

La monitorización invasiva de la circulación fue explorada - por primera vez hace 250 años por HALES en Inglaterra, y aunque las mejoras en el equipo han sido espectaculares, el concepto básico del sistema de monitorización hoy día no es diferente del diseño original. Consiste en un catéter flexible, - semirígido que puede atravesar las cámaras y válvulas cardíacas, conectado a un sistema de tubos manométricos rígidos a modo de puente entre el catéter y un dispositivo de registro. Los transductores electromecánicos, convierten la energía de la onda de presión en una señal eléctrica que es amplificada y mostrada como una serie de ondas en un tubo de rayos catódicos. Los aspectos importantes de la onda se muestran en un medidor de presión en términos numéricos directos.

Las situaciones en las que se utiliza la monitorización hemodinámica invasiva son fundamentalmente: hipotensión, hipertensión, shock, intervenciones quirúrgicas de alto riesgo, determinación de gases en sangre, control de la administración de fármacos vasoactivos.

Asimismo, las presiones hemodinámicas de una corriente de monitorización son: Presión venosa central; que nos informa de la presión y volumen de la sangre en su retorno a la aurícula derecha, ésta refleja la presión venosa del ventrículo derecho. Así pues, la PVC nos informa del grado de funcionamiento del llamado " corazón derecho ". Presión en arteria pulmonar (PAP); se utiliza para conocer el funcionamiento de " corazón izquierdo, es necesario alojar el catéter en la arteria pulmonar. La presión en la arteria pulmonar ( presión diastólica -

final ), refleja con precisión la presión diastólica final o de llenado de ventrículo izquierdo, salvo en casos de existencia de gradiente transmitral ( estenosis mitral ), taquicardia, estimulación eléctrica etc. Presión capilar pulmonar (PCP); refleja la presión media de la aurícula izquierda se describe también como presión en cuña dentro de la arteria pulmonar. La presión arteriar sistémica (PAS); nos indica las presiones sistólicas diastólicas o media del " corazón izquierdo ". La presión sistólica está relacionada con la expulsión de sangre a la aorta. La presión diastólica se relaciona con el flujo de sangre al miocardio y la presión media se relaciona con la perfusión cerebral y renal.

Para la obtención de las presiones descritas, se ha utilizado el catéter diseñado en 1970 por H.J.C. Swan y W. Ganz que tiene cuatro vías. Es un catéter de doble luz, fabricado en cloruro de polivinilo, blando y flexible, con un diámetro inferior de 1,5 mm. La luz más pequeña ( de alrededor de 0,4 mm de diámetro ), sirve para el hinchado del globo pequeño de látex, colocado en la punta del catéter. La longitud total del mismo es de 100 a 110 cm. estando marcados 10 cm. desde la punta del mismo. Una de las características fundamentales de este catéter es que consta de 4 vías. La primera ( vía distal ), es tan larga como el catéter (110 cm.) y sirve para medir la presión en arteria pulmonar (PAP), para medir la presión capilar pulmonar (PCP), así como para determinación de O<sub>2</sub> y para obtener sangre venosa mezclada. La segunda ( vía de inflado ), se extiende hasta el globo, acabando a 1 cm. del ex-

tremo del catéter. La tercera ( vía del termistor ), termina a unos 3,7 cm. del extremo del cateter. Contiene dos conductores muy finos y aislados que conducen a un termistor que mide el gasto cardíaco. La cuarta ( vía proximal ), llamada también vía de presión venosa central, o vía de presión auricular derecha, es la más corta, termina a 30 cm del extremo del catéter.

El estudio de los resultados obtenidos en la SERIE C en la que se introdujo a los animales un catéter de Swan-Ganz, puede permitir conocer los factores implicados en la producción de las distintas alteraciones que se observan a nivel cardiovascular.

En primer lugar, hay que tener en cuenta que el modelo experimental propuesto, que consiste en someter a un miembro posterior del perro a isquemia caliente prolongada, procediendo a su perfusión con distintas soluciones, produce por si mismo una descompensación cardiovascular. Además, la revascularización tras un período de isquemia prolongado, con el paso de gran cantidad de metabolitos almacenados en la microcirculación a la circulación sistémica, constituye otro factor importante de descompensación cardiovascular en el animal objeto de experimentación. Asimismo, la composición de las soluciones influyen en el comportamiento cardíaco y vascular durante la revascularización.

Las alteraciones cardiovasculares que se describen, se asocian de manera importante a las alteraciones metabólicas, fundamentalmente acidosis metabólica, dando lugar a los distin -

tos trastornos hemodinámicos.

Las acidosis intensas, sobre todo cuando la concentración de hidrogeniones supera los 79 nanomol/L (que equivale, aproximadamente, a un pH = 7,10 ) son extremadamente graves, provocan una disminución en la fuerza de contracción miocárdica (inotropismo negativo) y un fallo hemodinámico que puede autoperpetuarse.

La respuesta a las catecolaminas es prácticamente nula hasta que la concentración de hidrogeniones (H<sup>+</sup>) no descienda a valores próximos a la normalidad, existiendo por tanto riesgo, de fibrilación ventricular y de paro cardíaco.

La cardiotoxicidad de la hiperpotasemia depende no sólo de su grado, sino también de la rapidez de su instauración, así como de la coexistencia de otras alteraciones electrolíticas como: hiponatremia, hipocalcemia, hipermagnesemia y acidosis.

Así, en el estudio experimental realizado, se observa:

a.- Que el mayor descenso en la frecuencia cardíaca se produce durante la fase de revascularización.

b.- A medida que aumentan las cifras de potasio (K<sup>+</sup>) la frecuencia cardíaca disminuye y la acidosis metabólica aumenta, con un punto de inflexión en esta última, a los 15 minutos de iniciada la revascularización.

c.- El pH más bajo obtenido en las gasometrías corresponde a las muestras obtenidas a los 30 minutos tras la isquemia.

La hiperpotasemia cursa con alteraciones en el electrocardiograma (onda T estrechada y picuda en tienda de campaña, posteriormente hay un ensanchamiento del complejo QRS y luego apla-

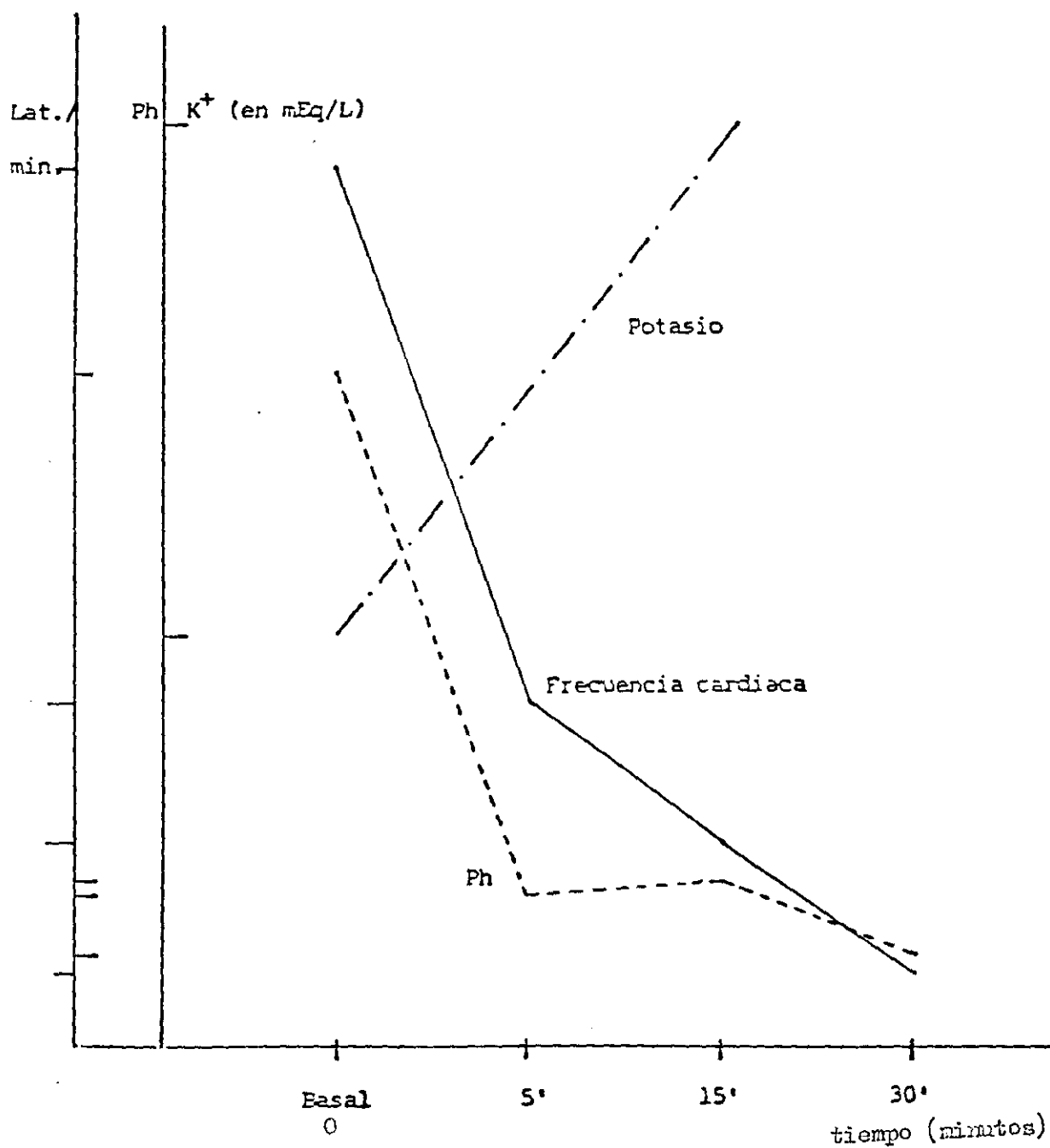
namiento, ensanchamiento y eventualmente desaparición de la -  
onda P. Al aumentar aún más la hiperpotasemia aparece un tra-  
zado ondulado al combinarse el complejo QRS ensanchado, con -  
la onda T elevada y finalmente fibrilación ventricular y paro  
cardíaco).

Por lo tanto, todos estos hechos se observan en este estudio-  
experimental: Un descenso de la frecuencia cardíaca tras la -  
revascularización coincidiendo con la disminución del pH y el  
aumento del potasio (K+) tal y como se puede ver en la si -  
guiente FIGURA 74 :



FIGURA 74

RELACION ENTRE LA FRECUENCIA CARDIACA, PH, ACIDOSIS Y LA CONCENTRACION PLASMATICA DE POTASIO EN LA SERIE C ( Perfusion con PGE1 en suero fisiológico ).



En el análisis global de los resultados hemodinámicos obtenidos en la SERIE C, nos encontramos con una situación de shock peropertorio que se inicia con el traumatismo de la amputación del miembro posterior del perro, y que se agrava durante el período de isquemia y el de revascularización.

Este cuadro clínico, se caracteriza fundamentalmente, por: hipotensión, taquicardia, y disminución de la presión venosa central. Una vez que se produce el desclampaje vascular, el paso de los metabolitos acumulados durante el período de isquemia a la circulación sistémica se manifiesta clínicamente por un descenso más acentuado de la presión venosa central, bradicardia e hipotensión, con descenso progresivo del gasto cardíaco (TABLAS VIII, IX) (FIGURAS 60,61,62,67). Se trataría por tanto de un cuadro de shock de origen múltiple: hipovolemia, traumatismo producido por la amputación etc, que evolucionaría después del desclampaje de la arteria y vena femorales, hacia un cuadro de shock cardiogénico. Analizando las causas del shock antedichas, el proceso se inicia con un descenso de la presión arterial, fundamentalmente diastólica, con cifras ES a los 5,15, y 30 minutos posteriores al desclampaje de la arteria y vena femorales (TABLA VIII) (FIGURA 62), pudiendo instaurarse progresivamente un colapso vascular periférico.

El papel que la microcirculación juega en el shock, ha sido descrito detalladamente por DURAN (88). El fallo de la misma supone " el disturbio de su funcionalismo normal " produciéndose éstasis sanguíneo deprimiéndose su circulación activa, -

lo que da lugar a la disminución de la tensión arterial, al disminuir el gasto cardíaco.

Según el comportamiento de la microcirculación se pueden distinguir varias fases evolutivas en el shock: a) una situación normal; b) primera fase de shock reversible o de compensación; c) segunda fase de shock reversible o de sufrimiento celular; d) fase de shock resistente; e) cuarta fase o de shock irreversible.

Si bien es fundamental controlar la presión venosa central en el shock, la medición de la presión en cavidades izquierdas, monitorizando la presión en cuña en arteria pulmonar, presión capilar pulmonar, constituye una guía importante (TABLA IX) - (FIGURAS 63,64,65,66), pues tanto el volumen como la distensibilidad son menores en las cavidades cardíacas izquierdas. Así la información reunida, permite trazar una curva de Starling que informa de la función del corazón izquierdo y sobre todo de su respuesta a las distintas terapias aplicadas en el shock.

En el trabajo experimental realizado, se han encontrado como hechos más significativos a nivel sistémico, un incremento de los niveles de glucemia después del traumatismo, una elevación de las concentraciones de ácido láctico en sangre, que ocasiona una acidosis metabólica secundaria al metabolismo anaeróbico celular, así como, una disminución del bicarbonato sérico e hiperpotasemia con hipercarbia. Este cuadro clínico tiene como consecuencia fundamental, un descenso de la frecuencia cardíaca post traumatismo y también una disminución -

progresiva del gasto cardíaco, estudiado en la SERIE C.

La perfusión del miembro amputado al animal en las distintas series en que hemos dividido el experimento, con diferentes soluciones de perfusión, ha permitido demostrar menores lesiones histopatológicas en las series B2 y C donde se utilizó una solución de perfusión de PGE1 en suero fisiológico, respecto de la serie en la cual la perfusión se realizó tan solo con suero fisiológico.

VI .- C O N C L U S I O N E S  
-----

## VI .- CONCLUSIONES

-----

- 1.- En este modelo experimental se produce un descenso en las concentraciones plasmáticas de bicarbonato asociado a hipercarbia y a un incremento de ácido láctico como consecuencia de la acidosis metabólica que, a su vez es secundaria a la anaerobiosis celular.
- 2.- Otras alteraciones bioquímicas plasmáticas demostradas en éste modelo experimental son : incremento en los niveles de glucosa e hiperpotasemia.
- 3.- La disminución de transaminasas glutámico-oxalacética, y glutámico-pirúvica y de lactodeshidrogenasa en los efluentes obtenidos por la vena femoral durante la perfusión-lavado en las tres series experimentales, evidencia una efectiva profilaxis de la isquemia celular, mediada por las distintas soluciones utilizadas.
- 4.- La perfusión con una solución de Prostaglandina El previene una pérdida masiva de potasio del compartimento intracelular y comporta la disminución progresiva de las concentraciones de ácido láctico en los efluentes obtenidos por la vena femoral.
- 5.- Las alteraciones hemodinámicas en este modelo experimental, han consistido en: un descenso de la frecuencia cardíaca post traumatismo así como una disminución progresiva

va del gasto cardiaco, presión arterial, presión arterial pulmonar y presión capilar pulmonar durante el experimento.

6.- Las lesiones histopatológicas consisten fundamentalmente en: desestructuración de fibras musculares, edema y necrosis celular secundarias a la isquemia. Con la perfusión de una solución de Prostaglandina El dichas alteraciones son de menor intensidad.

7.- La disminución progresiva de las concentraciones de potasio, ácido láctico y enzimas intracelulares en los efluentes obtenidos durante la perfusión-lavado, así como la mejor preservación histológica muscular, constituyen una prueba del efecto beneficioso de la Prostaglandina El a nivel celular, en situaciones de isquemia caliente.

CONFIRMADA EN EL DIA DE HOY LA LECTURA DE...

TITULADA Exposición de los postulados de la obra

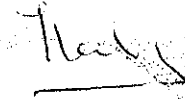
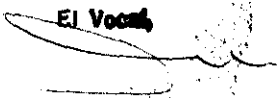
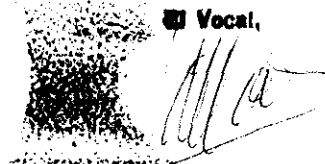
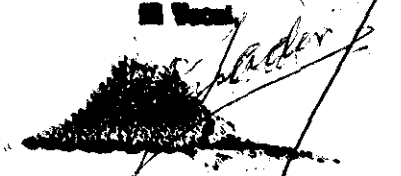
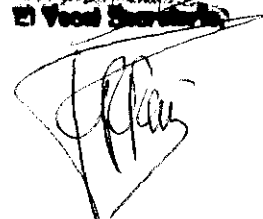
de la enseñanza pública de la pena en España. Colección.

DE LA QUE ES AUTOR DON Leandro Fernández de Castro.

OBTUVO POR UNANIMIDAD MAYORIA LA CALIFICACION DE (1) Aprobado con honores

Madrid, 5 de Noviembre de 1912

El Presidente,

  
 El Vocal,   
 El Vocal,   
 El Vocal,   
 El Vocal Secretario, 



VII.- BIBLIOGRAFIA  
-----

## VII .- B I B L I O G R A F I A

-----

1. ABOUNA, G.M., KOO, C.G., HOWANITZ, L.F., AMCARANI, E., PORTER, K.A. - "Successful orthopic liver transplantation after preservation by simple hypothermia". Transplant. Proc. 3, 650-653, 1971.
2. ADMUNDSON B. y HALJEMAE H. Skeletal muscle metabolites as possible indicators of imminent death in acute hemorrhage. Eur Surg Res 1976, 8:311-20
3. ADMUNDSON B., JENNISCHE E. et. al. Correlative analysis of microcirculatory and cellular metabolic events in skeletal muscle during hemorrhagic shock. Acta Physiol Scand 1980, 108:147-58
4. ALLEN, A. y GARNER, A.: Mucus and bicarbonate secretion in the stomach and their possible role in mucosal protection. Gut 21:249 1.980.
5. ALLISTER C. Cardiac arrest after crush injury. Br. Med J 1983, 287:531-2
6. ALY, A.; GREEN, K.; JOHANSSON, C.: Prostaglandin synthesis in gastric and duodenal mucosa in man. Scandina. Gastro. 16:1099 (A) 1.981.
7. ANDERSON C.T., WESTGARD J.O. et al. Contribution of arterial blood lactate measurement to the care of critically ill patients. Am J Clin Pathol 1977, 68:63-7
8. ANDERSON R.J. y SCHRIER R.W. Insuficiencia renal aguda. En "Harrison: Principios de Medicina Interna" Pág.1240-9, Editorial Mc Graw Hill. 6ª edición en Español. Madrid, 1986.
9. ANNOTATION Averting the crush Syndrome. Lancet 1959, 1:928
10. ANONYMUS Crush syndrome (editorial). Br. Med J 1977, ii:1244
11. ASHTON H. Critical closing pressure in human peripheral - vascular beds. Clin Sci 1961, 22:79-87
12. BALAGER, J.V.; GUIX, J.; GABRIEL, f.: Prostaglandinas y - úlcera gastroduodenal. Gastroenterología y Hepatología - Vo. 6 nº 1 pág. 62 1.983.
13. BARAGAR, F.O. y DUTHIE, J.J.R.: Importance of aspirin as a cause of anemia and peptic ulcer in rheumatoid arthritis. Br. Med. J. 1:1106 1.960.

14. BARIE P.S. y MULLINS R.J. Experimental methods in the pathogenesis of limb ischemia. *J Surg Res* 1988, 44:284-307
15. BARNETT, A.H.; SPILIOPOULUS, A.J.: Blockade of chlorpromamide alcohol flushing by indomethacin suggests an association between prostaglandins and diabetic vascular complications. *Lancet* II: 164-166 1.980.
16. BARNETT, H.J.M.; HIRSH, J.; MUSTARD, J.F.: *Acetylsalicylic Acid new uses for and old Drug*. Raven Press. New York, 1982
17. BARTON R.N., STONER H.B. et al. Relationships between plasma cortisol, adrenocorticotropic hormone and severity of injury in recently injured patients. *J Trauma* 1987, 27: 384-92.
18. BARZILAI, A.; SCHIESSEL, R.; KIVILAAKSO, E.: Effect of 16, 16 dimethyl-prostaglandin E2 on ulceration of isolated amphibian gastric mucosa. *Gastroenterology*. 78:1508-1512, 1.980.
19. BAZERQUE, P.M.; ZUTEL, A.J.; RODRIGUEZ, M.; y colabora.: *Farmacologia, Guia nº 5. Endocrina Metabolica y de la re-produccion*. Ediciones Toray, Argentina S.A.C.I. Buenos Aires, 1.977.
20. BECK, THOMAS R.; HASSID, A.: The effect of arginine vasopressin and its analogs on the synthesis of PGE2 by rat renal medullary interstitial cells in culture. *J. Pharmacol Exp. Ther* 215:15-19, 1.980.
21. BECKER, H.D.; REEDER, D.D.; and THOMPSON, J.C.: The effect of Prostaglandin E1 on the release of gastrin and gastric secretion on dogs. *Endocrinology* 93:1148, 1.973.
22. BEITZ, J.; FOSTER, W.: Influence of human low density and high density lipoprotein cholesterol on the in vitro PGI2 Synthetase activity. *Biochim Biophys Acta* 620:352-55, 1980.
23. BELL D.R. y MULLINS R.J. Effects of increased venous pressure on albumin and IgG excluded volumes in muscle. *Am.J. Physiol.* 242:H1044-53. 1982.
24. BENNETT, A.; FRIEDMANN, C.A. and VANE, J.R.: Release of prostaglandin E1 from the rat stomach. *Nature* 216:873-876 1.967.
25. BENNETT, A.; ELEY, K.G. y SCHOLLES, G.B.: Effects of prostaglandins E1 and E2 on intestinal motility in the guinea pig and rat. *Brit.J. Pharmacol* 34:639, 1.968.
26. BENNETT, A.; MURRAY, J.G. and WYLLIE, J.H.: A prostaglandin in the human stomach. *Brit. J. Pharmacol*

32:339-49, 1.968.

27. BENNETT, A.; STAMFORD, I.F. y NAGER, Wg.: Prostaglandin E2 and gastric acid secretion in man. J. Physiol 229:349 1.973.
28. BENNETT, A.: Prostaglandins and the alimentary tract. In: Prostaglandins: Progress in Research. Karim (ed.) Lancaster 1.975, pp. 248-69.
29. BENTLEY G. y JEFFEREYS T.E. The crush syndrome in coal miners J. Bone Joint Surg 1968, 50B:588-94
30. BERGSTROM, S.; RYHAGE, S.; SAMUELSSON, B.; SJO ALL, J.: The Structures of prostaglandin E1 F1 and F1 . J. Biol. Chem. 238:3555, 1.963.
31. BERGSTROM, S.; DANIELSON, H.; SAMUELSON, B.: The enzy mi formation of prostaglandin E2 from arachidonic acid. Biochim Biophys Acta 90:207-209, 1.964.
32. BERLANGA G.P. Y GEAT E. Descrizione di due casi di "crush syndrome" giunta alla nostra osservazione in occasione della tragedia di Stava. Minerva Anestesiologica 1986. 52:261-5
33. BERMAN L.B. When the urine is red. JAMA 1977, 237:2753
34. BERRIDGE, M.J.: The interactacion of cyclic nucleotide and calcium in the control of cellular activity. advanes in cyclic nucleotides Research ed. por P. Greendard y G.A. Robinson, Raven Press N.Y. pag. 1, 1.975.
35. BLAISDELL F.W., LIM R.C. et. al. Pulmonary microembolism. Arch Surg 1966, 93:776-86
36. BOLTE H.D., RIECKER G. et. al. Messungen des Membran poten tials an einzelnen quergestrieffen Muskelzellen des Menschen in situ. Normalwerte. Klin Wochschr 1963, 41:356-9
37. BOLTON, J.P. and Cohen, M.M.: Permeability effects of E2 prostaglandins on canine gastric mucosa. Gastroenterology 70:865(A), 1.976.
38. BOURGUET J. y FAVARA P. La membrana plasmática. En "Biología y Fisiología Celular." Tomo 1º pag.3-125 editorial Ome ga S.A. Barcelona, 1981
39. BOURNE, H.R.; LEHRER, R.I., CLINE, M.J.: Cyclic 3'-5' adenosine Omonophosphate in the human leucocyte: synthesis, degration and effects on neutrophil candidacidad activity. J. Clin. Invest. 50:920, 1.971.
40. BOURNE, H.R., Leukocyte cyclic AMP: Parmacological

regulation and possible physiological implications. Prostaglandins in cellular biology. Ed. por P.W. Ramwell y B.B. Pharris , Plenum Press pag. 111, N.Y. Londres, 1.972.

41. BOWEN, J.C.; KUO, J.; PAWLIK, W.: Electrophysiological effects of burimamide and 16-16-dimethyl prostaglandin E2 on the canine gastric mucosa. Gastroenterology 68:1480, 1.975.
42. BRATER, D.C.: Effect of indomethacin on salt and water homeostasis. Clin. Pharmacol. Ther 25:322-330, 1,979.
43. BRODIE, D.A.; CHASE, B.J.: Role of gastric acid in aspirin induced gastric irritation in the rat. Gastroenterology 53:604-610 (1.967).
44. BROWN A.A. y NOCHOLS R.J. Crush Syndrome: A report of two cases and a review of the literature. Br. J Surg 1977, 64:397-402
45. BRUMET, R.E.: Prostaglandins. Review Aarticle-pharmindex, 13-15 mayo 1.978.
46. BUGAT, R.; THOMPSON, M.R.; AURES, D. y GROSSMANN, M.I. : Gastric mucosa lesions produced by intravenous infusion of aspirin in cats. Gastroenterology 71:754 1.976.
47. BULTITUDE, M.J.; HILLS, N.H.; SHUTTLEWORTH, K.E.: Clinical and experimental studies on the action of prostaglandins and their synthesis inhibitors on detrusor muscle in vitro and in vivo. Br. J. Med. 48:631-37, 1.976.
48. BUSETTI L., CARDONA O. et al. La sindrome da schiacciamento. Minerva Anestesiologica 1978, 44:237-50
49. BYWATERS E.G.L. y BEAL D. Crush injuries with impairment of renal function. Br. Med. J 1941, 1:427-32
50. CARMICHAEL, H.A.; NELSON, L. RUSSELL, R.I.; CHANDRA, V. y colabo.: Effect of prostaglandin 15(R)15 methyl-E2 methyl ester on aspirin and taurocholic acid-induced gastric mu-cosal haemorrhage in rats. Gut 17:33-36, 1.976.
51. CARMICHAEL, H.A.; NELSON, J.M. y col.: Cimetidine and prostaglandin: evidence for different modes of action on the rat gastric mucosa. Gastroenterology:74, 1229-1232, 1.978.
52. CATER, D.C.; KARIM, S.M.: Inhibition of human gastric secretion by prostaglandin. British Journal of Surgery 60:828-31, 1.973.

53. CICERO SABIDO R. Efectos del terremoto del 19 de septiembre de 1985 en el hospital general de Ciudad de México. Algunas consideraciones. Salud Pública Mexicana 1986, 28:521-6
54. CIMMINO, V.; BACELAR, J.R.; GORI, H.E.: Prostaglandinas. Ars Curandi 2:8-12, 1.978.
55. CIVETTA J.M., NUSSENFELD S.R. et al. Reversal of pretreatment hypotension and control of hemorrhage in trauma patients by a simple device. Am Surgeon 1977, 43:23-9
56. CLASSEN, M.; KOCH, H.; DEYHLE, P.; WEIDENHILLER, S. y DE MILING, D.: Wirkung von Prostaglandin E1 auf die basale Magensekretion des Menschen. Klin. Wschr 48:876, 1.970.
57. COLLINS, G.M.: "Flush preservation". En: Organ preservation. Basic and Applied Aspects. Ed. por PEGG, D.E., JACOBSEN, I.A. Press Limited, 167-177. 1982.
58. CODE, C.F.: Prostaglandinas y úlcera gástrica. Revista Tiempos Médicos nº 312, marzo 1.986, pág. 21.
59. COHEN, M.M.: Prostaglandin E2 Prevents gastric mucosal barrier damage. Gastroentero. 68:876 (A), 1.975.
60. COHEN, M.M.: Prevention of aspirin induced renal blood loss with oral prostaglandin E2: dose response studies in man. Prostaglandins 21 Suppl. 155, 1.981.
61. CONN, H.O. y BLITZER, B.L.: Nonassociation of adrenocorticosteroid therapy and peptic ulcer. N. Engl. J. Med. 294: 473, 1.976.
62. CORMIER J.M. y LEGRAIN M. L'hyperkaliémie, complication gravissime des syndromes d'ischémie aiguë des membres. J Chir (Paris) 1962, 83:473-83
63. CUMMINGS, J.H.; NEWMAN, A.; MISIEWICZ, J.J.: Effect of intravenous prostaglandin F2 on small intestinal function in man. Nature 243/5403, 169, 1.973.
64. CUNNINGHAM J.N., CARTER N.W. et al. Resting transmembrane potential difference of skeletal muscle in normal subjects and severely ill patients J. Clin Invest 1971, 50:49-59
65. CHAMPION H., SACCO W. et al. Indications for early haemodialysis in multiple trauma. Lancet 1974, 1:1125-1127.
66. CHAPPLE, D.J.; DUSTING, G.J.; HUGHES, R.; VANE, J.R.: A

- vagal reflexe contributes to the hypotensive effect of prostacyclin in anaesthetized dogs. *J. Physiol* 281:43p.-44p., 1.978.
67. CHASE, H.P. y DUPONT, J.: Abnormal levels of prostaglandins and fatty acids in blood of children with cystic fibrosis. *Lancet* II:236-8, 1.978.
  68. CHEDRU M.F., BAETHKE R. et. al. Renal cortical blood flow and glomerular filtration in myoglobinuria acute renal failure. *Kidney Int* 1972, 1:232-9
  69. CHESEBRO, J.H.; CLEMENTS, I.P.; FUSTER, V.: A platelet inhibitor drug trial in Coronary artery by-pass operations: benefit of perioperative dipyridamole and aspirin therapy on early postoperative vein graft patency. *N.Engl. J. Med.* 307:73-78, 1.982.
  70. CHEUNG, L.Y.; JUBIZ, W.; MOORE, J.G.: Gastric prostaglandin E (PGE) output during basal and stimulated acid secretion in normal subjects and patients with peptic ulcer. *Gastroenterol.* 68:873 (A) 1.975.
  71. CHIERCHIA, S.; CIABATONI, G.; CINOTTI, G.: Hemodynamic and anti aggregatory effects of prostacyclin (PGI) in healthy man. *Circulation* 59/60 Supple II:318, 1.979.
  72. CHIESA, J.A.L. and PETERSEN, A.: "ABC" de las PROSTAGLANDINAS. Ediciones Toray Barcelona pag. 21 1ª Edicion, 1.983.
  73. CHIESA, J.A.L.; PETERSEN, A.: "ABC de las prostaglandinas", Ediciones Toray, Barcelona, 1ª Edicion, Septiembre 83, pag. 99.
  74. CHIESA, J.A.L.; PETERSEN, ANA C.B.: ABC de las Prostaglandinas, Ediciones Toray, Barcelona, 1ª edicion, pagina 98, septiembre, 1.983.
  75. CHILD, C.; JUBIZ, W.; MOORE, J.G.: Effects of aspirin on gastric prostaglandin E (PGE) and acid output in normal subjects. *Gut* 17:54-57, 1.976.
  76. DAHLBERG P.J. y HOWARD R.S. Rhabdomyolysis: A unusual post operative complication *J urol* 1982, 127:520-3
  77. DAHLEN, S.; HEDQUIST, P.; HAMMERSTROM, S.; SAMUELSON, B: Leukotrienes are potent constrictors of human bronchi. *Nature* 288:484-486, 1.980.
  78. D'ANGELO; VILLA; MYSLIWIEC; DONATI; DE GAETANO: Defective fibrinolytic and prostacyclin-like activity in human atheromatous plaques. *Thromb. Haemost.* 39:535-36, 1.978.

79. DAS, U.N.: Analgesics, asthma and prostaglandins. Br.Med. J.I.:505, 1.978
80. DAVENPORT, H.W.: Back diffusion of acid through the gastri mucosa and its physiological consequence. In Glass, G.B. ed: Progress in gastroentorology. Vol. II, New York, Grune and Stratton pp.42-56,1.970.
81. DAVIS, T.M.E.; MITCHELL, D.M. y TURNER, R.C.: Prostacyclin and thromboxane metabolites in diabetes. Lancet II:789-790 1.979.
82. DEMBINSKA-KIED, A.; GRIGLEWSKA, T.;ZMUDA, A.;GRYGLEWSKI, R.J. : The generation of prostacyclin by arteries and by the coronary vascular bed is reduced in experimental arthe rosclerosis in rabbit. Prostaglandins 14:1025-34,1.977.
83. DIANA J.N. y LAUGHLIN M.H. Effect of ischemia on capillary pressure and equivalent pore radius in capillaries of the isolated dog hind limb. Circ Res 1974, 35:77-85
84. DOLLERY, C.T.: FRIEDMAN, L.A.; HENSBY, C.N.: Circulating prostacyclin may be reduced in diabetes. Lancet II:1365 1.979.
85. DOLICH B.H. y AICHE A.E. Drug induced coma: A cause of crush syndrome and ischemic contracture. J. Trauma 1973, 13:223-8
86. DOMSCHKE, W.; DOMSCHKE, S.; HORNING, D.; DEMLING, L.: Prostaglandin Stimulated gastric mucus secretion in man.Acta Hepato Gastroenterol 25:292, 1.978.
87. DUOSA, T. and DOZOIS, R.: Interrelationships between histamine , prostaglandins, and cyclic AMP in gastric secretion : A hypothesis. Gastroentero. 79:904-912, 1.977.
88. DURAN SACRISTAN H. Shock. En "Tratado de Patología y Clínica Quirúrgicas. "Pág. 88-131" "Pág. 96-101". Editorial Interamericana Madrid 1986.
89. DURAO, V.; MARTINS PRATA, M.; PIRES GONCALVES, L.M.: Modification of antihypertensive effect of B adrenoceptorblo cking agents by inhibition of endogenous prostaglandin syn thesis. Lancet II 1005-7, 1.977.
90. EDITORIAL BARTTER'S SYNDROME: Limelight on prostaglandins. Vaisrubs. JAMA 239,137-8, 1.978.
91. FEIGEN, L.P.; CHAPNICK, B.M.; HYMAN ALKING, L.; MARASCALCO B.: Peripheral vasodilator effects of prostaglandins: Comparison of 6-keto-PGE1 whit



prostacyclin and escape from prostaglandin E2 in the mesenteric vascular bed. J.Pharmacol. Exp. Ther. 214:528-34, 1.980.

92. FERGUSON, W.W.; EDMONDS, A.W.; STARLING, J.R.: Protective effect of prostaglandin E1 (PGE1) on lysosomal enzyme release in serotonin induced gastric ulceration. Ann.- Surg. 177:648-54, 1.973.
93. FERNANDEZ CRUZ, A.: Prostaglandinas y enfermedad cardiovascular. Prevención de la enfermedad. N. Arch. Fac. Med. Vol 41, nº 12, pág. 609-12, 1.983.
94. FERNANDEZ MIRANDA, E.; GIL VERA, F.; LATORRE, C.; MATE, A.; OLMOS, A.; DURAN, H.: La prostaglandina E1 (PGE1) en el tratamiento de las arteriopatías periféricas graves. Resultados a corto plazo. Cirugía Española Vol. XXXIX nº 3,-371-378, mayo junio 1.985.
95. FERNANDEZ PORTAL L. El síndrome de aplastamiento. En "Tratado de Patología y Clínica Quirúrgicas." pág. 132-7 Editorial Interamericana Madrid, 1986
96. FERREIRA, S.H.; MONCADA, S.; VANE, J.R.: Prostaglandins and signs and symptoms of inflammations. Robinson H.J. y Vane J.R. ed. Prostaglandins synthetasa inhibitors. Raven Press, pag. 175-87, N.Y., 1.974.
97. FISH, A.; HASSAN, S.; O'GRADY, J.; PICKLES, H.: On the mechanism of the tachycardia caused by epoprostenol (prostacyclin) in normal human subjects. J. Physiol 325:19 p., 1.982.
98. FISHER R.P. y STREMPLE J.F. Stress ulcers in post-traumatic renal insufficiency in patients from Vietnam. Surg Gynecol Obstet 1972, 134:790-4
99. FLAMENBAUM U. Pathophysiology of acute renal failure. Arch Intern Med 1973, 131:911-38
100. FLORES, A.G.A.; SHARP, G.W.: Endogenous prostaglandins and osmotic water flow in the toad bladder. Am. J. Physiol 233 , 1.392-1.397, 1.972.
101. FORCE F.M. La, Crush syndrome after ethanol. N. Engl J Med 1971, 284:184
102. FOSTER D.W. Acidosis láctica. En "Harrison: Principios de Medicina Interna" Pág. 941-5 editorial Mc Graw Hill 6ª edición en Español. Madrid, 1986.
103. FRAYN K.N. Hormonal control of metabolism in trauma and sepsis. Clin Endocrinol 1986, 24:577-99
104. FRAYN K.N. LITTLE R.A. et. al. The relationship of

- plasma catecholamines to acute metabolic and hormonal response to injury in man. *Circ Shock* 1985, 16:229-40
105. FUNG, W.P.; KARIM, S.M.M. y TYE, C.Y.: Effect of 15(R)15 methyl prostaglandin E2 methylester on healing of gastric ulcer. *Lancet* III: 10, 1.974.
  106. FUNG, W.T. and KARIM, S.M.M.: Effect of 15(R)15 methyl PGE2 on the healing of gastric ulcers. *Medical Journal of Australia* 2:127-8, 1.976.
  107. GABON P.A., KAEHNY W.D. et al. The spectrum of rhabdomyolysis. *Medicine* 1982, 62:141-52
  108. GARCIA VALCECASAS, J.C.; PERA, M.: Las prostaglandinas en Cirugía. *Revista Quirúrgica Española* Vol. 9, N. 2, pág.87, 1.987.
  109. GARCIA MORAGON, F.J.; SANCHEZ RAMOS, J.E.: Prostaglandina E2 por vía oral para la inducción del parto en embarazos a término. *Acta Ginecologica* 29,1, 1.976.
  110. GARNER, A. and HEYLINGS, J.R.: Stimulation of alkaline secretion in amphibian Isolated gastric mucosa by 16-16-di-methyl PGE2 and PGF2. *Gastroenterologo.* 76: 497-503, 1.979.
  111. GERKENS, J.F.; gerber, J.G.; SHAND, D.C. and ROBERT, A.: Effect of PGI2, PGE2 and 6-keto-PGF1 on canine gastric - blood flow and acid secretion. *Prostaglandins* 16:815-23. 1.978.
  112. GIBINSKI, K.; RYBICKA, J.; MIKOS, E.; NOWAK, A.: Double-blind clinical trial on gastroduodenal ulcer healing - with prostaglandin E2 analogues. *Gut* 18:636-39. 1.977.
  113. GODBOUT G., BURCHARD K.W. et al. Crush syndrome with -- death following Pneumatic Antishock Garment Application. *J Trauma* 1984, 24:1052-6
  114. GOLDBERG M., STECKER J.F. et al Rhabdomyolysis associated with urethral stricture repair: Report of a case. *J Urol* 1980,124:730-7
  115. GOLDBLATT, M.W.: Properties of human seminal plasma. *J. Physiol (Lond.)* 84:208, 1.931.
  116. GONZALEZ HERMOSO F. Síndromes compartimentales agudos - de los miembros. En "Tratado de Patología y Clínica Quirúrgicas." Pág. 3268-72. Editorial Interamericana Madrid, 1987
  117. GORDON B.S. y NEWMAN W. Lower nephron syndrome following prolonged knee position. *J Bone Joint Surg* 1953, 35A:764-73

118. GORMAN, R.R.; BUNTING, S.S.; MILLER, O.V.: Modulation - of human platelet adenylate cyclase by prostacyclin - (PGX), Prostaglandin 13:377-378, 1.977.
119. GREEN, L.H.; SEROPPIAN, E.; HANDIN, R.I.: Platelet activation during exercise induced myocardial ischemia. N.-Engl. J. Med. 302:193-197, 1.980.
120. GROSSMAN R.A., HAMILTON R.W. et al. Nontraumatic rhabdomyolysis and acute renal failure. N Engl J Med 1974, 291:807-11
121. GRUSS, J.D.; VARGAS MONTADO, H.; BARTELS, D. y colabo - ra.: Use of prostaglandins in arterial occlusive disea - ses. Inter. Angio. 3:7-17, 1.984.
122. GRYGLEWSKI, R.J.; BUNTING, S.; MONCADA, S.; FLOWER, R.-J., VANE, J.R.: Arterial walls are protected against de - position of platelet thrombi by a substance (PGX) which they make from prostaglandin endoperoxides. Prostaglan - dins 12:685-713, 1.976.
123. GULLNER, H.G.; CERLETTI, C.; BARTHER, F.C.; SMITH, J.B. GILL, J.R.: Prostacyclin overproduction in Bartter's - syndrome. Lancet II: 767-69, 1.979.
124. GUTH, M.D.; AURES, D.; PAULSEN, G.: Topical Aspirin plus C1H gastric lesions in the rat. Cytoprotective effect - of Prostaglandin, Cimetidine and probatine. Gastroente - rolo. Vol. 76 nº 1:88-93, 1.979.
125. GUYTON A.C. Tratado de Fisiología Médica. editorial In - teramericana 5ª edición en Español. Madrid, 1983
126. HAGEL, J.; KADUK, B.; KAMM, E.; RUPPIN, H.: Gastric muco - sal cytoprotection in the rat by prostaglandin E2 but - not cimetidine. Gastroenterology 82:1078 (A), 1.981.
127. HALJAMAE H. "Hidden" cellular electrolyte responses to hemorrhagic shock and their significance. Rev Surg 1970, 27:315-24
128. HALL, W.J.; O'DONOGHUE, J.P.; O'REGAN, M.G.: Endogenous - prostaglandins, adenosine 3'5' monophosphate and sodium transport across isolated frog skin. Journal of Physio - logy 258:731-753, 1.976.
129. HALUSHKA, P.V.; ROGERS, R.C.; LAODHOLT, C.B.; COLWELL, - J.A.: Increased platelet thromboxane synthesis in diabe - tes mellitus. J. Lab. Clin. Med. 97:87-96, 1.981.
130. HANUKOGLU, I.: Prostaglandins as first mediators of - stress. Lancet I: 193, 1.977.
131. HARBON, S.; DO-KHAC, M.F.; VESIN, LEIBER, D.: Etude des -

mechanisme d'action des prostaglandines dans la regulation de la contractite uterine. Prostaglandins, Edit. Flamassion Medicine, Paris, 1.979.

132. HARRIS K., WALKER P.M. et. al. Metabolic response of skeletal muscle to ischemia. Am J Physiol 1986, 250:H213-23
133. HARRISON, H.E.; REECE, A.H.; JOHNSON, M.: Decreased vascular prostacyclin in experimental diabetes. Life. Sci: 23: 351-56, 1.978.
134. HEATH D.F. Subcellular aspects of the responses to trauma. Br. Med Bull 1985, 41:240-5
135. HINSDALE, J.G.; ENGEL, J.: y WILSON, D.E.: Prostaglandin E in peptic ulcer disease. Prostaglandin 6:495, 1.974.
136. HOLLENBERG N.K., ADAMS D.F. et al. Acute renal failure due nephrotoxins. N Engl J Med 1970, 282:1329-34
137. HORTON, E.W.: Hypothesis on physiological roles of prostaglandins. Physiol Rev. 49:122, 1.959.
138. HOSTNIK W.J., POWERS S.R. Jr. et al. Observations on the effect of manitol on renal hemodynamics and O<sub>2</sub> tension in the orine renal vein. Surg Forum 1959, 10:872-81
139. HYMAN, ALBERT, L. y KADOWITZ, P.J.: Vasodilator actions of prostaglandin 6-keto-E<sub>1</sub> in the pulmonary vascular bed. J.Pharmacol. Exp. ther: 213:468-472, 1.980.
140. IPPOLITI, A.F.; ISENBERG, J.I.; MAKWELL, U.; WALSH, J.H.: The effect of 16,16 dimethyl prostaglandin E<sub>2</sub> on mead Stimulated gastric acid secretion an serum gastrin in duodenal ulcer patients. Gastroentero. 70:488-91, 1.976.
141. IPPOLITI, a:F.; ISENBERG, J.I.; HAGIE, L.: Effect of oral and intravenous 16,16 Dimethyl prostaglandin E<sub>2</sub> in duodenal ulcer and Zollinger Ellison syndrome patients.Gastroenterolog. 80:55-9, 1.981.
142. JACKSON, E.K.; HERZER, W.A.; ZIMMERMAN, J.B.: 6-keto-Prostaglandins E<sub>1</sub> is more potent than prostaglandin I<sub>2</sub> as renal vasodilator and renin secretagogue. J.Pharmacol. Exp. Ther 213:468-472, 1.980.
143. JACOBSON, E.D.: Comparison of prostaglandin E<sub>1</sub> and morepinephrine on the gastric mucosal circulation. Proc. Soc. Exp. Biolo. Med. 113:516-519, 1.970.
144. JACOBSON, E.D.; THOMPSON, W.P.: Cyclic AMP and gastric secretion : the illusive second messenger. Advances in

Cyclic Nucleotide Research 7:199-224, 1.976.

145. JENNISCHE E., ADMUNDSON B. et. al. Metabolic responses infeline "red" and "white" skeletal muscle to shock and ischemia. Acta Physiol Scand 1979, 106:39-43
146. JENNISCHE E. Ischemia induced injury in glycogen-depleted skeletal muscle. Selective Vulnerability of EG-fibres. Acta Physiol Scand 1985, 125:727-32
147. JOHANSSON, C.; KOLLBERG, B.; NORDEMAR, R.: Mucosal protection by prostaglandin E2. Lancet, pag.317, 10 febrero 1979.
148. JOHANSSON, C.; KOLLBERG, B.: Stimulation by intragastrically administered E2 prostaglandins of human gastric mucus output. Europ. Journal of Clin. Inves. 9:229-232, 1.979.
149. JOHANSSON, C. y col.: Protective effect of Prostaglandin E2 in the gastrointestinal tract during Indomethacin treatment of Rheumatic diseases. Gastroenterology, 78:479-483, 1.980.
150. JOHANSSON, C.; BERGSTROM, S.: Prostaglandins and protection of the gastroduodenal mucosa. Scand. J. Gastroenterol. Supple nº 77, 21-46, 1.982.
151. JOHNSON, L.R.: Histamine liberation by gastric mucosa of pylorus ligated rats damaged by acetic or salicylic acids. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 121:384-86, 1.966.ç
152. JOHNSON, M.; HARRISON, H.E.; RAFTERY, A.T.; ELDER, J.B.: Vascular prostacyclin may be reduced in diabetes in man. Lancet I: 325-6, 1.979.
153. JONES R.N. Crush syndrome in a cornish miner. Injury 1983, 15:282-283.
154. JUAREGUI, W.O.; DI FONZO, P.; MARCHISSIO, M.L.; ROEHR, E.; HAUGER-KLEVENE, J.H.: Síndrome de Bartter-fracaso de la aspirina y éxito de la indometacina. Medicina XXXIX: 447-56, 1.979.
155. KALLERHOFF, M., HOLSCHER, M., KEHRER, G., KLAB, G., BRETSCHIEDER, H.J. "Effects of preservation conditions and temperature on tissue acidification in canine kidneys". Transplantation. 39 (5), 485-489, 1985.
156. KAPLAN B.C., CIVETTA J.M. et al. The military antishock trouser in civilian prehospital emergency care. J. Trauma 1973, 13:843-8.
157. KARIM, S.M.M.; CARTER, D.C.; BHANA, D.; GANESAN, P.A.: Effect of Orally administered prostaglandin E2 and its

- 15-Methyl Analogues on gastric on secretion. *Br. Med. J.* 1143 , 1.973.
158. KATZ, A.M. y col.: A clinical trial of indomethacin in Rheumatoid arthristis. *Clin. Pharmacol. Ther.* 6:25, 1.965.
159. KAUFFMAN. G.L. y GROSSMANN, M.I.: Prostaglandin and cimetidine inhibit the formation of ulcers produced by parenteral salicylate. *Gastroenterology* 75:1099, 1.978.
160. KAUFFMAN, G.L.; WHITTLE, B.J.R.; AURES, D. VANE, J.R.; GROSSMAN, M.I.: Effects of prostacyclin and a stable analogue 6 - PGI<sub>2</sub>, on gastric acid secretion, mucosal blood flow, and blood pressure in conscious dogs. *Gastroenterology.* 77:1301, 1.979.
161. KAUFFMAN, G.L.; AURES, D. y GROSSMAN, M.I.: Intravenous indomethacin and aspirin reduce basal gastric mucosal mucosal blood flow in dogs. *Am. J. Physiol.* 238:6.131 1.980.
162. KAWARADA, Y.; LAMBEK, J.; MATSUMOTO, T.: Pathophysiology of stres ulcer and its Prevention I. Pharmacologic doses of Steroid. *Ame. Journal of Surgery* 129:249-254, 1.975.
163. KEIM H.A. y WINSTEIN J.D. Acute renal failure. A complica-tion of spine fusion in the tuck position. A case report. *J Bone Joint Surg* 1970, 52:1248
164. KELLER, J.: Inhibition of platelet aggregation by a new stable prostacyclin introduced in the rapy of patients with progressive scleroderma. *Arch. Dermatolog. Res.* 277 (4):323-5, 1.985.
165. KENT, R.S.; KITCHELL, B.B.; SHAND, D.G.; WHARTON, A.R.: The ability of vascular tissue to produce prostacyclin decreases with age. *Prostaglandins* 21:483-90, 1.981.
166. KIKTA M.J., MEYER J.P. et al. Crush syndrome due to limb compression. *Arch Surg* 1987, 122:1078-81
167. KIMBERLY, R.: Renal prostaglandins in Systemic Lupus erythematosus. *Lancet* II 553-5, 1.978.
168. KLEE, W.A.; SHARMA, S.K.; NIRENBERG, M.:Opiate receptors as regulators of adenylate cyclase. *Life. Sci.* 12:1.869-74 1.975.
169. KOFFLER A., FRIEDLER R.M. et al.Acute renal failure due to nontraumatic rhabdomyolysis. *Ann Intern Med* 1976, 85:23-8
170. KONTUREK, S.J.; KWIECIEN, N.; SWIERCZEK, J.; OLEKSY, J:

- Comparison of methylated prostaglandin E2 analoges given orally in the inhibition of gastric responses to pentagastrin and peptone meal in man. *Gastroenterology* 70:683-697, 1.976.
171. KONTUREK, S.J. WALUS, K.; PAWLIK, W.: Comparison of prostaglandin I2 and E2 on gastric acid secretion and mucosal blood flow. *Gastroenterology* 74:1130(A), 1.978.
  172. KONTUREK, S.J.; PAWLIK, W.; WALUS, K.M.; MIKOS, E.: Direct inhibition of gastric secretion and mucosal blood flow by arachidonic acid. *J. Physiol (Lond)*286:15-28,1.979.
  173. KONTUREK, S.J.; RADECKI, T.;BRZOWSKI, T. y colabora: Aspirin Induced gastric Ulcers in Cats. Prevention by prostacyclin. *Diges. Dis. Scien.* 26/11:1003, 1.981.
  174. KONTUREK, S.J.; RADECKI, T.; BRZOWSKI, T. y colab.: Cytoprotection by prostaglandins, ranitidine and probantine inrats role of endogenous prostaglandins. *Scand. J. Gas troenterol.* 16:7-12, 1.981.
  175. KONTUREK, S.J.; PIASTUCKI, I.; BRZOWSKI, T. y colabo: Role of prostaglandins in the formation of aspirin-induced gastric ulcers. *Gastroentorology* 80:4-9, 1.981.
  176. KONTUREK, S.J.; BRZOWSKI, T.; PIASTUCKI, I. colabo.: Role of locally generated prostaglandins in adaptative gastric Cytoprotection. *Diges. Dis. Sci. Vo* 24/11:967, 1.982.
  177. KORTHUIS R.J., GRANGER D.N. et al. The role of oxigen-deri ved free radicals in ischemia-induced increases in canine skeletal muscle vascular permeability. *Circ Res* 1985, 57:549-63
  178. KURZROCK, R. y LIEB, C.: Biochemical Studies of human semen II. The action of semen on the human uterus. *Proc.Soc. Expe. Biolo. Med.* 28:268-72, 1.930.
  179. LARCAN A., RAUBERG G. et al. Le syndrome métabolique gravissime secondaire aux revascularisations trup tardives a pres inschemies prolongees. *Presse Med* 1965, 73:1819-24
  180. LARSON J. Y BERGSTROM J. Electrolyte changes in muscle tissue and plasma in tourniquete ischemia. *Acta Chir Scand* 1978, 144:66-73
  181. LEE, K.Y.; VANDOGEN, R.; BEILIN, L.J.: Severe Hypertension after ingestion of an apetite supressant (phenyl-propanol-amine) with indomethacin. *Lancet* I:1110-1, 1.979.

182. LEE, Y.H. y col.: Effect of anti-ulcer Agents of indomethacin induced gastric ulceration in the rat. Arch.Int. Pharmacodyn. 192:370, 1.971.
183. LEE, Y.H.; CHENG, W.D.; BIANCHI, R.G. y colabo.: Effects of oral administracion of PGE2 on gastric secretion and experimental peptic ulcerations. Prostaglandins 3/1, 29 1.973.
184. LEHNINGER A.L. Bioquímica del músculo y de los sistemas móviles. En "Bioquímica" pag. 757-86 editorial Omega S.A. 2ª edición en Español. Barcelona, 1981
185. LEVENTHAL I., SCHIFF H. et al. Rhabdomyolysis and acute renal failure as a complication of urethral surgery. Urology 1985, 26:59-63
186. LEVINE, R.A.; D.E. WILSON: The role of Cyclic AMP in gastric secretion. Ann. N.Y. Acad. Sci. 185:363, 1.971.
187. LEWIS, Jr. DH.; DAVIS, J.W., ARCHIVALD, DG.: Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in ment with unstable angine. N. Engl. J. Med.309: 396-403, 1.983.
188. LEWY, R.I.; WIENER, L.; WALINSKY, P.; LEFER, A.M.; SILVER, M.J.; SMITH, J.B.: Thromboxane release during pacing induced angina pectoris; possible vasoconstrictor influence on the coronary vasculature. Circulation 61 :1165-71, 1.980.
189. LINTON A.L., ADAMS J.H. et al. Muscle necrosis and acute renal failure in carbon monoxide poisoning. Postgrad Med J 1968, 44:338-40
190. LIPPMANN, W.: Inhibition of indomethacin induced gastric ulceration in the rat by perorally administered synthetic and natural prostaglandin analogues. Prostaglandins 7/1, 1, 1.974.
191. LIPSON, L.C. and SHARP, G.W.G.: Effect of prostaglandin E1 on sodium trasport and osmotic water flow in the toad bladder. American Journal of Physiology 220:1046, 1.971.
192. LITTLE R.A., FRAYN K.N. et al. Plasma catecholamine concen trations in acute states of stress and trauma. Archives of Emergency Med 1985, 2:46-7
193. LITWIN M.S., WALTER C.W. et al. Experimental production of acute renal necrosis. Ann Surg 1960, 152:1010-25
194. LORDON R.E. Y BURTON J.R. Post-traumatic renal failure in military personal in South-East Asia. Am J Med 1972, 53:137-47.



195. MAC LAREN A.C., FERGUSON J.H. et al. Crush syndrome associated with use of the Fracture Table. *J Bone Joint Surg (Am)* 1987, 69:1447-9
196. MACHIEDO, G.W.; BROWN, C.S.; LAVINGNE, J.E.; RUSH, B.F.: Prostaglandin E1 as a therapeutic agent in hemorrhagic shock. *Surg. Forum.* 24:12-14, 1.973.
197. MAIN, I.H.M.; WHITTLE, B.J.R.: The effects of E and A prostaglandins on gastrical mucosal blood flow and acid secretion in the rat. *Brit. J. Pharmacol.* 49:428-436, 1973.
198. MAIN, I.H.M.; WHITTLE, B.J.R.: Prostaglandin E2 and the stimulation of rat gastric acid secretion by dibutyryl cyclic 3'5' AMP. *Eur. J. Pharmac.* 26, 204-211, 1.974.
199. MAIN, I.H.M. and WHITTLE, B.J.R.: Investigation of the vasodilator and antisecretory role of prostaglandins in the rat gastric mucosa by use of non steroidal anti inflammatory drugs. *Br. J. Pharmac.* 53:217-224, 1.975.
200. MANN, N.S.: Prevention of bili induced acute erosive - gastritis by prostaglandin e2, Maalox and cholestyranine. *Gastroenterology* 68:946(A) , 1.975.
201. MAJERUS, P.W.: Why aspirin?. *Circulation* 54:357-359, - 1.976.
202. MARKOWITZ H. Y WOBIG G.H. Quantitative method for estimating myoglobin in urine. *Clin Chem* 1977, 23:1689
203. MARTIN DALE: The extra pharmacopoeia 27 th. Edition, - pág. 1328-9, 1.977.
204. MASTEN F.A. III, MAYO K.A. et al. A model compartmental syndrome in man with particular reference to the quantification of nerve function. *J Bone Joint Surg (Am)* 1977, 59:648-53
205. MASTEN F.A. III Y KRUGMIRE R.B. Compartmental syndrome. *Surg Gynecol Obstet* 1978, 147:943-8
206. MASTEN F.A. III Compartment syndrome: A unified concept. *Clin Orthop* 1975, 113:8-14
207. MATTAMMAL, M.B.; ZENSER, T.V.; BROWN, W.W. y colabora.: Mechanism of inhibition of renal prostaglandin production by acetaminophen. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 210:405-9, 1.979.
208. MAUL K.I., CAPEHART J.E. et al. Limb loss following military antishock trousers (MAST) application. *J Trauma* 1981, 21:60-2

209. MEHL R.L., PAUL H.A. et al. Successful treatment of crush and amputation shock following prolonged periods of ische mia. *Surg Forum* 1964, 14:1-3
210. MEHTA, P.; MEHTA, J.: Platelet function studies in coronary artery disease: Evidence for enhanced platelet - microthrombus formation activity in acute myocardial - in farction. *Ame. J. Cardiol.* 43:757-760, 1.979.
211. MELTZER, L.E.; BACKMANN, A.A.; KANENSON, W. y COHEN, A: The incidence of peptic ulcer among patients on long - term prednisone therapy. *Gastroentorology* 35:351, 1.958
212. MESSER, M.D.; REITMAN, B.A.; SACKS, Ph. D.; SMITH, Ph.-D.Jr. y CHALMERS, M.D.: Association of adrenocorticoid - steroid therapy and peptic ulcer disease. *N. Engl. J. - Med.* 309:21, 1.983.
213. MILLER, O.V.; GORMAN, R.R.: Evidence for distinct PGI2- and PGD2 receptors in human platelets. *J.Pharmacol. - Exp. Ter.* 210:134-40, 1.979.
214. MILLER. T.A. AND JACOBSON, E.D.: Gastrointestinal cyto- protection by prostaglandins. *Gut* 20:75-87, 1.979.
215. MIROUZE J. Perspectives rajeunies sur le syndrome de - Bywaters après le séisme d'Agadir. Expérience du centre de treatment d'uremie traumatique arée d'urgence á Casa blanca. *Journal d'Urologie* 1960, 66:651-64
216. MONCADA, S.; GRYGLEWSKI, R.J.; BUINTING, S. and VANE, - J.R.: An enzyme isolated from arteries transforms pros- taglandin endoperoxides to an unstable substance thal - inhibit platelet agregation. *Nature* 263:663-5, 1.976.
217. MONCADA, S. y VANE, J.R.: The discovery of prostacyclin (PGX). A fresh insight into arachidonic acid metabolin. The Welcome Research labotatories. Interscience founda- tion Conference on Prostaglandins. Santa Mónica E.E.U.- U. 1-3, diciembre 1.976.
218. MONCADA,S.; HIGGS, E.A.; VANE, J.R.: Human arterial and venous tissues generate prostacyclin (PGX) a potent in- hibitor of platelet aggregation. *Lancet* I: 18-20, - 1.977.
219. MONCADA, S.; SALMON; VANE; WHITTLE: Formation of pros- tacyclin (PGI2) and its product 6-oseo-PGF1 by the gas- tric mucosa of several species. *J.Physiol.* 275:4-5 p.,- 1.977.
220. MONCADA, S.; VANE, J.R.; WHITTLE, B.J.R.: Relative po- tency of prostacyclin, PGE1 and PGD3 as inhibitors of - platelet aggregation in several species.Proceedings of the Physiological Society pág. 2, septiembre 1.977.

221. MONCADA, S.; KORBUT, R.; BUNTINGS, S. y VANE, J.R.: - Prostacyclin is a circulating hormone. *Nature* 273:776,-1.978.
222. MONCADA, S.; KORBUT, R.: Dipuridamole and other phosphodiesterase inhibitors act as antithrombotic agents by potentiating endogenous prostacyclin. *Lancet* I, 1.286, 1.978.
223. MONCADA, S. y VANE, J.R.: Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides, Thromboxane A2 and prostacyclin. *Pharmacol. Rev.* 30:293-331, 1.979.
224. MONCADA, S.: VI Latin American Congress of Hemostasia and Thrombosis. Buenos Aires. Conference, octubre 1.980.
225. MONCADA, S.: La Prostaciclina un potente vasodilator y antiagregante plaquetario. *Revista "Tribuna Medica"*, pag.9, 7 de febrero 1.986.
226. MONTGOMERIE J.Z., KALMANSON G.M. et al. Renal failure and infection. *Medicine* 1968, 47:1-32
227. MOORE, F.D., SMITH, L.L., BURNAP, T.K., DALLENBACH, D.F., DAMMIN G.J., GRUBER, V.F., SHOEMAKER, W.C., STEENBURG, R.W., BALL, M.R. "One-stage homotransplantation of the liver following total hepatectomy in dogs". *Transplant. Bull.* 6, 103-106, 1959.
228. MORTAGUANI C.A. Y SIMEONE F.A. Observations on the liberation and elimination of myoglobin and haemoglobin after release of muscle ischemia. *Surgery* 1953, 34:169-85
229. MUBAREK S. Y OWEN C.A. Compartmental syndrome and its relationship with the crush syndrome: A spectrum of disease. *Clin Orthop* 1975, 113:81-9
230. MUKHOPADHYAU, A.; RATTAN, S. y GOYAL, R.K.: Effect of prostaglandin E2 on esophageal motility in man. *Jap. Physiol.* 39:479, 1.975.
231. MULLINS R.J. "Bradykinin causes a prolonged increase in microvascular permeability". *J. Surg. Res.* 40:540. 1986
232. NERISERNERI, G.G.; MASOTTI, G.: Reduced prostacyclin production in patients with different manifestation of ischemic heart disease. *Ame. J. Cardiol.* 49:1146-51, 1.982.
233. NEWMAN, A.; DE MORAES FILHO, J.; PHILIPPAKOS, D. y cols.: The effect of intravenous infusion of prostaglandins E2 y F2 on human gastric function. *Gut* 16:272, 1.975.

234. NEWMAN R.J. Metabolic effects of tourniquet ischemia studied by nuclear magnetic resonance spectroscopy. *J Bone Joint Surg* 1984, 66B:434-42
235. NEZAMIS, J.E.; ROBERT, A.; Stowe, D.F.: Inhibition by PGE1 of gastric secretion in the dog. *Journal of Physiology* 218:369-83, 1.971.
236. NORBY, L.; LENTZ,R.; FLAMENBAUM, W.; RAMWELL, P.: Prostaglandins and aspirin therapy in Bartter's syndrome. *Lancet* II: 604-6, 1.976.
237. NORBY, L.H.; WEIDIG, J.; RAMWELL, P.; SLOTKOFF, S.L.: Possible role for impaired renal prostaglandin production pathogenesis of hyporeninaemic hypoaldosteronism. *Lancet* II 1118-21, 1.978.
238. NORDOY, A.; SVENSSON, B.; WIEBE, D.; HOAK, J.: Lipoproteins and the inhibitory effect of human endothelial cells on platelet function. *Cir. Res.* 43:527-34, 1.978.
239. NORTHWAY, M.G. and CASTELL, D.O.: Do prostaglandins cause gastrointestinal mucosal Injury?. *Diges. Dis. Sci.* Vol. 26 /5/453, 1.981.
240. NYLANDER, B. and ANDERSSON, S.: Gastric secretory inhibition induced by three methyl analogs of prostaglandin E2 administered intragastrically to man. *Scand. J. Gastroentero.* 9:751-758, 1.974.
241. NYLANDER, B.; ANDERSSON, S.: Gastric Secretory Inhibition by two 16-Methylated analogs of prostaglandin E2 given intragastrically to patients with duodenal ulcer disease. *Scand. J. Gastroentero.* 10:217-220, 1.975.
242. OGAWA, K.: Effects of orally administered glandular Kallikrein and prostaglandin excretion, plasma Immunoreactive prostanoids and platelet aggregation in essential hypertension. *Klin Wochenschr.* Apr. 1; 63(7):332-6, 1.981.
243. O'BRIEN, P.E.; SILEN, W.: Effects of bile salts and aspirin on the gastric mucosal blood flow. *Gastroenterology* 64, 246-253, 1.973.
244. O'BRIEN, P.E. and CARTER, C.: Effect of gastric secretory inhibitors on the gastric mucosal barrier. *Gut* 16: 437-442 1.975.
245. O'HERLIHY, C.; ROBINSON, H.P.: Mittelschmerz is a preovulatory symptom. *B.Med. J.* 280:986, 1.980.
246. OREKHOV, A.; TERTOV, V.; SMIRNOV, V.: Prostacyclin

- analogues as antiatherosclerotic Drugs. Lancet pag. 521, agosto 27, 1.983.
247. OTTAVIANI P., DOTTORI A.G. et al. L'emocoagulazione nella sindrome sperimentale de schiacciamento degli arti. Ateneo Parmese 1955, 26:132-47
  248. OWEN C.A., MUBAREK S.J. et al. Intramuscular pressures with limb compression. Clarification of the pathogenesis, of drug-induced muscle compartment syndromes. N Engl J Med 1979, 300:1169-72
  249. PANDEY, G.N.; DE LEON-JONES, F.A.; INWANG, F.F.; DAVIS J. M.: Effect of acute methadone with drawal on prostaglandin E Stimulated 3H cyclic adenosine monophosphate accumulation in human platelets. Cl. Pharmacol Ther. 27:607-11, 1.980.
  250. PARKER, C.W.; SULLIVAN, T.J. y WIDNER, H.J.: CAMP and the inmune response. Advances in cyclic Nucleotides Research. Vol. 4, Ed. por. P. Greengard y G.A. Robinson. Reven Press N.Y. pag. 1, 1.974.
  251. PARSONS F.M., HOBSON S.M. et al. Optium time for dialysis in acute reversible renal failure. Lancet 1961, 1:129-34
  252. PAUL H.A., MEHL R.L. et al. Shock in replantation and crush syndrome : A comparasion of the clinical evaluation and the results of treatment. J Trauma 1965, 5:349-57
  253. PEITZMAN A.B., CORBET W.A. et al. Cellular function in liver and muscle during hemorrhagic shock in primates. Surg Gynecol Obstet 1985, 161:419-24
  254. PENN A.S., ROWLAND L.P. et al. Drugs, coma and myoglobinuria. Arch Neurol 1972, 26:336-9
  255. PETERSON, W.; FELDMAN, M.; TAYLOR, I. y cols.: The effect of 15(R)15 methyl prostaglandin E2 on meal-stimulated gastric acid secretion, serum gastrin and pancreatic polypeptide in duodenal ulcer patients. Dig. Dis. Sci. 24:381, 1.979.
  256. PIPER, P.J.; VANE, J.R.: The release of prostaglandins during anaphylaxis in guinea pig isolated drugs, in prostaglandins, peptides and amines. Ed. Mantegrazza and Horton. Academic Press. London 15-19, 1.969.
  257. PIPER, P.J.; VANE, J.R.: Release of additional factors in anaphylaxis and its antagonism by antiinflammatory drugs. Nature 223:29-35, 1.969.
  258. PIPER, D.W.; Mc INTOSH, J.A.; ARIOTTI, D.E.; FANTON, B.H. y Mac LENNAN, R.: Analgesic ingestion and chronic

- peptic ulcer. *Gastroenterology* 80:427, 1.981.
259. POWERS S.R., BOBA A. et al. Experimental studies on acute tubular degeneration following crush injury. *Surg Forum* 1959, 9:62-5
  260. RADMANOVIC, B.Z.: Effect of prostaglandin E1 on the peristaltic activity of the guinea pig isolated ileum. *Arch. Int. Pharmacology Ther* 200:296, 1.972.
  261. RAFLO, G.T.; WANGESTEEN, S.L.; GLEEN, T.M.; LEFER, A.M.: Mechanism of the protective effects of prostaglandins E1 and F2 in canine endotoxin shock. *Eur. J. Pharmacol.* 24: 86-95, 1.973.
  262. RAMWELL, P.W.; SHAW, J.E.: Prostaglandin inhibition of gastric secretion. *Journal Physiol.* 195:34p. 1.968.
  263. RAO, P.M.S.: Prostaglandins and impotence. *Br. Med. J.* 2: 132, 1.979.
  264. REIS N.D. y MICHAELSON M. Crush injury to the lower limbs Treatment of the local injury. *J Bone Joint Surg (Am)* 1986, 68:414-8
  265. REMUZZI, G.; CAVENASGHI, A.E.; MECCA, G.: Prostacyclin like activity and bleeding in renal failure. *Lancet* II:1195-7, 1.977.
  266. REMUZZI, G.; MARCHESI, D.; MECCA, G.: Haemolytic uraemic syndrome: deficiency of plasma factor (s) regulating prostacyclin activity?. *Lancet* II: 871-2, 1.978.
  267. RENKIN E.M., JOYNER W.L. et al. Influence of venous pressure on plasma lymph transport in the dog's paw: Connective and dissipative mechanisms. *Microvas Res* 1977, 14:191-5
  268. ROBERT, A.: Antisecretory property of prostaglandins. *Prostaglandin Symposium of the Worcester Foundation for Experimental Biology.* October 16-17, 1.967. Interscience Publishers. New York. John Wylie and Sons. pag. 47, 1.968.
  269. ROBERT, A.; NEZAMIS, J.E.; PHILLIPS, P.J.: Effect of prostaglandin E1 on gastric secretion and ulcer formation in the rat. *Gastroenterology* 55:481-87, 1.968.
  270. ROBERT, A. PHILLIPS, J.P.; NEZAMIS, J.E.: Inhibition by prostaglandin E1 of gastric secretion in the dog. *Gastroenterology* 54:1263 (A) 1.968.
  271. ROBERT, A.; STOWE, D.F.; NEZAMIS, J.E.: Prevention of duodenal ulcers by administration of prostaglandin E2 (PGE2). *Scand. J. Gastroenterol.* 6:303-305, 1.971.

272. ROBERT, A.; LANCASTER, C.; NEZAMIS, J.E. and BADALAMENTI, J.N.: A gastric antisecretory and anti-ulcer prostaglandin with oral and long acting activity. Proc. Soc. Expe.Biolo. Med. 64:A-107/790, 12.973.
273. ROBERT, A.: Effects of prostaglandins on the stomach and the intestine. Prostaglandins 6/6:523, 1.974.
274. ROBERT, A.: Antisecretory, anti ulcer, cytoprotective and diarrhoegenic properties of prostaglandins. Advances in prostaglandin and tromboxane research. Vol. 2. Samuelsson B. y Paoletti R., eds. N.York, Raven press 507-20, 1.976.
275. ROBERT, A.: The inhibitory effects of prostaglandins on gastric secretion their possible role in the treatment of gastric hypersecretion and peptic ulcer. Progress in Gastroenterology. Vol. III: Eclited by G.B. Glass, New York p. 776-801, 1.977.
276. ROBERT, A.; NEZAMIS, J.E.; LANCASTER, C.: Gastric cytoprotective property of prostaglandins. Gastroenterolo. A-98: 1121, 1.977.
277. ROBERT, A.; NEZAMIS, J.E.; LANCASTER, C. y HANCHAR, A.J.: Gastric cytoprotective property of prostaglandins. Gastroenterology 72:1121, 1.978.
278. ROBERT, LANCASTER, NEZAMIS: Cytoprotective prostaglandins, exogenous or endogenous can maintain gastric secretory function. Gastroentero. 74:1086(A), 1.978.
279. ROBERT, A.; NEZAMIS, J.; LANCASTER, C.: Cytoprotection by prostaglandins in Rats. Prevention of gastric necrosis produced by alcohol Clh, NaOH, ClNa hipertonic, and thermal injury. Gastroenterology 77:433-443, 1.979.
280. ROBERT, A.: Cytoprotection by prostaglandins. Gastroenterolo. 77: 761-67, 1.979.
281. ROBERT, A.: Prostaglandins and the gastrointestinal tract. In: Johnson L, R, ed. Physiology of the gastrointestinal tract. New York: Raven Press 1407-34, 1.981.
282. ROBERT, A.: On the mechanism of cytoprotection by prostaglandins. Annls of Clinical Research 16:335-38, 1.984.
283. ROBERT, A; LANCASTER, C.; DAVIS, J.P.: Cytoprotection by prostaglandin occurs in spite of penetration of absolute ethanol into the gastric mucosa. Gastroenterology. 88:328-33, 1.985.
284. ROBERTSON, R.P. y colabora.: Prostaglandin (PG)E1:

- Inhibition of glucose stimulated insulin secretion in the intact dog, abstracted. Clin. Res. 21:685, 1.973.
285. ROMERO, J.C.; OTT, C.E.; AGUILO, J.J.: Role of prostaglandins in the reversal of one kidney hypertension in the rabbit. Circ. Res. 37/5 (638-89), 1.975.
286. ROMMEL F.M., KABLER R.L. et al. The crush syndrome: A complication of urological surgery. J.Ur. 135:809-11, 1986
287. RON D., TAITELMAN U. et al. Prevention of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. Arch Intern Med 1984. 144:277-80.
288. ROTHERMICH, W.O.: An Extended Study of Indomethacin.I. Clinical Pharmacology. J.Amer. Med. Ass: 195-531, 1.966.
289. ROWLAND L.P., FAHN S. et al. Myoglobinuria. Arch Neurol 1964, 10:537-62
290. RUDICK, J.; GONDA, M.; DREILING, D.A. y JANOWITH, H.D.: Effects of prostaglandin E on pancreatic exocrine function Gastroenterology 60:272, 1,971.
291. RUPPIN, H.; PERSON, B.; ROBERT, A.; DOMCHKE, W.: Gastric Cytoprotection in man by prostaglandin E2. Scand. J. Gastroente. 16:647-652, 1.981.
292. RYBICKA, J. y GIBINSKI, K.: Methyl-prostaglandin E2 analogues for healing of gastro duodenal ulcers. Scand. J. Gastroenterol. 13:155, 1.978.
293. SACKS, S.A., PETRITSCH, P.H., KAUFMAN, J.J. "Canine Kidney preservation using a new perfusate" Lancet. 2, 1024-1028, 1973.
294. SALMON, J.A.; SMITH, D.R.; FLOWER, J.R.; MONCADA, S.; VANE J.R.: Further Studies on the enzymatic conversion of PGS by porcine aorta microsomes. Biochim. Biophys. Acta 523: 250-62, 1.978.
295. SALZMAN, E.W.: Aspirin to prevent arterial thrombosis (Editorial). N. Engl. J. Med. 307:113-15, 1.982.
296. SANCHEZ RAMOS, J.E.; CASTRILLO GARCIA, M.; SANTISIMO SACRAMENTO, J.L.: La prostaglandina F2 en perfusion para la inducción del parto. Acta. Ginecolo. 25:97, 1.974.
297. SANTANGELO M.L., USBERTI M. et al. A study of the pathology of the crush syndrome. Surg Gynecol Obstet 1982, 154:372-4.
298. SAPEGA A.A., HEPPENSTALL R.B. et al. Optimizing



tourniquet application and release times extremity surgery. J Bone Joint Surg 1985, 67A:303-6

299. SCHLEGEL, W.; WENK, K.; DOLLINGER, H.C. and RAPTIS, S.: Concentration of prostaglandin A E and F like substances in gastric mucosa of normal subjects and of patients with various gastric diseases. Clin. Scien. and Molecu. Medi. 52:255, 1.977.
300. SCHREIBER S.N., LIEBOWITZ M.R. et al. Limb compression and renal impairment (crush syndrome) following narcotic and severe overdose. J Bone Joint Surg (Am) 1972, 54:1683-92.
301. SCHUSDZIARRA, V.; ROUILLER, D.; JAFFE, B.M.: Effect of exogenous and endogenous prostaglandin E upon gastric endocrine function in dogs. Endocrinology 106:1620-27, 1.980.
302. SCULLY R.E., SHANNON J.M. et al. Factors involved in recor very from experimental skeletal muscle ischemia produced in dogs. Am J Pathol 1961, 39:721-7
303. SHARMA, S.C.; PUGH, D.M.: The effect of tamoxifen on the in vitro production of prostaglandins F by the guinea pig uterine tissue. European J. Pharmacol. 42:91-92, 1.977.
304. SHAW, J.E. and RAMWELL, P.W.: Inhibition of gastric secretion in rats by prostaglandin E. Prostaglandin Symposium of the Worcester Foundation for Experimental biology. ed. Raamwell, P.W. and Shaw J.E. pp. 55-64, New York Interscience, John Wiley and Sons.

305. SHEILA L. WALLER: Prostaglandins and the gastrointestinal tract. *Gut* 14:402-417, 1.973.
306. SHERIDAN G.W. Y MASTEN F.A. III Fasciotomy in the treatment of acute compartmental syndrome. *J Bone Joint Surg (Am)* 1976, 58:112-5
307. SHIRES G.T., CUNNINGHAM J.N. et al. Alterations in cellular membrane function during hemorrhagic shock in primates *Ann Surg* 1972, 176:288-95
308. SILVOSO, G.R.; IVEY, K.J.; BUTT, J.H. y colabora.: Incidence of gastric lesions in patients with rheumatic disease on chronic aspirintherapy. *Ann. Intern. Med.* 91:517, 1.979.
309. SIMMONS, T.C.; WEINTESTIN, W.M.; SHAPIRA, M. and GROSSMAN, M.I.: A therapeutic trial of 15(R)-15 methul prostaglandin E2 in rheumatoid arthristis patients with gastroduodenal lesions. *Prostaglandins* 21 supl. 165, 1.981.
310. SIMON, B.; KATHER, H.: Mode of action of prostacyclin in human gastric mucosa. *Diges. dis. Sci.* 24/10:811, 1.979.
311. SINZINGER, H.; FEIGL, W.; SILBERBAUER, K.: Prostacyclin generation in atherosclerotic arteriales. *Lancet* II:469, 1.979.
312. SLAPAK, M. "Current methods of organ preservation" *Transplant.Proc.* 3 (4), 1547-1555, 1971
313. SLATER, T.F.: Free radical mechanism in tissue injury. London Pion Ltd, 1.972.
314. SLATER, D.: "Lupus" and prostacyclin formation. *Lancet* I: 393, 1.981.
315. SMITH, A.P.: Effect of indomethacin in asthma: evidence against role prostaglandins in its pathogenesis. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2:307-9, 1.975.
316. SMITH, J.B.; WILLIS, A.L.: Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets. *Nature (Lond)* 231:235-237, 1.971.
317. SMITH, J.B.; STEINER, A.L.; NEWBERRY, W.M.; PARKER, C.W.: Cyclic adenosine 3'5' monophosphate in human leucocytes alterations after phytohemagglutinin stimulation. *J. Clin. Invest.* 50:432, 1.971.
318. SOLL, A.H. and WOLLIN, A.: The effects of histamine (H) - prostaglandin E2 (PGE2) and secretin (S) on cyclic AMP in separated canine fundic mucosal cells. *Gastroenterology* 72 1166 (A), 1.977.

319. SPAET T.H., ROSENTHAL M.C. et al. Idiopathic myoglobinuria in man: Report of case. Blood 1954, 9:881-96
320. SPANNAHAKE, E.W.; HYMAN, A.L.; KADOWITZ, P.I.: Dependence of the airway and pulmonary vascular effects of arachidonic acid upon route and rate of administration. J.Pharmacol. Exp. Ther 212:584-590, 1.980.
321. SPIRO, H.M.: Stomach damage from aspirin, steroids and antimetabolites. Am. J. Dig. Dis. 7:733, 1.962.
322. STALLONE R.J., BLAISDELL F. W. et al. Analysis of morbidity and mortality from arterial embolectomy. Surgery 1969, 65:207-17
323. STARZL, T.E., KAUPP, H.A., BROCK, D.R., LAZARUS, R.E., JOHNSON, R.V.  
"Reconstructive problems in canine liver homotransplantation with special reference to the postoperative role of hepatic venous flow". Surg. Gynecol. Obstet. 111, 723-743, 1960.
324. STEWARD R.J., YOUNG J.L. et al. Field surgical intervention A unusual case. J Trauma 1979, 19:780-3
325. STOFF, J.S.; Mac INTYRE, D.E.; BROWN, R.S. and SALZMAN, E.W.: Prostacyclin overproduction in Bartter's syndrome. Lancet II, 1196-97, 1.979.
326. STONER H.B. Interpretation of the metabolic effects of trauma and sepsis. J Clin Pathol 1987, 40:1108-17
327. STONER H.B., FRAYN K.N. et al. The relationship between plasma substrates and hormones and the severity of injury in 277 recently injured patients Clin Sci 1979, 56:563-73
328. STRANDHOY, J.W.; DOYLE, G.W.; ZOOK, T.E.: Effects of prostaglandins E1 and E2 on the maximal capacity of the dog kidney to reabsorb glucose. J. Pharmacol. Exp. Ther 210 : 410-16, 1.979.
329. STROCK P.E. Y MAJNO G. Microvascular changes in acutely ischemia rat muscle. Surg Gynecol Obstet 1969, 129:1213-7
330. STUART, M.J.; GERRARD, J.M.; WHITE, J.G.: Effect of cholesterol on production of thromboxane B2 by platelets in vitro. N. Engl. J. Med. 302:6-10, 1.980.
331. SUN, F.E.; CHAPMAN, J.P.; Mc GUIRE, J.C.: Metabolism of protalandin endoperoxides in animal tissues. Prostaglan -

- dins 14:1055-1974, 1.977.
332. SUNSHINE, A. y col.: Analgesic studies of Indome thacin - as analyzed by Computer techniques. Clin. Pharmacol. Ther. 5:699, 1.964.
  333. SZCZEKLIK, A.; GRYGLWSKI, R.J.; NIZANKOWSKI, R.; MUSIAL, - J.; PIETON, R.; MRUK, J.: Circulatory and antiplatelet - effects of intravenous prostacyclin in healthy man. Pharm Res. Commun. 10:545-556, 1.978.
  334. SZCAEKLIK, A.; GRYCLEWSKI, R.J.; MUSIAL, J.; GRODZINSKA, L. ERWONSKA, M.; Thomboxane generation and platelet aggrega - tion in survivals of myocardial infarction. Thromb. Haemos tas. 40:66-74, 1.978.
  335. SZCZEKLIK, A.: Serum lipoproteins, lipid peroxides and - prostacyclin biosynthesis in patients with coronary heart- disease. Prostaglandins 22:795-807, 1.981.
  336. TAFF, R.C. and J.T.; SESSIONS, J.R.: Inhibition of gastric acid secretion by Dibutyryl Cyclic adenosine 3'5' mono- phosphate (Db-AMPC). Gastroenterology 62:820, 1.972.
  337. TARNAWSKI, A.; STACHURA, J.; IVEY, K. y colaboradores : Ethanol induced duodenal lesions in man. Protective effect of prostaglandin. Prostaglandins 21 Supl. 147-153, 1.981.
  338. TATESON, J.E.; MONCADA, S.; VAN, J.R.: Effects of prstag- landins (PGX) on AMPC concentration in human platelets. Prostaglandins 13:389-99, 1.977.
  339. TEPPERMAN, B.L.; T.A. MILLER and JOHNSON, L.R.: Effect of 16,16 dimethyl prostaglandin E2 on ethanol induced damage to canine oxyntic mucosa. Gastroepterology 75:1061, 1.978.
  340. TERCHAN P.E. Post-traumatic renal insufficiency in milita- ry casualites. Am J Med 1955, 18:172-86
  341. THE ANTURANI REINFARCTION TRIAL RESEARCH GROUP: Sulfin phy- razine in the prevention of sudden death after myocardial infarction. N. Engl. J. Med. 302:250-256, 1.980.
  342. THE ANTURANCE REINFARCTION TRIAL POLICY COMMITTEE: The an- turance reinfarction trial: Reevaluation of outcome. N. Eng- l. J. Med. 306:1006-1008, 1.982.
  343. THOMPSON W.W. Y CAMPBELL G.S. Studies on myoglobin and he- moglobin in experimental crush syndrome in dogs. Ann Surg 1959, 149:235-42
  344. THORNELL, E.; KRAL, J.G.; JANSSON, R. y SUANVIK, J.: Inhi- bition of prostaglandin synthesis as a treatment for bili- ary pain. Lancet I:584, 1.979.

345. TOLMAN, E.L.; PARTRIDGE, R.: Multiple sites of interaction between prostaglandins and non-steroidal anti-inflammatory agents. Prostaglandins 9/3, 349, 1.975.
346. VALLOT, T.: Prostaglandines et tube digestif. Enciclopedia Medico-Quirurgica 1ª. edi. 6-9000 A30 (1-2) 1.982.
347. VANE, J.R.: Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. Nature New Biol 231/25; 232, 1.971.
348. VANE, J.R.; WISSMANN, G.; ZURIER, R.B.: Pain and Prostaglandins-new clinical perspective. A Wellcome Medical Education Service, 1.977.
349. VANE, J.R.: La prostaciclina: una Prostaglandina con potencial terapeutico (1ª parte). Nuevos Archivos de la Facultad de Medicina volu. 41 nº 9, pag. 427-38, sept.1.983
350. VANE, J.R.: La prostaciclina: una Prostaglandina con potencial terapeutico (2ª parte). N. Arch. Fac. Med. Vol. 41 nº 10, pag. 483-88, 1983.
351. VANTRAPPEN, G.: A multicenter trial of 15(R)15 methyl-prostaglandin E2 in duodenal ulcer. Gastroenterology 78-1283 - (A), 1.980.
352. VELO, G.P.; WILLOUGHBY, D.A.: Los mediadores de la inflamación. Inflamación pag.16-28.
353. VERGNANO, M.: El código metabólico de la inflamación. Inflamación pág. 3-15.
354. VITEK V. y COWLEY R.A. Blood lactate in the prognosis of various forms of shock. Ann Surg 1971, 173:308-13
355. VOELKEL, N.F.; GERBER, J.G.; Mc MURTRY, I.F.: Release of vasodilator prostaglandin PGI2 from isolated rat lung during vasoconstriction. Circ. Res. 48:207-213, 1.981.
356. VON EULER, U.S.: Über die spezifische blutdruck sendende substanz des menschlichen prostata und Samenblasen sekrete Klin Wochenschr, 14:1182-83, 1.935.
357. VON EULER, U.S.: On the specific vasodilating and plain muscle stimulating substance from accessory genital glands in man and certain animal (prostaglandin and vesiglandin). J. Physiol. (Lond.) 88, 213, 1.937.
358. WADA, T.; ISHIZAWA, M.: Effect of prostaglandin on the function of gastric secretion (in Japanese). Nippon Rinsho. Jap J. Clin. Med. 28:2465, 1.970.
359. WASSERMAN, M.A.; GRIFFIN, R.L. and MARSALINI, F.B.: Inhibi

- tion of bronchoconstriction by aerosols of prostaglandins-E1 and E2. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 214:68-73, 1.980.
360. WATKINS, J.; ABBOTT, E.C.; HENSBY, C.N.; WEBSTER, J.; DOLLERY, C.T.: Attenuation of hypotensive effect of propranolol and thiazide diuretics by indomethacin. *Br. Med. J.* 281:702-705, 1980.
361. WAY, L.; DURBIN, R.P.: Inhibition of gastric acid secretion in vitro by prostaglandin E1. *Nature* 221/5183:874 - 1.980.
362. WEBSTER, J.; DOLLERY, C.T.; CHRISTOPHER, M.: Antihypertensive action of bendroflumethiazide: Increased prostacyclin production?. *Clin. Pharm. Ther.* 28:751-58, 1.980.
363. WEEKS R.S. The crush syndrome. *Surg Gynecol Obstet* 1968, 127:369-75
364. WEISS, J.B.; PESKIN, G.W.; ISENBERG, J.I.: Treatment of hemorrhagic gastritis with 15(R) 15 methyl prostaglandin E2: report of a case. *Gastroenterology* 82:558-60, 1.982.
365. WEISSMANN, G.; SMOLEN, J.E. y KORCHAK, H.M.: Release of inflammatory mediators from stimulated neutrophils. *N. Eng. J. Med.* 303:27-34, 1.980.
366. WENNMALM, A.: Nicotine inhibits hypoxia and arachidonate induced release of prostacyclin-like activity in rabbit hearts. *Br. J. Pharmacol.* 69:545-49, 1980.
367. WHITTLE, B.J.R.; BOUGHTON-SMITH, N.K.; MONCADA, S. and VANE, J.R.: Actions of prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) and its products - 6-oxo-PGE<sub>1</sub> on the rat gastric mucosa in vivo and in vitro. *Prostaglandins* 15/6, 955, 1.978.
368. WHITTLE, B.J.R.; MONCADA, S.; VANE, J.R.: Comparison of the effects of prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) prostaglandin E1 and D2 of platelet aggregation in different species. *Prostaglandin* 1:373-338, 1.978.
369. WINNIGER A. Conséquences générales de la revascularisation après ischémie aiguë des membres. *J Chir (Paris)* 1969, 68:419-22
370. WHITTLE, B.J.R.; HIGGS, G.A.; EAKINGS, K.E.; MONCADA, S. Y VANE, J.R.: Selective inhibition of prostaglandin production in inflammatory exudates and gastric mucosa. *Nature* 284/5753:271, 1.981.
371. WHITTLE, B.J.R.: Arachidonic acid metabolites and gastrointestinal damage induced by antiinflammatory agents (Resumen) . *Internacional Workshop of protective action of prostaglandins on gastrointestinal mucosa.* Santa Mònica. California, 1.981.

372. WILKERSON, R.D.: Possible role for prostaglandins in - the production of alterations in pulmonary function during splanchnic arterial occlusion shock. J.Pharmacol.-Exp. Ther. 201(3):753-61, 1.977.
373. WILSON, D.E.; R.A. LEVINE: Decreased canine gastric mucosal blood flow Induced by prostaglandin E1: A mechanism for its inhibitory effect on gastric secretion. Gastroenterology 56:1268, 1.969.
374. WILSON, D.E.; PHILLIPS, C. y LEVINE, R.A.: Inhibition - of gastric secretion in man by prostaglandin A1. Gastroenterology 61:201, 1.971.
375. WILSON, D.E.: Prostaglandins. Their actions on the gastrointestinal tract. Arch. Intern. Med. 133:112-18, - 1.974.
376. WILSON, D.E.; WINNAN, G.; QUERTERMUS, J.: Effects of an orally administered prostaglandin analoge (16,16 dimethyl prostaglandin E2) on human gastric secretion. Gastroenterology 69:607-611, 1.975.
377. WDINTER, C.A. y col.: Anti-inflammatory and Antipyretic - activities of indomethacin. J. Pharmacol. (Exp. Ther.), 141:369, 1.963.
378. WOOD, J.R. y STANFORD, I.F.: Prostaglandins in chronic cholecystitis. Prostaglandins 13:97, 1.977.
379. WRIGHT, J.; YOUND, G.; KLAFF, L.J.; WEERS, L.A.; PRICE, S.K. y MACKS, I.V.: Gastric mucosal prostaglandin E levels in patients with gastric ulcer disease and carcinoma. Gastroenterology 82:263, 1.982.
380. FYIK, K.Y.; DREIDGER, A.A.; WATSON, W.C.: Prostaglandin E2 tablets prevent aspirin induce blood loss in man.- Gastroenterology 78:1296 (A), 1.980.
381. YOSHIFUMI; KAWRADA: Inhibition of gastric secretion of PGs. Ame J. Dig. Dis. 12:1073, 1967.