# UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
## FACULTAD DE MEDICINA

# TESIS DOCTORAL

# Alteraciones morfológico-funcionales en la isquemia aguda de la arteria mesentérica superior. Efecto de la fructosa 1-6 difosfato: estudio experimental en conejos

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR


**José Francisco Guijarro Escribano**

DIRECTORES

**Patrocinio Moratinos Palomero**
**Julián Sanz Esponera**


Madrid
1994


**© José Francisco Guijarro Escribano, 1994**

# UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
## FACULTAD DE MEDICINA

# TESIS DOCTORAL

# Alteraciones morfológico-funcionales en la isquemia aguda de la arteria mesentérica superior. Efecto de la fructosa 1-6 difosfato: estudio experimental en conejos

TOMO I

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**José Francisco Guijarro Escribano**

DIRECTORES

**Patrocinio Moratinos Palomero**
**Julián Sanz Esponera**

Madrid
1994

# CERTIFICACIONES

PATROCINIO MORATINOS PALOMERO Y JULIAN SANZ ESPONERA, PROFESOR ASOCIADO Y CATEDRATICO RESPECTIVAMENTE DEL DEPARTAMENTO DE ANATOMIA PATOLOGICA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.

CERTIFICAN:

Que el presente trabajo del licenciado D. JOSE FRANCISCO GUIJARRO ESCRIBANO, presentado para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía, bajo el título: "ALTERACIONES MORFOLOGICO FUNCIONALES EN LA ISQUEMIA AGUDA DE LA ARTERIA MESENTERICA SUPERIOR. EFECTO DE LA FRUCTOSA 1-6 DIFOSFATO: ESTUDIO EXPERIMENTAL EN CONEJOS", ha sido realizado bajo su dirección y consideran que reúne las condiciones necesarias para ser defendido ante el Tribunal correspondiente.

Y para que conste lo firman en Madrid, a catorce de Febrero de de mil novecientos noventa y cuatro.

LOS DIRECTORES DE TESIS

Fdo.: Patrocinio Moratinos Palomero

Fdo.: Julian Sanz Esponera

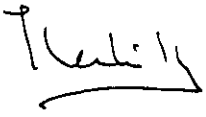
JOSE LUIS BALIBREA CANTERO, CATEDRATICO DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID, TUTOR DE LA TESIS DOCTORAL.

CERTIFICA:

Que el presente trabajo del licenciado D. JOSE FRANCISCO GUIJARRO ESCRIBANO, presentado para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía, bajo el título: "ALTERACIONES MORFOLOGICO FUNCIONALES EN LA ISQUEMIA AGUDA DE LA ARTERIA MESENTERICA SUPERIOR. EFECTO DE LA FRUCTOSA 1-6 DIFOSFATO: ESTUDIO EXPERIMENTAL EN CONEJOS", considera que reúne las condiciones necesarias para ser defendido ante el Tribunal correspondiente.

Y para que conste lo firma en Madrid, a quince de Febrero de mil novecientos noventa y cuatro.

EL DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO



Fdo.: Jose Luis Balibrea Cantero

# DEDICATORIA

DEDICATORIA

A mi esposa Francis, por su estímulo, y cariño; a mis hijos Pablo y Fran por su comprensión y a mis padres por su confianza.

" Vivir no es sólo existir,
sino existir y crear,
saber gozar y sufrir
y no dormir sin soñar ".

GREGORIO MARAÑON.

# AGRADECIMIENTOS

## AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más profundo agradecimiento al Dr. D. Patrocinio Moratinos Palomero, Jefe de la Sección de Anatomía Patológica Experimental del Hospital Militar Central "Gómez Ulla", persona de gran talla humana, y profesional de gran valía, quien se brindó de forma desinteresada a dirigirme este trabajo, el cual sin sus consejos, estímulo y comprensión no hubiera sido posible acabar.

Asimismo, agradezco muy sinceramente al Catedrático Prof. Dr. D. Julian Sanz Esponera el gran apoyo y colaboración que en todo momento ha prestado para la realización de esta tesis.

Mi sincero agradecimiento al Catedrático Prof. Dr. D. Jose Luis Balibrea Cantero por haber accedido a ser el tutor de este trabajo y por las facilidades que me ha dado.

Este proyecto no hubiera sido posible sin el apoyo institucional del Hospital Militar Central "Gómez Ulla", y más concretamente del pabellón de Medicina y Cirugía Experimental, del que es Jefe el Col. de Sanidad D. Benito De Juan Alconero, en cuyas instalaciones realicé todos los experimentos, por ofrecerme todos sus medios materiales y humanos. Una mención aparte al Cte de Sanidad D. Angel Aguilera Martinez a quien le debo todos los conocimientos informáticos que me han permitido realizar este trabajo; al Tte D. Manuel Meilan Teijeiro por su

disposición desinteresada a colaborar en que esta tesis viera la luz; al Biólogo D. Carlos Gutierrez Ortega, asesor de los estudios bioquímicos practicados en los animales; al Auxiliar de Veterinaria Sgto 1º D. Jose Luis Gómez Rivero por su extraordinaria labor en las anestesias; y a todo el personal de este servicio, Jefes, Oficiales, Soldados y Personal Civil por estar siempre diligentes en apoyar este trabajo.

Al Dr. D. Jose Alfonso Delgado Gutierrez del "Proyecto Malta" del Hospital Militar Central "Gómez Ulla" por el diseño e interpretación de los estudios estadísticos, así como al Cte Manuel Marcos De Cabo por su ayuda y apoyo incondicional en este trabajo.

Mi gratitud al Col. de Sanidad en la Reserva Dr. D. Pedro Sanz Fernandez, que ha sido mi maestro y antiguo jefe, por todas las facilidades y apoyo que me ha brindado para realizar este trabajo.

Al Tte. Coronel Dr. D. Juan Montero Vázquez Jefe del Servicio de Digestivo del Hospital Militar Central "Gómez Ulla" por haber sido el ideador de esta tesis durante las sobremesas en nuestro Hospital y un estímulo constante para sacarla adelante.

Al todo el personal del Servicio de Inmunología, con su Jefe de Servicio Tte Coronel Dr. D. Ricardo Muro García, porque ha puesto a mi disposición el material necesario para completar

mi trabajo.

A mi familia, en especial a mi mujer Francisca y mis hijos Pablo y Francisco, cuya paciencia y apoyo han sido determinantes para superar las metas de este trabajo y por haber sabido entregar parte del tiempo que les correspondía.

Al Prof. Dr. D. Manuel Gomis Gavilan Tte Coronel de Sanidad destinado en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Militar del Aire, amigo y compañero durante muchos años en el Hospital Militar Central "Gómez Ulla", por su abnegada colaboración en este trabajo.

Igualmente quiero agradecer al Dr. D. Pedro Portellano Pérez Jefe del Servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital Militar "Gómez Ulla" por su colaboración y ayuda prestadas en esta Tesis; y a mis compañeros los Doctores D. Rafael Alguacil Rodriguez, D. Miguel Araujo Pazos, D. Cesar Novoa Cheng, Doña Ana Fernandez Abreu, y D. Francisco Fueyoi Bros, todo mi agradecimiento.

Al Servicio de Analisis Clínicos y en particular al Cte de Sanidad Dr D. Francisco Hervas Maldonado por la colaboración prestada, para la realización de todas las pruebas bioquímicas.

Al Cte de Sanidad Dr. D. Mario González Alfonso y al Capitan

de Sanidad D. Gustavo Chamorro Merino, ambos destinados en el Servicio de Farmacia del Hospital Militar Central "Gómez Ulla" por su colaboración en la preparación del fármaco utilizado en el trabajo.

Al Tte D. Manuel Angel Florez Alvarez del Servicio de Informática por su colaboración desinteresada y personal en la elaboración de este trabajo.

Finalmente no quisiera dejar de agradecer la labor desinteresada de muchas personas, que permaneciendo en el anonimato me han dado apoyo moral. Mi homenaje a todas ellas.

# INDICE

# INDICE

TOMO I

CERTIFICACIONES . . . . . II

DEDICATORIA . . . . . VI

AGRADECIMIENTOS . . . . . IX

INDICE . . . . . XIV

1. INTRODUCCION. . . . . 1

1.1. JUSTIFICACION DE ESTE TRABAJO. . . . . 7

1.1.1. Isquemia intestinal: Significación actual e importancia. . . . . 7

1.1.2. Delimitación del trabajo. . . . . 10

1.2. OBJETIVOS DEL TRABAJO. . . . . 11

1.3. CONCEPTO Y GENERALIDADES DE LA ISQUEMIA MESENTERICA AGUDA. . . . . 12

1.3.1. Isquemia aguda de la arteria mesentérica

superior en la clínica humana. Recuerdo histórico. . . . . 12

1.3.2. Concepto de la isquemia mesentérica. . . . 13

1.3.3. Etiopatogenia de la isquemia mesentérica aguda.15

1.3.4. Consideraciones anatómicas. . . . . 17

1.3.4.1. Troncos arteriales principales . . 18
1.3.4.2. Circulación arterial intermedia . 19
1.3.4.3. Circulación colateral . . . . . 21

1.3.5. Consideraciones histofisiológicas de la pared del intestino delgado . . . . . 22

1.3.5.1. Anatomía de la pared del intestino delgado. Estructura de las células epiteliales . . . . . 22
1.3.5.2. Metabolismo de la célula del epitelio intestinal. Fuentes energéticas. Glucólisis y su control . . . . . 24
1.3.5.3. Modulación neuroendocrina de las funciones intestinales. Tipos de mensajeros químicos intestinales. El péptido intestinal vasoactivo . 27

1.3.6. Fisiopatología de la isquemia intestinal aguda. . . . . 29

1.3.7. Clasificación etiológica de las isquemias mesentéricas agudas . . . . . 31

1.3.8. Tratamiento de las isquemias mesentéricas agudas: . . . . . 34

1.3.9. Estado actual y consideraciones sobre el infarto intestinal . . . . . 36

**1.4. CONSIDERACIONES SOBRE EL APARATO DIGESTIVO DEL CONEJO.** . . . . . **39**

1.4.1. Generalidades . . . . . 39

1.4.2. Aspectos aplicados a la anatomía y fisiología digestiva en el conejo . . . . . 42

1.4.3. Vascularización intestinal en el conejo . . 44

**1.5 ISQUEMIA AGUDA DE LA ARTERIA MESENTERICA SUPERIOR EN EXPERIMENTACION ANIMAL.** . . . . . **49**

1.5.1. Modelos animales y sus resultados . . . . . 49

**1.6. RADICALES LIBRES.** . . . . . **211**

1.6.1. Generalidades. . . . . 211

1.6.2. Actuación de los radicales libres. . . . . 213

1.6.3. Química y producción de los radicales libres de oxígeno. . . . . 218

1.6.4. Bioquímica de los radicales libres de oxígeno en situación de isquemia reperfusión. . . . 225

1.6.5. Toxicidad de los radicales libres. . . . . 232

1.6.6. Neutralización (Antioxidación) de los radicales libres. . . . . 234

1.6.7. Papel de los radicales libres en la lesión de la mucosa intestinal inducida por la isquemia reperfusión. . . . . 243

1.6.8. Fisiopatología de la lesión endotelial durante la isquemia reperfusión: Importancia del neutrófilo. . . . . 251

1.6.9. Papel de los radicales libres en otros procesos de isquemia repermeabilización . . 255

1.6.10. Lesiones pulmonares tras la isquemia repermeabilización . . . . . 257

**1.7. CONSIDERACIONES SOBRE LA FRUCTOSA 1-6 DIFOSFATO . 259**

1.7.1. Introducción. Consideraciones generales . . 259

1.7.2. Estructura y propiedades físico químicas de la fructosa 1-6 difosfato . . . . . 263

1.7.3. Farmacocinética de la FDP . . . . . 265

1.7.4. Tolerancia y efectos secundarios de la fructosa 1-6 difosfato . . . . . 267

1.7.5. Toxicidad de la fructosa 1-6 difosfato Efectos teratógenos . . . . . 268

1.7.6. Perfil preclínico de la fructosa 1-6 difosfato (FDP) . . . . . 269

1.7.6.1. Bioquímica de la FDP . . . . . 269

1.7.6.2. Farmacología de la FDP . . . . . 270

1.7.6.2.1. Estudios in vitro de la FDP . . 270

1.7.6.2.2. Estudios en órganos aislados de la FDP . . . . . 271

1.7.6.2.3. Estudios de la FDP "In vivo" . . 272

1.7.7. Perfil clínico de la fructosa 1-6 difosfato (FDP) . . . . . 275
1.7.7.1. Estudios terapéuticos de la FDP . 275
1.7.7.2. Estudios cardiológicos de la FDP . 276
1.7.7.2.1. Efectos hemodinámicos de la FDP en el infarto agudo de miocardio (IAM) . . . . . 276
1.7.7.2.2. Estudios de contractilidad miocárdica en la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) con la FDP . . . . . 278
1.7.7.2.3. Estudios del rendimiento cardíaco en pacientes con angina estable con FDP . . . . . 281

**2. MATERIAL Y METODOS . . . . . 285**

**2.1. CARACTERISTICAS DE LOS ANIMALES . . . . . 290**

2.1.1. Raza, procedencia y peso . . . . . 290

2.1.2. Condiciones de vida, cuidados y alimentación . . . . . 290

**2.2. NUMERO DE ANIMALES Y SERIES EXPERIMENTALES RANDOMIZADAS . . . . . 292**

**2.3. MATERIALES UTILIZADOS** . . . . . 295

2.3.1. Animal de experimentación . . . . . 295

2.3.2. Material de anestesia . . . . . 296

2.3.3. Medicación anestésica . . . . . 297

2.3.4. Material de preparación
de campo quirúrgico . . . . . 298

2.3.5. Material quirúrgico . . . . . 299

2.3.6. Material para extracción de sangre . . . . 301

2.3.7. Material usado en el tratamiento
con fructosa 1-6 difosfato (FDP) . . . . . 303

2.3.8. Material de necropsia . . . . . 305

2.3.9. Material para el estudio de
hemorragias ocultas . . . . . 307

2.3.10. Material para control de pesos
de los animales . . . . . 307

2.3.11. Material para estudio histológico . . . . 307

**2.4. METODOLOGIA ANESTESICA . . . . . 309**

2.4.1. Medidas preoperatorias . . . . . 309

2.4.2. Premedicación . . . . . 309

2.4.3. Inducción . . . . . 309

2.4.4. Ventilación . . . . . 310

2.4.5. Mantenimiento anestésico . . . . . 310

**2.5. METODOLOGIA QUIRURGICA . . . . . 311**

2.5.1. Condiciones de asepsia . . . . . 311

2.5.2. Técnica quirúrgica . . . . . 311

**2.6. METODOLOGIA CLINICA . . . . . 315**

**2.7. METODOLOGIA PARA APLICAR EL TRATAMIENTO CON FRUCTOSA 1-6 DIFOSFATO (FDP) . . . . . 319**

2.7.1. Grupo de ensayos preliminares . . . . . 319

2.7.2. Preparación de la solución de FDP . . . . 320

2.7.3. Técnica de preparación del sistema con FDP . . . . . 321

2.7.4. Técnica de perfusión de la solución de FDP . . . . . 322

**2.8 METODOLOGIA DEL SACRIFICIO . . . . . 324**

**2.9 METODOLOGIA DE LA RECOGIDA DE SANGRE . . . . . 325**

2.9.1. Premedicación . . . . . 325

2.9.2. Inmovilización . . . . . 325

2.9.3. Aplicación de citrosol . . . . . 325

2.9.4. Punción venosa . . . . . 325

2.9.5. Recogida de sangre . . . . . 326

**2.10.METODOLOGIA DE ESTUDIO DE LAS HEMORRAGIAS INTESTINALES OCULTAS . . . . . 331**

2.10.1. Recogida de muestras . . . . . 331

2.10.2. Técnica de tinción . . . . . 331

**2.11.METODOLOGIA DE LA NECROPSIA . . . . . 333**

2.11.1. Modo de realización de las disecciones . 333

2.11.2. Sistemática de la disección . . . . . 334

**2.12.METODOLOGIA HISTOLOGICA . . . . . 338**

**2.13.METODOLOGIA ESTADISTICA . . . . . 347**

**3. RESULTADOS . . . . . 349**

**3.1. RESULTADOS DE LA SERIE CONTROL DE PESOS (SERIE I) 354**

**3.2. RESULTADOS DE LA SERIE SHAM OPERATION (SERIE II) . 356**

3.2.1. Observaciones intraoperatorias . . . . . 356

3.2.2. Observaciones clínicas del postoperatorio . 356

3.2.3. Peso total de los animales . . . . . 358

3.2.4. Alteraciones macroscópicas . . . . . 359

3.2.5. Alteraciones microscópicas . . . . . 362

3.2.6. Análisis de la supervivencia . . . . . 367

**3.3. RESULTADOS DE LA SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 30 MINUTOS (SERIE III) . . . . . 375**

3.3.1. Observaciones intraoperatorias . . . . . 375

3.3.2. Observaciones clínicas del postoperatorio . 375

3.3.3. Peso total de los animales . . . . . 378

3.3.4. Alteraciones macroscópicas . . . . . 379

3.3.5. Alteraciones microscópicas . . . . . 385

3.3.6. Análisis de la supervivencia . . . . . 396

**3.4. RESULTADOS DE LA SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS (SERIE IV) . . . . . 404**

3.4.1. Observaciones intraoperatorias . . . . . 404

3.4.2. Observaciones clínicas del postoperatorio . 404

3.4.3. Peso total de los animales . . . . . 407

3.4.4. Alteraciones macroscópicas . . . . . 408

3.4.5. Alteraciones microscópicas . . . . . 415

3.4.6. Análisis de la supervivencia . . . . . 429

**3.5. RESULTADOS DE LA SERIE SHAM OPERATION MAS ANALITICA (SERIE V)** . . . . . **436**

3.5.1. Observaciones intraoperatorias . . . . . 436

3.5.2. Observaciones clínicas del postoperatorio . 436

3.5.3.-Peso total de los animales . . . . . 437

3.5.4. Alteraciones macroscópicas . . . . . 439

3.5.5. Alteraciones microscópicas . . . . . 443

3.5.6. Análisis de la supervivencia . . . . . 448

3.5.7. Valoración analítica . . . . . 452

**3.6. RESULTADOS DE LA SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS MAS ANALITICA (SERIE VI) . . . . . 453**

3.6.1. Observaciones intraoperatorias . . . . . 453

3.6.2. Observaciones clínicas del postoperatorio . 453

3.6.3. Peso total de los animales . . . . . 455

3.6.4. Alteraciones macroscópicas . . . . . 457

3.6.5. Alteraciones microscópicas . . . . . 464

3.6.6. Análisis de la supervivencia . . . . . 478

3.6.7. Valoración analítica . . . . . 482

**3.7. RESULTADOS DE LA SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS MAS ANALITICA Y TRATAMIENTO CON FDP (SERIE VII) . . . . . 483**

3.7.1. Observaciones intraoperatorias . . . . . 483

3.7.2. Observaciones clínicas del postoperatorio 483

3.7.3. Peso total de los animales . . . . . 485

3.7.4. Alteraciones macroscópicas . . . . . 487

3.7.5. Alteraciones microscópicas . . . . . 492

3.7.6. Análisis de la supervivencia . . . . . 502

3.7.7. Valoración analítica . . . . . 506

**4.- DISCUSION** . . . . . **507**

**4.1. INTRODUCCION** . . . . . **510**

**4.2. CREACION DE UN MODELO EXPERIMENTAL DE ISQUEMIA AGUDA DE LA ARTERIA MESENTERICA SUPERIOR EN EL CONEJO, COMO PASO PREVIO PARA STANDARIZAR LOS ESTUDIOS EXPERIMENTALES** . . . . . **512**

**4.3. VALORES PRELIMINARES DEL ESTUDIO MICROSCOPICO** . . **523**

**4.4. CONSIDERACIONES PRELIMINARES DEL ESTUDIO ANALITICO 544**

**4.5. ESTUDIO DE LA EVOLUCION DE LOS PESOS TOTALES DE LOS ANIMALES** . . . . . **545**

**4.6. ESTUDIO DE LA SUPERVIVENCIA EN RELACION CON:** . . . **549**

4.6.1. Isquemia de la arteria mesentérica superior durante 30 minutos (Serie III) . . . . . 549

4.6.2. Isquemia de la arteria mesentérica superior durante 60 minutos (Serie IV) . . . . . 549

4.6.3. Isquemia de la arteria mesentérica superior durante 60 minutos más analítica (Serie VI) 551

4.6.4. Isquemia de la arteria mesentérica superior durante 60 minutos, más analítica y tratamiento con fructosa 1-6 difosfato (FDP) (Serie VII) . . . . . 554

4.6.5. Consideraciones generales sobre el estudio de la supervivencia . . . . . 556

**5. CONCLUSIONES** . . . . . **586**

**6. RESUMEN** . . . . . **592**

**7. BIBLIOGRAFIA** . . . . . **597**

TOMO II

**INDICE** . . . . . II

**8. GLOSARIO** . . . . . 656

**9. TABLAS** . . . . . 664

**9.1. PESOS TOTALES DE LOS ANIMALES** . . . . . 667

9.1.1. Serie control de pesos . . . . . 667

9.1.2. Serie sham operation . . . . . 669

9.1.3. Serie isquemia de la AMS durante 30 minutos 671

9.1.4. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos 673

9.1.5. Serie sham operation más analítica . . . . 675

9.1.6. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica . . . . . 677

9.1.7. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica y tratamiento con FDP . . . . 679

**9.2. ANALITICA SANGUINEA** . . . . . 681

9.2.1. Serie sham operation más analítica . . . . 681

9.2.2. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica . . . . . 731

9.2.3. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica y tratamiento con FDP . . . . 781

**10. CUADROS . . . . . 831**

**10.1. EN CUANTO AL NUMERO DE ANIMALES SUPERVIVIENTES . 836**

10.1.1 Series II, III, IV, V, VI y VII . . . . . 836

10.1.2 Series II y III . . . . . 837

10.1.3 Series II y IV . . . . . 838

10.1.4 Series II y V . . . . . 839

10.1.5 Series II y VI . . . . . 840

10.1.6 Series II y VII . . . . . 841

10.1.7 Series III y IV . . . . . 842

10.1.8 Series III y V . . . . . 843

10.1.9 Series III y VI . . . . . 844

10.1.10 Series III y VII . . . . . 845

10.1.11 Series IV y V . . . . . 846

10.1.12 Series IV y VI . . . . . 847

10.1.13 Series IV y VII . . . . . 848

10.1.14 Series V y VI . . . . . 849

10.1.15 Series V y VII . . . . . 850

10.1.16 Series VI y VII . . . . . 851

10.1.17 Series IV más VI y VII . . . . . 852

**10.2. EN CUANTO AL NUMERO DE HORAS DE SUPERVIVENCIA . . 853**

10.2.1 Series II, III, IV, V, VI y VII . . . . . 853

10.2.2 Series II y III . . . . . 854

10.2.3 Series II y IV . . . . . 855

10.2.4 Series II y V . . . . . 856

10.2.5 Series II y VI . . . . . 857

10.2.6 Series II y VII . . . . . 858

10.2.7 Series III y IV . . . . . 859

10.2.8 Series III y V . . . . . 860

10.2.9 Series III y VI . . . . . 861

10.2.10 Series III y VII . . . . . 862

10.2.11 Series IV y V . . . . . 863

10.2.12 Series IV y VI . . . . . 864

10.2.13 Series IV y VII . . . . . 865

10.2.14 Series V y VI . . . . . 866

10.2.15 Series V y VII . . . . . 867

10.2.16 Series VI y VII . . . . . 868

**10.3. MICROSCOPICOS . . . . . 869**

10.3.1 DE LOS PULMONES, CORAZON, ESTOMAGO
E HIGADO PARA LA SERIE IV . . . . . 869

10.3.2 DEL DUODENO, YEYUNO E ILEON
PARA LA SERIE IV . . . . . 870

10.3.3 DE LOS PULMONES, CORAZON, ESTOMAGO
E HIGADO PARA LA SERIE VI . . . . . 871

10.3.4 DEL DUODENO, YEYUNO E ILEON
PARA LA SERIE VI . . . . . 872

10.3.5 DE LOS PULMONES, CORAZON, ESTOMAGO
E HIGADO PARA LA SERIE VII . . . . . 873

10.3.6 DEL DUODENO, YEYUNO E ILEON
PARA LA SERIE VII . . . . . 874

**11. GRAFICOS . . . . . 875**

**11.1. GRAFICOS DE LOS PESOS PORCENTUALES DE LOS ANIMALES RESPECTO AL PESO BASAL . . . . . 881**

11.1.1. Serie control de pesos . . . . . 881

11.1.2. Serie sham operation . . . . . 882

11.1.3. Serie isquemia de la AMS durante 30 minutos 883

11.1.4. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos 884

11.1.5. Serie sham operation más analítica . . . . 885

11.1.6. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica . . . . . 886

11.1.7. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica y tratamiento con FDP . . . 887

11.1.8. Series I, II, III, IV, V, VI y VII . . . . 888

**11.2. GRAFICOS DE LOS PESOS PORCENTUALES DE LOS ANIMALES RESPECTO AL PESO DE LA SEMANA ANTERIOR . . . . . 889**

11.2.1. Serie control de pesos . . . . . 889

11.2.2. Serie sham operation . . . . . 890

11.2.3. Serie isquemia de la AMS durante 30 minutos 891

11.2.4. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos 892

11.2.5. Serie sham operation más analítica . . . . 893

11.2.6. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica . . . . . 894

11.2.7. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica y tratamiento con FDP . . . 895

11.2.8. Series I, II, III, IV, V, VI y VII . . . . 896

**11.3. GRAFICOS DEL NUMERO DE ANIMALES SUPERVIVIENTES DURANTE LAS PRIMERAS 21 HORAS DE OBSERVACION . . 897**

11.3.1. Serie sham operation . . . . . 897

11.3.2. Serie isquemia de la AMS durante 30 minutos 898

11.3.3. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos 899

11.3.4. Serie sham operation más analítica . . . . 900

11.3.5. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica . . . . . 901

11.3.6. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica y tratamiento con FDP . . . 902

11.3.7. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos y serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica . . . . . 903

11.3.8 Series II, III, IV, V, VI y VII . . . . . 904

**11.4. GRAFICOS DEL NUMERO DE ANIMALES SUPERVIVIENTES DURANTE LOS 84 DIAS DE OBSERVACION . . . . . 905**

11.4.1. Serie sham operation . . . . . 905

11.4.2. Serie isquemia de la AMS durante 30 minutos 906

11.4.3. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos 907

11.4.4. Serie sham operation más analítica . . . . 908

11.4.5. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica . . . . . 909

11.4.6. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica y tratamiento con FDP . . . 910

11.4.7. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos y serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica . . . . . 911

11.4.8. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica y serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica y tratamiento con FDP . . . . . 912

11.4.9. Series II, III, IV, V, VI y VII . . . . . 913

**11.5. GRAFICOS DE LAS HORAS DE SUPERVIVENCIA . . . . . 914**

11.5.1. Serie sham operation . . . . . 914

11.5.2. Serie isquemia de la AMS durante 30 minutos 915

11.5.3. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos 916

11.5.4. Serie sham operation más analítica . . . . 917

11.5.5. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica . . . . . 918

11.5.6. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica y tratamiento con FDP . . . 919

11.5.7. Series II, III, IV, V, VI y VII . . . . . 920

**12. FE DE ERRATAS . . . . . 921**

# INTRODUCCCION

# 1. INTRODUCCION.

Pag.

**1.1. JUSTIFICACION DE ESTE TRABAJO.** . . . . . 7

1.1.1. Isquemia intestinal: Significación actual e importancia. . . . . 7

1.1.2. Delimitación del trabajo. . . . . 10

**1.2. OBJETIVOS DEL TRABAJO.** . . . . . 11

**1.3. CONCEPTO Y GENERALIDADES DE LA ISQUEMIA MESENTERICA AGUDA.** . . . . . 12

1.3.1. Isquemia aguda de la arteria mesentérica superior en la clínica humana. Recuerdo histórico. . . . . 12

1.3.2. Concepto de la isquemia mesentérica. . . . 13

1.3.3. Etiopatogenia de la isquemia mesentérica aguda.15

1.3.4. Consideraciones anatómicas. . . . . 17

1.3.4.1. Troncos arteriales principales . . 18

1.3.4.2. Circulación arterial intermedia . 19

1.3.4.3. Circulación colateral . . . . . 21

1.3.5. Consideraciones histofisiológicas de la pared del intestino delgado . . . . . 22

1.3.5.1. Anatomía de la pared del intestino delgado. Estructura de las células epiteliales . . . . . 22

1.3.5.2. Metabolismo de la célula del epitelio intestinal. Fuentes energéticas. Glucólisis y su control . . . . . 24

1.3.5.3. Modulación neuroendocrina de las funciones intestinales. Tipos de mensajeros químicos intestinales. El péptido intestinal vasoactivo . 27

1.3.6. Fisiopatología de la isquemia intestinal aguda. . . . . 29

1.3.7. Clasificación etiológica de las isquemias mesentéricas agudas . . . . . 31

1.3.8. Tratamiento de las isquemias mesentéricas agudas: . . . . . 34

1.3.9. Estado actual y consideraciones sobre el infarto intestinal . . . . . 36

**1.4. CONSIDERACIONES SOBRE EL APARATO DIGESTIVO DEL CONEJO.** . . . . . 39

1.4.1. Generalidades . . . . . 39

1.4.2. Aspectos aplicados a la anatomía y fisiología digestiva en el conejo . . . . . 42

1.4.3. Vascularización intestinal en el conejo . 44

**1.5 ISQUEMIA AGUDA DE LA ARTERIA MESENTERICA SUPERIOR EN EXPERIMENTACION ANIMAL.** . . . . . **49**

1.5.1. Modelos animales y sus resultados . . . . 49

**1.6. RADICALES LIBRES.** . . . . . **211**

1.6.1. Generalidades. . . . . 211

1.6.2. Actuación de los radicales libres. . . . . 213

1.6.3. Química y producción de los radicales libres de oxígeno. . . . . 218

1.6.4. Bioquímica de los radicales libres de oxígeno en situación de isquemia reperfusión. . . . . 225

1.6.5. Toxicidad de los radicales libres. . . . . 232

1.6.6. Neutralización (Antioxidación) de los radicales libres. . . . . 234

1.6.7. Papel de los radicales libres en la lesión de la mucosa intestinal inducida por la isquemia reperfusión. . . . . 243

1.6.8. Fisiopatología de la lesión endotelial durante la isquemia reperfusión: Importancia del neutrófilo. . . . . 251

1.6.9. Papel de los radicales libres en otros procesos de isquemia repermeabilización . . 255

1.6.10. Lesiones pulmonares tras la isquemia repermeabilización . . . . . 257

**1.7. CONSIDERACIONES SOBRE LA FRUCTOSA 1-6 DIFOSFATO . 259**

1.7.1. Introducción. Consideraciones generales . . 259

1.7.2. Estructura y propiedades físico químicas de la fructosa 1-6 difosfato . . . . . 263

1.7.3. Farmacocinética de la FDP . . . . . 265

1.7.4. Tolerancia y efectos secundarios de la fructosa 1-6 difosfato . . . . . 267

1.7.5. Toxicidad de la fructosa 1-6 difosfato Efectos teratógenos . . . . . 268

1.7.6. Perfil preclínico de la
fructosa 1-6 difosfato (FDP) . . . . . 269

1.7.6.1. Bioquímica de la FDP . . . . . 269

1.7.6.2. Farmacología de la FDP . . . . . 270

1.7.6.2.1. Estudios *in vitro* de la FDP . 270

1.7.6.2.2. Estudios en órganos aislados de la FDP . . . . . 271

1.7.6.2.3. Estudios de la FDP "In vivo" 272

1.7.7. Perfil clínico de la fructosa
1-6 difosfato (FDP) . . . . . 275

1.7.7.1. Estudios terapéuticos de la FDP . 275

1.7.7.2. Estudios cardiológicos de la FDP 276

1.7.7.2.1. Efectos hemodinámicos de la FDP en el infarto agudo de miocardio (IAM) . . . . . 276

1.7.7.2.2. Estudios de contractilidad miocárdica en la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) con la FDP . . . . . 278

1.7.7.2.3. Estudios del rendimiento cardíaco en pacientes con angina estable con FDP . . . 281

## 1.1.-JUSTIFICACION DE ESTE TRABAJO.

### 1.1.1.Isquemia intestinal: Significación actual e importancia.

La isquemia mesentérica sigue presentando en la clínica humana, dificultades en el diagnóstico y en el manejo terapéutico, siendo por todo ello causa de alta morbo-mortalidad (Mathan H, Bernstein R, Blatt C., 1970; Cooke M, Sande MA., 1983; Alvárez Represa J., 1983; Stanton PE, Hollier PA, Seidel TW., 1986). Continua la problemática en cuanto al pronóstico que tienen los pacientes con una isquemia mesentérica, y a la elección del comportamiento terapéutico, ya se trate de procedimientos médicos, quirúrgicos, ó ambos (Ottinger LW, Austen GW., 1967; Boley J, Ronald Feinstein F, Sammartano R, Brandt J, Sprayregen S., 1981; Sachs M, Morton JH, Schwartz SI., 1982).

En los últimos años han ocurrido cambios en las interpretaciones de la fisiopatología del proceso isquémico, implicando a los radicales libres (RL), como agentes inductores de importantes lesiones tisulares, a nivel local y sistémico (Winninger AL., 1972; Mahonar M, Tyagi RP., 1973; Granger DN, Rutili G, McCord JM., 1981; Parks DA, Bulkeyg B, Granger DN, Hamilton SR, McCord JM., 1982; Parks DA, Granger DN., 1986;Novelli GP, Livi P, Ghinassi L, Lisi L, Brunelleschi S, Fantozzi R., 1986).

Desde el punto de vista bioquímico, durante la isquemia, tiene lugar una caída de los niveles de ATP (Adenosin trifosfato), que es catabolizado hasta sus metabolitos (AMP, Hipoxantina, y xantina), que han sido considerados por ello, como

indicadores de lesión celular (Parks DA, Bulkley GB, Granger DN., 1983).

En situaciones de isquemia seguida de repermeabilización, tendría lugar una gran producción de radicales libres de oxígeno (RLO) y de otros tipos (Granger DN, Rutili G, McCord JM., 1981; Parks DA, Bulkley GB, Granger DN., 1983; Roy RS, McCord JM., 1983; Granger DN, Hollwarth MA, Parks DA., 1986), posiblemente acompañada de una disminución de los sistemas de detoxificación fisiológicos que serían los responsables, al menos en parte, de las lesiones atribuídas hasta ahora a la isquemia (Maestro RF., 1980; Granger DN, Rutili G, McCord JM., 1981; McCord JM., 1983; Klock M, Maller K, Stepkowski S., 1986).

Esta nueva situación ha hecho que la industria farmacéutica, investigase a nivel de experimentación animal para conseguir sustancias que aliviasen o aminorasen los efectos de la isquemia intestinal. Algunos de estos productos han sido: la superóxido dismutasa (SOD), el glucagón, la metilprednisolona y la prostaciclina (Dalsing MC, Grosfel D, Shiffer MA, Vane DW, Hull M., 1983; Kazmers A, Zwolak R, Appelman H, Whitehons WN, Wu SH, Zelenock GB y cols., 1984). Sin embargo ninguno de estos compuestos han proporcionado éxitos clínicos apreciables.

Conociendo que las isquemias provocan acidósis progresivas (Williamson JR., 1965; Kubler W, Spieckerman PG., 1970) que inhiben la glucólisis anaeróbia, se podría deducir la posible utilidad en estas situaciones, del suministro de grandes cantidades de substrato de energía, como puede ser la glucosa

ó bien otro producto que salte o burle el punto bloqueado en el ciclo de la glucólisis (Sawchuk A, Canal D, Slaughter M, Bearman D, O'connor T, Grosfeld JL., 1986).

Este nuevo agente puede ser la fructosa 1-6 difosfato (FDP), que es la forma activa de la esafosfina, la cual se presenta en forma de polvo liofilizado, que tiene que ser disuelto en agua destilada estéril para su administración intravenosa (IV); un gramo de esafosfina contiene 0'85 gramos (grs) de FDP en forma de sal sódica.

La FDP tiene los siguientes mecanismos de acción (Jones JW, Gionis TA, Nichols RL, Markov A, Webb WR., 1980;(Rinaldo EJ, Rogers RM., 1982; Tate RM, Repine TE., 1983):

**a)** *Bloquear la formación de los RL derivados de los polimorfonucleares (PMN) por inactivación de la enzima deshidrogenasa-6-fosfogluconato.*

**b)** *Potenciar la utilización de la glucosa por el incremento de la actividad de la enzima fosfofructoquinasa (PFK), inhibida durante la acidosis.*

**c)** *Actuar como substrato energético en el ciclo de la glucólisis.*

**d)** *Atenuar la depleción del ATP (adenosintrifosfato) en órganos y tejidos isquémicos con la correspondiente disminución en la formación de hipoxantina.*

**e)** *Aumento de la flexibilidad de los hematíes.*

**f)** *Desviación de la curva de la oxihemoglobina hacia la derecha.*

Por todo lo anterior, para conocer la eficacia terapéutica y

tolerancia del FDP, sería de especial interés, crear un modelo experimental de isquemia intestinal aguda (IIA), donde se liberasen RL por medio del clampaje y desclampaje de la arteria mesentérica superior (AMS), y en el que se puedan establecer diferentes pautas de tratamiento con esta sustancia, y formas convencionales de actuación.

### 1.1.2.-Delimitación del trabajo.

El propósito de nuestro trabajo es estudiar a nivel experimental en animales, la isquemia aguda de la arteria mesentérica superior (AMS), y la eficacia terapéutica del FDP. Nuestro interés se debe a que en la clínica humana es difícil y tardío su diagnóstico, y en la mayoría de las ocasiones el tratamiento se retrasa, trayendo todo ello como consecuencia una elevada morbimortalidad (Ottinger LW, Austen GW., 1967; Bergan JJ, Dry L, Conn J, Trippel OH., 1969; Bergan JJ, Dean RN, Conn J, Yao JST., 1975; Bergan JJ, Yao JST., 1977; Ottinger LW., 1978; Sachs SM, Morton JH, Schwartz SI., 1982).

No es la intención de este trabajo, la descripción exhaustiva de todos los tipos de isquemia mesentérica, ni son tenidas en cuenta las isquemias agudas de origen venoso, como tampoco las crónicas, por salirse de nuestro objetivo. Para una documentación al respecto, remitimos al lector a las excelentes revisiones realizadas por otros autores (Rose, 1972; Khan AM, Rubinstein PL., 1984; Slutzker DM, Pigula F., 1987; Montero Chaves JP, Valero Alvarez JA, García Castillo E, Espinosa Díaz MD, Benitez Dominguez JA, Jordán Castro JF., 1988).

## 1.2.-OBJETIVOS DEL TRABAJO.

Los objetivos fundamentales de esta tesis son:

1.2.1.- Desarrollar una técnica adecuada de provocación de isquemia aguda de la arteria mesentérica superior en el conejo.

1.2.2.- Estudiar las alteraciones morfológicas con éste modelo experimental, en animales (conejos) sometidos a isquemia aguda de la arteria mesentérica superior durante 30 y 60 minutos.

1.2.3.- Estudiar las características funcionales (analíticas) en éste modelo experimental, en animales (conejos) sometidos a isquemia aguda de la arteria mesentérica superior durante 60 minutos.

1.2.4.-Valoración de la mortalidad relativa en éste modelo experimental, en animales (conejos) sometidos a isquemia aguda de la arteria mesentérica superior durante 30 y 60 minutos.

1.2.5.- Estudio de la utilidad de la fructosa 1-6 difosfato, en el modelo experimental presentado, en animales (conejos) sometidos a 60 minutos de isquemia aguda de la arteria mesentérica superior y extracción sanguínea, valorando posibles cambios en la sobrevivencia y mortalidad, así como, morfológicos y funcionales (analíticos) en relación con: a)animales (conejos) sometidos únicamente a 60 minutos de isquemia mesentérica aguda, y b)animales (conejos) sometidos a extracción sanguínea además de 60 minutos de isquemia aguda de la AMS.

## 1.3.-CONCEPTO Y GENERALIDADES DE LA ISQUEMIA MESENTERICA AGUDA.

### 1.3.1.-Isquemia aguda de la arteria mesentérica superior en la clínica humana. Recuerdo histórico.

En 1843 Tiedeman, fue quién relató por primera vez la oclusión aguda de la AMS, y que produjo la muerte por isquemia intestinal en un paciente de sesenta años.

En 1869 Chiene identificó por primera vez la obliteración crónica de las arterias mesentéricas, y al describir sus hallazgos en autopsias observó la oclusión completa del TC y de la AMS en sus orígenes respectivos sin que existiera infarto intestinal.

En 1894 Coulcilman propuso por primera vez que el dolor abdominal pudiera ser consecuencia de la obstrucción de las arterias viscerales.

Elliot en 1895, publicó el primer caso de un paciente que sobrevivió a una resección intestinal por necrosis secundaria a una isquemia mesentérica aguda.

Troter en 1943, distinguió entre las oclusiones agudas por trombosis sobre una arteria mesentérica arterioesclerótica y las producidas por oclusiones embólicas en pacientes que generalmente presentan una cardiopatía asociada.

En 1921 Klein describió la tercera causa de la isquemia mesentérica aguda, además de las señaladas por Troter, indicando la relación entre la insuficiencia cardiaca y la isquemia intestinal oclusiva.

Hasta 1935, la trombosis venosa mesentérica no fue descrita

como entidad clínica diferente de la oclusión arterial.

Cuando Dunphy en 1936 descubrió en necropsias, que siete de los doce pacientes fallecidos por obstrucción vascular mesentérica, tenían historia de dolores abdominales recurrentes, fue aceptado de forma general que el dolor abdominal era de origen visceral.

En 1943, el cirujano ruso Ryvlin intentó sin éxito una embolectomía de la AMS.

Klass en 1951 publicó la realización de una embolectomía de la AMS fracasada, ya que el paciente murió a los pocos días.

La primera embolectomía de la AMS a la que se asoció una resección intestinal con sobrevivencia del paciente, fue publicada por Stewart en 1951.

En 1957 Shaw y Rutledge publicaron la primera embolectomía de la AMS, que no precisó resección intestinal, señalando también la posibilidad de revisión abdominal tras la revascularización intestinal para verificar el estado de las asas intestinales.

En 1957 Mikkelsen fue el primero en utilizar la expresión "*angina intestinal*" para describir el dolor abdominal recurrente, y se aventuró a manifestar que la cirugía de las arterias viscerales afectadas era factible, y que la realización de ésta cirugía debería aliviar el dolor.

### 1.3.2.Concepto de la isquemia mesentérica.

Hasta finales del siglo pasado no se sospechaba que ciertos trastornos del tubo digestivo pudieran ser debidos a las alteraciones en las arterias que lo irrigan (Coulcilman WT.,

1894). Es un cuadro clínico que se produce por una disminución ó ausencia de flujo sanguíneo al tracto intestinal. La obliteración de la arteria mesentérica inferior (AMI) tiene poca importancia clínica, a no ser que se encuentre asociada a estenosis u oclusión de las restantes arterias viscerales (Sobregrau RC, Viver E, Jiménez Cossío, Castromil E, Rodríguez Mori A., 1973; Schwilden ED, Van Dongen RJAM., 1977).

La isquemia intestinal comprende una serie de síndromes clínicos de muy diversa presentación, con un pronóstico y mortalidad muy diferentes (Boley SJ, Siegelman SS., 1973; Smith SL, Tutton RH, Ochsner SF., 1972).

La velocidad de instauración de la isquemia mesentérica va a condicionar la aparición de dos grandes cuadros clínicos (Waltman AC, Wittenberg J., 1987):

a) *La isquemia mesentérica crónica* como resultado de la oclusión progresiva de la AMS (Dick AP, Graff R., 1967).

b) *La isquemia mesentérica aguda*, consecutiva a la obstrucción súbita de la AMS, y que tiene como consecuencia, una brusca caída de la perfusión en el territorio de la misma (Kaufman S, Harrington DP., 1977).

Para Anane-Sefah (Anane-Sefah JC, Blair E, Recler S., 1975) y Naitove (Naitove A, Weisman RE., 1965), se entiende por trombosis venosa mesentérica primaria, a la oclusión de la vena mesentérica superior sin factores predisponentes, como son, enfermedades hepáticas, hemopatías, traumatismos, anovulatorios

etc, que pudieran inducir a la formación de trombos en el territorio esplácnico.

### 1.3.3.-Etiopatogenia de la isquemia mesentérica aguda.

La causa más frecuente de isquemia mesentérica aguda (IMA), es la embolia (Crawford ES, Morris GC, Myhre HO., 1977). En más del 90% de los casos, el corazón izquierdo es el lugar de origen del émbolo (Atwell RB., 1961; Bave AE, Austen WG., 1963; Mastesanz JM, Acín F., 1988). Los pacientes en fibrilación auricular (Fa), ya sea por valvulopatía mitral, ó secundaria a cardiopatía isquémica, experimentan un estasis sanguíneo en la aurícula izquierda que condiciona la formación de trombos (Robbins SL, Kumar V, Cotran R., 1990). También están expuestos los pacientes con daño endocárdico ventricular por infarto agudo de miocardio (IAM), (Elliot JJ., 1980), o zonas aneurismáticas, así como los portadores de prótesis cardíacos (Hammond, 1987). Fragmentos desprendidos de endocarditis verrucosa y tumorales de origen cardíaco, son también causas de embolismo (Heath, 1964; Elliot JJ., 1980; Dayal Y, Delellis RA., 1990). Con mayor rareza, la trombosis venosa profunda (TVP) de miembros inferiores (MMII), puede embolizar el sistema arterial mesentérico a través de comunicaciones entre las cámaras cardíacos, originando una forma de embolia paradójica (Robbins SL, Kumar V, Cotran R., 1990).

La segunda gran causa de isquemia mesentérica aguda (IMA), es la trombosis (Matesanz JM, Acín F., 1988). Los pacientes portadores de estenosis arteriales significativas, o

aneurismas, pueden experimentar fenómenos de trombosis locales, con la consiguiente obliteración de la luz del vaso (Nathan H, Bernstein R, Blatt C., 1970). La causa más frecuente de trombosis mesentérica es la arteriosclerosis, que suele afectar a los dos primeros centímetros de la AMS (Pierce GE, Brockenbrough ED., 1970; Bergan J., 1970).

La tercera causa, mucho menos frecuente de IMA, son los traumatismos (Porto J, Gesto R 1988; Matesanz JM, Acín F., 1988; Bourland WA, Kispert JF, Hyde GL, Kazmers A., 1992). La causa yatrogénica, ya sea quirúrgica o debida a exploraciones es excepcional. Contusiones abdominales graves por accidentes de tráfico, o laborales, pueden provocar arrancamientos ó compresiones locales por hematomas de los vasos mesentéricos (Dayal Y, Delellis RA., 1990).

La IMA no oclusiva es producida en pacientes con bajo gasto cardíaco (Price WE, Rohrer GV, Jacobson ED., 1969). Los pacientes en estado de shock reaccionan con arterioespasmo del territorio esplácnico y apertura de shunts arteriovenosos precapilares, en un intento de mantener la perfusión de los órganos vitales (Robbins SL, Kumar V, Cotran R., 1990). Éste espasmo conduce a una isquemia del territorio intestinal con obstrucción orgánica demostrable (Matesanz JM, Acín F., 1988). Ciertos productos, como ergotamínicos, vasopresina etc, pueden provocar arterioespasmo en el territorio de la AMS, y condicionar el cuadro clínico de isquemia mesentérica aguda, sin mediación de bajo gasto cardíaco( Williams LF, Anastasia LF, Hasiotis CA, Bosniak MA, Byrne JJ., 1967; Nathan H,

Bernstein R, Blatt C., 1970).

## 1.3.4.-Consideraciones anatómicas.

La cirugía visceral abdominal, y sobre todo, la de las arterias digestivas, exigen un conocimiento exacto de las relaciones anatómicas de la aorta abdominal y de la topografía de sus ramas digestivas y genitourinarias, de las cuales parten y se ramifican importantes vasos, de los que dependen determinadas estructuras y segmentos de los órganos abdominales.Las tres arterias principales corresponden a las tres áreas de desarrollo embriológico del tracto gastrointestinal, intestino anterior, medio y posterior. Al final de la tercera semana de vida embrionaria, emergen de la aorta primitiva, dieciséis pares de arterias intestinales, unidos entre sí por una anastomosis longitudinal. Éstas arterias se reducen por un

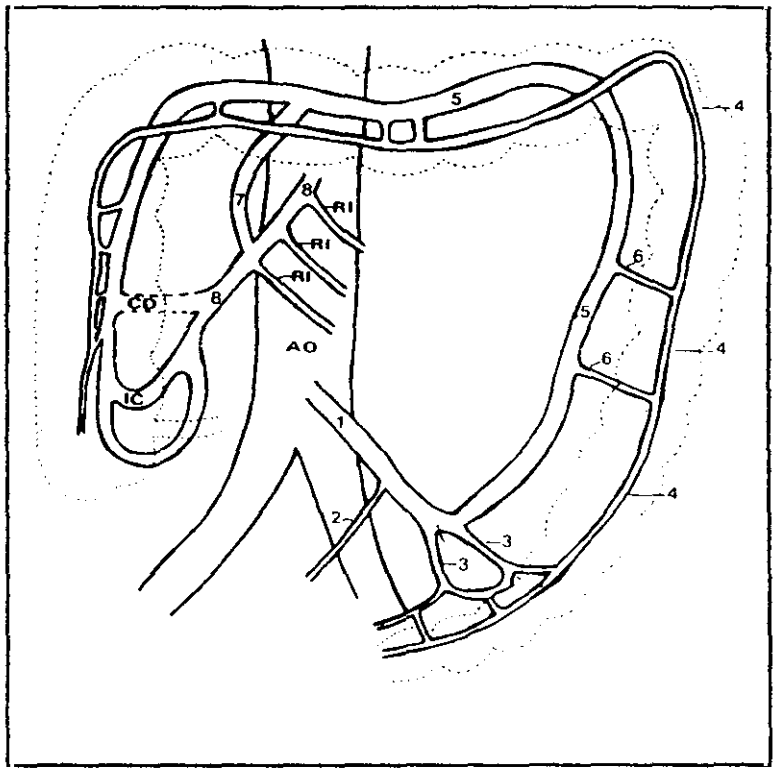



Fig.1. Circuito arterial mesentérico: (1) Arteria mesentérica inferior; (2) Arteria rectal superior; (3) Ramas sigmoideas; (4) Arteria marginal del colon; (5) Arteria anastomótica central; (6) Ramas primarias; (7) Arteria cólica media; (IC) Arteria ileocólica; (CD) Arteria cólica derecha; (RI) Ramas intestinales. (Tomada de Moskowich y cols. 1964).

doble mecanismo: fusión de varios pares e involución de algunos segmentos de la anastomosis longitudinal, quedando configurada la estructura definitiva en (Rouviere H., 1976): troncos arteriales principales, circulación arterial intermedia y circulación colateral.

1.3.4.1.-*Troncos arteriales principales*:

a) Tronco celíaco:

Aporta toda la sangre arterial del hígado y del bazo, y contribuye a la vascularización, en gran parte del páncreas, estómago y epiplón mayor. Nace en la cara ventral de la aorta. En un 2% se origina como único tronco con la arteria mesentérica superior (Fdez Cruz L, Astudillo E, Pera C., 1974). Da origen a tres ramas: arteria hepática, arteria esplénica y coronaria estomáquica.

b) Arteria mesentérica superior:

Irriga una gran parte del páncreas, todo el intestino delgado y la mitad derecha del colon. Nace en la cara ventral de la aorta, a un centímetro (cm) por debajo del tronco celíaco (TC). Tiene un trayecto descendente, pasa detrás del páncreas y por delante de la tercera porción del duodeno para penetrar en el

mesenterio del intestino delgado (Rouviere H., 1976). Sus ramas son: arterias pancreáticoduodenales inferiores, arteria pancreática inferior, arterias cólicas media y derecha, arteria ileocólica y arterias intestinales.

c) Arteria mesentérica inferior:

Irriga el colon descendente y el recto. Sus ramas son: la arteria cólica izquierda y el tronco de las arterias sigmoideas.

1.3.4.2.- *Circulación arterial intermedia*: Comprende los vasos ileoyeyunales, los sistemas de arcadas del intestino delgado, la circulación marginal y los vasos rectos del colon:

a) Territorio de la arteria mesentérica superior:

A nivel del intestino delgado, las doce a quince arterias yeyunales e íleales se anastomosan entre ellas a unos 5-7 cm de su origen. De estas arcadas emergen los vasos rectos que llegan directamente al borde mesentérico del yeyuno. A partir de la segunda mitad del intestino delgado, los vasos se reúnen en arcadas de segundo, tercer y hasta cuarto orden, según se aproximan al íleon

distal, dando lugar a los vasos rectos correspondientes. Mediante estudios radiográficos, Moskowitz y cols. (Moskowitz M, Zimmerman H, Felson B., 1964) consideraron que en dos tercios de los individuos normales hay una comunicación directa entre la rama izquierda de la arteria cólica media y la arteria cólica izquierda. A este vaso que se extiende del tronco principal de la arteria cólica media a la arteria mesentérica inferior, los citados autores lo denominan *arteria anastomótica central del colon*. En el 10% de los individuos, de la arteria mesentérica superior se origina una arteria accesoria que se dirige a una de las arterias siguientes: cólica media, cólica izquierda o anastomótica central del colon. Múltiples ramas transversas de la arteria anastomótica central del colon, así como de la arteria cólica derecha y de las arterias sigmoideas, terminan en una arteria que discurre paralela al colon cerca de su borde mesentérico. Esta arteria anastomótica periférica es la que se conoce con el nombre de *arteria marginal* (figura 1).

b) Arcada yuxtavisceral cólica:

A nivel del colon ascendente y transverso,

existe una única arcada yuxtavisceral, formada por las arterias ileocólicas, cólica derecha y cólica media.

A pesar de estas arcadas, existen algunos puntos en los que las anastomosis entre dos territorios pueden faltar, siendo estos puntos más vulnerables, facilitándose la isquemia intestinal. Los puntos más vulnerables son:

* *Punto de Jaboulay*: Situado a nivel del íleon terminal, y es debido a un defecto en la unión entre la última arteria ileal y la rama recurrente ileal de la arteria ileocólica.

* *Punto de Griffiths*: localizado a nivel del ángulo esplénico del colon, por falta de unión de las ramas superior e inferior de la arteria cólica izquierda.

* *Punto de Sudeck*: a nivel del ángulo rectosigmoideo, por defecto entre la anastomosis del tronco hemorroidal superior y la última arteria sigmoidea.

1.3.4.3.-*Circulación colateral*: Los tres territorios (TC, AMS, AMI) conectan entre sí, a través de distintas anastomosis:

a) *Arcada de Riobranco*:

Formada por las arcadas anterior y posterior del bloque pancreático duodenal superior, con las pancreáticoduodenales inferiores.

b) *Arcada de Kik*:

Está formada por la arteria pancreática mayor y la inferior.

c) *Arcada de Riolano*:

Formada entre la arteria cólica superior izquierda y la cólica media.

El sistema venoso sigue la misma distribución de las arterias, drenando en la vena porta.

## 1.3.5.-Consideraciones histofisiológicas de la pared del intestino delgado.

### 1.3.5.1.-*Anatomía de la pared del intestino delgado. Estructura de las células epiteliales*:

La pared del intestino delgado se extiende desde el píloro hasta la válvula ileocecal. Consta de cuatro capas concéntricas: serosa, muscular, submucosa y mucosa. Esta última es una estructura altamente diferenciada cuyos componentes celulares desempeñan un papel activo tanto en la digestión como en la absorción de las sustancias nutritivas (Trier JS., 1967). La mucosa está formada por una lámina continua de células

epiteliales que recubren las vellosidades y las criptas. El epitelio de las criptas está integrado en parte por células indiferenciadas, algunas de las cuales se encuentran en estado de división mitótica. El epitelio que recubre las vellosidades está formado fundamentalmente por células con capacidad absortiva (enterocitos) y además contiene células secretoras de moco y células con capacidad endocrina (Nordstrom CH, Dahlquist A., 1973). El ciclo de proliferación y migración de los enterocitos hacia el extremo de la vellosidad se corresponde con el proceso de maduración y con la aparición de su capacidad funcional digestiva absorbente. Se trata de células con un ciclo vital corto (de uno a dos días) y que desde el extremo apical de la vellosidad se desprenden a la luz perdiendo las enzimas digestivas que poseen. La célula epitelial del intestino delgado es una célula altamente polarizada y de forma columnar cuya estructura general es similar a la de otros tipos de células epiteliales.

La característica más sorprendente de dicha célula es el ribete en cepillo (Hopfer V, Nelson K, Perroto J, Isselbacher KJ., 1973), una estructura propiamente localizada en su porción apical y dirigida hacia la luz intestinal.

La superficie externa del reborde en cepillo no está en contacto directo con el espacio luminal, ya que se encuentra revestido de una capa de material rico en mucopolisacaridos, llamada glicocálix (Johnson CF., 1967), donde han sido localizadas una gran variedad de enzimas. Allí también se encuentran proteínas no enzimáticas que funcionan como

receptores relacionados con la unión de derivados de cobalamina, $Ca^{++}$ y ácidos biliares. También se han identificado proteínas responsables del transporte de $Na^{+}$, glucosa y aminoácidos, entre otros (Hopfer V., 1977).

De las estructuras subcelulares de los enterocitos la membrana plasmática merece ser destacada (Staehelin LA., 1973). Esta es una estructura que recubre tanto las microvellosidades como las porciones lateral y basal del enterocito. La porción laterobasal de la membrana plasmática no presenta la especialización del reborde en cepillo, si bien realiza funciones importantes. Esta porción de la membrana es la responsable de la difusión de los productos absorbidos hacia el sistema circulatorio.

1.3.5.2.-*Metabolismo de la célula del epitelio intestinal. Fuentes energéticas. Glucólisis y su control:*

Los diferentes nutrientes de la dieta se integran al organismo gracias a la digestión y absorción que tiene lugar en el tubo digestivo. Solamente haremos mención a los aspectos relacionados con la digestión y la absorción de los carbohidratos, así como de ciertos procesos celulares que procuran la energía necesaria para atender los fenómenos de digestión y absorción.

El proceso digestivo de los carbohidratos tiene lugar en dos fases: digestión intraluminal y celular. La fase intraluminal es dependiente de la acción de la amilasa salival y pancreática. La fase celular de la digestión depende de la

acción de una serie de hidrolasas presentes en el borde en cepillo de los enterocitos que actúan sobre los oligosacáridos resultantes de la acción de la α-amilasa y sobre los disacáridos ingeridos como tales en la dieta.

La absorción de los monosacáridos a través de la membrana plasmática puede tener lugar por un mecanismo de difusión facilitada, como en el caso de la fructosa, o por un transporte activo, como en el caso de la glucosa y galactosa (Crane RK., 1975). Es interesante destacar la existencia de un inhibidor específico del transporte intestinal, se trata de la floridzina, un ß-glucósido que se une al sitio ligante de la glucosa pero sin ser transportado (Dierdrich DF., 1966). Los enterocitos necesitan importantes aportes energéticos, ya que además de su rápido recambio, debido a su corta vida media, tienen que sintetizar todas las enzimas encargadas de la función digestiva, mantener los gradientes iónicos y realizar el trabajo de transporte de los productos de absorción (Parsons DS., 1975). No hay evidencia de que estas células tengan depósitos significativos de material energético, como glucógeno ó triglicéridos, y aunque pueden oxidar ácidos grasos, cuerpos cetónicos etc, la glucosa constituye un magnífico suministrador de energía. De hecho, los enterocitos presentan una elevada actividad glucolítica, encaminada en gran parte hacia la producción de L-lactato, aún en presencia de oxígeno. Los resultados obtenidos con diferentes preparaciones experimentales de intestino confirman que entre un 50 y un 80% de la glucosa se convierte en L-lactato en las células del

epitelio intestinal (Porteus JW., 1978).

Por otro lado, tales células muestran una gran riqueza en mitocrondrias; los estudios de consumo de oxígeno han demostrado una considerable actividad respiratoria (Watford M, Lund P, Krebs HA., 1979).

Durante algunos años ha existido cierta polémica en relación con la identificación de la etapa limitante de la glucólisis en los enterocitos. En principio una serie de autores (Tejwani GA, Ramaian A., 1971), aportaron evidencias experimentales que parecían indicar que la hexoquinasa era la enzima clave en el control del flujo glucolítico. Sin embargo, el paralelismo existente entre la capacidad glucolítica y los niveles de la 6-fosfofructo-1-quinasa (PFK) de los enterocitos según la parte del intestino delgado estudiado (Jamal A, Kellet GL., 1983), o la perfecta correspondencia entre la disminución de la glucólisis y la caída de la mencionada actividad enzimática en respuesta al ayuno (Jamal A, Kellet GL., 1983) o la diabetes (Jamal A, Kellet GL., 1983), apuntaron que era a nivel de la PFK donde se situaba la etapa limitante que controla fundamentalmente el flujo glucolítico (Jamal A, Kellet GL., 1983). La enzima de los enterocitos presenta cooperatividad homotrópica positiva frente a la fructosa-6-fosfato, es inhibida por ATP y activada por 5'monofosfato de adenosina (AMP) 5'difosfato de adenosina (ADP), fósforo inorgánico (Pi) y por concentraciones micromolares de fructosa 2-6 difosfato (Jamal A, Kellet GL, Robertson JP., 1984), todo lo cual parece estar en relación con su posible papel regulador de la

glucólisis en estas células.

1.3.5.3.-*Modulación neuroendocrina de las funciones intestinales. Tipos de mensajeros químicos intestinales. El péptido intestinal vasoactivo:*

Los animales superiores producen numerosas moléculas que funcionan como moduladores de la secreción, absorción y motilidad del tracto gastrointestinal (Blom SR, Polack JM., 1989).

El tubo digestivo está profusamente inervado tanto por el sistema autónomo simpático como por el parasimpático, además de la inervación propia entérica, que forma los plexos mioentérico y submucoso. El plexo submucoso se extiende también hacia la capa mucosa para formar un plexo mucoso aganglionar cuya misión es coordinar las funciones de secreción y absorción del epitelio intestinal, así como el flujo sanguíneo y la contractilidad de la muscularis mucosae (Cooke .HJ, 1987). Atendiendo al contenido de las vesículas sinápticas, en el plexo submucoso se han identificado tres tipos de axones: adrenérgicos, colinérgicos y peptidérgicos. Los dos primeros, en sus vesículas presentan noradrenalina y acetilcolina, respectivamente. En el tercer tipo de axones se han identificado una pléyade de neurotransmisores peptídicos, como son: péptido intestinal vasoactivo (VIP), péptido histidina isoleucina (PHI), péptido histidina metionina (PHM), somatostatina (SOM) etc.

Todo lo dicho respecto del control neuronal de las funciones

digestivas debe ser completado con la existencia de un control hormonal y paracrino. Así, varios péptidos biológicamente activos han sido identificados en células endocrinas dispersadas a lo largo de los villi y de las criptas, y también en la lámina propia del tubo digestivo. Tales células se distinguen de los enterocitos, por presentar abundantes gránulos de secreción en contacto con la superficie basal de las mismas.

En el intestino delgado las células endocrinas contienen diferentes mensajeros químicos: secretina, gastrina, SOM etc. Todos estos agentes químicos integran sus acciones en el normal funcionamiento del intestino, tanto en relación con su capacidad secretora y de absorción como también en la modulación de su motilidad.

Para que las hormonas o neurotransmisores antes mencionados, puedan modular el metabolismo de los enterocitos, es necesario que éstos posean receptores específicos capaces de reconocer al mensajero químico. Estudios con radioligandos han permitido establecer que en las membranas de dichas células existen receptores colinérgicos de tipo muscarínico (Isaacs PET, Whitehead JS, Kim YS., 1982), vispérgicos (Binder HJ, Lemp GF, Gardner JD., 1980) y $\alpha$-adrenérgicos (Chang EB, Field M, Miller RJ., 1983). Por otro lado estudios funcionales sugieren la presencia de receptores específicos para SOM (Arilla E, Lopez Ruiz MP, Guijarro IG, Prieto JC, Gómez PA, Hirst B., 1984).

## 1.3.6.-Fisiopatología de la isquemia intestinal aguda:

Aunque existen diferentes causas de oclusión aguda de la circulación mesentérica, todas ellas conducen por la misma vía fisiopatológica, al infarto intestinal irreversible. Según Carbonell y cols., una de las características más importantes de la IIA, es la repercusión generalizada de éste proceso en el resto del organismo (Carbonell CC, Borras M, Garcia Granero E, Camps VB, Carbonell AC., 1978).

La reacción inicial del intestino ante la isquemia es el espasmo, con arterias vacías y apulsátiles. Después de tres ó cuatro horas, el tono muscular desaparece y el intestino se vuelve cianótico, distendido y edematoso. Durante las horas siguientes se incrementa el edema, y aparecen áreas de decoloración, siendo más frecuentes en la región ileocecal, que es la parte más distal en el origen embriológico, para el aporte sanguíneo, bien directamente por la AMS, ó colateralmente por el TC y AMI (Marston A., 1963).

El intestino se va infartando progresivamente, apareciendo áreas verdosas o incluso negras de auténtica gangrena, siendo la perforación infrecuente. La destrucción del intestino es segmentaria, porque el flujo sanguíneo residual depende de diversos factores locales, como son: mecánicos, bioquímicos, hormonales y del contenido bacteriológico en sus diferentes asas (Noonan CD., 1868; Caridis DT., 1973). Dos hechos terminales aparecen constantemente en la IIA, por un lado, una moderada cantidad de líquido peritoneal turbio de olor nauseabundo, y la presencia de burbujas de gas en el sistema

venoso mesentérico posiblemente derivado de la actividad bacteriana en la pared intestinal (Boundus, 1965).

En la pared intestinal, la mucosa es la capa más sensible a los efectos de la isquemia, lo cual es debido, a que es la capa metabólicamente más activa, a la particular disposición de sus vasos nutricios, y a su proximidad a la flora bacteriana de la luz intestinal (Williams RA, Wilson SE., 1980).

Tras la instauración de una isquemia mesentérica aguda, el cambio más precoz detectado al microscopio óptico (MO) es el despegamiento del epitelio y la formación de un espacio (espacio de Gruenhagen) entre las células epiteliales de revestimiento superficial y la membrana basal (Chiu CJ, McArdle C., 1970). Las cúspides de las vellosidades comienzan a denudarse, acumulándose una membrana de epitelio necrótico, fibrina, células inflamatorias y bacterias. Más tarde aparece, el edema con hemorragia de la mucosa, que se extiende progresivamente a la submucosa. Estos cambios causan en la submucosa, la protusión de las capas más internas del intestino en su luz, produciendo la imagen típica en "*huella dactilar*". Con el tiempo, la mucosa se necrosa, úlcera y se desprende, extendiéndose la lesión isquémica a las capas más externas de la pared intestinal.

Al microscopio electrónico (ME), ocurren cambios sutiles en las células mucosas a los diez minutos de instaurada la isquemia (Brown RA., 1970). A los treinta minutos son evidentes las alteraciones a nivel del retículo endoplásmico (RE) liso y rugoso, presentándose más tarde la afectación mitocondrial.

Cuando llegan a romperse las membranas de los lisosomas, se liberan enzimas autolíticas, que al lesionar las células vecinales, inician un circulo vicioso de destrucción intestinal continua (Chiu CJ, McArdle, 1970).

La leucocitosis es un hallazgo precoz, y el aumento de la hemoglobinemia y el hematocrito es un reflejo de la hemoconcentración producida por la pérdida de plasma hacia la luz intestinal (Marston A., 1964). La caída de volemia efectiva provoca una importante vasoconstricción periférica con severa hipoperfusión sistémica, que condiciona la aparición de una profunda y difícilmente corregible acidosis metabólica.

En la IMA la hipoamilasemia es un hallazgo precoz. Tardíamente, en el curso de un infarto mesentérico, los niveles de LDH, GOT, GPT y CPK están elevadas (Graeber GM., 1981).

**1.3.7.-Clasificación etiológica de las IMA (Tomada de Gastrum. patología del aparato digestivo. 1988; 26: 26-28):**

1.3.7.1 IMA OCLUSIVAS:

A) EMBOLIGENAS:

$A_1$) CARDIACAS:

* Fibrilación auricular (trombos auriculares).
* Infarto de miocardio (trombos murales).
* Aneurismas ventriculares (trombos murales).
* Válvulas artificiales.

* Endocarditis.

* Tumores (mixomas, fibrosarcomas).

$A_2$) ATEROEMBOLISMO:

* Ateroesclerosis

* Aneurismas

$A_3$) PARADOJICAS:

* Desde la circulación sistémica a través de shunts derecha-izquierda.

$A_4$) YATROGENICAS:

* Catéteres, guías, aire.

B) TROMBOGENAS:

$B_1$) Ateroesclerosis

$B_2$) Aneurismas

$B_3$) Arteritis

C) TRAUMATICAS:

$C_1$) Yatrogénicas: procedimientos diagnósticos invasivos y técnicas quirúrgicas.

$C_2$) No yatrogénicas:

* Directas: secciones, contusiones

* Indirectas: compresión por hematomas

1.3.7.2 IMA NO OCLUSIVAS:

A) SHOCK:

$A_1$) Cardiogénico:

* Fallo cardíaco congestivo

* Infarto agudo de miocardio

* Arritmias graves.

$A_2$) Séptico

$A_3$) Hipovolémico:

* Hemorrágico

* Quemaduras, vómitos y/o diarreas profusas

* Pancreatitis necrohemorrágica

1.3.7.3 DROGAS:

- Ergotamínicos
- Digoxina
- Progestágenos
- Vasopresina
- Catecolaminas

## 1.3.8.-Tratamiento de las isquemias mesentéricas agudas:

La insuficiencia mesentérica aguda acarrea una isquemia intestinal que termina por producir necrosis intestinal con perforación, peritonitis y la muerte. Este cuadro, generalmente producido por la obstrucción de la AMS, fue inicialmente reconocido por Tiedeman en 1843, y tratado quirúrgicamente con éxito por primera vez, por Elliot en 1895.

En 1957 Shaw practicó la primera embolectomía de la AMS con éxito, sin necesidad de resección intestinal.

El único tratamiento actualmente favorable de la IIA es el quirúrgico. Sin embargo el éxito de este tratamiento dependerá directamente de la prontitud del diagnóstico, con el fin de poder practicar una revascularización mesentérica, antes de que se produzcan lesiones intestinales irreversibles. Si la obstrucción es producida por una embolia, el tratamiento quirúrgico consistirá en una embolectomía (con catéter de Fogarty) de la AMS. Si por el contrario la oclusión, es una trombosis aguda, no podrá ser tratada simplemente con trombectomía, sino que es necesario una revascularización mesentérica, mediante endarterectomía de la arteria mesentérica superior ó colocación de un injerto de vena ó protésico.

Una vez restablecido el flujo mesentérico, debe observarse meticulosamente el intestino, tras 10 ó 15 min. de espera, y comprobar si reaparece la coloración y pulso en las arcadas intestinales; el segmento intestinal con apariencia de necrosis, debe resecarse y restablecerse la continuidad por anastomosis término terminal del mismo.

Si se observan segmentos dudosos de intestino, es recomendable su resección y practicar una segunda laparotomía, "*second look operation*", al cabo de 24 horas, momento en el cual habrá que resecar cualquier segmento intestinal que no esté totalmente recuperado, con el fin de evitar su necrosis y perforación.

La IIA no oclusiva es un cuadro de isquemia mesentérica aguda, pero que no tiene lesiones arteriales orgánicas que lo justifiquen. La isquemia intestinal en éste caso, está provocada por una vasoconstricción esplácnica generalizada, que imposibilita el adecuado aporte de oxígeno a la pared intestinal, y termina por producir infarto y perforación intestinal. La causa más frecuente es el estado de shock causado por un bajo gasto cardíaco, sepsis etc. así como, por la intoxicación de determinados fármacos, como los digitálicos (Nathan H, Bernstein R, Blatt C., 1970; Williams LF, Anastasia LF, Hasiotis CA, Bosniak MA, Byrne JJ., 1967). El tratamiento de éstas isquemias mesentéricas no oclusivas es médico, y consiste en corregir la causa que lo produce o suspender el fármaco causante de la intoxicación.

## 1.3.9.-Estado actual y consideraciones sobre el infarto intestinal:

El infarto intestinal constituye una patología casi siempre fatal (Marston A., 1963; Zanella E., 1980; Cooke M, Sande MA., 1983; Staton PE, Hollier PA, Seidel TW., 1986). El análisis estadístico de los resultados quirúrgicos es a menudo desmoralizador, y sólo encontramos datos para el optimismo, cuando el diagnóstico es precoz.

En una revisión del Servicio de Cirugía Digestiva del Hospital 12 de Octubre de Madrid, se ha hecho seguimiento de 61 pacientes con isquemia mesentérica aguda durante un período de once años, comprendido entre 1974 y 1985 (Hidalgo PM, Moreno GE, Gándara AN, Mansilla MD., 1988). De ellos, 47 (77%) tuvieron oclusión arterial, 6 (10%) oclusión venosa, y los 8 restantes (13%) formaron un grupo heterogéneo. Un total de 54 pacientes (88.6%) recibieron tratamiento quirúrgico después de haber trasnscurrido más de veinticuatro horas desde el inicio de la sintomatología, de los cuales, 34 pacientes (64%) llevaban más de treinta y seis horas, desde el comienzo del cuadro clínico. El tiempo de evolución clínica tuvo una marcada influencia en la técnica quirúrgica que fue preciso realizar. En el 51% de los pacientes (31), la resección intestinal, fue el único procedimiento quirúrgico, mientras que en 5 (8.1%) la laparotomía puso de manifiesto la imposibilidad de realizar ningún otro gesto quirúrgico que fuese válido. En 12 casos (19.6%) se hizo tratamiento combinado, revascularización (embolectomía o trombectomía) y resección. En el 21.3% (13) se

hizo sólo la técnica de revascularización. Ello quiere decir que aproximadamente el 80% (48) de los pacientes, necesitarían la resección como tratamiento imprescindible. La mortalidad que correspondió a ésta revisión fue muy alta, situandose en 42 pacientes (69%).

En otra revisión publicada por el Servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital 12 de Octubre de Madrid (De La Sierra SL., 1988), se hizo el seguimiento de 51 pacientes con isquemia mesentérica aguda durante nueve años, desde 1978 hasta 1987. Del total de isquemias, 28 casos (54.9%) eran secundarias a embolias, 12 (23.5%) a trombosis, 6 (11%) secundarios a cirugía del sector aorto ilíaco, y los 5 pacientes restantes a un grupo heterogéneo. El tiempo de evolución superior a las 24 horas, desde el inicio de la sintomatología hasta el momento del tratamiento, correspondió a un 42.5% (17 pacientes), y el resto, 23 casos (57%) tuvo una evolución menor de 24 horas, desde el inicio del cuadro clínico, hasta el momento del tratamiento. La mortalidad global de los pacientes que sufrieron embolia mesentérica fue de 35.7% (10 casos), y de un 66.6% (8 casos) para los que tuvieron una trombosis mesentérica.

Estos datos merecen unos comentarios que intenten resaltar, los puntos más críticos de las isquemias mesentéricas. El tiempo de evolución desde que aparecen los primeros síntomas, es indudablemente de un gran valor pronóstico, por cuanto que mientras más precozmente se realice el diagnóstico, son mayores las posibilidades de cirugía conservadora, y por lo

tanto de éxito terapéutico que van a tener el paciente y el médico. En éste sentido, nos parece preciso apoyar de una manera genérica las ideas expuestas por distintos autores como Boley y Smith ( Smith SL, Tutton RH, Ochsner SF., 1972; Boley SJ, Siegelman SS., 1973), de realizar una arteriografía ante pacientes en los que se presupone un posible diagnóstico de isquemia mesentérica, y que en determinadas ocasiones nos va a permitir la administración intravascular de sustancias vasoactivas como la papaverina (Boley SJ, Siegelman SS., 1973; Siegelman S, Sprayregen S, Boley S., 1974). Las técnicas quirúrgicas poco aportan a las estadísticas; el "*second look*" como posibilidad terapéutica, debe ser un punto a considerar en determinados pacientes, y la mortalidad operatoria está en consonancia y en relación con los fenómenos clínicos e histopatológicos irreversibles que aparecen en la laparotomía. De todo ello, no podemos extraer un panorama halagüeno de la isquemia mesentérica aguda, puesto que la única terapéutica eficaz se basa en un diagnóstico precoz, y seguramente en el futuro habrá que seguir trabajando en el campo farmacológico, para encontrar sustancias que permitan un tratamiento rápido, sencillo y eficaz, ante la mínima sospecha de isquemia mesentérica, sin olvidar que el objetivo básico tendría que ser, la corrección de aquellos factores que puedan conducir a la isquemia mesentérica aguda.

## 1.4.- CONSIDERACIONES SOBRE EL APARATO DIGESTIVO DEL CONEJO.

### 1.4.1.-Generalidades:

El aparato digestivo del conejo está constituido por una serie de órganos, los cuales conjuntamente ejercen la función digestiva. Estos órganos pueden clasificarse en dos grupos: unos que figuran alineados, constituyendo el tubo digestivo y otros que son los llamados glándulas anejas.

El tubo digestivo está formado por la boca, faringe, esófago, estómago, intestino delgado (duodeno, yeyuno, e íleon), válvula ileocecal, ciego, intestino grueso (colon proximal y distal), recto y ano. Las glándulas anejas son aquellas que poseen actividades directamente vinculadas con las funciones digestivas, y son las glándulas salivares, hígado y páncreas.

La boca es el órgano encargado de la prehensión y masticación de los alimentos. El esófago es un conducto destinado a trasladar el alimento desde la faringe al estómago. El estómago es un órgano volumminoso en forma de bolsa, que consta de dos partes, el saco cardial de paredes finas que actúa como reservorio y el antro pilórico con mucosa glandular y paredes algo más gruesas, que actúa como estómago secretor o glandular propiamente dicho. Las paredes del estómago son relativamente finas y con escasa musculatura, contiene los alimentos recién ingeridos y cecotrofos, y su ph es muy ácido.

El *intestino delgado* es un conducto tubular, cuya longitud oscila entre 2 y 3 metros, y se pueden distinguir tres porciones: duodeno, yeyuno e íleon. Su estructura morfológica

está constituida de fuera a dentro de las siguientes capas:

a) *Serosa.* Está compuesta de una capa externa de células mesoteliales y otra subyacente de tejido conectivo.

b) *Muscular.* Compuesta de una capa externa de músculo liso longitudinal y otra interna de músculo liso circular.

c) *Submucosa.* Capa de tejido conectivo. La submucosa del intestino delgado, contiene nódulos linfáticos (placas de Peyer) a lo largo del borde antimesentérico (Varela G, Mataix J., 1979).

d) Mucosa que consta de:

*1.-Muscularis mucosae.* Es una capa delgada de fibras musculares lisas longitudinales y con prolongaciones de haces interglandulares y hacia el eje vellositario.

*2.-Lámina propia de la mucosa.* Capa de tejido conectivo. Esta rodeando a las formaciones glandulares.

3.- *Epitelio de revestimiento superficial.*

La mucosa presenta gran número de pliegues, las válvulas conniventes ó de Kerkrim, que se proyectan en la luz intestinal. Sobre la mucosa (tanto de la pared propiamente dicha, como de las válvulas), hay millones de vellosidades (proyecciones digitiformes), y cada una de estas vellosidades está limitada externamente por una única capa de células de epitelio columnar o enterocitos, que en su superficie presentan un borde en cepillo de microvellosidades; por el eje de las vellosidades, cursan el vaso quilífero central (capilar linfático) y otros

vasos sanguíneos.

El *ciego* es una porción individualizada del intestino grueso, que termina en un apéndice tubular ciego, y tiene un gran volumen entre 250 y 600 cc; su longitud oscila entre 30 y 50 cm y su aspecto es abollonado. Su pared está compuesta por una mucosa, submucosa, muscular y la serosa. La capa muscular es doble, estando compuesta por una capa interna circular y otra más externa longitudinal; a lo largo del ciego hay unas fibras espirales que sin alcanzar el apéndice, dan uniformidad a los movimientos de llenado o vaciado del órgano. El *apéndice* cecal es un elemento rico en tejido linfático(Lleonart F, Valls R, Costa P, Campo JL, Castelló JA, Pontes M., 1980).

El *intestino grueso* recibe también el nombre de colon y su comienzo está en la ampolla cecal. Por su aspecto anatómico se distinguen dos porciones: *colon proximal*, que presenta una fuerte segmentación a modo de abolladuras, y el *colon distal* de paredes más lisas y luz cilíndrica.

El *recto* es el último tramo intestinal, con aspecto arrosariado por la disposición lineal de los excrementos.

Las glándulas salivares, son las encargadas de secretar saliva, y son muy voluminosas al igual que ocurre con todos los animales que ingieren forrajes. Están constituidas por la glándula parótida, submaxilares y sublinguales.

El hígado es la glándula más voluminosa del organismo y entre sus múltiples funciones metabólicas, está la secreción biliar de gran importancia digestiva. Su cuerpo está dividido en cuatro lóbulos.

El páncreas es una glándula digestiva importantísima, constituida por un tejido difuso de color rosáceo oscuro, que se halla adosado al meso duodenal; elabora el jugo pancreático, que se vierte al duodeno mediante el conducto pancreático.

### 1.4.2.- Aspectos aplicados a la anatomía y fisiología digestiva en el conejo:

La estructura de los diversos segmentos del tubo digestivo de los hervíboros, está claramente adaptada a la naturaleza y composición de los alimentos que consumen. Así, en comparación con la longitud corporal, el tubo digestivo de estos animales es más largo que el de los carnívoros, presentando regiones muy dilatadas destinadas fundamentalmente a la descomposición de la celulosa a cargo de las bacterias, como consideraremos más adelante (Varela G, Mataix J., 1979).

Los hervíboros consumen alimentos que en general se caracterizan por tener una elevada proporción de componentes fibrosos, a pesar de que ellos mismos no producen enzimas que transformen estos componentes en nutrientes absorbibles. Sin embargo poseen en su aparato digestivo, unos compartimentos en los que habita en simbiosis con el huésped una población microbiana con una actividad celulolítica importante. En efecto, estos microorganismos obtienen energía a partir de los componentes fibrosos de la hierba y otros forrajes, produciendo fundamentalmente ácidos grasos volátiles (AGV) (acético, propiónico y butírico). A su vez, el huésped utiliza estos ácidos grasos, y en ocasiones, los propios microorganismos como

fuente de nutrientes.

La coprofagia permite la digestión enzimática de las bacterias cecales, y la absorción intestinal tanto de los aminoácidos procedentes de la proteína bacteriana como de las vitaminas. El conejo reingiere sólo una clase especial de heces, que se llaman "cecotrofas" (por proceder del ciego, sin apenas cambios). En algunos animales, la práctica de la coprofagia se considera como un comportamiento excepcional por lo poco frecuente, ó porque sólo se realiza cuando el consumo de algún nutriente es insuficiente; por el contrario, para el conejo esta práctica es consustancial a su comportamiento alimenticio, y aún más, esta especie posee un aparato digestivo adaptado para obtener las máximas ventajas de la coprofagia. En efecto, el conejo posee un ciego muy desarrollado y un estómago bastante considerable. La coprofagia supone una ventaja considerable, cuando el alimento es escaso o de baja calidad. En los centros experimentales, las ventajas son menores, ya que los piensos suministrados son de elevada concentración nutritiva. Mediante la cecotrofia, el conejo mejora el balance de nutrientes que obtiene a partir de la dieta. Pero, esto se consigue en parte, gracias a una modificación en la velocidad de paso de la ingesta, de forma que el tránsito digestivo se alarga en un 30% según Laplace (Laplace, 1978). Los mecanismos que regulan la cecotrofia son complejos y dependen del fotoperíodo y del ritmo de comidas. Se ha podido establecer que la coprofagia comienza a practicarse a edades muy tempranas en el caso de conejos en libertad y durante la tercera semana de

vida en conejos en cautividad, aunque hasta la sexta semana no se practica la coprofagia en toda su extensión. La formación de heces duras y blandas se alteran según un ritmo diario muy preciso. Los animales en cautividad que disponen de pienso "ad libitum" se caracterizan por un periodo de producción de heces blandas que comienza a la salida del sol y termina en las primeras horas de la tarde. Durante este tiempo se interrumpe drásticamente el consumo de pienso. El resto de la tarde y la noche se caracteriaza por un consumo de pienso relativamente continuo, lo mismo que una producción de heces duras también repetidas a lo largo de este periodo (Carabaño R., Fraga MJ., 1989). Cuando los conejos disponen de pienso "ad libitum", ingieren la mayor parte del alimento desde el crepúsculo hasta las primeras horas de la mañana. Cuando tienen alimentación restringida, comen durante 6-7 horas después de la distribución. Los primeros realizan la cecotrofia durante el día, y los otros, unas horas después de la comida, con lo cual llevan un ritmo opuesto al conejo silvestre.

En el intestino grueso, especialmente en el ciego, existe una abundante microflora que está en simbiosis con el conejo. Está formada por una abundante flora láctica gram positiva (Eubacterium etc) y gram negativa (bacteroides o Ristella etc). Entre otras funciones, utilizan los glúcidos celulares (almidón etc) y una pequeña proporción de carbohidratos estructurales (celulosa, liquina etc) para producir AGV, que a su vez son empleados por los propios microorganismos y su hospedador con fines energéticos, después de absorbidos a través de la mucosa

intestinal (ciego y porción proximal del colon) (Carlos de Blas Beorlegui, 1989).

Los ácidos grasos en condiciones normales se encuentran en una proporción determinada, en la que el ácido acético y butírico son superiores al propiónico. En estas condiciones, el medio intestinal tiene un pH ácido, favorable a la motilidad o peristaltismo cecal y a la microflora que se encuentra en él. Se puede comprender, por tanto, que la cecotrofia forma parte de un estado de equilibrio entre la microflora, los AGV, el ph, la motilidad intestinal y la velocidad de paso de la ingesta. Estas características son las que determinan, en parte, el tipo de dietas y alimentación que debe recibir el conejo (Carlos de Blas Beorlequi, 1989).

**1.4.3.- Vascularización intestinal en el conejo:**

La circulación sanguínea en el conejo está sometida a una serie de constantes, algunas de cuyos datos más característicos son:

a) *Volumen sanguíneo total*: 55'6-57'3 cc/kg
b) *Volumen plasmático*: 38'8 cc/kg
c) Volumen globular: 16'8-17'5 cc/kg

La presión sistólica del conejo adulto es de 110 mmHg (90-130), y la frecuencia de las pulsaciones oscila entre 150 y 340 latidos por minuto.

Es interesante destacar la existencia de derivaciones del torrente circulatorio, como el sistema porta-hepático, que

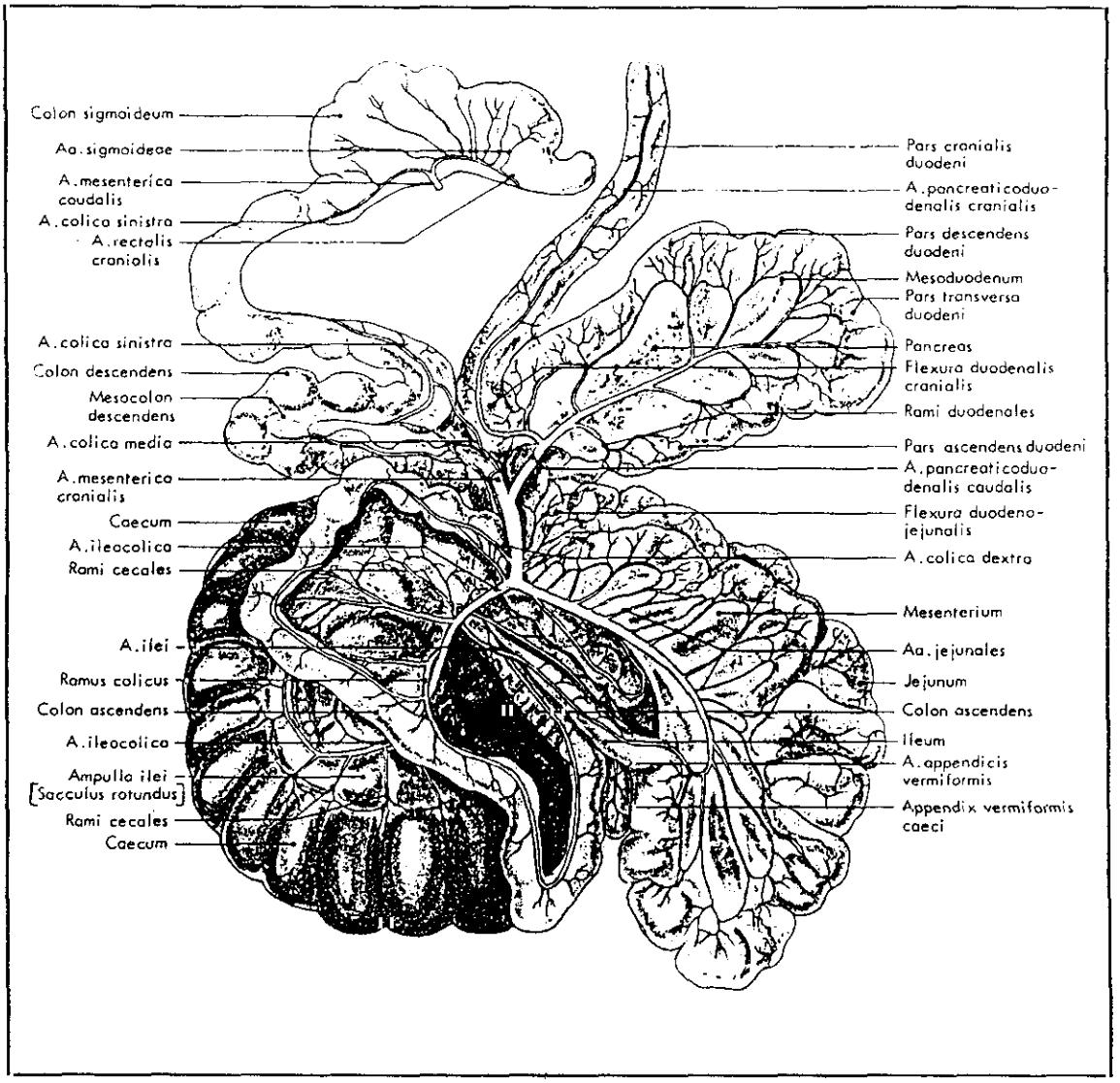



**Fig. 2.** Arteria mesentérica cranealis y arteria mesentérica caudalis en el conejo. (Tomada de Barone R, Pavaux C, Bliu PC, Cuq Q., 1973).

funciona desde el intestino al hígado, antes de que la sangre venosa sea incorporada a la circulación general (Lleonart F, Valls R, Costa P, Campo JL, Castelló JA, Pontes M, 1980). Las ramas arteriales de las arterias mesentéricas procedentes de la aorta se distribuyen por la pared intestinal a la que irrigan. Conviene indicar que la red vascular de la mucosa se capilariza a nivel corión de las vellosidades, adoptando una

distribución topográfica óptima que facilita la incorporación inmediata a la luz vascular, de las sustancias absorbidas a través del epitelio de la vellosidad y, sobre todo, de las que lo hacen a través del cemento intersticial de dicho epitelio (Nuñez A., 1979).

La circulación intestinal depende de dos troncos arteriales, que tienen su origen en la cara anterior de la aorta abdominal y son los siguientes (Barone R, Pavaux C, Blin PC, Cup P., 1973) (figura 2):

- *Arteria mesentérica cranealis.*
- *Arteria mesentérica caudalis.*

- *La arteria mesentérica cranealis* nace inmediatamente por debajo del tronco celíaco. Su vascularización abarca casi todo el intestino y da las siguientes ramas:

a) *Arteria pancreáticoduodenal*, que se divide en rama cranealis y rama caudalis, las cuales vascularizan, el duodeno y el páncreas. La pancreáticoduodenal cranealis se anastomosa con su homónima de la arteria hepática, formándose una arcada entre la AMS y el TC.

b) *Arteria yeyunal*, que irriga todo el yeyuno por medio de múltiples ramas yeyunales.

c) *Arteria ileocólica* que se encarga de vascularizar, la

porción íleal del intestino delgado, el ciego, el apéndice a través de la Arteria appendicis vermiformis y la primera porción del colon.

d) *Arterias cólicas*, media y siniestra, que vascularizan el colon proximal y distal. La arteria cólica siniestra se anastomosa con la arteria mesentérica caudalis, formándose una arcada vascular entre las arterias mesentéricas.

- *La arteria mesentérica caudalis*, genera las ramas sigmoideas, y la arteria rectalis cranealis, que vascularizan la porción distal del colon y el recto.

También consideramos de interés para éste trabajo, conocer la vascularización del aparato genital, que en la hembra se debe a las arterias ováricas, diestra y siniestra, cuyo origen está en la cara anterior de la aorta. En el conejo macho, la vascularización genital es debida a las arterias testiculares, diestra y siniestra, con origen también en la cara anterior de la aorta (Barone R, Pavaux C, Blin PC, Cup P, 1973).

## 1.5 ISQUEMIA AGUDA DE LA ARTERIA MESENTERICA SUPERIOR EN EXPERIMENTACION ANIMAL.

### 1.5.1.Modelos animales y sus resultados:

La isquemia intestinal aguda, está adquiriendo cada vez, más relevancia en la patología humana (Zanella, 1980; Staton, Holler, Seidel, 1986) porque comporta unas cifras de mortalidad altísimas, (Ruiz del Castillo J, Ortega J, Martínez J, Carbonell Antoli C., 1987; Ottinger, 1978; Hildebrand, Zierler, 1980).

Si a la dificultad que plantea el diagnóstico de dicha entidad (Ottinger, 1978), añadimos el uso de fármacos en la práctica médica diaria con repercusión intestinal (Grosfeld, 1983; Rose, 1972), podemos comprender mejor, por qué en los últimos años se han desarrollado vías de investigación, que abarcan tanto el tratamiento en sus diferentes modalidades, como la profilaxis de dicha entidad.

Desde los trabajos de Litten (Litten, 1875), se sabe que ligando la arteria mesentérica superior (AMS) en el perro, se provoca la muerte del mismo entre las 15 y 20 horas después de establecer la isquemia aguda. Nelson y Kremer (Nelson, Kremer, 1960), comprobaron, que el tiempo máximo en que el intestino del perro toleraba la isquemia, era de 2 horas, y que la oclusión de la AMS después 3 horas, ocasionaba la muerte en el 50% de los animales y de un 80%, cuando la isquemia duraba 4 horas. Shapiro y cols (Shapiro PB, Bronsther B, Frank ED, Fine J., 1958) señalaron que en conejos era casi siempre fatal

1 hora de isquemia intestinal, y que la muerte se producía más rápidamente si se quitaba la ligadura que provocaba la isquemia, que si se mantenía. Esta nueva situación se denominó "*síndrome de revascularización*", que puede definirse como el conjunto de fenómenos clínicos y biológicos desencadenados por la revascularización del intestino isquémico (Rosendo, 1984).

**Shapiro en 1958** creó un modelo experimental de isquemia mesentérica en conejos, para valorar la repercusión que podía tener el déficit circulatorio intestinal sobre todo el sistema circulatorio (Shapiro PB, Bronsther B, Frank ED, Fine J., 1958). Para ello utilizó conejos Nueva Zelanda, con un peso comprendido entre 2 y 3 kg de peso. Bajo anestesia general y a través de una laparotomía media, se abordaba la AMS, en cuyo origen se pasaba un hilo de seda que se introducía en un tubo rígido de plástico, y con suficiente longitud en sus cabos, para poder ser enterrados en el tejido subcutáneo. El hilo se quedaba suelto durante dos o tres días en dicho tejido, para que al cabo de dicho tiempo y con anestesia local, se provocara una isquemia intestinal aguda anudando los extremos de la seda durante una hora, para después retirar el hilo y el tubo de plástico, sin necesidad de abrir la cavidad abdominal por segunda vez. En algunas ocasiones se reabría el abdomen con anestesia general, para poder observar in situ los efectos de la oclusión de la AMS, encontrando en dichas situaciones, palidez del intestino delgado y de la mitad proximal del colon. También se hicieron las siguientes determinaciones: frecuencia

cardiaca, presión sanguínea (por medio de un catéter colocado en la arteria femoral), temperatura rectal, fórmula y recuento, hematocrito, volumen plasmático, cultivos sanguíneos y peritoneales, supervivencia y examen patológico postmorten.
Se formaron cuatro series, de las cuales, tres sufrieron isquemia aguda de la AMS durante 1 hora, y en la cuarta serie se provocó la isquemia durante tiempo indefinido sin ningún tipo de tratamiento, observándose el tiempo de sobrevivencia.
En dos de las tres series que sufrieron una hora de isquemia aguda de la AMS, los conejos fueron tratados con Dibenamine y antibióticos, y la tercera no fue tratada. El Dibenamine se daba a dosis de 20 mg/kg de peso, 18 horas antes de provocarse la isquemia mesentérica, ya que en los primeros experimentos se comprobó, que si el dibenamine se daba 3 horas antes de provocarse la isquemia mesentérica, los animales morían durante la oclusión de la AMS, ó inmediatamente después de la repermeabilización, observándose efectos secundarios, como nistagmus, ataxia y convulsiones. Los antibióticos que se administraban, fueron la Neomicina a dosis de 100 mg y Bacitracina a 10.000 unidades, disueltos en 10 ml de suero salino, transfundidos los días previos a la isquemia, con la última dosis 2-3 horas antes de instaurarse la isquemia aguda de la AMS.

*Resultados:*

**A)** En la serie, en la cual los animales fueron sometidos a una

isquemia aguda mesentérica durante 1 hora sin ningún tipo de tratamiento, se utilizaron 37 conejos Nueva Zelanda. Durante el tiempo isquémico el animal se mantenía despierto, sin cambios significativos en los signos vitales ni pérdida de la alerta. Al soltar el clamp oclusivo de la AMS, el animal se encontraba tranquilo, pero respondía escasamente al pinchazo y su respiración era rápida y profunda. De los 37 animales experimentados, 33 (89%) murieron entre los 40 min. y las 7 horas(media de 2 horas) de producirse la reperfusión intestinal de la AMS. La presión sanguínea fue observada continuamente en 12 animales, con unas cifras de presión sistólica media antes de provocarse la isquemia de 100 mm Hg (rango 80-110), de 84 mm Hg (rango 78-110) durante la oclusión de la AMS, y de 76 mm Hg (rango de 65-105)inmediatamente de repermeabilizar la AMS, manteniéndose con ligeras fluctuaciones hasta 1 hora antes de morir, cuando caía bruscamente la tensión arterial a 30-35 mm Hg con las correspondientes manifestaciones de shock profundo. El hematocrito fue determinado en 16 animales, antes de la isquemia y, después de la repermeabilización de la AMS, no observándose cambios significativos.

En 8 conejos, se determinaron simultáneamente, el volumen plasmático y el hematocrito, antes de producirse la isquemia y una o más horas después de la reperfusión mesentérica, observándose, que en 6 ocasiones, el volumen plasmático cayó un 18% (rango 0-35%), y en los otros dos animales, dicho volumen disminuyó un 55% y un 65% respectivamente, habiéndose hecho su determinación un poco antes de la muerte. En la

mayoría de los 8 conejos utilizados, se comprobó, que la pérdida de volumen plasmático, no se acompañó del aumento correspondiente del hematocrito.

Durante la isquemia intestinal, no hubo alteración significativa de los leucocitos ni de los granulocitos. Una hora después de producirse la reperfusión mesentérica, se observó una moderada pero no significativa leucopenia, pero sí, una significativa granulocitopenia, descendiendo desde un 67% (valor preisquémico) hasta un 22% (rango 18-25%).

La temperatura rectal disminuyó significativamente en los animales, que posteriormente alcanzarían la muerte.

En el examen postmorten no hubo orina en la vejiga, y el intestino presentaba hemorragias localizadas y difusas intramurales (más numerosas en el ciego) y segmentos intestinales de coloración violácea difusa. También había una pequeña cantidad de edema en el íleon terminal. Tampoco se observó líquido hemorrágico en la luz intestinal, así como líquido peritoneal ni reacción inflamatoria en el peritoneo. Los cultivos en sangre y peritoneo eran negativos.

Para valorar la importancia que pudiera tener la pérdida de volumen plasmàtico, se formó un grupo adicional de 4 conejos, que se trataron con plasma (10 ml cada 30 min durante 6 horas), empezando la perfusión inmediatamente después de provocarse la oclusión de la AMS. Todos estos animales fallecieron, aunque la sobrevivencia aumentó a 12, 22, 24 y 36 horas respectivamente. Los hallazgos macroscópicos fueron semejantes a los animales que no habían sido tratados con plasma.

B) En los animales, en que se provocó una isquemia aguda permanente, se observó, que los conejos se mantenían en buenas condiciones clínicas durante las seis primeras horas, pero que después desarrollaban una severa hipotensión que les conducía a la muerte en poco tiempo.

C) En otra serie fueron utilizados 21 conejos, que se trataron con antibióticos(Neomicina y Bacitracina), previamente a la isquemia intestinal, de los cuales sobrevivieron 16 animales (76%). Los 5 animales restantes, aunque murieron, tuvieron una sobrevivencia más prolongada, que los de la serie no tratada. Los hallazgos macroscópicos fueron idénticos a los encontrados en los animales no tratados después de 1 hora de isquemia.
La presión arterial fue observada en 6 animales de los supervivientes. Antes de la isquemia mesentérica la presión sistólica media era de 97 mm Hg (rango 85-110), cayendo a 88 mm Hg (rango 80-100) durante el clampaje de la AMS, e inmediatamente después de la repermeabilización disminuyó a 63 mm Hg (rango 45-75).
También se midieron las variaciones del volumen plasmático, antes y después del clampaje de la AMS, no observándose cambios significativos con respecto a los animales que sufrieron isquemia de 1 hora, pero no fueron tratados. A su vez, se determinó el valor hematocrito, comprobándose que la pérdida de plasma no se correspondía significativamente con los aumentos del valor hematocrito.
Los leucocitos y los granulocitos en los conejos

sobrevivientes, no sufrieron una caída significativa durante la isquemia de la AMS, pero al repermeabilizar la AMS, se observó una granulocitopenia significativa de un 43% (rango 32-53%), pero sin embargo lejos de la observada en los animales no tratados (22%), alcanzando los valores de normalidad hacia la quinta hora. La temperatura rectal también cayó progresivamente al igual que en los animales con isquemia de 1 hora pero sin tratamiento. Los conejos tras la isquemia intestinal desarrollaban un shock severo, del cual los animales supervivientes se recuperaban, hacia la sexta hora de la intervención, y al día siguiente se encontraban bien desde el punto de vista clínico.

De forma adicional, se formó una nueva serie con nueve conejos, a los que se trató previamente a la isquemia de la AMS de 1 hora, con antibióticos (Neomicina y Bacitracina), para sacrificarlos a las 4 horas de repermeabilizar la AMS, encontrando, en dos de ellos hemorragia intramural intestinal, en otros tres , hemorragias puntiformes intestinales, y en los últimos cuatro conejos, no se evidenciaron cambios macroscópicos.

D) En la última serie, se utilizaron 20 conejos, a los que también se les provocó IIA de la AMS, pero previamente a dicha isquemia, fueron tratados con Dibenamine, falleciendo solamente 5 animales (25%), y alcanzando una supervivencia de un 75% (15 conejos). De los animales fallecidos, tres presentaron nistagmus, ataxia y convulsiones, y pudiera ser que murieran

por los efectos tóxicos del Dibenamine.

En cinco conejos supervivientes, se determinó la presión arterial, siendo de 88 mm Hg (rango 80-100) en la fase preisquémica, no variando durante el tiempo de clampaje de la AMS, y observando una severa hipotensión (30-45 mm Hg) en tres animales, y una moderada caída tensional en los otros dos conejos (70-90 mm Hg).

El volumen plasmático se midió en cuatro experimentos a las 2 horas de repermeabilizar la AMS, no comprobando variaciones significativas con respecto a los animales de las otras series. Los cambios en el hematocrito sí fueron significativamente en paralelo con los observados en el volumen plasmático.

Las variaciones de los leucocitos y granulocitos no fueron significativos. En cambio, la temperatura rectal también disminuyó significativamente, al igual que en las otras series.

**En 1963 Adrian Marston** realizó un trabajo experimental en perros para conocer los cambios producidos en el volumen sanguíneo, después de provocar una isquemia aguda de la AMS, así como las alteraciones macroscópicas y microscópicas en la pared intestinal (Adrian Marston BM., 1963). Se utilizaron 26 perros, con peso comprendido entre 11 y 19 kgs. No se tomaron cuidados especiales de dieta antes de los experimentos. Se anestesiaron con nembutal a dosis de 5 mg/kg de peso y hora. La temperatura del animal fue monitorizada por una sonda intraesofágica. El volumen sanguíneo se midió al principio del experimento por albúmina marcada con $I^{131}$, y una vez provocada

la isquemia mesentérica, se midió en unos animales a intervalos horarios y en otros al principio y final del experimento. La presión sanguínea se valoró con una cánula intraórtica colocada a través de la arteria femoral. Las muestras sanguíneas eran tomadas por otra cánula insertada en la vena femoral. La presión portal fue medida por una fina cánula colocada en la vena esplénica. La isquemia aguda mesentérica fue provocada colocando un torniquete en el nacimiento de la AMS después de una laparotomía xifopubiana. En éste trabajo se formaron dos grupos de animales:

1) *Grupo I. Control.*

Se utilizaron 6 animales. No se provocó isquemia de la AMS, porque era un grupo control. La presión sanguínea y venosa portal se mantuvieron sin cambios durante las diez horas en que fueron observados. Sin embargo se produjo una reducción significativa del volumen sanguíneo, según los autores, al cabo de las diez horas de observación, llegando en algún caso a un 20% de pérdida de dicho volumen sanguíneo. El intestino en todos los animales de éste grupo permaneció normal. Sobrevivieron cinco animales y el sexto murió a las pocas horas de realizar el experimento, revelando la autopsia, atelectasia pulmonar y neumonía supurativa.

2) *Grupo II. Oclusión de AMS.*

Se usaron 20 animales, a los cuales se les colocó un torniquete en el nacimiento de la AMS. Inmediatamente de provocar la isquemia mesentérica, se observó palidez y vaciamiento arterial a lo largo del territorio intestinal. Al cabo de 3-4 horas, el intestino se puso cianótico y perdió su tono. A las 5-6 horas apareció edema y hemorragia intestinal, con heces sanguinolentas. Después de 8-9 horas, el edema era más marcado, y los trastornos en la coloración eran manifiestos sobre todo en la región ileocecal. En ningún caso se observó perforación de pared intestinal, aunque sí apareció una pequeña cantidad de líquido peritoneal con aspecto turbio. También es de destacar la presencia de venas mesentéricas distendidas con burbujas de gas en su interior, el cual pudiera proceder de la invasión de la pared intestinal por organismos intestinales, ya que la luz venosa no llegó a estar abierta.

### 2.1) Hallazgos histológicos locales:

La destrucción de la pared intestinal era aparente al cabo de una hora de estar ligada la AMS. Las vellosidades de la mucosa empezaron a desprenderse también en este momento, formando un conjunto de material necrótico y bacteriano. Un poco más tarde el edema y la hemorragia eran evidentes. También fue notorio, que mientras las arterias estaban vacías de sangre, las venas aparecían bastante dilatadas, sobre todo al final del período de observación isquémico.

2.2) Efectos generales:

Todos los animales murieron entre las 8 y 16 horas de isquemia mesentérica. La presión arterial sufrió un progresivo descenso después de las primeras cuatro horas. La presión portal permaneció estable durante todo el tiempo de observación. Las variaciones del volumen sanguíneo fueron significativas, produciéndose una reducción media del 35-40%, en el tiempo trascurrido desde la ligadura de la AMS hasta la muerte del animal, mientras que el hematocrito experimentó a su vez un significativo incremento.

En 1963 Kobold y cols. publicaron un trabajo, donde cuantificaron e identificaron distintas sustancias vasoactivas liberadas durante diferentes tipos de isquemia intestinal, experimental y clínica (Kobold EE, Thal AP., 1963).

1) *Métodos usados en la producción de la isquemia intestinal experimental:*

1.1) Modelo de oclusión venosa. Se tomó un segmento yeyunal de 20 pulgadas, al cual se le ligaron sus extremos. Las venas de dicho segmento fueron aisladas y pinzadas de forma indefinida en 10 perros, y desclampadas al cabo de una hora en otros diez animales. Se tomaron

muestras sanguíneas horarias de la vena porta por medio de una cánula colocada a través de la vena esplénica. La presión arterial se monitorizó por medio de un transductor colocado en la arteria femoral. El contenido intestinal intraluminal fue valorado según el método descrito por Nemir y cols (Nemir P, Hawthorne HR, Cohn I, Drabkin DL., 1949).

1.2) Modelo de oclusión arterial. La AMS era ocluída por un artilugio que se mantenía indefinidamente en unos casos, y en otros se soltaba a las cuatro horas de ser provocada la isquemia mesentérica. Las muestras sanguíneas e intestinales se realizaron de la misma forma que en la oclusión venosa.

1.3) Modelo de oclusión mixta. En éste caso, la isquemia mesentérica, se provocaba por la oclusión simultánea de la arteria y vena mesentéricas superiores, de forma indefinida en unos casos, y durante cuatro horas en otros. Las muestras sanguíneas e intestinales también se realizaron de la misma forma que en los modelos anteriores.

2) *Liberación de sustancias vasoactivas después de la oclusión arterial y venosa en un segmento yeyunal*:

Para comprobar que la oclusión vascular mixta de un segmento

yeyunal provocaba la liberación de sustancias vasoactivas, se utilizaron seis animales a los que se les realizó el método anteriormente descrito. Las muestras de sangre se tomaron, como ya se ha dicho, de la vena porta, y fueron valoradas en una tira de músculo liso aislado, comprobándose la aparición de una contracción de dicho músculo "in vitro". También se produjo una alteración en el flujo sanguíneo, cuando se inyectaba en la luz de un vaso, manifestándose una progresiva caída en la presión sanguínea.

3) *Identificación de las sustancias vasoactivas liberadas durante la oclusión vascular del intestino delgado:*

Existen diferentes sustancias vasoactivas que producen contracción del músculo liso aislado "in vitro", y para conocerlas se utilizó el método descrito por Kobold y cols. en 1963, que está basado en el uso de agentes farmacológicos bloqueantes. De ésta forma, fue posible conocer la cantidad de histamina, serotonina, catecolaminas y polipéptidos vasoactivos liberados, después de la oclusión vascular del intestino delgado.

3.1) Oclusión vascular venosa: Se tomaron 5 animales, a los que se extrajo sangre portal antes del pinzamiento venoso, y horariamente después de ser provocada dicha oclusión, la cual permaneció indefinidamente. En la muestra tomada antes de la isquemia venosa, se comprobó

que no había sustancias vasoactivas. Al cabo de una hora de isquemia, se verificó el inicio de la caída de la presión sanguínea, y un gran aumento de la vasoactividad, correspondiendo el porcentaje más alto a los polipéptidos. A las dos horas de oclusión venosa, la vasoactividad alcanzaba su nivel más alto e iniciaba su descenso, siendo debido sobre todo a la concentración de histamina, y la presión sanguínea continuaba cayendo. A la tercera hora, la vasoactividad cae de forma paralela a la presión sanguínea, y la concentración más alta de sustancia vasoactiva correspondía a los polipéptidos y a las catecolaminas. También se ha encontrado que se producen importantes pérdidas de sangre y líquidos en el intestino, en el caso de la oclusión venosa, en comparación con los que sufren isquemia arterial, lo que podría contribuir a una muerte más rápida en el primer caso.

No se estudió el modelo en que se provocaba la oclusión venosa durante una hora, y después se repermeabilizaba, porque se comprobó que los resultados eran muy parecidos a los encontrados con la oclusión venosa indefinida, ya que se producía una trombosis secundaria después de una hora de isquemia venosa, que la convertía en indefinida en todos los casos.

3.2) <u>Oclusión de la arteria mesentérica superior</u>: Para estudiar la relación entre la isquemia arterial y la liberación de sustancias vasoactivas, se utilizaron 5

animales a los que se provocó la oclusión arterial de la AMS durante tiempo indefinido. Durante la prueba experimental se comprobó una caída progresiva de la tensión arterial, y en las muestras sanguíneas extraídas de la vena porta se evidenció una progresiva liberación de sustancias vasoactivas, según los autores, de las cuales la serotonina predominó en las primeras horas de isquemia, y los polipéptidos en las horas finales de la experiencia (8 horas).

Para estudiar si la hipotensión era debida a la liberación de sustancias vasoactivas, o a la pérdida de líquidos o sangre como consecuencia de la isquemia vascular mesentérica, se utilizaron 5 animales, a los que se provocó isquemia de la AMS durante 4 horas, al cabo de cuyo tiempo se repermeabilizó la misma, comprobándose una brusca caída de la tensión arterial, pero que no se acompañó de una elevación de sustancias vasoactivas en principio, en cambio sí aumentaron significativamente según los autores al final de la experiencia (8 horas), sobresaliendo los polipéptidos. Por lo tanto la brusca caída de la tensión arterial al revascularizar la AMS, no se acompañó de cambios inmediatos en los niveles de sustancias vasoactivas, por lo cual dicha hipotensión estaría implicada en la pérdida de líquido peritoneal, edema y hemorragia de la pared intestinal según los autores.

**4)** *Efectos vasodilatodores y vasoconstrictores de las*

*sustancias liberadas durante la isquemia mesentérica*:

En un intento de conocer la influencia de las sustancias vasoactivas, bien sea el efecto vasodilatador ó vasoconstrictor, en diferentes momentos de la oclusión venosa, se extrajeron muestras sanguíneas de la vena porta, en diferentes horas de dicha isquemia, inyectándose en cantidades alicuotas (2 cc), en la arteria femoral de un animal anestesiado, por encima de un medidor de flujo, el cual registró una ligera actividad vasoconstrictora con las primeras muestras sanguíneas de la vena porta, y un aumento progresivo de la actividad vasodilatadora con las últimas muestras.

5) *Fuentes de sustancias vasoactivas*:

Para conocer el lugar de origen de las sustancias vasodilatadoras encontradas en la isquemia intestinal, se realizaron extracciones de contenido intestinal, de vena porta y de líquido peritoneal, en un perro al que se provocó estrangulación de un segmento intestinal por oclusión venosa del mismo. Las tres muestras fueron tomadas en el momento de morir el animal, y para conocer el efecto de cada una de ellas, se inyectaron 2 ml de cada una en la arteria femoral de un animal no operado, por encima de un medidor de flujo, comprobando que la mayor actividad vasodilatadora pertenecía a la muestra tomada del contenido intestinal. Esa actividad

correspondía entre un 60 - 80% a los polipéptidos, a la histamina en un 20% y para la serotonina entre un 10 - 15%. No se identificaron catecolaminas.

6) *Efecto de la resección de un segmento intestinal estrangulado, en los niveles de sustancias vasoactivas*:

Para estudiar la relación entre las sustancias vasoactivas y la resección de segmentos intestinales estrangulados, se tomaron 5 animales, a los que se provocó una isquemia venosa durante 3 horas del segmento intestinal correspondiente. Al cabo de dicho tiempo, se procedió a la resección de dicho segmento intestinal estrangulado, provocándose una hipotensión moderada, y a un lavado de la cavidad peritoneal con 500 cc de suero salino. En los resultados los autores comprobaron, que todos los animales sobrevivieron no precisando apoyo fluidoterápico, y que se producía una caída en los niveles de sustancias vasoactivas, después de la resección intestinal. Este dato hace pensar, según los autores, que el origen de las sustancias vasoactivas ó de otros agentes tóxicos, estaría en el intestino, las cuales serían causantes, al menos en parte, de la hipotensión arterial.

7) *Estudios clínicos*:

Fueron realizados ensayos clínicos en pacientes con isquemia intestinal severa, para comprobar sus resultados con los

estudiados, fue el siguiente:

Una mujer de color de 69 años de edad, fue ingresada en un hospital de Detroit con historia de dolor abdominal en el cuadrante inferior derecho, y vómitos de tres días de evolución. En el momento del ingreso la presión sanguínea era de 130/80 mm Hg. Al proceder a realizar una laparotomía exploratoria, se encontró un vólvulo en íleon terminal que había producido una zona gangrenada, de 16 pulgadas, ante lo cual se practicó resección del segmento correspondiente. La vasoactividad hallada en sangre venosa periférica antes de la resección intestinal correspondió a unas cifras comparables a las alcanzadas en la estrangulación experimental. La proporción de sustancias vasoactivas también fue similar a la encontrada en la experimentación animal (45% para los polipéptidos, 35% para la histamina, 10% para la serotonina y 10% para las catecolaminas). En el momento de la resección intestinal, la presión sanguínea cayó a 60/40 mm Hg. Después de 24 horas de realizarse la resección del segmento intestinal gangrenado, los niveles de sustancias vasoactivos cayeron a cero y la presión sanguínea se normalizó, según los autores.

**En 1966 Carter y Einheber** (Carter D, Einheber A., 1966) desarrollaron un modelo experimental en ratas, en el que estudiaron la mortalidad y sobrevivencia de las mismas, después de clampar los vasos esplácnicos en diferentes series de ratas. Se utilizaron ratas Fischer, de 3 a 5 meses de edad. Se

hicieron tres series experimentales, con las siguientes características:

**A)** Estudio de la *mortalidad y sobrevivencia* en tres lotes de ratas, a las que se les provocaba una isquemia intestinal aguda (IIA), de la AMS, mediante *clampajes temporales* de 1 hora 30 minutos (min.), 2 y 3 horas de duración. También se estudió la mortalidad y sobrevivencia en los tres lotes, cuando se provocaba un *clampaje de la AMS permanente* (ligadura). Los tres lotes de ratas, fueron configurados por el medio de vida bacteriano de los animales, según los autores. El primer lote estaba constituido, por ratas que fueron aisladas a las 6 semanas de edad para vivir en condiciones de asépsia, que llamaron los autores, y fue denominado, *ratas libres de gérmenes*. En otro lote había ratas que estuvieron cuidadas en condiciones asépticas, lo mismo que en el lote anterior, pero un mes antes de ser operadas, se contaminaron por la convivencia con otras ratas del Hospital Walter Reed en las que se demostró la presencia de flora bacteriana mixta en el contenido cecal, siendo denominado *ex-libre de gérmenes*. En el último lote, iban incluidos animales que habían vivido en condiciones de puertas abiertas, sin control bacteriológico y fue denominado lote de *ratas convencionales*.

**B)** Estudio de la *mortalidad y sobrevivencia* por el efecto del suero salino al 0.9%, sobre las ratas sometidas a 2 horas de isquemia de la AMS, de los lotes de ratas libre de gérmenes y

ex libre de gérmenes. La solución salina fue administrada por vía IP (intraperitoneal) a un volumen igual al 30% del peso del animal, 30 minutos después de iniciada la isquemia. En el lote de ratas convencionales la solución salina se administró justo antes de desclampar la AMS, la cual en esta ocasión se clampó durante 3 horas.

C) En la última serie se estudió la *mortalidad y sobrevivencia* sólo del lote de ratas convencionales, a los que se ligaba los vasos esplácnicos, formándose los siguiente grupos:

- $C_1$ Ligadura de AMS
- $C_2$ Ligadura de AMS y VMS
- $C_3$ Ligadura de AMS y TC
- $C_4$ Ligadura de AMS, TC y VMS

En el grupo donde se ligaba la VMS con otros vasos, dicha vena se ocluía siempre en último lugar.

Las ratas de cualquier serie, que a las 48 horas vivían y aparentemente parecían saludables, eran consideradas supervivientes, según los autores.

Después de ser anestesiadas las ratas con pentobarbital sódico, se abordaba la AMS y otros vasos esplàcnicos, por medio de una laparotomía media. En las ratas se provocaba una oclusión temporal de la AMS, se colocaba un artilugio enlazado a la arteria, que se fijaba en el tejido celular subcutáneo, para poder realizar la oclusión y la repermeabilización desde el

exterior a voluntad según la técnica modificada de Eckstein y Driscol (Eckstein R.V., Driscol T.E., 1963). Este método permitía clampar y desclampar la AMS, con el animal despierto, lo cual se hacía una semana después de la operación.

1) *Resultados de la 1ª serie*:

1.1) Clampaje permanente. La ligadura permanente de la AMS en los tres lotes de ratas, libre de gérmenes, ex-libre de gérmenes y convencionales, provocó un 100% de mortalidad. El tiempo de sobrevivencia en los lotes de ratas libre de gérmenes y ex-libre de gérmenes era semejante. La sobrevivencia estaba un poco más prolongada, pero no significativamente, en el lote de ratas convencionales, con respecto a los otros dos lotes. Estos animales entraban en un sueño progresivo que finalizaba en la muerte. No se observó la aparición de diarreas.

1.2) Clampaje temporal. Durante el clampaje temporal de la AMS, la mayoría de las ratas parecían activas y alertadas. Al quitar el clamp, los animales llegaban a ser menos activos, tomando una postura de postración y manifestando diarrea que era hemorrágica en algunas ocasiones. La muerte ocurría después de un período de coma. La mortalidad después de iguales períodos de clampaje de la AMS no fue significativamente diferente entre el lote de ratas ex libre de gérmenes y

convencionales. Sí había mayor mortalidad en el lote de ratas libre de gérmenes, de manera significativa según los autores, para 1 hora y 30 min. de oclusión de la AMS. con respecto a los otros dos lotes. No hubo diferencias significativas en cuanto a la sobrevivencia entre los tres lotes de ratas.

1.3) Estudio necrópsico. Las ratas que sufrieron isquemia intestinal aguda, y sobrevivieron a las 48 horas, fueron sacrificadas, encontrando un intestino aparentemente normal, con petequias en el mesenterio. El intestino delgado de las ratas que murieron como consecuencia de la isquemia aguda intestinal, se mostró cianótico y congestivo entre el 50% y 90% de su longitud, excepto una rata del lote libre de gérmenes que había sufrido 3 horas de clampaje de la AMS. La mitad distal del intestino delgado estaba siempre afectada. La extensión de la lesión del intestino delgado no se relacionó con el tiempo de clampaje, sino con el tiempo de sobrevivencia después de desclampar la AMS. El intestino de las ratas que sufrieron una isquemia permanente, era menos congestivo y la cianosis estaba localizada en la mitad distal del intestino delgado. Las ratas libre de gérmenes tenían también cianosis en el ciego. Todas las ratas tenían equimosis en el ciego, menos una rata del lote libre de gérmenes, y usualmente ésta equimosis se localizaba en el borde antimesentérico. Se observó exudado peritoneal

rojizo en algunas ratas de las tres lotes. No se encontró perforación intestinal en ningún animal.

2) *Resultados de la 2ª serie*:

En esta serie el tratamiento con solución salina no modificó significativamente la mortalidad, en los lotes de ratas mencionados, con respecto a las ratas no tratadas. En cambio sí se prolongó significativamente, según los autores, el tiempo de sobrevivencia de los lotes de ratas, libre de gérmenes y ex-libre de gérmenes. El tiempo de sobrevivencia de las ratas del lote convencional también fue prolongado, pero no significativamente. No hubo variaciones en la actividad de los animales al quitar el clamp, como sí ocurría en la serie de ratas no tratadas. En la necrópsia, el intestino de los animales tratados con suero salino y fallecidos era de hallazgos semejantes a los ya descritos anteriormente para las ratas no tratadas, excepto para dos animales del lote libre de gérmenes, en los que solo de 2 a 4 cm del segmento ileal y zona del ciego estaban cianóticas. Había exudado peritoneal rojizo en todos los animales tratados con suero salino que fallecieron. La cantidad de este exudado era menor a medida que aumentaba el tiempo de sobrevivencia. No había exudado peritoneal en los supervivientes, y su intestino era normal.

3) *Resultados de la 3ª serie*:

En esta serie se comprobó, que cuando se ligó el TC no moría ninguna rata; en la necrópsia se observó petequias en el estómago y un hígado congestionado. Las ratas del resto de grupos, murieron todas y en la necrópsia se vio cianosis y congestión de extensión variable en el intestino delgado. El ciego estaba afectado de forma similar, tanto en el caso de la ligadura de AMS sola o combinada con la VMS. El hígado estaba congestionado cuando la ligadura del TC se combinaba con otro tronco vascular. Había un aumento en el tiempo de sobrevivencia, estadísticamente significativa, según los autores, en el grupo de ratas con ligadura de AMS, con relación a los grupos de ligadura TC y AMS, y ligadura de AMS TC y VMS. El tiempo de sobrevivencia no fue significativamente diferente entre las ratas después de la ligadura de la AMS y VMS, y las ratas con ligadura solamente de la AMS.

**En 1970 Chiu** y cols. realizaron una serie de experimentos para valorar las alteraciones morfológicas, hemodinámicas y metabólicas que ocurrían en el intestino cuando era sometido a situaciones de isquemia intestinal(Chiu CJ, McArdle AH, Brown R, Scott HJ, Gurd FN., 1970). Se formaron tres series de animales, utilizando para ello perros Mongrel, con un peso comprendido entre 15 y 20 kg. En una serie, utilizando 30 animales, se provocó isquemia intestinal aguda, colocando un clamp vascular en el origen de la AMS durante 60 min. En otra serie, en la que se utilizaron sólo 6 animales, se instauró una isquemia intestinal regional mesentérica por la reducción del

flujo en la AMS a 5 ml/kg/min. a través de un by-pass colocado entre la arteria femoral y la AMS. En la última serie, también se usaron 6 animales, y por medio del by-pass fémoro-AMS, el flujo se redujo 15 ml/kg/min.

Para una mayor comprensión de los cambios observados en la mucosa intestinal sometida a isquemia, Chiu dividió dichas lesiones en diferentes grados, que fueron los siguientes:

a) *Grado 0*. Mucosa intestinal normal.

b) *Grado 1*. Desarrollo de un espacio subepitelial, denominado de Gruenhagen, que frecuentemente se localiza en la parte alta de las vellosidades. A veces puede haber congestión vascular.

c) *Grado 2*. Extensión del espacio subepitelial, que se acompaña de una moderada elevación de la capa epitelial desde la lámina propia.

d) *Grado 3*. Separación del epitelio de revestimiento superficial vellositario. Algunos puntos de las vellosidades están denudados de epitelio.

e) *Grado 4*. Vellosidades denudadas con presencia de la lámina propia y capilares dilatados. Puede observarse aumento de la celularidad en la lámina propia.

f) *Grado 5*. Digestión y desintegración de la lámina propia. Presencia de hemorragia y ulceración.

Para Chiu y cols., el espacio de Gruenhagen es la lesión más precoz de la mucosa intestinal observada en el microscopio

óptico, cuando se provoca una IIA, siendo su ubicación a nivel subepitelial, cerca del apex o punta de la vellosidad. Trier y cols. habían observado con el microscopio electrónico (ME), que las células epiteliales de la mucosa intestinal en condiciones normales, estaban íntimamente relacionadas por medio de puentes desmosomales colocados próximos al borde de la luz intestinal (Trier JS, Rubin CE., 1965). Al principio de la lesión isquémica intestinal, el espacio intercelular lateral, aparece distendido con las porciones basales de las células epiteliales adelgazadas. Black-Schaffer decía que las células epiteliales eran destruidas por un edema generalizado de las mismas, lo cual provocaba la denominada "explosión osmótica" (Black-Schaffer B, Gall EP, Shimizu RT., 1967). Es posible que el líquido acumulado en el espacio de Gruenhagen proceda de los capilares, los cuales a veces, están distendidos y posiblemente la anoxia provocada por la isquemia, provoque un aumento de su permeabilidad. Para estudiar ésta hipótesis, se recogieron muestras de intestino, que fueron aisladas y rellenadas con solución Krebs-Ringers intraluminalmente, durante 60 min. de isquemia, a 4ºC(centígrados) y a 37ºC de temperatura. El estudio "in vitro" comprobó que, a 37ºC el espacio de Gruenhagen y los demás cambios observados, eran similares a los experimentados "in vivo". A 4ºC los cambios observados fueron similares, pero más lentos en el tiempo.
Algunos autores estudiaron el papel jugado por los lisosomas de las células epiteliales en la isquemia intestinal, como es el caso de DeDuve, quien dijo, que la rotura de las membranas

lisosomales por la anoxia podría provocar una liberación de potentes hidrolasas, que serían las causantes de la autólisis (DeDuve C., 1963). Bitensky y cols. señalaron que la membrana lisosomal de las células epiteliales se encontraría alterada, siendo permeable para los sustratos en un primer momento, para después romperse (Bitensky L, Chayer J, Cunningham GJ., 1963). Chiu y cols. utilizando cuatro modelos experimentales, estudiaron la fragilidad de los lisosomas, según la técnica de Bitensky, comprobando que los lisosomas de las células epiteliales estaban intactos, incluso después de que las células estuvieran desprendidas como en los grados 3 y 4, en los casos de no provocar anoxia. Sin embargo, después de 30 min. de isquemia total, el tiempo de incubación requerido para la rotura de los lisososmas, era acortado en un 20 - 40% con respecto a la muestra control, lo cual indicaba un aumento de la fragilidad de los lisosomas durante la isquemia. Recientes estudios han señalado, que la rotura lisosomal, ocurre ordinariamente después de que las células epiteliales, se han separado de la membrana basal (Black-Schaffer B, Gall EP, Shimizu RT., 1967).

Chiu y cols. comprobaron, que las lesiones intestinales que se produjeron en las tres series de animales, eran similares, observando que el momento de instaurarse el daño de la mucosa, estaba en función del flujo sanguíneo intestinal. Estos hallazgos, también han sido confirmados en estudios realizados en gatos, ratas y humanos, que habían sufrido situaciones de bajo flujo intestinal. Es conocido lo importante que resulta

la conservación íntegra de la mucosa intestinal, para la realización de la absorción y el transporte de sustratos a través de la misma, siendo el ATP, necesario para la conservación de esa integridad y para muchos procesos de transporte en las células epiteliales. Chiu y cols. estudiaron el contenido de ATP, consumo de $O_2$ y la síntesis de pirofosfato, en la mucosa intestinal de los animales que habían sufrido 30 y 60 min, de isquemia intestinal de la AMS. Se tomaron muestras de yeyuno e íleon que se colocaron en una solución Krebs-Ringer, y después, se sometieron a un raspado superficial y profundo, comprobando que, en el primer caso, el 80% de las células procedían de la punta de las vellosidades, y en el segundo caso lo eran de las criptas y células profundas de la mucosa. A su vez, se demostró, en el caso de que la mucosa no sufriera fases de isquemia, que las células procedentes del raspado superficial, tenían un contenido de ATP significativamente mayor ($p< 0.001$) que las células del raspado en profundidad. En cambio, cuando las células intestinales, sufren un proceso isquémico, desaparece esa diferencia significativa, indicando que el daño de la mucosa intestinal, empieza en la punta de las vellosidades y se extiende hacia las criptas. También, el estudio de la mucosa intestinal isquémica demostró, una reducción significativa ($p< 0.001$) del contenido de ATP y del consumo de $O_2$, a los 30 y 60 min. de isquemia, con respecto a las muestras control, siendo atribuída esa importante deplección, a la continua utilización de la energía fosfato durante el período isquémico, mientras

que su producción estaba recortada. La síntesis de pirofosfatos sufrió también una disminución durante las fases isquémicas, pero no fue significativa. Los estudios in vitro realizados para valorar el consumo de $O_2$, contenido de ATP, y la síntesis de pirofosfato, habían demostrado que las células no habían perdido la capacidad de metabolizar oxígeno y pirofosfato (McArdle AH, Maurias D, Bounous G., 1968), y que la disminución observada de ATP en las células epiteliales, podía ser debido parcialmente a la deprivación de sustrato "in vivo".

Chiu y cols. comprobaron que la administración de glucosa, en la luz intestinal mejoraba el contenido celular de ATP, así como la tolerancia de la mucosa intestinal a la hipoperfusión. En éste trabajo también se estudió, la relación entre la lesión morfológica de la mucosa intestinal y su función de barrera. Para ello, a 6 animales que sufrieron una isquemia intestinal de la AMS, por bajo flujo (5/ml/kg), se les administró d-tubocuranina en la luz intestinal, según la técnica descrita por Bounous (Bounous G, McArdle AH, Hodges DM., 1966), haciéndose biopsias intestinales simultáneas. En condiciones de normalidad (sin isquemia), el curare no cruza la barrera de la mucosa intestinal. En cambio, cuando se provocaba una isquemia intestinal, se producía la muerte del animal por parálisis respiratoria, circunstancia motivada por la desintegración de la mucosa intestinal, alcanzándose grados equivalentes a 3 y 4 de la clasificación de Chiu. Este hecho ponía de manifiesto, que la desintegración de la mucosa

intestinal, permitía el paso del curare a través de dicha barrera intestinal. La evolución del epitelio intestinal desintegrado fue otro de los problemas tratados en éste trabajo. Para ello, se continuó el estudio biópsico de la mucosa intestinal que había sufrido isquemia durante 30 min., comprobando que las células (grado 3), perdían citoplasma de su porción basal, mostrándose delgadas e irregulares, las cuales eran sustituidas por otras células que emigraban desde las criptas durante los dos o tres días siguientes a la isquemia. Cuando la isquemia intestinal provocaba un grado 4 ó 5 de la clasificación de Chiu, las células sufrían una progresiva degeneración, al mismo tiempo que se restablecían las células epiteliales. A veces, se podían ver muchos linfocitos, leucocitos y células mononucleares en los espacios de Gruenhagen. Los lisosomas de las células degeneradas, liberaban enzimas, que presumiblemente se difundían a los capilares y linfáticos, a través del epitelio denudado, produciendo su ingreso en la circulación general (Dumont AE, Weissman G., 1964). A su vez, sustancias tóxicas o endotoxinas, podían entrar en la circulación general por éste mecanismo (Milliken J, Nahor A, Fine JA., 1965).

**En 1970 Brown RA.** y cols. estudiaron con microscopio electrónico los eventos acaecidos en la mucosa íleal en los estados de shock y de bajo flujo, para poder tener un mejor conocimiento de la secuencia lesional durante la oclusión de la AMS (Brown RA, Chiu CJ, Scott HJ, Gurd FN., 1970). Se utilizaron 7 perros machos que fueron anestesiados con

nembutal, y a través de una laparotomía media, se provocó clampaje de la AMS durante 30 min. Las biopsias intestinales del íleon fueron obtenidas por una incisión, a lo largo del borde antimesentérico del mismo, previo a la isquemia, y a los 3, 5, 10 y 30 minutos de clampaje de la AMS.

*Resultados:*

-*A los 3 min. de isquemia mesentérica*, no se observaron cambios ni al MO ni al ME.

-*A los 5 min.*, el aspecto de las biopsias al MO era normal, en cambio al ME aparecieron cambios en la célula que se localizaron en la región infranuclear, observándose abolladuras y una palidez más intensa que en la zona supranuclear. Las mitocondrias tenían forma ovalada, y los espacios intercelulares próximos a la membrana basal tenían un grosor más acentuado y eran más prominentes. El resto de las organelas celulares tenían aspecto normal.

-*A los 10 min.*, la imagen al MO era normal. Al ME se observaron cambios estructurales consistentes en, dilatación del retículo endoplásmico rugoso (RER) en la zona supranuclear, mitocondrias edematosas y con forma ovalada, y pérdida de gránulos electrón densos. La membrana nuclear está separada de la periferia del núcleo por un fluido a modo de vacuola. Los espacios intercelulares están dilatados con lagunas que contienen

proteínas. Entre las microvellosidades se ven vesículas de aspecto claro. El aparato de Golgi es normal en la mayoría de las células, pero puede presentar un daño precoz con fusión de los sacos y pequeñas dilataciones de los mismos.

-*A los 30 min. de la oclusión de la AMS*, se observó con MO, una acumulación de líquido en el espacio subepitelial, con desprendimiento de células. Al ME, las células del epitelio de revestimiento tienen una apariencia borrosa homogénea. El reborde terminal de las microvellosidades desaparece completamente. Las mitocondrias son redondeadas y aparecen como sombras de sí mismas. El área infranuclear está muy dilatada y abollonada con fracturación de membranas celulares, que pueden comunicar citoplasmas entre sí. Se observa así mismo material protein-like, que dilata los espacios intercelulares y oblitera las membranas basales. Las células de revestimiento superficial cilíndricas separadas por el líquido proteináceo mencionado, se desprenden de la membrana basal dejando un espacio que al MO es el espacio de Gruenhagen. Entre las microvellosidades aparecen muchas microvesículas. El aparato de Golgi está tan distorsionado, que apenas es reconocible, pero los lisosomas permanecen intactos. La mucosa entérica está obviamente disminuida de grosor. La membrana basal no es discernible, estando dicha membrana basal engrosada y no guardando su contacto habitual con las células, debido a las roturas de las membranas intercelulares.

**En 1971, Hashimoto** y cols. publicaron un trabajo, con el propósito de valorar la lesión pulmonar producida por productos liberados de la vena mesentérica superior, después de que la AMS fuese clampada durante 30 min. También cuantificaron los cambios metabólicos, hemodinámicos, de plasma sanguíneo y niveles de catecolaminas, antes, durante y después de repermeabilizar la AMS ocluída (Hashimoto E, Thal AP., 1971). Para ello fueron utilizados 30 perros Mongrel, ambos sexos entre 14 y 24,2 kg de peso. Se les permitió solamente beber agua libremente, 24 horas antes del experimento. Se anestesiaron con tiopental sódico, 200 - 300 mg/kg vía IV. Los animales respiraron espontáneamente, excepto aquellos animales que era necesario abrir el torax, a los cuales fue preciso colocar un tubo endotraqueal. Por medio de una laparotomía xifopubiana, se abordaba la AMS en su origen, provocando la isquemia mesentérica, colocando un clamp durante 30 min. en dicho lugar, lo cual, se comprobaba por la ausencia de pulso en las arterias de la pared intestinal, que se recuperaba al retirar el clamp. La presión sanguínea sistémica y las muestras de sangre eran tomadas a través de un catéter colocado en la arteria femoral. Las muestras de sangre venosa y la presión venosa central se tomaban por un catéter colocado en la aurícula derecha a través de la vena yugular. Las muestras sanguíneas de la vena porta se extraían de un catéter colocado en dicha vena, a través de la vena esplénica. El volumen de plasma sanguíneo y los niveles de catecolaminas fueron medidos por el método de Anton (Anton AH, Sayre DF., 1962).

Los animales fueron divididos en seis series de 5 perros cada una, siendo todos ellos sometidos a una IIA por clampaje de la AMS durante 30 min.

*En la primera serie*, los animales solamente fueron sometidos a 30 min de isquemia aguda de la AMS, para ser sacrificados 48 horas después, con el objeto de describir las lesiones patológicas encontradas en los pulmones, corazón, hígado, riñones, bazo, intestino delgado y grueso.

*En la segunda serie* los animales se utilizaron, para medir los cambios hemodinámicos y metabólicos antes de la isquemia (valores control), y a los 20 min., al primer día, segundo, tercero y cuarto día, de ser provocada la isquemia de la AMS.

*En la tercera serie*, se midieron los niveles de catecolaminas en la arteria femoral, aurícula derecha y vena porta, a los 20 min. y a las tres horas de repermeabilizar la AMS.

*En la cuarta serie*, los cinco animales se utilizaron para la perfusión pulmonar con sangre procedente de la VMS, después de haberse provocado 30 min. de isquemia aguda de la AMS. Para ello era necesario abrir el torax, y colocar un extremo del catéter en la arteria pulmonar derecha inferior, y el otro extremo en la VMS, utilizando una bomba (40 ml/min) para inducir la perfusión pulmonar durante 3 horas, justo después de iniciarse la repermeabilización de la AMS. Para comprobar

el área pulmonar perfundida, se inyectaba por el catéter, 1 ml de azul de violeta, lo que permitía teñir la zona perfundida. Una vez acabada la perfusión pulmonar, los animales eran sacrificados por una sobredosis de Nembutal IV. En la reapertura de la cavidad torácica, no se observaron signos inflamatorios, y se tomaron muestras del lóbulo perfundido y no perfundido para el examen microscópico con Hematoxilina y Eosina.

*En la quinta serie,* los 5 animales se sometieron también a una isquemia aguda de la AMS durante 30 min. y se determinó la presión sanguínea, la frecuencia cardiaca, el gasto cardíaco y la resistencia periférica, antes de provocarse la isquemia, a los 20 min., 1, 2 y 3 horas de repermeabilizarse la AMS. También se tomaron muestras de sangre de la arteria femoral, aurícula derecha y vena porta, para hacer determinaciones de Ph, $PCo_2$, $PO_2$, $CO_3H^-$, hematocrito y saturación de hemoglobina, antes de la isquemia, a los 20 min. y 3 horas de retirar el clamp de la AMS.

*En la sexta serie,* los animales fueron tratados previamente a la isquemia mesentérica, con fenoxibenzamina, en una solución de 0'5 mg por ml, a una dosis de 2'5 mg/kg de peso. Los cambios hemodinámicos y metabólicos se midieron de la misma manera que en el grupo precedente.

*Resultados:*

*-En la primera serie*, todos los animales sobrevivieron 48 horas después de 30 min. de IIA. Los 5 animales fueron sacrificados para estudiar los hallazgos histológicos, encontrando en 4 de ellos, ligera enteritis hemorrágica y en el otro una enteritis moderada. En todos los perros se vieron gran numero de puntos hemorrágicos en el peritoneo, y en dos animales se observó invaginación del intestino delgado.

*-En la segunda serie*, un animal murió a las 24 horas y otro a las 72 horas de provocarse la IIA. A los 20 min. de la repermeabilización, el gasto cardíaco disminuyó significativamente ($p< 0,01$) y la resistencia vascular periférica aumentó significativamente ($p< 0,05$) con respecto a las cifras control. También se observó un descenso significativo de la $PCo_2$, $PO_2$, y $CO_3H^-$ al tercer día de provocado el experimento. La necrópsia de los dos animales muertos, mostró ligera enteritis hemorrágica y gran número de puntos hemorrágicos en el peritoneo, y sólo en uno de ellos apareció hemorragia en el músculo ventricular izquierdo, estando normales, el resto de los órganos estudiados. Los animales supervivientes fueron sacrificados al cuarto día del experimento, no hallando ningún trastorno patológico ni infeccioso en la necrópsia.

*-En la tercera serie*, al medir los niveles de las catecolaminas, se comprobó que la norepinefrina (NE) aumentó significativamente a los 20 min. y a las 3 horas de la

reperfusión intestinal, con respecto a las cifras basales (preisquemia), mientras que la epinefrina (E) no cambió.

*-En la cuarta serie*, se perfundió el pulmón con sangre de la VMS, y se comprobaron las siguientes lesiones pulmonares en 3 de los 5 animales usados: lesiones congestivas, edematosas y trastornos de la capilaridad en cada uno de ellos. También se observó edema traqueal en el perro con congestión pulmonar.

*-En la quinta serie*, la presión sanguínea empezó a disminuir inmediatamente de comenzar la oclusión de la AMS, para alcanzar el 75% de su valor basal, a las 3 horas de la repermeabilización, según dicen los autores. La frecuencia cardiaca no varió significativamente durante el tiempo del experimento. El gasto cardíaco decreció al 75% de su valor basal a los 30 min. de la oclusión de la AMS, cayendo hasta un 50% a las 3 horas de la repermeabilización según los autores. La resistencia vascular total periférica comenzó a subir inmediatamente de producirse la isquemia de la AMS, para alcanzar un 162% de su valor basal, a las 3 horas de la reperfusión de la AMS. También se observó, un aumento significativo de la $PO_2$ arterial y $PCO_2$ portal con respecto a los valores basales, a los 20 min. de la repermeabilización de la AMS. Las muestras de la sangre portal, mostraron una caída del Ph, y una elevación del $PCO_2$, ambos significativos con respecto a los valores control, a la tercera hora de producirse la repermeabilización, y sin embargo, no hubo cambios

significativos en el $CO_3H^-$ a lo largo del experimento.

-*En la sexta serie*, los animales antes de ser sometidos a 30 min. de isquemia aguda de la AMS, se les trató con fenoxibenzamina, y se hizo un estudio estadístico comparativo de ésta serie con la precedente, llegando a los siguientes resultados:

a) La presión sanguínea, la frecuencia cardiaca, el gasto cardíaco y la resistencia periférica vascular total no sufrieron alteraciones significativas al final del tiempo isquémico, ni en ésta serie, ni en la anterior; sin embargo, a las tres horas de repermeabilizar la AMS, el gasto cardíaco aumentó significativamente ($p< 0,05$) en la serie tratada con fenoxibenzamina con respecto a la serie no tratada.

b) En cuanto a los gases sanguíneos, se observó un aumento significativo ($p< 0,01$) de $PCO_2$ en la serie no tratada, con respecto a la serie que recibió fenoxibenzamina a la tercera hora de la repermeabilización. También se produjo un descenso significativo ($p< 0,05$) de $PO_2$ arterial a la tercera hora de retirar el clamp de la AMS, en la serie no tratada con fenoxibenzamina, con respecto a la tratada.

**En 1972, Chiu** y cols diseñaron el siguiente trabajo experimental para poder determinar, si las sustancias tóxicas

absorbidas a través de la barrera intestinal lesionada por la isquemia producida en la AMS, era la causa fundamental del colapso circulatorio observado después de repermeabilizar el flujo sanguíneo mesentérico (Chiu CJ, Scott HJ, Gurd FN., 1972).

Se utilizaron 28 perros con un peso comprendido entre 10 y 15 kg. Fueron anestesiados vía IV con pentobarbital sódico (30 mg/kg) e intubación endotraqueal. Se monitorizaron la presión aórtica a través de un catéter introducido por la arteria femoral, y la presión venosa central (PVC), por catéter a través de la vena femoral. También fue medido el gasto cardíaco y registrado el electrocardiograma (ECG). Las muestras de orina y las deposiciones diarreicas sirvieron, para determinar la beta-glucuronidasa, sodio y potasio. A su vez, las tomas sanguíneas obtenidas durante y después de los experimentos, sirvieron para las siguientes determinaciones: hematocrito, sodio, potasio, lactato, piruvato y beta-glucuronidasa. Las autopsias se practicaron, tanto en los animales que fallecieron como en los sacrificados. El abordaje de la AMS se realizó por medio de una incisión abdominal en la línea media. Para realizar éste trabajo experimental se constituyeron cuatro grupos:

1) *Grupo I. Control.*

Se utilizaron 9 animales, a los que se clampó la AMS durante tres horas y después se repermeabilizó. Dichos animales no tuvieron apoyo terapéutico de ningún tipo. Los parámetros

hemodinámicos fueron controlados hasta la muerte del animal o durante doce horas después de revascularizar la AMS. Fue medido el gasto cardíaco, y las tomas sanguíneas se hicieron antes de desclampar la AMS, y a las cuatro horas de repermeabilizarla. A las 24 y 48 horas de revascularizar el intestino se tomaron muestras diarreicas, y nuevamente sanguíneas.

2) *Grupo II. Tratamiento inmediato con sueroterapia.*

Fueron utilizados 11 perros, a los cuales se les clampó la AMS con un clamp de Satinsky durante tres horas, iniciándose el tratamiento IV (suero salino o Ringer) inmediatamente de retirar el clamp vascular. La sueroterapia fue mantenida de 24 a 48 horas, con el propósito de reemplazar las pérdidas de líquidos y electrólitos, y mantener la presión sanguínea y el hematocrito en cifras normales. Los animales no tomaron alimento durante 48 horas. Las muestras sanguíneas y diarreicas, se obtuvieron también a las 24 y 48 horas de revascularizar el intestino.

3) *Grupo III. Lavado del territorio vascular intestinal.*

Fueron usados 4 animales, a los cuales se les ligó la AMS en su origen. Después de tres horas de isquemia, se procedió a la infusión de suero Ringer (2.000 ml) durante dos horas, a través de un catéter colocado en la AMS distal a la ligadura. Con ésta técnica, se pretendía arrastrar todas las toxinas del territorio vascular intestinal, que deberían haber sido

absorbidas por la mucosa dañada, a la circulación sistémica, a través de la circulación portal. La ligadura de la AMS no fue quitada, hasta el final del experimento, para evitar pérdidas hemáticas intestinales. La presión sanguínea, PVC y el gasto cardíaco se monitorizaron durante 12 horas, para observar los posibles fracasos circulatorios.

4) *Grupo IV. Retraso en el tratamiento con sueroterapia.*

Se utilizaron 4 animales, y la técnica experimental fue similar a la del grupo I. Los perros desarrollaron un colapso circulatorio al cabo de 2-4 horas de revascularizar la AMS. Entre las 6 y 8 horas después de soltar el clamp vascular, y una vez transcurridas aproximadamente 4 horas de hipotensión, se inició el tratamiento con sueroterapia (suero salino o Ringer) en cantidad suficiente según los autores, registrándose las alteraciones hemodinámicas de los animales.

*Resultados*:

- Mortalidad y observaciones hemodinámicas.

De los nueve perros en el *grupo I*, sólo uno (11%) sobrevivió más de tres días. En el resto de animales, la presión sanguínea empezó a caer entre las 2-4 horas de la repermeabilización mesentérica, apareciendo los signos de colapso circulatorio al cabo de 4-8 horas de la revascularización de la AMS. La sobrevivencia media fue de 12 horas. El hematocrito aumentó

significativamente ($p < 0.01$) a las cuatro horas de soltar el clamp vascular de la AMS.

En el *grupo II*, siete perros (64%) de los once utilizados sobrevivieron más de tres días. Al contrario del grupo I, ninguno murió en las primeras 24 horas. En todos los animales, la presión sanguínea y el gasto cardíaco se mantuvieron dentro de un rango normal durante las doce horas de monitorización. Un perro murió a las 27 horas del experimento de un edema pulmonar y excesiva hemodilución; otros dos fallecieron entre las 26 y 27 horas del postoperatorio de una bronconeumonía, y otro lo hizo a las 36 horas sin causas conocidas debido a los cambios postmorten. Los cambios en el hematocrito fueron mínimos según los autores.

El *grupo III* fue diseñado para buscar cambios hemodinámicos, más que tiempo de supervivencia. Al contrario que en otros grupos, el hematocrito descendió, pero no de forma significativa, lo cual indicaba que el líquido infundido por la AMS, se incorporaba al sistema circulatorio. A pesar de la aparición de gangrena intestinal al final de los experimentos, la monitorización de la presión arterial, PVC y gasto cardíaco fracasaron a la hora de demostrar signos de colapso circulatorio.

En el *grupo IV* se comprobó que el retraso en el inicio de la

sueroterapia, mejoró temporal y significativamente la presión sistólica, mientras que no hizo lo mismo la presión diastólica. Por lo tanto el efecto beneficioso de la fluidoterapia fue sólo transitorio, ya que todos los animales manifestaron el fenómeno de shock irreversible, muriendo a las pocas horas del postoperatorio.

- Pérdidas de líquidos y electrólitos.

En el grupo I los animales no recibieron sueros, mientras que en el grupo II, los perros recibieron una media de 2.000 ml de solución cristaloide durante las 24 horas del postoperatorio. La pérdida de líquidos, normalmente en forma de diarrea hemorrágica, en el grupo I fue de 260 ml de media. En cambio en el grupo II correspondió a 1.130 ml.
El aspecto de la diarrea varió desde agua marrón hasta groseramente hemorrágico, conteniendo a veces moco espeso y gran cantidad de escaras de la mucosa epitelial. En las deposiciones, la pérdida de electrólitos no fue significativa con respecto a la concentración sérica, por lo cual dicha pérdida era sobre todo isotónica. La concentración de lactato sérico en el grupo I, aumentó significativamente ($p< 0.05$) a las cuatro horas de la revascularización.

- Cambios del enzima lisosomal.

La beta-glucuronidasa fue usada como índice de los enzimas del

lisosoma, probablemente liberados durante la lesión intestinal. A las cuatro horas de repermeabilizar la AMS, la concentración de la beta-glucuronidasa aumentó tanto en la sangre como en las deposiciones, en los grupos I y II, pero no lo hizo en forma significativa según los autores.

- Hallazgos patológicos.

La mucosa intestinal mostró al cabo de las tres horas de isquemia, una mucosa hemorrágica y necrótica. La recuperación de las células epiteliales de la mucosa, se observó al microscopio óptico entre las 48 y 72 horas. Si el animal estaba deshidratado y continuaba teniendo diarreas, el proceso de regeneración de la mucosa intestinal sufría un retroceso. Las biopsias tomadas de los animales del grupo III al final de las 12 horas de acabado el experimento, mostraron intestinos delgados necróticos, mucho más dañados que los observados en los restantes animales de los otros grupos.

En 1972, Caridis y col. (Caridis T., Cuevas P., Fine J., 1972), desarrollaron un modelo experimental en conejos, para estudiar la mortalidad y supervivencia de dichos animales, después de ser sometidos a una isquemia intestinal por clampaje de la AMS durante 1 hora, y tratados por lavado peritoneal de forma intermitente.

Fueron utilizados conejos machos de Nueva Zelanda, cuyo peso oscilaba entre 2 y 3 Kg. y anestesiados con pentobarbital. A través de una incisión abdominal media, se exponía la AMS en su origen, la cual se ligaba durante 1 hora. En la cavidad abdominal se dejaba un catéter para realizar el lavado peritoneal, utilizando para ello 50 ml de solución isotónica de dextrosa al 1.5 %, a la que se añadía ClK (cloruro potásico) al 0.03 %. La presión sanguínea estaba monitorizada continuamente por medio de la arteria femoral. Para medir la concentración de endotoxinas en plasma, se extraían 2 ml de sangre de la arteria femoral en los siguientes momentos, antes de la oclusión de la AMS, justo antes de desclampar la AMS y cada hora durante las 6 horas siguientes en los animales que sobrevivían. El contenido de endotoxinas en el plasma fue determinado por la técnica descrita por Reinhold y cols. Reinhold R.B., Fine J.A., 1971). El volumen plasmático se midió por seroalbúmina humana marcada según la técnica de Williams y col. (Williams J.A., Fine J., 1961) antes de provocarse la oclusión de la AMS y a las 3 horas siguientes.

En este trabajo se utilizaron 46 conejos, que fueron agrupados en cinco series, de las cuales, 6 animales eran para la serie control y el resto para las otras cuatro series, con 10 animales en cada una de ellas.

En la *serie control*, se provocó la IIA, mediante la ligadura de la AMS durante 1 hora.

En la *siguiente serie*, además de la oclusión de la AMS durante 1 hora, se procedió a dos lavados peritoneales de 15 min. de duración, uno, inmediatamente después de clampar la AMS y otro, inmediatamente después de desclampar la AMS.

En la *siguiente serie*, además de provocarse la IIA por clampaje de la AMS durante 1 hora, los animales recibieron lavados peritoneales cada 20 min., durante las 7 horas siguientes a la provocación de la isquemia mesentérica.

En la *siguiente serie*, se hizo lo mismo que en la serie precedente, y además se repuso el déficit plasmático, a las 3 horas de oclusión de la AMS, para mantener la volemia normal.

En la *última serie*, los conejos fueron tratados igual que en la serie anterior, y además recibieron cada uno, 5 grs (gramos) de Kanamicina en 30 ml de agua dentro de la luz del ciego, justo antes de desclampar y a las 4 horas siguientes.

*Resultados:*

-La mortalidad de la serie control fue del 100%, produciéndose la muerte de los 6 conejos entre las 2 y 3 horas del tiempo del desclampaje de la AMS. La concentración de endotoxina en la sangre a los 15 min. y a la hora de la oclusión de la AMS, alcanzó un nivel medio de 0.5 micgr/ml (microgramo/mililitro), y, éste valor aumentó a 1 mcgr/ml a las 2 y 3 horas de

sobrevivencia, según los autores. La pérdida de volumen plasmático a las 2 horas de desclampar la AMS fue, por término medio de los 6 conejos 30.5 % del volumen total. En la necrópsia se encontró edema y hemorragia en los pulmones y en intestino.

-En la serie con IIA por oclusión de la AMS durante 1 hora y con dos lavados peritoneales, se produjo la misma sobrevivencia y mortalidad que en la serie control. La concentración de toxinas en sangre no varió significativamente, según los autores, con respecto a la serie anteriormente descrita.

-En la serie donde además de provocarse una IIA de 1 hora se hacían lavados peritoneales cada 20 min., se encontró un aumento significativo de la sobrevivencia de los conejos, con respecto a las series previamente mencionadas. La cantidad de toxinas recuperadas por lavados peritoneales en los 10 animales representaba un valor medio de 72.6 mcg/ml. La concentración de toxinas en sangre se redujo significativamente según los autores con respecto a las series anteriormente citadas. La pérdida de volumen plasmático se redujo significativamente, según los autores, en el conjunto de los 10 animales. En la mucosa intestinal de 8 conejos, al realizar la necrópsia, se encontró edema y hemorragia, que son característicos de un shock refractario.

-En la serie donde se reemplazó el volumen plasmático, a las

3 horas de provocada la isquemia, no se encontró mejoría significativa de la sobrevivencia, según los autores, con respecto a la serie anteriormente citada. El contenido de toxinas en el lavado peritoneal, tampoco varió significativamente de la serie anterior. La concentración de toxinas en sangre también se mantuvo igual que en la serie anterior.

-En la última serie, sí se produjo un aumento significativo en la sobrevivencia de los animales, según los autores. No hubo diferencias significativas, con respecto a las dos series anteriores, en cuanto al contenido de toxinas del lavado peritoneal. El contenido de toxinas en sangre también se mantuvo en los mismos niveles que en las dos series previas.

El estudio del colapso circulatorio provocado por la liberación de la AMS después de ser clampada, fue estudiado en 1973 por Mahonar, con un modelo experimental en perros (Mahonar, Tyagy., 1973). Los animales cuyos pesos estaban comprendidos entre 25-35 Kg., fueron anestesiados con tiopental sódico, 30 mg/Kg, y después de una laparotomía media se provocó una isquemia intestinal aguda ligando la AMS en su origen. Se formaron siete grupos con dos horas de isquemia, y dos grupos más con 1 hora 30 min. de oclusión de la AMS. Se extrajeron muestras sanguíneas al cabo de 1, 2, 4, y 6 horas de desclampar la AMS, para conocer los siguientes parámetros: hematocrito, ácido láctico, ácido úrico, fosfatasa ácida, y ribonucleasa. Se

consideraron animales supervivientes, aquellos que vivían más de 48 horas, y fueron necropsiados entre el tercer y veintiún días de la operación, para valorar las lesiones extraintestinales.

-En el grupo control se estudiaron 11 perros, provocando IIA por ligadura de la AMS durante 2 horas, sin ningún tipo de tratamiento. La mortalidad fue del 100% y el rango de sobrevivencia estaba comprendido entre 7 y 8 horas.
En otro grupo, además de la IIA de 2 horas, se ligó el conducto pancreático 5-6 días antes. La mortalidad fue del 100% y el rango de sobrevivencia estaba comprendido entre 4 horas y 6 horas 30 min.

-El grupo, que además de la IIA durante 2 horas, se esterilizó el intestino con antibióticos (neomicina, bacitracina y estreptomicina) y sulfamidas cuatro días antes de la IIA, y otro grupo tratado con hidrocortisona previamente a la IIA también de 2 horas, tuvieron una mortalidad del 100% y la sobrevivencia llegó a las 12 horas.

-En otro grupo, los animales además de sufrir el mismo tiempo de IIA mesentérica, fueron tratados inmediatamente antes de desclampar la AMS, con sueroterapia (dextrano y dextrosa al 5%). De los 6 perros utilizados, 4 sobrevivieron 30 horas y el resto supervivieron.

-El grupo de animales a los que se trató con hidrocortisona previa a la IIA de 2 horas, y sueroterapia inmediatamente después de desclampar la AMS, y otro grupo tratado con epinefrina previamente a la IIA, tuvieron ambos una supervivencia del 100%.

-En el siguiente grupo, se utilizaron 8 perros que sufrieron IIA durante 1 hora 30 min., por clampaje de la AMS, y no se les apoyó con ningún tipo de tratamiento. La supervivencia correspondió a 6 animales y el resto sobrevivieron entre 36 y 40 horas.

-En el último grupo, de 8 animales que tenían ligadura de conducto pancreático, 5-6 días previos a la IIA por clampaje de la AMS durante 1 hora y 30 min., se encontró, según los autores, una mortalidad del 100% y una sobrevivencia entre 24 y 36 horas.

Durante la repermeabilización, todos los grupos tuvieron una progresiva hemoconcentración, siendo significativa según los autores, en los animales con ligadura del conducto pancreático. La curva de la *presión sanguínea* era idéntica en todos los grupos, menos en el grupo tratado con epinefrina, y se caracterizaba por registrar una caída tensional a los 5-7 min. de desclampar la AMS, continuando con un pico de recuperación de la misma a los 20 min., para seguir con una progresiva caída tensional. Esa elevación de la tensión arterial, después de una

caída inicial, puede ser debida al papel de los mecanismos homeostáticos, probablemente a la producción de catecolaminas a través del eje simpático adrenal. Los animales tratados con epinefrina previamente a la IIA, presentaban una recuperación de la TA (tensión arterial) a sus valores normales, después de la primera caída tensional, desapareciendo el segundo pico de caída de tensión.

Los niveles de *ácido láctico* en sangre, después de desclampar la AMS, se encontraron elevados según los autores, siendo la concentración más alta la del grupo de animales con ligadura del conducto pancreático, y la más baja la correspondiente al grupo tratado con hidrocortisona y sueroterapia.

La concentración de *ácido úrico* aumentó significativamente en los nueve grupos de animales según los autores, a las 6 horas de haberse desclampado la AMS, tras provocar IIA de 2 horas en unos grupos y 1 hora y 30 min. en otros. La máxima elevación de ácido úrico se alcanzó en los grupos control y con ligadura del conducto pancreático de 2 horas de IIA.

También se produjo un aumento significativo de *fosfatasa ácida y ribonucleasa*, según los autores en los nueve grupos experimentales, alcanzando sus máximos niveles en el grupo donde se ligó el conducto pancreático.

En la necrópsia practicada en los perros supervivientes del grupo tratado con epinefrina, previamente a la IIA por oclusión de la AMS durante 2 horas, se encontró un hallazgo característico en todos ellos, que consistió, en una invaginación del ID (intestino delgado) proximalmente a la

válvula ileocecal. Este hallazgo no se encontró en la necrópsia de ningún otro perro superviviente.

En 1973 Aho AJ. y cols. desarrollaron un trabajo experimental basado en la oclusión de la AMS, para estudiar las alteraciones por ME de la mucosa del intestino delgado en animales de experimentación (Aho AJ, Arstila AV, Ahonen J, Inberg MV, Scheinin TM., 1973). Se utilizaron seis perros, con pesos comprendidos entre 16 y 45 kg. Se mantuvieron 24 horas en ayunas antes del experimento. Fueron anestesiados con pentobarbital, 30 mg/kg de peso, manteniendo intubación endotraqueal, bien con aire o con 100% de oxígeno. Las muestras para el estudio con MO y ME fueron tomadas del borde antimesentérico de la mitad del yeyuno. Las biopsias se extrajeron inmediatamente de provocar la isquemia mesentérica, a los 15 y 30 minutos, y a las 4 y 5 horas del tiempo postclampaje de la AMS.

*Resultados:*

1) Patrón normal de la mucosa en el intestino delgado:

Las células de la mucosa aparecen estrechas y con borde en cepillo regular. Las mitocondrias tienen forma redondeada u oval, y la matriz tiene una densidad escasa. El retículo endoplásmico muestra cisternas de membrana rugosa y lisa. El aparato de Golgi estaba bien desarrollado con un número

apreciable de dictiosomas. En la parte apical de las células se observaban numerosos lisosomas, cuerpos electrodensos y también vacuolas y vesículas. La longitud de las microvellosidades era variable, y frecuentemente eran más largas en las células apicales que en las criptas. Los espacios intracelulares eran estrechos, y los complejos de unión se veían en la parte apical de las células. Además se observaban células con ultraestructura poco definida y RE vacuolizado.

2) Cambios observados al MO, de la mucosa intestinal, durante la oclusión de la AMS:

El patrón intestinal se mantuvo dentro de la normalidad, al cabo de una hora de isquemia mesentérica, aunque los nucléolos eran prominentes y con alta densidad. Al cabo de dos horas de oclusión de las AMS, en algunas partes se observó que había desaparecido el borde en cepillo. Después de tres horas de isquemia mesentérica, se vio que el núcleo se presentaba picnótico y la cromatina homogeneizada, y desaparición del borde en cepillo en la mucosa intestinal. En las siguientes horas, los cambios se intensificaron.

3) Cambios al ME, de la mucosa intestinal durante la oclusión de la AMS:

-*Después de quince minutos de isquemia de la AMS,* sólo se observaron ligeros cambios ultraestructurales. Los complejos de unión, los espacios intercelulares y las membranas

celulares, eran normales tanto en la parte apical de las vellosidades, como en las criptas. Las mitocondrias no se alteraron.

-*Después de treinta min.*, en algunas células de la parte apical de las vellosidades, las mitocondrias estaban edematosas y la densidad matricial era menos visible, pero sin embargo, en la mayoría de las células no se observaron cambios. Generalmente los ribosomas estaban pegados a las membranas. En algunas células la membrana nuclear era irregular. Se observaron linfocitos ocasionales entre las células de la mucosa, así como, en algunas áreas subepiteliales. El borde en cepillo, las membranas celulares y los lisosomas se presentaron normales, al igual que las zonas infranucleares. Durante la ventilación con oxígeno después de 30 min. de oclusión de la AMS, no se observó edema infranuclear, y los complejos de unión y las mitocondrias eran normales.

-*Después de una hora de isquemia*, el número de células dañadas aumentó. Las mitocondrias eran edematosas y las densidades matriciales habían desaparecido. En algunas células se observó dilatación de las cisternas del RE, y a veces ribosomas separados de él. El área infranuclear de las células estaba a veces distendida. El número de microvellosidades era reducido, intensificándose ésta circunstancia en tiempos de isquemia más prolongada. La homogeneización de la cromatina era aparente sólo en la parte apical de las células de revestimiento apical.

Los complejos de unión y las membranas celulares aparecían normales. El efecto favorable de la respiración con oxígeno fue claro en ésta fase, consiguiendo una apariencia normal de las mitocondrias, y una ausencia de homogeneización de la cromatina; sin embargo, se apreció dilatación de las cisternas del RE y áreas basales intracelulares edematosas.

-*Después de dos horas de oclusión de la AMS*, se observaron cambios uniformes intracelulares en las células de la mucosa, aunque la extensión de dicho cambio variaba. En algunas células, el borde en cepillo era irregular, estando en las mayoría de ellas dañado, con las microvellosidades completamente separadas. Los espacios intercelulares aparecían dilatados en la parte apical de las vellosidades, las membranas celulares mostraban disrupción y los complejos de unión distorsionados. El RE estaba también dilatado, formando grandes vacuolas, y las mitocondrias estaban edematosas. También se observaron estos cambios en las células de la cripta, aunque menos frecuentemente. El efecto favorable del oxígeno fue observado en las células apicales y de las criptas. Los complejos de unión eran normales. Sólo pequeños cambios se observaron en los orgánulos. En algunas áreas, se vieron dilataciones de los espacios intercelulares cerca de la lámina basal.

-*Después de tres, cuatro y cinco horas de oclusión de la AMS*, los cambios celulares fueron similares a los descritos para las

dos horas, pero de mayor intensidad. Se observó una prominente vacuolización intracelular. Las uniones intercelulares estaban dilatadas y los espacios de Gruenhagen abiertos. Sólo fueron vistas unas pocas mitocondrias normales. La homogeneización de la cromatina era frecuente. Se vieron lisosomas aparentemente normales. El edema intercelular también fue observado en las criptas. El efecto protector del oxígeno fue también demostrado, al encontrar bastantes células conservadas, y mitocondrias y RE normales. En algunas zonas, sin embargo, fue observado dilatación del RE, aunque los cambios nucleares fueron asombrosamente escasos. Los espacios intercelulares y las membranas celulares estaban también preservadas en bastantes zonas.

**En 1973 Ahren** y cols. estudiaron las lesiones de la mucosa intestinal en el gato, después de provocar una reducción temporal del flujo intestinal como consecuencia del clampaje de la AMS (Ahren C, Haglund U., 1973). Se utilizaron 9 gatos, con un peso comprendido entre 2'5 y 5'9 kg, que se anestesiaron con cloralose (50 mg/kg) después de inducir con éter. Los animales se mantuvieron en ayunas 12 horas antes de la experiencia. La técnica quirúrgica está basada en los trabajos de Haglund y cols (Haglund U, Lundgren O., 1972). La metodología quirúrgica consistió, en una laparotomía media para abordar el intestino delgado, y de ésta forma, aislar entre 3 y 9 segmentos intestinales en cada animal, empezando desde el ligamento de Treizt, con un peso para cada segmento de 7-10

gramos, y extirpando el tracto intestinal sobrante junto con el bazo. Los nervios esplácnicos de los segmentos intestinales y las glándulas adrenales, fueron cortados, y sus extremos conectados con electrodos para su estimulación, según la técnica descrita por Haglund y cols. en 1972. La reducción de flujo intestinal, se provocaba mediante la colocación de un clamp vascular en el nacimiento de la AMS, hasta reducir la tensión regional de la misma a 30 mm Hg durante 2 horas y media. A través de la arteria femoral los animales recibían heparina sistémica, se les controlaba la presión sistémica y se tomaban muestras sanguíneas. Para mantener un pH constante, se perfundía una solución de bicarbonato (10 mEq $CO_3HNa$ en una solución de glucosa al 10%), desde el inicio de la anestesia hasta el final del proceso experimental. Para disminuir los trastornos reológicos, se inyectaba a los animales también, 2 mililitros (ml) de una solución de dextrano cada 30 min. durante la prueba experimental.

Los segmentos intestinales aislados, se dividieron en los siguientes grupos:

a) Segmentos control en los 9 animales (sufrieron isquemia pero sin tratamiento).

b) Segmentos de 8 animales, que fueron perfundidos con suero salino oxigenado durante la fase de hipotensión regional.

c) Segmentos de 8 animales, que se perfundieron con suero salino nitrogenado, también durante la hipotensión.

d) Segmentos intestinales de 6 animales, que se mantuvieron ocupados con suero salino durante la fase hipotensiva, siendo necesario la ligadura de los cabos de dichos segmentos.

e) Segmentos de 6 animales, llenados en éste caso con suero glucosado al 5'5%.

f) Segmentos de 3 animales, a los que se lavaba la luz intestinal correspondiente con suero salino (200 - 300 ml) antes de provocar la hipotensión mesentérica.

A todos los animales se les hizo estudio necrópsico, tanto si fallecían durante la prueba experimental, como los supervivientes, que eran sacrificados al cabo de 1 hora de desclampar la AMS. Los cambios morfológicos en la mucosa eran valorados según los trabajos de Chiu (Chiu CJ, McArdle AH, Brown R, Scott HJ, Gurd FN., 1970).

*Resultados:*

- Hemodinámicos: En ésta experiencia se midieron, la presión arterial, el flujo sanguíneo y la resistencia al flujo sanguíneo intestinal, antes, durante y después de provocada la

hipotensión de la AMS (25-30 mm Hg), durante 2'5-3 horas. En la fase de control (preisquémica) la presión sanguínea registraba cifras de 130 mm Hg, el flujo sanguíneo 28'6 ± 2'7 ml/min x 100 grs. y la resistencia al flujo sanguíneo marcaba 4'4 ± 0'5 $PRU_{100}$ unidades, en el estudio realizado en 9 animales.

El flujo sanguíneo intestinal y más lentamente la resistencia al flujo sanguíneo, fueron reducidos cuando se disminuyó la presión arterial sanguínea junto con la estimulación de las fibras vegatativas intestinales. A los 30 min. de la hipotensión regional, el flujo intestinal alcanzaba una cifra próxima a 10 ml/ min x 100 grs., que se mantuvo estable durante toda la fase isquémica, y, la resistencia al flujo sanguíneo sufrió una caída que correspondió al 40% de su valor control. Al desclampar la AMS, el flujo sanguíneo intestinal, tuvo una fase corta de hiperemia durante 5 min., al cabo de los cuales ese flujo alcanzó niveles inferiores a las cifras control (17'1 ± 1'3 ml/min.x 100grs). La presión sanguínea se redujo a 867 ± mm Hg y la resistencia al flujo intestinal se igualó a la cifra control. A los 30-35 min. de desclampar la AMS, murieron 5 de los 9 animales utilizados. Los 4 animales que sobrevivieron fueron controlados durante 60 min, observando en los últimos 30 min una caída progresiva de la presión sanguínea y de la resistencia al flujo sanguíneo, mientras que el flujo sanguíneo intestinal permanecía inalterable.

El pH arterial se mantuvo constante a lo largo de todo el experimento. El pH venoso se redujo en el período hipotensivo,

alcanzando a los 20-30 min. de desclampar, los valores de la fase prehipotensiva. El ácido láctico estuvo aumentado durante la isquemia intestinal y en la fase postisquémica.

- Morfológicos:

1) *Macroscópicos*: El examen macroscópico postmorten inmediato de los segmentos intestinales de control, revelaron la presencia de lesiones hemorrágicas en 8 del total de los animales utilizados. En el otro gato, la mucosa era macroscópica y microscópicamente normal. Las lesiones intestinales fueron variadas, desde hemorragias petequiales hasta destrucción completa de la mucosa de los segmentos intestinales. No había diferencia significativa entre los segmentos intestinales de la serie control y los segmentos tratados con suero salino nitrogenado, así como los segmentos llenados con suero salino, suero glucosado o lavados inicialmente con suero salino. En cambio, sí se observó diferencia significativa en los segmentos intestinales tratados con suero salino oxigenado con respecto a la serie control, encontrándose que todos los segmentos aparecían con aspecto normal, excepto en un animal que presentaba hemorragias petequiales.

2) *Microscópicos*: En la serie control, fueron encontradas lesiones de la mucosa comprendidas en los grados 3-4 según la clasificación de Chiu (Chiu CJ, McArdle AH, Brown R,

Scott HJ, Gurd FN., 1970) en 6 de 8 gatos. En los segmentos intestinales perfundidos con suero salino oxigenado, se encontró mejoría significativa en todos los animales con respecto a la serie control, apareciendo lesiones comprendidas en los grados 0-2 de la clasificación de Chiu. En los segmentos perfundidos con suero salino nitrogenado, sólo en 3 gatos se encontró mejoría significativa (grados 0-1) con respecto al control. Los segmentos rellenados con suero glucosado, suero salino, y lavados con suero salino no presentaban diferencias significativas con respecto a la serie control.

**Sawer y cols en 1978** estudiaron la significación de los niveles de fosfato inorgánico, en el líquido peritoneal tras la provocación de infarto intestinal experimental (Sawer BA, Jamieson WG, Durand D., 1978). Se utilizaron 30 perros con un peso comprendido entre 15 y 25 kgs, siendo anestesiados con Nembutal y pentobarbital sódico, que constituyeron tres series, una de ellas de control en la que después de una laparotomía media se exponían la AMS y la VMS pero no se ligaban en ningún caso; en otra serie, se ligaba la AMS en su origen con la aorta, y en la última se ligaba la VMS justo en la unión con la vena porta.

Las muestras sanguíneas fueron extraídas de la arteria femoral, inmediatamente antes de iniciar la laparotomía, y a las dos, cuatro, seis y ocho horas después de comenzar el trabajo

experimental. En todos los animales, se colocó una cánula en el flanco derecho, para recoger el líquido peritoneal, estando el abdomen cerrado. Dicho líquido era extraído a las mismas horas que las muestras sanguíneas. Los parámetros analizados en las muestras sanguíneas y peritoneales fueron los siguientes: urea, creatinina, ácido láctico, transaminasa glutámico oxalacético, fosfatasa alcalina, bilirrubina, glucosa, calcio, fosfato, albúmina, proteinas totales, y gasometría. Todos los animales fueron sacrificados y autopsiados a las ocho horas de iniciada la laparotomía.

*Resultados:*

a) Todos los animales de la *serie control* sobrevivieron. La autopsia de los perros que sufrieron isquemia mesentérica, bien por ligadura de la AMS o de la VMS, confirmó la presencia de una manifiesta necrosis intestinal. La cantidad de líquido peritoneal extraído, varió entre 5 y 20 ml, correspondiendo el volumen más pequeño a la serie control, y el mayor a los animales con ligadura de VMS. Dicho líquido tenía aspecto hemorrágico y mal oliente en las serie con ligaduras mesentéricas.

b) Fosfato inorgánico en líquido peritoneal:

-*A las dos horas*, la concentración de fosfato inorgánico en líquido peritoneal, de los animales con ligadura

venosa, era significativamente más alta ($p< 0.01$) que en los animales de la serie control, y que en la serie con ligadura de la AMS ($p< 0.05$). Sin embargo, no había diferencias significativas entre la serie control y la serie con ligadura de la AMS.

-*A las cuatro horas,* la concentración de fosfato inorgánico en el líquido peritoneal, fue significativamente más alta ($p< 0.05$) en las dos series isquémicas, que en la de control. También fue significativamente más alta ($p< 0.05$) en los animales con ligadura venosa, que con ligadura arterial.
Ninguna otra determinación analizada en el líquido peritoneal, incluyendo la fosfatasa alcalina, mostró cambios significativos.

c) Fosfato inorgánico en sangre:

-La concentración de fosfato inorgánico en sangre, a las dos horas, aumentó significativamente ($p< 0.05$) en la serie con ligadura venosa, con respecto a la serie control. No hubo aumento significativo en los animales con ligadura de la AMS con respecto a la serie control.

-A las cuatro horas, el fosfato inorgánico sérico aumentó significativamente ($p< 0.05$) en las dos serie isquémicas, con respecto a la serie control.

d) El déficit de base aumentó significativamente ($p< 0.05$) en las dos serie isquémicas, con respecto a la serie control, en todas las tomas sanguíneas horarias que se hicieron.

**En 1978 Carbonell** y col. publicaron un trabajo experimental, basado en el clampaje temporal de la AMS y su posterior revascularización, para estudiar las variaciones cuantitativas de la flora bacteriana intestinal, durante diversos períodos de isquemia-repermeabilización (Carbonell C, Borras E, Granero, Camps O, Carbonell A., 1978). Se utilizaron 14 perros, con un peso medio de 20 Kg., anestesiados con hidrato de cloral (8%) más uretano(40%), a una dosis de 1.5 cc/Kg. de peso. Tras practicar laparotomía media, se clampó la AMS en la raíz aórtica, sin interrumpir la circulación colateral. Los animales se dividieron en tres series, según el tiempo de duración de la isquemia:

-*Serie I* de 2 horas de isquemia.
-*Serie II* de 4 horas de isquemia.
-*Serie III* de 6 horas de isquemia.

Después de éstas fases de isquemia se procedió a la liberación de la AMS (fase de revascularización).
La toma de contenido intestinal para el estudio bacteriológico se hizo por punción directa de un asa intestinal, en un punto equidistante del ángulo de Treitz e íleon terminal. La toma control se hacía previamente a la oclusión arterial; las demás

tomas bacteriológicas se hicieron cada hora, durante el período de isquemia y repermeabilización. Para el recuento de colonias se usaba una pipeta de precisión, que tomaba el contenido intestinal, el cual era, después colocado en una placa de Petri, y tras un período de incubación se realizaba el contaje de colonias.

*Resultados:*

*En la serie I,* el numero de colonias creció desde 3.250 c/ml en la toma control, hasta 9.400 c/ml a las 2 horas de isquemia, y a 145.000 c/ml a las 5 horas de repermeabilización. Este aumento es estadísticamente significativo ($p< 0,001$), desde la primera hora de isquemia hasta la quinta hora de revascularización.

*En la serie II,* las colonias crecieron desde 3.800 c/ml en la toma control hasta 23.000 c/ml a las 4 horas de isquemia, y a 145.000 c/ml a las 2 horas de repermeabilización. Este aumento es significativo estadísticamente ($p< 0,001$), desde la primera hora de isquemia hasta las 2 horas de revascularización.

*En la serie III,* partiendo de valores control semejantes a los anteriores, se obtuvieron a las 6 horas de isquemia 37.000 c/ml, y tras 1 hora de revascularización se llegó a 71.500 c/ml. Este aumento fue significativo estadísticamente ($p< 0,001$) desde la primera hora de isquemia hasta la primera hora

de revascularización.

Los gérmenes identificados en la luz intestinal han sido los siguientes: Pseudomona aeruginosa, Escherichia coli, Proteus mirabilis, Enterobacter aerógenes y klebsiellas.
Con este trabajo se comprobaron variaciones cuantitativas de las colonias, en forma de progresión aritmética durante los períodos de isquemia y un incremento geométrico durante la revascularización. Tal vez, éste aumento del número de colonias tras la revascularización, esté influido por una hemorragia en la luz intestinal ( producida por la rotura de los vasos de la mucosa) que actuaría como un medio de cultivo favoreciendo el crecimiento bacteriano (Carbonell C., Borras E., Garcia G., Camps O., Carbonell A., 1978).

En 1978, Carbonell y cols. realizaron un trabajo experimental, para estudiar las lesiones de la mucosa intestinal del perro durante la fase de repermeabilización, después de diferentes tiempos de isquemia por clampaje de la AMS del perro (Carbonell C.C., Peyro A., Parrilla P., Carbonell A.C., 1978).
Los animales fueron anestesiados con hidrato de cloral más uretano, e intubados endotraquealmente manteniendo respiración asistida a lo largo de la experiencia. La isquemia se provocaba ocluyendo la AMS sin interrumpir la circulación colateral. Antes de provocar la oclusión arterial, se realizaba una enterostomía para obtener la biopsia de control y conocer las características normales de la mucosa intestinal del perro, por

microscopía óptica y electrónica.

Se formaron tres series: En la serie I los animales eran sometidos a 2 horas de isquemia. En la serie II la isquemia fue de 4 horas. En las serie III la isquemia correspondió a 6 horas. Las biopsias intestinales sólo se hicieron después de desclampar la AMS, y a los 1, 15, 30, 45, 60, 90, 120 y 150 minutos.

1) Resultados macroscópicos:

Al ocluir la AMS en el intestino aparece intensa palidez y contractura espástica , desapareciendo el pulso y observándose una ingurgitación venosa junto con un punteado equimótico en el meso. Después de 1 hora de isquemia, cede la palidez y la contractura, apareciendo bandas hemorrágicas en la mucosa intestinal. A las 2 horas de isquemia, el intestino se torna azulado, aunque no cianótico. Al desclampar estos fenómenos regresan rápidamente. A las 3 horas de isquemia la pared intestinal se vuelve cianótica, perdiendo el brillo característico. A las 4 horas, estos fenómenos son más manifiestos. Al liberar el clamp de la AMS, se observó un enrojecimiento intenso de todo el intestino, recuperación del latido arterial en el meso y conservación de la ingurgitación venosa de dicho meso, durante cierto tiempo. A las 5 horas de isquemia, la pared intestinal está deslustrada, sin brillo, con intensa ingurgitación venosa y un punteado hemorrágico más acusado. A las 6 horas, el intestino aparece edematoso, sin

observarse recuperación del mismo tras el desclampaje de la AMS; también apareció exudado sanguinolento en la cavidad abdominal, sin observarse ninguna perforación intestinal.

2) Resultados de la microscopía óptica:

La mucosa intestinal normal del perro está integrada por dos tipos de elementos: epitelial y conectivo. Existe en la mucosa una zona superficial (vellosidades) y una profunda (glándulas de Lieberkhünn). El limite inferior de la mucosa está establecido por la muscularis mucosae. Es habitual diferenciar en la estructura general de la mucosa, las siguientes zonas de superficie a profundidad:

**a)** Vellosidades, zona descamativa.
**b)** Zona funcional, que contiene células funcionales maduras.
**c)** Zona en diferenciación que contiene células en maduración.
**d)** Glándulas de Lieberkhünn, zona indiferenciada que contiene células proliferativas.
**e)** Fondo glandular que contiene células de Paneth.

Las zonas indiferenciadas y el fondo glandular son las que poseen capacidad germinativa. Hay que valorar su estado para sentar un pronóstico.

2.1) *Hallazgos de la serie I.*

La oclusión de la AMS durante 2 horas provoca lesiones, que afectando inicialmente de forma casi exclusiva a las vellosidades, abarca a su componente epitelial y conjuntivo. Estas lesiones continúan progresando al desclampar la AMS. El desprendimiento del epitelio de la vellosidad es observable desde el minuto 15 de la revascularización, manteniéndose la vellosidad denudada en las biopsias, a los 30, 45, 60 y 90 minutos. A los 120 min. de la revascularización aparece la lesión del corión (conjuntivo) de la vellosidad, perdiendo las paredes vasculares su integridad, produciéndose liberación del contenido hemático en la luz intestinal. A los 150 min. de revascularización, la arquitectura general de la mucosa se ve afectada en lo que a la altura y morfología de la vellosidad se refiere. Las vellosidades aparecen disminuidas en longitud y aplanadas. La destrucción determina la desaparición de la mayor parte del tejido conectivo vascular de la vellosidad. Existe una conservación de las porciones glandulares, que son las que tienen capacidad regenerativa, y por lo tanto la restitución de la mucosa es posible tras este período de 2 horas de isquemia.

2.2) *Hallazgos de la serie II.*

Las lesiones observadas en la mucosa, tras 4 horas de isquemia, afectan a la totalidad de la vellosidad

intestinal, incluyendo a las zonas germinativas. Los fenómenos hemorrágicos en superficie son intensos y se manifiestan a partir de los 15 min. de la revascularización. Durante los 45 y 60 min., progresan los fenómenos de lisis, desprendiéndose la totalidad del corion de la vellosidad junto con bloques de células epiteliales. A los 90 min. se observa afectación de la zona germinativa de la vellosidad y de la porción más superficial de las glándulas. A los 150 min. quedan tan solo conservados los fondos de saco glandular y una delgada capa de células germinativas. No existe afectación de la muscularis mucosae. Según lo expuesto creemos posible una regeneración de la mucosa a partir de los fondos de saco glandulares, aunque no existiera una restitutio ad integrun.

3) Resultados de la microscopía electrónica:

3.1)*Caracteres ultramicroscópicos de la mucosa intestinal normal*:

El epitelio de la mucosa (porción vellosa) está formado por enterocitos y células caliciformes.Los enterocitos son células cilíndricas altas, con núcleo en situación mediobasal y poseen abundantes lisosomas.La membrana plasmática de estas células permite diferenciar tres zonas especializadas: apical, lateral y basal.Las superficies laterales relacionan los enterocitos entre sí, existiendo

identaciones mutuas, con densificaciones localizadas que se corresponden con desmosomas. La superficie basal descansa en el conectivo del corion. La superficie apical ofrece un enorme desarrollo de dispositivos de absorción, representados por numerosísimas microvellosidades. Estas se encuentran revestidas superficialmente por un material grumoso que corresponde al glicocálix. Las células caliciformes aparecen como elementos aislados que destacan por su aspecto en copa y el gran número de granulaciones mucosas que desplazan a los orgánulos celulares, hacia las paredes laterales, rechazando el núcleo hacia la porción basal.

3.2) *Ultraestructura de la mucosa intestinal tras la revascularización*:

a) Morfopatología en los niveles profundos:

En la serie I se observan vacuolizaciones citoplasmáticas y desestructuración de las microvellosidades del borde apical, una vez practicada la revascularización. Sin embargo y a pesar de las distorsiones citoplasmáticas y nucleares, las células continúan firmemente asociadas entre sí y ancladas a la basal. A los 30 y 45 min. existe una progresión de las lesiones celulares que afectan tanto al citoplasma como al núcleo, pero ni

en estas ni en las tomas posteriores pierden las células su conexión con el corion conjuntivo.
En las otras dos series, es difícil encontrar áreas de cierta conservación, y para localizarlas hay que buscarlas en los fondos glandulares.

**b)** Morfopatología de las zonas intermedias:

Sólo merecen comentarios los estudios de las zonas basales de la vellosidad y cuellos glandulares de las biopsias efectuadas en la serie I. La primera toma efectuada al revascularizar el intestino demuestra que la afectación de los enterocitos es muy intensa con vacuolización citoplasmática, alteración mitocondrial, picnosis nuclear y desorganización del borde apical. A los 15 min. de la desobstrucción arterial, el epitelio del cuello glandular muestra efracciones y desprendimientos de las células que lo integran, las cuales van seguidas de lisis de los restos protoplasmáticos . Tales desprendimientos dejan desnudo al corion de la vellosidad. A partir de los 45 minutos ya no ha sido posible observar existencia de epitelio en ninguna zona de la vellosidad.

c) Alteraciones vasculares tras la desobstrucción:

En las tomas inmediatas a la revascularización, los capilares y arteriolas de la vellosidad aparecen extremadamente dilatados y rellenos de material hemático. A partir de los 15 min. los vasos presentan fenómenos de trombosis que se inicia con agregación plaquetaria, seguida de desgranulación de las plaquetas y aparición de las redes de fibrina.

**Jamieson y cols en 1979** realizaron un trabajo experimental para valorar la importancia que tiene la concentración del fosfato en los fluidos del cuerpo, para el diagnóstico precoz del infarto intestinal (Jamieson WG, Taylor BM, Troster M, Durand D., 1979). Utilizaron perros mestizos con un peso comprendido entre 20 y 35 kgs, siendo anestesiados con Nembutal y pentobarbital sódico. Con los 20 animales utilizados, se formaron tres grupos experimentales, el grupo control que no sufría isquemia mesentérica, otro grupo con necrosis intestinal por ligadura de la AMS, y el último con necrosis provocada por ligadura de la VMS. A todos los animales se les perfundió 100 ml por hora de solución Ringer lactato para asegurar una diuresis constante, a través de una vena de la pata del perro; también se colocó una sonda vesical para recoger la orina. La cateterización venosa y vesical servía, a su vez, para extraer las muestra sanguíneas y urinarias, inmediatamente de la inducción anestésica, y a las dos, cuatro, seis y ocho horas

de tiempo quirúrgico, para determinar la creatinina y fosfato inorgánico en sangre y orina.

En el grupo control se utilizaron 10 animales, no se les realizó laparotomía media, ni se provocó isquemia mesentérica, pero sí se les perfundió Ringer lactato durante ocho horas, y se extrajeron las muestras sanguíneas y urinarias en la forma mencionada anteriormente. Al acabar dicho período de tiempo, se retiraron a los 10 animales los catéteres colocados, y se dejaron unos días hasta que los perros se recuperaron totalmente. Todos los animales se recuperaron, excepto uno que murió a las 36 horas por un fracaso respiratorio, por lo cual serían estos nueve animales, los utilizados para la siguiente serie con ligadura de la AMS.

En el grupo experimental con ligadura de la AMS, se utilizaron aquellos 9 animales recuperados del grupo control, a los cuales se les volvió a colocar otra vez el catéter venoso y vesical, para recoger y analizar las mismas determinaciones sanguíneas y urinarias que en el grupo control. También fueron tratados con Ringer lactato durante ocho horas. La AMS fue ligada en su origen aórtico después de realizada la laparotomía media, y comprobando la eficacia de la isquemia, por la perdida del pulso en las asas intestinales a la observación visual. En cuatro de los perros, fue colocado además, un catéter en la arteria femoral para registrar la presión sanguínea durante las ocho horas siguientes al inicio del experimento. Todos los perros fueron sacrificados y autopsiados, al final de las ocho horas, para comprobar la inviabilidad intestinal.

En el último grupo, la necrosis intestinal fue provocada por la ligadura de la VMS en 10 perros, a los cuales también se les colocó un catéter venoso y urinario, como en los grupos anteriores. En éste caso, a todos los animales se les cateterizó la arteria femoral para monitorizar la presión arterial durante las ocho horas siguientes a la isquemia. También fueron tratados con suero Ringer lactato, y sacrificados y necropsiados a las ocho horas.

En tres animales que sufrieron ligadura de la AMS, en otros tres con ligadura de la VMS y en dos animales adicionales del grupo control, se les hizo nefrectomía en la autopsia después de ocho horas de haber sufrido la anestesia, para comparar microscópicamente los riñones y valorar el efecto del infarto intestinal en los túbulos renales.

Finalmente a otros dos perros adicionales, se les practicó mediante laparotomía, una nefrectomía bilateral e inmediatamente ligadura de la AMS, para valorar el efecto combinado de la isquemia mesentérica y la insuficiencia renal aguda, en la concentración sérica de los fosfatos.

*Resultados:*

En la necropsia se comprobó que ocho perros del grupo con ligadura de la AMS y los diez del grupo con ligadura de la VMS, tenían el intestino inviable. Un animal del grupo con ligadura de la AMS, fue excluído del experimento porque el intestino era viable en el momento de la necropsia.

El intestino de los animales con ligadura de la AMS, estaba pálido y manchado con líquido peritoneal sanguinolento. En el grupo con ligadura venosa, el intestino estaba intensamente edematoso y hemorrágico, con una gran cantidad de líquido peritoneal hemorrágico en la cavidad abdominal.

La presión arterial media en los animales del grupo de ligadura de la AMS, disminuyó discretamente durante las ocho horas siguientes a la oclusión arterial; en cambio en los animales con ligadura de la VMS la presión arterial media cayó inmediatamente a la oclusión venosa y continuó disminuyendo paulatinamente en las ocho horas siguientes del experimento.

Los niveles de *fosfato sérico* aumentaron significativamente ($p< 0.05$), a las dos, cuatro, seis y ocho horas, en los animales con isquemia arterial y venosa, con respecto al grupo control. La concentración de fosfato sérico fue más alta en el grupo con ligadura venosa que con la arterial. Los niveles de fosfato sérico en los dos animales que sufrieron nefrectomía bilateral junto a ligadura de la AMS, variaron con respecto a los animales que soportaron solamente ligadura de la AMS.

La concentración de *fosfato urinario* de los animales con ligadura arterial y venosa, no mostró cambios significativos con respecto al grupo control. Tampoco hubo variaciones significativas del aclaramiento de fosfato urinario, entre los tres grupos experimentales. En cambio, el aclaramiento de la creatinina cayó significativamente ($p< 0.05$) a las dos, cuatro, seis y ocho horas, en el grupo con ligadura venosa, con respecto a los otros dos grupos.

Los hallazgos renales microscópicos de los animales a los que se hizo nefrectomía, no fueron significativamente diferentes, al comparar los tres grupos, según los autores. Uno de los perros adicionales control, mostró una marcada deposición tubular de cristales de calcio, y una pielitis. No hubo calcificaciones significativas en los túbulos renales de los animales con ligadura arterial y venosa, a los que se realizó nefrectomía.

**En 1980 Pérez García** y cols. estudiaron experimentalmente en perros, los cuadros anatomopatológicos que la isquemia intestinal produce, mediante el clampaje de la arteria y vena mesentéricas superiores, así como el proceso de revascularización intestinal y sus repercusiones tanto en el intestino , como en el hígado (Pérez García M, Pérez García A, Santos BA, Miron JT, Gómez AA., 1980). Se utilizaron treinta perros mestizos, con un peso comprendido entre trece y treinta kilos, divididos en dos series de quince animales cada una, que a su vez se separaron en tres grupos de cinco animales. Los animales se mantuvieron a dieta absoluta veinticuatro horas antes del experimento. Bajo anestesia con Anesital a dosis de 30 mg/Kg de peso, se hizo laparotomía media, tomando biopsias testigo de intestino delgado, grueso, colon e hígado, y una disección cuidadosa de los vasos mesentéricos.

- *En la primera serie* se hicieron tres grupos de cinco animales cada uno; en uno de ellos, se clampó la AMS, en otro la VMS y

en otro ambos vasos, manteniendo el clampaje durante 3 horas en cada grupo. Al finalizar dicho tiempo, se procedió a tomar nuevas muestras biópsicas en lugares similares a los testigos, inmediatamente antes de desclampar. Una hora después, se procedió a tomar nuevas biopsias en la misma forma.

- *En la segunda serie* se procedió de la misma manera que en la serie anterior, con la diferencia de que el tiempo de clampaje fue de siete a nueve horas, y cada tres horas se hicieron biopsias en los mismos lugares que en la primera serie.

*Resultados:*

1) Alteraciones macroscópicas:

1.1) *El clampaje de la AMS* origina palidez intestinal que persiste sesenta-noventa minutos, para luego adquirir una coloración rojiza, que a partir de las cuatro horas se transforma en violácea. Precozmente, aparece edema de pared, que persiste unas seis horas; después disminuye, al tiempo que el intestino inicia dilatación y parálisis. También se instaura inicialmente un hiperperistaltismo intestinal que se hace máximo a los treinta minutos, para después ir progresivamente disminuyendo hasta paralizarse pasadas seis horas. El meso aparece engrosado y pálido en un principio, después adquiere un tono rojizo y los vasos se presentan vacíos y sin latido arterial.

1.2) *Durante el clampaje venoso*, el intestino toma una coloración azulada, que aumenta hasta un color negro intenso a las dos horas de la oclusión del vaso. El edema es más intenso que en el clampaje arterial. El peristaltismo se comporta de forma similar que en el clampaje arterial. El meso aparece engrosado y cianótico con puntos hemorrágicos y venas turgentes, palpándose el latido arterial.

1.3) *Durante el clampaje simultáneo de la AMS y VMS*, se observan en el intestino zonas de coloración azulada, junto a otras zonas pálidos, que van desapareciendo a medida que aumenta el tiempo de isquemia, hasta transformarse el intestino en un tubo cianótico. El edema es más intenso que en el caso de clampaje arterial, pero menor que en el venoso solamente. El peristaltismo es similar a los clampajes individuales de los vasos mesentéricos. El meso presenta puntos hemorrágicos, edema, coloración azulada e ingurgitación venosa con ausencia de latido arterial.

2) Alteraciones microscópicas:

2.1) El clampaje de la AMS durante tres horas produce alteraciones de escaso relieve, según los autores. En el intestino delgado se produce tumefacción de vellosidades con deplección, plegamiento vascular y dilatación de

linfáticos en la lámina propia. En el epitelio intestinal, los enterocitos apicales de las vellosidades muestran tumefacción citoplasmática con incremento del citoplasma basal y aparición de pequeñas zonas edematosas que parecen separar el epitelio de la lámina propia. No se aprecian alteraciones en el intestino grueso ni el hígado.
Después de tres horas de isquemia y una hora de revascularización, aparecen lesiones más significativas según los autores. En el intestino delgado se observa hemorragia de la lámina propia y necrosis epitelial en las vellosidades, que va desde la simple erosión hasta la destrucción total del epitelio vellositario. Los vasos se vuelven congestivos y en la lámina propia aparecen, edema, hemorragia y exudados de polinucleares neutrófilos. En el intestino grueso las lesiones son escasas, manifestándose únicamente tumefacción edematosa del corion y discreta dilatación de vasos linfáticos.

2.2) En cuanto a la segunda serie experimental, el pinzamiento arterial hasta las nueve horas, produce alteraciones histológicas cuya gravedad depende de la duración de la isquemia. A las seis horas, la mucosa del intestino delgado presenta tumefacción edematosa de la lámina propia y necrosis de vellosidades con pérdida superficial de sustancia. A las nueve horas de isquemia, la necrosis de la mucosa es más extensa y profunda, llegando hasta la destrucción total. En el intestino

grueso, las lesiones son más tardías, pero después de las primeras seis horas, la necrosis de la mucosa se acelera y al final de las nueve horas se puede observar necrosis superficial de la mucosa.

2.3) El clampaje venoso durante tres horas produce en el intestino delgado, diferente grado de edema en el corion con dilatación de capilares, extravasacción hemorrágica y necrosis de epitelio vellositario, en grado variable según la duración del clampaje de la VMS. En el intestino grueso, las lesiones hemorrágicas y necrosis son similares a las del intestino delgado. En el hígado se producen fenómenos de tumefacción en las zonas centrolobulillares. Después de una hora de revascularización, tras tres horas de pinzamiento de la VMS, se produce en el intestino delgado, mayores grados de edema, hemorragia y necrosis epitelial que en el grupo de tres horas de clampaje venoso, llegando la necrosis a afectar la casi totalidad de la mucosa, encontrándose pletóricos los vasos sanguíneos. En el intestino grueso y el hígado, las lesiones son similares, pero más intensas que cuando se clampa la VMS durante tres horas.

2.4) Cuando el pinzamiento de la VMS se prolonga hasta las nueve horas, se producen lesiones necrotizantes en las vellosidades intestinales, congestión vascular y capilar, exudación proteinacea intersticial y focos de hemorragia,

tanto en el corion como en la submucosa. En el intestino grueso, predominan las lesiones congestivas y hemorrágicas, que llegan afectar incluso a las capas musculares. Las lesiones hepáticas no son diferentes del grupo, donde se clampa la VMS tres horas.

2.5) Cuando se provoca pinzamiento simultáneo de la AMS y VMS durante tres horas, se producen en el intestino delgado lesiones de tumefacción, hemorragia y necrosis similares a los grupos anteriores, aunque de menor intensidad, tanto durante el tiempo de isquemia como en la revascularización. El intestino grueso solo presenta discreto edema del corion durante la repermeabilización. El hígado no evidenció ninguna alteración significativa según los autores.

2.6) Cuando la oclusión de la AMS y VMS persiste hasta las nueve horas, las lesiones isquémicas de la mucosa del intestino delgado, no difieren de las halladas en las experiencias anteriores, afectando también la submucosa e incluso las placas de Peyer. En el intestino grueso, las lesiones son más tardías, pero a partir de las seis horas, se acelera la hemorragia intersticial y la necrosis de la mucosa con progresiva lisis epitelial, quedando al final de las nueve horas, sólo algunas criptas glandulares con fenómenos necrobióticos. En el hígado aparece dilatación sinusoidal congestiva.

Siguiendo la línea de investigación sobre la isquemia mesentérica, Pérez Garcia y cols en 1980, estudiaron en otro trabajo, la repercusión que podía tener sobre el hígado, la producción de sustancias tóxicas liberadas en la isquemia intestinal, en un trabajo experimental en perros (Pérez GM, Gómez AA, Pérez GA, Battaner E., 1980). Para ello se utilizaron 30 perros mestizos con un peso entre los 13 y 32 Kg, manteniéndolos a dieta absoluta, veinticuatro horas antes de realizar la intervención. Fueron anestesiados con Anesital, a dosis de 30 mg/kg de peso. Se cateterizó la vena yugular, para medir la presión venosa central (PVC), y hacer las tomas sanguíneas, en las fases preisquémica, postclampaje (PC) y postdesclampaje (PD).

A través de una laparotomía media, se aborda la AMS por palpación por encima de la arteria renal izquierda junto a la aorta, precediéndose a su aislamiento después de rechazar el bazo hacia arriba, procurando no lesionar los vasos linfáticos. Para el aislamiento y disección de la VMS, se eleva y lleva el duodeno hacia arriba, el cual a su vez arrastra la cabeza pancreática permitiendo ver la confluencia de la VMS con la vena esplénica para formar la vena porta. La disección y el aislamiento se efectúa por debajo de dicha confluencia.

Los animales se distribuyeron en dos series, de 15 perros cada una:

- *Serie I*: En ella se han formado tres grupos de cinco animales cada uno; en uno se clampó la AMS, en otro la VMS y en el

último ambas estructuras vasculares. Una vez realizados los pinzamientos vasculares, se mantuvieron durante tres horas. Pasado éste tiempo se hicieron tomas de sangre, que se denominaron postisquémicas o postclampaje (PC). Después de retirar el clamp vascular y mantener la revascularización durante una hora, se procedió nuevamente a la toma de muestras sanguíneas que se llamaron postrevascularización o postdesclampaje (PD).

- *Serie II*: En ésta serie se formaron los mismos grupos que en la anterior. El tiempo de isquemia dura de siete a nueve horas. Las tomas de sangre son similares, correspondiendo al momento preisquémico la primera toma, a las tres horas de isquemia la segunda toma, y al final de la experiencia (entre siete y nueve horas) la nueva toma que se denomina postisquemia prolongada (IP).

Los parámetros analíticos estudiados fueron: hierro, hematocrito, leucocitos, glucemia, GOT, GPT, fosfatasas alcalinas, fosfatasas ácidas, GGT, GLDH, proteínas, albúminas, globulinas, colesterol, triglicéridos, lípidos totales y fosfolípidos.

*Resultados:*

- *Hierro*. No hubo alteraciones significativas en ninguno de los grupos, de las cifras de hierro obtenido a las tres horas de isquemia, con respecto al valor basal. Tampoco hubo

alteraciones significativas en los valores obtenidos al cabo de una hora de revascularización, con respecto a las cifras basales y a los obtenidos a las tres horas del clampaje.

- *Hematocrito.* Fue estudiado en la primera serie experimental. A las tres horas de isquemia se produjo un aumento significativo ($p < 0.05$) en el grupo en el que se provocaba pinzamiento mixto de la AMS y VMS con respecto a las cifras basales. A la hora de provocarse la revascularización, también se produjo un aumento significativo ($p < 0.005$) del hematocrito en el grupo con oclusión de la VMS, y del grupo con oclusión mixta ($p < 0.05$).

- *Leucocitos.* Se estudiaron en las dos series. No se encontraron alteraciones significativas en ninguna de las series, ni grupos.

- *Glucemia.* Se estudió en las dos series. A las tres horas de isquemia, se produce un descenso significativo ($p < 0.05$) en el grupo con oclusión de la VMS con respecto a las cifras basales. A la hora de revascularización, se produce también un descenso significativo en el grupo tratado con oclusión de la VMS ($p < 0.001$) y en el resuelto con oclusión mixta ($p < 0.05$).

- *GOT.* Fue estudiada en las dos series. Se produjo un aumento significativo ($p < 0.005$) en el grupo tratado con oclusión de la VMS, al cabo de las tres horas de isquemia, con respecto a

las cifras basales. A su vez, hubo un aumento significativo ($p= 0.05$) en el grupo de oclusión venosa y mixta ($p< 0.05$) al cabo de una hora de revascularización con respecto a las cifras basales.

- *GPT*. Se estudió en las dos series. A las tres horas de isquemia de la serie I, no se encontró diferencia significativa en ningún grupo con respecto a las cifras basales. A la hora de la revascularización, sólo aumentó significativamente el grupo tratado con oclusión venosa ($p= 0.05$) con respecto a las cifras basales. En el grupo de isquemia de siete a nueva horas, sólo se produjo un aumento significativo ($p< 0.05$) en el grupo con oclusión de la AMS, al tomar la muestra sanguínea entre las siete a nueve horas.

- *Fosfatasas alcalinas.* Se estudiaron las dos series. En la serie con tres horas de isquemia no hubo alteraciones significativas en ningún grupo a las tres horas de provocarse la isquemia, con respecto a las cifras basales. A la hora de la revascularización, sí se produjo una disminución significativa ($p< 0.01$) en el grupo con clampaje de la AMS y en el grupo con clampaje de la VMS, el descenso también fue significativo ($p< 0.05$).
En la otra serie, se produjo un aumento significativo ($p< 0.05$) en el grupo donde se clampaban la AMS y VMS, al final de las siete-nueve horas de isquemia, en relación con las cifras basales.

- *Fosfatasas ácidas*. Sólo se estudiaron en la serie de isquemia corta. Se halló un descenso significativo ($p< 0.01$) en el grupo con clampaje de la AMS y en el grupo con clampaje de AMS y VMS ($p< 0.01$) con respecto a las cifras basales, en las tomas realizadas a las tres horas de la isquemia. A la hora de realizarse la revascularización, sólo se encontró un descenso significativo ($p< 0.01$) en el grupo con clampaje de la AMS.

-*GGT*. Sólo se estudió en la serie con isquemia prolongada, comprobándose un descenso significativo ($p< 0.05$) en el grupo con pinzamiento de la AMS y VMS en las tomas sanguíneas realizadas a las siete-nueve horas de la isquemia, con respecto a las cifras basales.

- *GLDH*. Sólo se estudió en la segunda serie, comprobándose un descenso significativo ($p< 0.05$) en el grupo con clampaje de la AMS y VMS a las tres horas de isquemia.

- *Proteínas totales*. Se estudiaron en las dos series. En la serie de isquemia corta, se comprobó a las tres horas de isquemia un descenso significativo, en el grupo con clampaje de la AMS ($p< 0.05$) y clampaje de la AMS y VMS ($p< 0.01$), con respecto a las cifras basales. A la hora de la revascularización, el descenso también fue significativo en los tres grupos ($p< 0.01$; $p< 0.05$; y $p< 0.05$) respectivamente.
En la isquemia prolongada sólo en el grupo con clampaje de la AMS produjo un descenso significativo ($p< 0.05$) con respecto

a las cifras basales.

- *Albúminas.* Se estudiaron en las dos series. En la serie de isquemia corta, sólo hubo un descenso significativo ($p<0.01$) con respecto a las cifras basales, en el grupo con clampaje vascular mixto. Después de una hora de revascularización, la disminución fue significativa, para los tres grupos ($p< 0.01$; $p= 0.05$; $p= 0.01$) respectivamente.

En la isquemia prolongada, sólo el grupo con clampaje vascular mixto tuvo un descenso significativo ($p= 0.05$).

- *Globulinas.* Sólo se estudiaron en la serie corta de isquemia. Hubo un descenso significativo en el grupo con pinzamiento durante 3 horas, de la VMS ($p< 0.01$), y en el mixto ($p< 0.05$). También se produjo un descenso significativo al cabo de una hora de repermeabilización en el grupo con clampaje de la AMS ($p< 0.01$), de la VMS ($p< 0.05$), y mixto ($p< 0.05$).

- *Colesterol.* En la serie de isquemia corta, sólo hubo descenso significativo, en el grupo con pinzamiento de la AMS ($p<0.01$). Al cabo de una hora de revascularización, se produjo descenso significativo, para el grupo con pinzamiento de la AMS ($p< 0.01$), de la VMS ($p< 0.05$) y mixto ($p< 0.0005$).

En la serie de isquemia prolongada, sólo se evidenció descenso significativo en el grupo con pinzamiento de la AMS ($p<0.05$), y mixto ($p<0.05$).

- *Triglicéridos.* En la serie de isquemia corta, se encontró un

aumento significativo sólo en el grupo con clampaje de la VMS ($p<0.05$). Después de una hora de revascularización, no se hallaron alteraciones significativas en ningún grupo.

- *Fosfolípidos*. Al cabo de tres horas de isquemia, sólo hubo descenso significativo en el grupo con clampaje de la AMS ($p<0.05$). Al cabo de una hora de revascularización, el grupo con pinzamiento de la AMS mostró descenso significativo ($p< 0.01$), así como el grupo mixto ($p< 0.05$).

- *Lípidos totales.* Después de tres horas de isquemia, no hubo un descenso significativo en ninguno de los tres grupos. En cambio, al cabo de una hora de revascularización, el descenso fue significativo en el grupo con clampaje arterial ($p< 0.01$) y venoso mesentérico ($p< 0.05$).

**En 1981 Polson,** en un intento de profundizar en el diagnóstico de la isquemia mesentérica aguda, estudió experimentalmente el desarrollo de un enzima, (ß-N acetilhexosaminidasa), que se asocia a la necrosis del intestino delgado (Polson, Mowat, Himal., 1981). Para ello desarrolló dos modelos experimentales en perros.

En un modelo, después de ser anestesiados los animales con pentotal sódico, y a través de una laparotomía media, se clamparon la arteria y vena mesentéricas superiores durante 120 min., tomándose muestras sanguíneas de las venas porta y femoral, así como biopsias intestinales, antes de clampar los

vasos mesentéricos , y a los 120 , 240 y 360 min. de provocarse la isquemia intestinal.

En otro modelo, a los perros se les provocaba una necrosis localizada en el intestino delgado, por una obstrucción completa del mismo a través de un ojal abierto en la pared abdominal. Se tomaron muestras sanguíneas basales en la vena porta y femoral antes de provocar la necrosis intestinal obstructiva y también a los 120, 240 y 360 min.de provocarse dicha necrosis.

En el modelo experimental provocado por el clampaje de los vasos mesentéricos, se comprobó un aumento estadísticamente significativo, $p< 0,05$, de los niveles de la enzima (ß-N acetilhexasaminidasa, en las venas porta y femoral, de las muestras sanguíneas correspondientes a 120, 240 y 360 min. La actividad enzimática en la mucosa solo aumentó significativamente a los 240 y 360 min. de provocada la isquemia intestinal.

**En 1981, Granger** estudió la influencia que podían tener los radicales superóxidos en la permeabilidad capilar intestinal, cuando éste tejido era sometido a isquemia de la AMS durante 1 hora los gatos (Granger DN., Rutili G., McCord JM., 1981). Para ello los autores utilizaron 33 animales, de ambos sexos, a los cuales, se les tuvo 24 horas en ayunas, previamente a la intervención. Se anestesiaron con 150 mg de ketamina-ClH inicialmente, y se mantuvo la anestesia con la administración de pentobarbital sódico por la vena femoral; se hizo una

traqueostomía que se conectó a un respirador durante el experimento, para facilitar la respiración durante el acto operatorio.

Por una laparotomía xifopubiana, se aisló un segmento de íleon de 15-20 cm, conservando su pedículo vascular y linfático; el resto del intestino delgado, el intestino grueso y el bazo fueron extirpados. Inmediatamente de aislar el segmento intestinal y antes de canular el vaso linfático, se administró heparina intravenosamente (5 mg/Kg), y la temperatura se mantuvo a 37°C. El segmento ileal aislado se lavó con una solución de Tyrode, que permitió eliminar todo su contenido.

La isquemia mesentérica local era provocada colocando un clamp en el circuito arterial formado por la AMS y la arteria femoral, hasta reducir la tensión arterial a 30-40 mm Hg, durante 1 hora. La presión de la AMS era medida mediante una sonda de presión conectada a un transductor. La sangre de la vena mesentérica era recogida por una cánula que la llevaba a un reservorio, para después reintegrarla en el gato por la vena yugular. El flujo linfático mesentérico se medía por una cánula colocada en un grueso vaso linfático del pedículo mesentérico; la concentración de proteinas en la linfa y en el plasma, y el flujo linfático intestinal eran medidos en todos los animales cuando la presión arterial local intestinal era normal y con una presión venosa local de 0 mm Hg; durante la situación de isquemia intestinal, es decir cuando la tensión arterial local disminuía a 30-40 mm Hg, se midieron también los parámetros de flujo linfático, y concentración de proteinas en el plasma y

la linfa, a intervalos de 15-20 min., durante 1 hora que duraba la isquemia intestinal. Al final de los 60 min. se retiraba el clamp de la AMS. Para más detalles de este modelo experimental, se remite al lector a otras publicaciones (Granger DN., Sennett M., Mc Elearny P., y cols., 1980; Granger DN., Taylor AE., 1980). En este trabajo se configuraron *cinco series* de animales, de las cuales, cuatro sufrieron hipotensión mesentérica, y otra se utilizó para administrar una endotoxina intravenosa, como se verá más adelante (sin isquemia):

1) En una serie se administró Indometacina (2.5 mg/Kg) vía IV en cinco animales, 15 min. antes de la oclusión parcial de la AMS.

2) En otra serie, se administró metilprednisolona (30 mg/Kg) vía IV en cinco animales, 15 min. antes de la oclusión parcial de la AMS.

3) En otra serie se administró Benadryl y Cimetidina (2 mg/Kg) vía IV en cinco animales, 15 min. antes de provocarse la hipotensión mesentérica.

4) En la siguiente serie, se administró en seis animales SOD (superóxido dismutasa), vía intraarterial mesentérica (4 mg/Kg), 15 min. antes de desclampar la AMS. En otros cinco animales, a los que además de provocar la hipotensión de la AMS, se ligaron ambos riñones, se les administró vía intravenosa SOD (4 mg/Kg) 30 min. antes de desclampar la AMS.

5) En la última serie no se provocó la hipotensión mecánica mesentérica, sino que se inyectó Escherichia coli

(1 mg/Kg) vía IV, haciendo los controles de flujo linfático y la concentración de proteínas en la linfa y plasma, antes y después de la administración de la endotoxina.

Con el fin de poder valorar la permeabilidad capilar en el intestino delgado y estudiar su influencia con distintos medicamentos, los autores utilizaron el coeficiente de reflexión osmótica (Granger DN., Taylor AE., 1980) que viene definido por el flujo linfático y la relación entre la concentración de proteínas en plasma y líquido linfático. Cuanto menor es el coeficiente de reflexión osmótico, mayor es la permeabilidad capilar intestinal.

*Resultados:*

Los valores del coeficiente de reflexión osmótico para la serie control (sin isquemia mesentérica) y para una hora de isquemia intestinal, fueron recogidos por los autores de estudio previos (Granger DN, Taylor AE., 1980; Granger DN, Sennett M, Mc Elearney P, y cols., 1980).

- Al estudiar el coeficiente de reflexión osmótico en la serie control y para una hora de isquemia, los autores del trabajo indicaron que, la serie donde se provocaba *solamente hipotensión de la AMS*, se producía un *aumento significativo* ($p < 0.01$) de la *permeabilidad capilar*

*intestinal*, con respecto a la serie control.

- En las series tratadas con *Indometacina, Metilprednisolona y Benadryl y Cimetidina* se producía un aumento de la permeabilidad capilar provocado por la hipotensión de la AMS, la cual *no variaba significativamente* ($p < 0.20$) cuando se administraban aquellos medicamentos, con respecto a la serie donde sólo se provocaba hipotensión de la AMS.

- La serie que fue tratada con *SOD* (scavenger o barredor de los RL), utilizando la vía arterial o venosa, *disminuyó significativamente* ($p < 0.01$) la permeabilidad capilar con respecto a la serie en la que sólo se provocaba isquemia mesentérica, y a las series tratadas con Indometacina, Metilprednisolona y Benadryl y Cimetidina.

- Cuando a los animales se les administró *endotoxina* vía IV, a dosis letal (1 mg/Kg), se produjo un *aumento significativo* $p < 0.01$) de la permeabilidad capilar, con respecto a la serie control, y una significativa ($p < 0.01$) reducción de dicha permeabilidad con respecto a la serie en la que sólo se provocó isquemia intestinal y a las serie tratadas con Indometacina, Metilprednisolona y Benadryl y Cimetidina. Si las dosis de la endotoxina, no eran letales, p.e. 0.10 ó 0.20 mg/Kg no se producían aquellos efectos significativos.

Estos resultados indicaban, según los autores, que los radicales superóxidos eran primariamente responsables del aumento de permeabilidad capilar en la isquemia intestinal.

**En 1983 Sánchez Lozano** estudió el papel que juega la linfa en el síndrome de revascularización intestinal (SRI), tras una isquemia temporal de los vasos mesentéricos (Sánchez L., 1983). Se utilizaron perros mestizos con un peso que oscilaba entre los 15 y los 30 Kg., y fueron anestesiados con ketamina a una dosis de 10 mg/kg de peso y respiración asistida. Se canalizaba la vena yugular para realizar las extracciones sanguíneas, medir la presión venosa central (PVC), aporte de sueroterapia y para la transfusión de la linfa obtenida de los animales que habían sido sometidos a isquemia de la AMS según el método expresado por el mismo autor en otro trabajo (Sánchez L., 1980). Mediante laparotomía media, supra e infraumbilical, se localiza y se tensa el pedículo mesentérico, palpando el latido de la AMS junto a la aorta, y con cuidado de no lesionar los vasos linfáticos se pasa una seda de 3/0 alrededor del nacimiento de la AMS, para provocar una isquemia intestinal aguda de 4 horas de duración. En caso de lesionar los vasos linfáticos mesentéricos, es necesario ligarlos para evitar la linforrea que pudieran provocar. Después de rechazar el páncreas en dirección cefálica, y localizar la confluencia de la vena mesentérica superior (VMS) y la vena esplénica, se liga la VMS dejando permeable la vena esplénica, la cual se utilizará para medir la presión venosa portal (PVP).

Se realizaron dos series experimentales:

- *Primera serie*: Se utilizaron 35 perros con una mortalidad de 10 animales. Se clampó la AMS y la VMS durante 4 horas y se canalizó el conducto torácico en el cuello, según técnica descrita en trabajos anteriores (Sánchez L, 1980), para recoger la linfa que posteriormente se transfundiría a los animales de la segunda serie. Las tomas de sangre para las determinaciones analíticas se hicieron antes del clampaje, durante el clampaje y una hora después del desclampaje.

- *Segunda serie*: Se utilizaron 10 animales con una mortalidad cero. Se transfundió la linfa de perros isquémicos a perros sanos a través de la vena yugular. Las determinaciones analíticas se realizaron antes de la transfusión de la linfa, durante la transfusión de la linfa y una hora después de la transfusión linfática. Los parámetros analíticos a determinar en las dos series fueron: pH, $pCO_2$, reserva alcalina, proteinas totales, ionograma, urea, deshidrogenasa láctica, transaminasas, fibrinógeno, tiempo de coagulación, y tiempo de protombina. Se midieron la PVC y PVP. En la sangre portal se hicieron cultivos seriados. En el líquido linfático se determinaron, proteinas totales, deshidrogenasa láctica, transaminasas y se tomaron cultivos seriados con el objeto de determinar la presencia bacteriana, que podría ser un

factor causante de shock tóxico.

*Resultados:*

- En la primera serie

Inmediatamente después del clampaje de los vasos mesentéricos, el intestino cambia de color. Primero toma un tono azulado, y después de tres horas de clampaje es negro. El peristaltismo cesa prácticamente después de tres horas de clampaje, la pared comienza a ponerse edematosa y el exudado peritoneal aumenta a medida que va transcurriendo el tiempo, siendo máximo a la hora siguiente del desclampaje.

- En la segunda serie

A pesar de que no hay clampaje mesentérico, se produjo exudado peritoneal en tres animales, indicando según los autores, que dicho exudado no solo se debe a un éstasis venoso, sino a un aumento de la permeabilidad provocada por las sustancias nocivas, que en su mayor parte y durante el período isquémico, son vehiculadas por la linfa.

Al comparar los resultados de las dos series, el autor comprobó una elevación significativa de la PVC en la segunda serie, lo

cual podía ser debido a factores tóxicos vehiculados por la linfa o a un aumento del poder oncótico de las proteinas transfundidas con la linfa al pasar al espacio vascular, según opinión del autor. Los cultivos reiterados de sangre portal y de linfa fueron negativos, lo cual hacía pensar que el factor tóxico no era de origen bacteriano, sino fermentativo por rotura de las membranas lisosómicas. La elevación significativa según el autor de la enzima transaminasa glutámico oxalacética (GOT) en la segunda serie, iría a favor de la presencia de un factor tóxico vehiculado por la linfa. El autor también encontró alteraciones significativas del fibrinógeno, tiempo de protombina y de coagulación, lo cual sería imputable a un sufrimiento hepático por factores tóxicos, ya que no existe isquemia de la arteria hepática.

Grosfeld en 1983, creó un modelo experimental en ratas, a las que provocaba una isquemia intestinal, y valoraba el efecto que sobre ellas tenían ciertas drogas como, la Indometacina (IND), las prostaglandinas (PGE), y el Ibuprofen (IBP) (Grosfeld JL, Kamman K, Gross K, Cikrit D, Ross D, Wolfe M, y cols., 1983). Se utilizaron 260 ratas Sprague-Dawley. A través de una laparotomía media, se identificó la AMS, la cual fue clampada durante 1 minuto con un clip de Heiftz para provocar una isquemia aguda. Durante la oclusión los vasos rectos del intestino delgado se quedaron sin pulso, y el intestino llegó a estar pálido. Tras retirar el clip, la cavidad abdominal se cerró con seda de 5/0, y los animales fueron divididos en cinco

series. En la serie control se utilizaron 80 ratas, y no recibieron ningún tipo de tratamiento; en otra serie, los animales, en numero de 20, fueron tratados con PGE vía IV a razón de 80 g/Kg de peso; en la serie siguiente, en número de 80 ratas, recibieron IBP vía IV a una dosis de 12.5 mg/Kg de peso; en otra serie, en numero de 60 ratas, recibieron IND, vía IV con una dosis de 15 mg/Kg de peso; en la última serie se utilizaron 20 ratas y se trataron a la vez con PGE (80 g/Kg) y IND (15mg/Kg). Todos los medicamentos fueron administrados inmediatamente antes de la laparotomía. Después del procedimiento quirúrgico, las ratas fueron mantenidas en jaulas individuales, y se hizo una valoración de la supervivencia, sobrevivencia y la presencia de necrosis o perforación en los siete días siguientes a la isquémia intestinal. Se consideraron animales supervivientes, aquellos que estaban vivos a los siete días del procedimiento experimental.

*Resultados:*

- La *supervivencia* del grupo control fue de un 18%, y cayó a un 5% en la serie tratada con IND, siendo la misma significativamente baja ($p< 0.05$) con respecto a la supervivencia de las otras cuatro series. Las series tratadas con PGE, IBP, y con PGE+IND tuvieron una supervivencia más alta ($p< 0.2$) con respecto a la serie control.

- La *sobrevivencia* de la serie tratada con IND fue significativamente más baja ($p< 0.005$), que el resto de las otras cuatro series. Las series tratadas con PGE, IBP, y con PGE+IND, tuvieron una sobrevivencia más alta ($p< 0.5$) con respecto a la serie control.

- La serie tratada con IND sufrió el mayor porcentaje de *perforación intestinal* de forma significativa ($p< 0.05$) con respecto a la serie control. Las series tratadas con PGE, IBP, y PGE+IND presentaron lesiones de perforación que no fueron significativas con respecto a la serie control. La serie tratada con IBP presentó el menor grado significativo ($p< 0.05$) de lesión necrótica intestinal con respecto a la serie control. Las series tratadas con PGE, IND y PGE+IND presentaron lesiones de necrosis que no mostraron diferencias significativas con respecto a la serie control.

**En 1984, Rosendo** y cols. (Rosendo A, Latorre J, Gómez F, Llort R, Loyola E, Olba L y cols., 1984) crearon un modelo experimental de isquemia mesentérica en perros con los siguientes objetivos:

- *Estudiar los cambios bioquímicos y hemodinámicos que ocurren en los animales después de desclampar la AMS.*
- *Valorar los efectos que sobre dichos cambios bioquímicos*

*y hemodinámicos producen ciertas drogas farmacológicas.*

Utilizaron 32 perros con un peso comprendido entre 15 y 25 Kg. Después de anestesiados con tiobarbital, mediante laparotomía media supra e infraumbilical, se aisló la AMS y se ligó en su origen con seda de 4/0. Se diseca la vena esplénica y a través de ella se coloca un catéter en la vena porta, para medir la presión venosa portal (PVP) y para hacer extracciones de sangre. A las 3 horas de isquemia mesentérica, se desclampó la AMS, cerrando la cavidad abdominal en un solo plano. La vena yugular se canaliza para extraer muestras de sangre antes de provocar la isquémia de la AMS, a las 3 horas de haberse clampado la AMS y a continuación se toman muestras sanguíneas cada hora, durante las tres horas siguientes a haberse provocado la repermeabilización. Coincidiendo con todas estas tomas, se realizaba simultáneamente la extracción de sangre de la vena porta, para comparar los resultados con la sangre sistémica.

Con los 32 animales se formaron las siguientes series, según el tratamiento empleado y constituidas cada una por 8 perros:

1) Control. No se utilizó ningún tipo de tratamiento.

2) Antibioterapia (aminoglucósidos).

2.1) *Alfa-Bloqueantes (fenoxibenzamina)*

2.2) *Alfa-bloqueantes + Esplenectomia*

*Resultados:*

1) Serie control: En los animales utilizados se obtuvieron los siguientes resultados, según los autores:

1.1) *Alteraciones metabólicas:*

En la sangre sistémica nunca se obtuvieron cifras de hiperpotasemia incompatibles con la vida. En la sangre portal la elevación del potasio fue más importante, alcanzando niveles de 6.5-7 mEq/l en la hora posterior del desclampaje.

En cuanto al sodio, se apreció una hiponatremia progresiva, que fue máxima a la a la hora del desclampaje, y se normalizó en la tercera hora postdesclampaje, en la sangre sistémica. En la sangre portal, las variaciones fueron similares.

Las proteinas sufren un descenso continuo y rápido entre la primera y la segunda hora del desclampaje, siendo la hipoproteinemia máxima a la tercera hora de la reperfusión.

Los valores de la urea y creatinina no sufren variaciones significativas tanto en la sangre portal como en la sistémica.

Tampoco se observaron variaciones significativas en otros parámetros bioquímicos, como la glucosa, colesterol y

lípidos.

1.2) *Alteraciones del equilibrio ácido base:*

Se apreció un descenso del ph, que fue máximo a la hora siguiente al desclampaje, tanto en la sangre sistémica como en la portal.
El bicarbonato "standard" sufrió un descenso constante, siendo máximo en la primera hora del desclampaje, pero sin sobrepasar la cifra de 15 mEq/l, tanto en sangre sistémica como en la portal.
El ácido láctico se elevó significativamente a partir de la primera hora del desclampaje, manteniéndose elevado hasta la tercera toma sanguínea, en la sangre sistémica. En la sangre portal aumenta más significativamente el ácido láctico, que en la sangre sistémica, siendo el pico de mayor elevación a la hora de la reperfusión.

1.3) *Alteraciones enzimáticas:*

Las transaminasas se elevan continua y progresivamente después de desclampar, siendo su máxima elevación a la tercera hora de la reperfusión, en la sangre sistémica. En la sangre portal la elevación es mayor.
La amilasa, se eleva progresivamente, desde el inicio de la isquémia intestinal, y se mantiene alta en cifras de 600 u/l hasta la última toma sanguínea. La variación fue

análoga en la sangre portal.
La LDH se elevó significativamente a la hora de desclampar, manteniéndose en cifras altas de 450 u/l hasta la tercera toma sanguínea. Este comportamiento fue similar en la sangre sistémica y portal.
Las fosfatasas alcalinas no sufrieron alteraciones significativas.

1.4) *Alteraciones hematológicas:*

El hematocrito sufrió variaciones significativas. Hubo un aumento continuo a partir del momento del desclampaje, alcanzando sus cifras máximas entre la segunda y tercera hora de la reperfusión, para después empezar a disminuir en "picado".
También se apreció una leucocitosis significativa, con desviación a la izquierda.

1.5) *Alteraciones de la coagulación:*

Las plaquetas sufren una caída continua y progresiva, siendo máxima a la tercera hora de desclampar, con cifras por debajo de 150.000.
El fibrinógeno también sufre un descenso continuo al desclampar la AMS, alcanzando cifras inferiores a 2 gr/l a la tercera hora de la reperfusión.
También, según los autores, se observó un descenso

progresivo del tiempo de protombina en todas las series.

1.6) *Alteraciones hemodinámicas:*

En la presión venosa central (PVC) se produce un descenso significativo a la hora siguiente del desclampaje.
La presión venosa portal (PVP) se eleva significativamente durante el período isquémico.

1.7) *Alteraciones anatomopatológicas:*

A las tres horas de producirse la repermeabilización, se sacrificaron todos los animales, para estudiar las alteraciones del intestino revascularizado. Se tomaron muestras de intestino a partir de la zona de transición entre mucosa sana e isquémica apreciándose las siguientes lesiones: Destrucción de la mucosa, con infiltración de polimorfonucleares. Areas aisladas de ulceración y abundantes focos hemorrágicos en la submucosa.

2) Serie con antibioterapia:

Los animales fueron sometidos a tratamiento *antibiótico* con aminoglucósidos (gentamicina) a dosis inicial de 2 mg/Kg. y dosis de mantenimiento de 1 mg/Kg. cada 3 horas.Al mismo tiempo se hicieron lavados peritoneales de suero glucosado con 40 mg de gentamicina.

Los valores analíticos no mostraron variaciones significativas con respecto a la serie control. Las lesiones anatomopatológicas fueron similares a las descritas en la serie control.

3) Serie con Alfa-bloqueantes:

Los animales fueron tratados con agentes alfa-bloqueantes (fenoxibenzamina a dosis de 2 mg/Kg. diluidos en suero glucosado).

Se observaron variaciones significativas en algunos parámetros analíticos con respecto a las dos series anteriores. Estas variaciones fueron:

El potasio se elevó, pero sin alcanzar la cifra de 5 mEq/l, como en los anteriores animales. En la sangre portal la hiperpotasemia fue también menor que en las series anteriores.

La amilasa y LDH, tanto en sangre periférica como en sangre portal, también producen elevaciones, pero significativamente menores que en las series previas.

El ácido láctico no sufre variaciones significativas en sangre periférica, aunque en sangre portal se produce un aumento del mismo pero significativamente menor que en las otras series.

El bicarbonato desciende significativamente menos que en las otras series, tanto en sangre periférica como en la portal.

El resto de parámetros analíticos no sufren variaciones significativas con respecto a las dos series previas. Tampoco sufren cambios las lesiones anatomopatológicas, excepto una menor infiltración de polimorfonucleares.

4) Serie con Alfa-bloqueantes y esplenectomía:

Los animales fueron tratados con fenoxibenzamina a la misma dosis que en la serie precedente, y además con esplenectomía.

Se encontraron alteraciones bioquímicas semejantes a las de la serie anterior.

El hematocrito a diferencia de los grupos anteriores, no tiene una elevación tan importante ni luego una caída tan intensa después del desclampaje de la AMS.

En cuanto a las plaquetas, no se produce una caída tan significativa con respecto a las series anteriores, después del desclampaje.

Desde el punto de vista anatomopatológico se aprecia una menor infiltración de polimorfonucleares, así como una menor proliferación capilar, y focos de hemorragia.

**En 1984 Schoenberg** y cols. crearon un modelo experimental, para valorar el papel que juegan los radicales superóxidos en la patogénesis de la lesión de la mucosa intestinal, durante la isquemia mesentérica. Para ello, se utilizaron 21 gatos con un peso comprendido entre 1'5 y 3'9 Kilos (Shoenberg MH, Muhl E,

Sellin D, Younes M, Schildberg FW, Haglund U., 1984). Permanecieron en ayunas 24 horas antes del experimento. Se anestesiaron con Ketamine-HCl (10 mg/Kg de peso) y Xylazine (2'5 mg/Kg). La vena femoral fue canalizada para las infusiones, y la arteria femoral para monitorizar la presión arterial. A los animales no se les llegó a poner heparina. Después de una laparotomía media, el duodeno, el bazo y el colon fueron extirpados, precediéndose al aislamiento de un 75% de segmento de intestino delgado, conservando la perfusión por la AMS y la VMS. Los nervios esplácnicos que rodean a la AMS, portadores de fibras vasoconstrictoras simpáticas del intestino delgado, se conectaron a un electrodo de platino para su estimulación eléctrica. La AMS fue clampada durante dos horas mediante un clamp colocado próximo a su nacimiento en la aorta, que permitía reducir la presión regional intestinal a 25-30 mm Hg,y regular su flujo. Se midieron la presión arterial sistémica a través de la arteria femoral, y la presión regional intestinal por medio de un transductor colocado en la arteria ileocólica. A través de la vena femoral y durante el tiempo de la experiencia quirúrgica, todos los animales fueron perfundidos con una solución de glucosa al 10% que contenía $NaHCO_3$ por 100 mililitros (ml), para reducir la deshidratación de los animales (Haglund U, Lundgren O., 1972). Sólo siete animales recibieron SOD purificada según la técnica de McCord, a los 60 min. de la hipotensión, en una inyección IV de 15.000 U/Kg de peso (McCord JM, Fridovich I., 1969). Debido a que la SOD se elimina rápidamente por los riñones, las arterias y

venas renales fueron ligadas antes de la inyección de la SOD (Huber W, Saifer MGP., 1977). También fueron tomadas muestras intestinales, antes del período hipotensivo, al final del tiempo isquémico, así como, a los 10 y 60 min. de la repermeabilización mesentérica, para estudio histológico y determinaciones de SOD, GPO (actividad de la glutatión peroxidasa) y la GSH (glutatión).

*Resultados:*

- Observaciones hemodinámicas:

En los animales no tratados con SOD, el flujo sanguíneo intestinal que era de 26 ± 5 ml/min x 100 gr. antes de provocarse la hipotensión mesentérica, desciende a 4,4-8,2 ml/min x 100 gr durante el tiempo de hipotensión. También la presión arterial regional intestinal cae desde 106 ± 3 mm Hg antes de provocarse la hipotensión mesentérica, a 25,1 ± 0,6 mm Hg durante el tiempo de la hipotensión regional. Al cabo de 3 min. de repermeabilizar la AMS, se produce una reacción hiperémica intestinal, debido al incremento del flujo sanguíneo mesentérico que llega a sobrepasar el nivel de flujo durante el tiempo de prehipotensión. A los 15 min. de la repermeabilización mesentérica, el flujo sanguíneo intestinal alcanza 19 ± 5 ml y la presión sanguínea desciende significativamente de 106 ± 3 hasta 86 ± 4 mm Hg según los autores, descendiendo a 74 ± 3 mm Hg a los 60 min de la

repermeabilización intestinal.

En los animales tratados con SOD, la presión sanguínea sistémica cayó desde 106 ± 6,3 mm Hg a 85 ± 8,7 mm Hg a los 15 min de provocarse la repermeabilización de la AMS, y el flujo sanguíneo intestinal alcanzó 19 ± 1,4 ml. A los 60 min. de la repermeabilización intestinal, la presión arterial sistémica fue 89 ± 10 mm Hg para los animales tratados con SOD.

- Observaciones morfológicas:

Las muestras de mucosa intestinal antes de provocarse la hipotensión eran normales. A las dos horas de la isquemia mesentérica, y justo antes de soltar el clamp vascular, todos los gatos (n= 14) presentaron lesiones en la mucosa intestinal, doce animales lesiones de grado 2-3 y los otros dos de grados 4-5 según la clasificación de Chiu (Chiu CJ, McArdle AH, Brown R, Scott HJ, Gurd FN., 1970). A los diez minutos de repermeabilizar el intestino, las lesiones de la mucosa intestinal se agravan significativamente según los autores, alcanzando ocho animales el grado 2-3 y seis animales el grado 4-5. A los sesenta minutos de la revascularización las lesiones se agravan aún más, alcanzando doce animales el grado 4-5 y los otros dos el grado 2-3.

En el grupo de animales tratados con SOD (n= 7), no había diferencias significativas con respecto a la serie de animales no tratados, en las lesiones de la mucosa intestinal al final

de las dos horas de isquémia intestinal, a pesar de realizar el tratamiento durante el tiempo de hipotensión, encontrándose cinco animales en grado 2-3, un animal en grado 0-1, y otro en grado 4-5. A los diez minutos y a los 60 minutos de la repermeabiliación mesentérica, no hubo variaciones en las lesiones de la mucosa intestinal con respecto a la fase isquémica, permaneciendo por tanto, un animal en grado 0-1, cinco animales en grado 2-3, y otro animal en grado 4-5.
Por lo tanto, según los autores, en la serie no tratada y durante la revascularización, se produjeron de forma significativa, mayor numero de animales con mayor grado de lesiones (grado 4-5), que en la serie tratada con SOD.

- Observaciones bioquímicas:

La actividad de la glutatión peroxidasa (GPO) no varió significativamente en las series no tratadas y tratadas con SOD, con respecto a los niveles alcanzados en la fase prehipotensiva, durante el tiempo de hipotensión mesentérica. A los 60 min. de la repermeabilización intestinal, los niveles de GPO aumentaron no significativamente en la serie de animales no tratados, en cambio, sí se incrementaron significativamente ($p < 0,05$) en la serie tratada con SOD.
La concentración de glutatión (GSH) fue reducida durante y después del período hipotensivo en los animales no tratados, pero no ocurrió lo mismo con la serie tratada con SOD, según los autores.

**En 1985 Gómez Jiménez** para conocer la viabilidad de un asa intestinal, que ha sufrido isquemia, creó un modelo experimental en perros, en los que se provocaba períodos de isquémia y repermeabilización en el pedículo vascular del asa correspondiente (Gómez JA, Ponce Marco JL, Martín Lorenzo JG, Sánchez FB, Martínez de Haro L, Ortuño GP y cols., 1985).

Fueron utilizados 10 perros mestizos, ambos sexos, con pesos entre 4 y 6 Kg. Se anestesiaron con pentotal sódico IV a 75 mg/Kg de peso e intubación endotraqueal. Después de la laparotomía media, se elegía un segmento yeyunal proximal de unos 15-20 cm de longitud, con un pedículo lo suficientemente largo, para extraer fuera de la cavidad abdominal dicho segmento, y colocarlo en el tejido celular subcutáneo. Después, tras aislar el segmento yeyunal del resto del tubo digestivo, se restablecía la continuidad del mismo mediante anastomosis termino-terminal.

A continuación se colocaron microbalones y electrodos en la pared intestinal del segmento aislado, procurando que coincidieran en un mismo anillo muscular, y a tres niveles diferentes: a 10 cm proximal a la anastomosis, a 10 cm distal a la anstomosis y en el punto medio del segmento aislado. El asa aislada era alojada en un túnel subcutáneo labrado a la izquierda de la incisión laparotómica, abocando sus extremos a la piel y marcando con seda el pedículo vascular para su identificación, con el fin de provocar isquemia.

A los ocho días de la intervención, después de inyectar

anestesia a nivel de la cicatriz de la laparotomía , se identifica el pedículo yeyunal aislado y se aplican dos pinzas bulldog a su nivel, para provocar isquemia. La revascularización se conseguía retirando dichas pinzas.
Se formaron cinco series de animales, según el tiempo de isquemia:

*Serie 1.* Isquemia de 2 horas ( 2 animales).
*Serie 2.* Isquemia de 4 horas (2 animales).
*Serie 3.* Isquemia de 6 horas (2 animales).
*Serie 4.* Isquemia de 8 horas (3 animales).
*Serie 5.* Isquemia indefinida (1 animal).

*Resultados:*

En todas las series se estudió la función mecánica y motora de las asas aisladas y la morfología intestinal por microscopía óptica.
Los segmentos pre y postanastomóticos de las asas intestinales aisladas, no presentaron diferencias significativas de la función motora y mecánica de las series estudiadas, lo cual era lógico ya que no participaban en la isquemia.
En los segmentos intestinales aislados, al producirse la isquemia se provoca una desaparición inmediata y significativa de la función mecánica con respecto a los segmentos que no sufren dicha isquemia. A su vez, los segmentos con isquemia sufren una disminución significativa de la función motora a

partir de los cinco minutos de haberse provocado dicha isquemia.

- Durante la revascularización del asa aislada se obtienen los siguientes resultados:

  - *En la serie 1* la función motora y mecánica alcanza la normalidad antes de las 48 horas de la revascularización.

  - *En la serie 2* la recuperación a la normalidad de la función motora y mecánica se produjo entre los días cuarto y séptimo, tras la revascularización.

  - *A partir de las 6 horas de isquemia* intestinal no se produce una recuperación significativa de la función motora y mecánica después de la repermeabilización.

- Los resultados morfológicos de las asas intestinales fueron los siguientes:

  - *En la serie 1,* apareció aumento del tejido conjuntivo a nivel de las vellosidades, y de células caliciformes en la mucosa; la muscular estaba conservada.

  - *En la serie 2,* se encontró atrofia de la mucosa sin vellosidades y aumento del tejido conjuntivo fibrosos; la muscular estaba conservada, y había engrosamiento de la

submucosa e hiperplasia de los plexos nerviosos mioentérico y submucoso.

- *En la serie 3,* apareció mayor atrofia de la mucosa, con sustitución por tejido fibroso; a nivel de la muscular hay fibrosis con aparición de macrófagos con hemosiderina y mayor hiperplasia neuromatosa a nivel de los plexos mioentérico y submucoso.

- *En la serie 4,* la mucosa aparece completamente atrófica, con depósitos de fibrina, intensa fibrosis de la muscular e hiperplasia neuromatosa en los plexos de Meissner y de Auerbach.

- Finalmente *en la serie 5,* es evidente la necrosis de coagulación de la mucosa, con infiltrado de polinucleares neutrófilos, trombosis en vasos de la submucosa y fibrosis y necrosis coagulativa en la muscular y los plexos nerviosos intrínsecos.

Para comparar las lesiones morfológicas que se producen en la mucosa intestinal durante la isquemia y la repermeabilización, **Dale en 1986,** creó un modelo experimental en gatos (Dale A, Parks DA, Granger DN., 1986). Para ello utilizó 20 animales, que eran mantenidos en ayunas 24 horas antes de ser sometidos a la cirugía. Se anestesiaban con Ketamina hidroclorido a dosis de 50 mg/kg. de peso. Mediante laparotomía media se aislaba un

segmento de íleon aproximadamente de 20-30 cm, conservando sus vasos sanguíneos y linfáticos, y el resto del intestino delgado y grueso eran extirpados. Inmediatamente de aislar el segmento íleal, se administraba heparina sódica, 1.000 U/kg, por vía IV. La temperatura del animal se mantenía a 37ºC con una lámpara de infrarrojos. La evaporación y la deshidratación de los tejidos abdominales era reducida con la aplicación de compresas humedecidas. La perfusión del asa intestinal se mantenía mediante un circuito extracorporeo colocado entre la AMS y la arteria femoral del animal, siendo cebado dicho circuito con sangre heparinizada de un animal donante. Mediante la colocación de un clamp de Gaskell en dicho circuito arterial se provocaba una situación de isquemia intestinal, al provocar una caída tensional regional a 25-35 mm Hg.

Al total de animales utilizados se les realizó una biopsia intestinal durante la fase preisquémica, constituyendo el grupo control. Al cabo de tres horas de isquemia, se volvía a tomar una nueva biopsia intestinal constituyendo el grupo de 3 horas de isquemia. En 7 animales se desclampó el circuito mesentérico y después de una hora de repermeabilización intestinal se tomó una nueva biopsia de intestino, constituyéndose el grupo de tres horas de isquemia y una hora de repermeabilización. En otros 7 animales la isquemia intestinal se prolongó durante cuatro horas, al cabo de las cuales se tomó biopsia intestinal, constituyéndose el grupo de cuatro horas de isquemia. Finalmente en otros 6 animales con tres horas de isquemia, se perfundió el intestino con suero salino tratado con nitrógeno

después de retirar el clamp.

*Resultados:*

- En todos los grupos se produjo una reducción significativa ($p < 0.05$) del grosor de la mucosa con respecto al grupo control. También fue significativa ($p < 0.05$) la reducción del grosor de la mucosa en el grupo de tres horas de isquemia y una hora de repermeabilización, con respecto a los otros tres grupos. En ningún grupo se encontró lesión de la muscularis mucosa.

- La altura de las vellosidades también era significativamente reducida ($p < 0.05$) en todos los grupos con respecto al grupo control. También en el grupo de tres horas de isquemia y una hora de repermeabilización, la altura de las vellosidades disminuyó significativamente ($p < 0.05$) con respecto a los otros grupos.

- La profundidad de las criptas no varió significativamente ($p < 0.05$) en los grupos de tres horas de isquemia y en el de tres horas de isquemia y una hora de repermeabilización con respecto al grupo control; en cambio, sí se redujo significativamente ($p < 0.05$) la profundidad de las criptas en los grupos de cuatro horas de isquemia y en el tratado con suero salino nitrogenado, con respecto al grupo control.

- La necrosis epitelial, tanto en las vellosidades como en las criptas fue significativa ($p< 0.05$) en todos los grupos con respecto al grupo control. En el grupo control no se detectó necrosis del epitelio vellositario ni de las criptas. En el grupo de tres horas de isquemia y una hora de repermeabilización la necrosis vellositaria fue significativa ($p< 0.05$) con respecto a los otros grupos. También la necrosis en las criptas fue significativa ($p< 0.05$) en el grupo de tres horas de isquemia y una hora de repermeabilización con respecto a los otros grupos.

**En 1986 Granger** trabajó en un modelo experimental para valorar el efecto que algunas sustancias ejercen sobre la xantina-oxidasa, así como los cambios de permeabilidad que se producen en el intestino del gato (Granger DN, McCord JM, Parks DA, Hollwarth ME., 1986). El modelo experimental usado en este trabajo es semejante, excepto pequeñas modificaciones, al descrito anteriormente por Granger (Granger DN, Rutili G, McCord JM., 1981). El flujo linfático era medido por una cánula colocada en un gran vaso linfático sobresaliente del pedículo mesentérico. La sangre de la vena mesentérica del segmento intestinal aislado era recogida en un reservorio, y enviada de nuevo al animal por la vena yugular. Una vez aislado el segmento intestinal para su estudio, se procedía a la administración de heparina sódica IV a razón de 5 mg/Kg de peso. La isquemia intestinal era provocada por el clampaje del circuito extracorpóreo entre la AMS y la arteria femoral

durante una hora. En todos los animales se midieron, el flujo linfático intestinal, y la concentración de proteinas en la linfa y en el plasma, antes de provocarse la isquemia mesentérica, a los 45 minutos de la hipotension regional, y al producirse la repermeabilización intestinal.

Se estudió una serie control de animales, en el cual no se provocó camplaje de la AMS, y sus datos fueron adquiridos de estudios previos (Parks DA, Granger DN, 1983; Granger DN, Taylor AE., 1980), que se ampliaron con cuatro animales más en este trabajo.

La siguiente serie también fue adquirida de estudios previos (Parks DA, Granger, 1983; Granger DN, Taylor AE, 1980) y se denominó, isquémica, porque en ella se provocó una hipotensión de la AMS durante una hora y no fue tratada con ningún fármaco; ésta serie fue también ampliada con cuatro animales.

En otro grupo, la luz intestinal se trató con ácido fólico disuelto en solución tyrode, 15 min. antes de la hipotensión mesentérica; 30 min. más tarde, el ácido fólico no reabsorbido era extraído y sustituido por una solución fresca del mismo.

Por último, en otro grupo se colocó Pterin aldehído disuelto en solución tyrode, también 15 min. antes de la isquémia mesentérica; 30 min. más tarde se extraía la solución no reabsorbida y se sustituía por otra fresca.

*Resultados:*

El estudio de la permeabilidad vascular intestinal demostró que

en el grupo isquémico se produjo un aumento significativo ($p < 0.05$) de dicha permeabilidad con respecto al grupo control. También los grupos tratados con ácido fólico y con Pterin aldehído mostraron un aumento significativo ($p < 0.05$) de la permeabilidad vascular intestinal con respecto al grupo control.

Este estudio demostró también, una reducción significativa ($p < 0.05$) de la permeabilidad vascular intestinal con respecto a la serie isquémica, en las serie tratadas con ácido fólico y con Pterin aldehído.

Con el propósito de conocer las repercusiones hepáticas que produce la IIA, **Suso Alea en 1988**, estudió un modelo experimental en perros (Suso FJ, Gómez AA, González Orus JM, García GJ, Cuadrado IF, Ramos HA., 1988), para lo cual utilizó 25 perros mestizos adultos, con un peso medio de 20.85 Kg. Los animales permanecieron previamente al experimento más de un mes con dieta de alimentación tipo Panlab y agua "ad libitum". La anestesia se realizó con pentotal sódico a dosis de inducción de 30 mg/Kg de peso. Se intubaron y se conectaron aun respirador todos los animales. Durante la operación fueron perfundidos dos sueros, fisiológico al 0.9% y glucosado al 5 %. Los valores analíticos basales (ASAT, ALAT, GGT, FA, y Glucosa) se obtuvieron por una toma inicial de una muestra sanguínea mediante punción de la vena dorsal de la extremidad anterior del perro. Mediante laparotomía media, se disecó la

AMS y se ligó con seda del nº 0, cerca de su nacimiento en la aorta durante 3 horas. Al final de la isquemia se tomó muestra sanguínea por punción de la vena cava, extrayendo 10 cc de sangre en cada una de ellas, siendo sometidas posteriormente a centrifugado de 3.000 rpm durante 10 min.
Se formaron las siguientes series (se desecharon 4 animales por diferentes causas, según los autores):

- En la serie control se utilizaron 9 animales, y se les aplicó el protocolo completo excepto la isquemia de la AMS.
- En la siguiente serie se realizó ligadura de la arteria hepática en 6 animales durante 3 horas.
-En la última serie se ligó la AMS durante 3 horas también en seis animales.

*Resultados:*

- *ASAT*. Se produce un aumento significativo de los niveles de la enzima en las tres series ($p< 0.05$) a las 3 horas, respecto a los valores basales. No hay diferencia significativa en la comparación entre basales ni entre los valores obtenidos a las 3 horas.

- *ALAT*. Se observó elevación significativa ($p< 0.05$) de los niveles séricos de la enzima en las tres series a las 3 horas de isquemia respecto a sus basales.

- *Fosfatasa alcalina.* No se producen variaciones significativas en los niveles enzimáticos de la serie control y de la serie ligadura de la arteria hepática, pero se produce un descenso significativo ($p< 0.009$) en los niveles séricos de la FA en los animales a los que se les clampó la AMS respecto a los valores basales.

- *Gammaglutamil-transpeptidasa.* No se detectó variación significativa de los niveles de GGT en ninguna de las tres series respecto a los valores basales, ni comparando los niveles a las 3 horas y basales entre sí.

- *Glucosa.* Se encontró un aumento significativo de las cifras de glucemia en todos los grupos respecto a los valores basales.

En otro trabajo, **Suso Alea en 1988,** valoró las alteraciones hemodinámicas que sufre el hígado durante la isquémia intestinal aguda (Suso Alea FJ, Gómez AA, Sánchez FJ, García GJ, Ramos HA, Cuadrado IF, y cols., 1988). Fueron utilizados perros mestizos adultos, cuyos pesos oscilaban entre 10 y 28 Kg. Todos los animales permanecieron previamente a la operación con dieta tipo Panlab y agua "ad libitum", y se anestesiaron pon pentotal sódico a dosis de 30 mg/Kg de peso. Se midieron el flujo sanguíneo de la AMS, VMS, AH y VP, en condiciones basales (preisquemia) y a las tres horas de provocarse la isquemia.

- En la serie control se utilizaron 9 animales con el protocolo completo, excepto la ausencia de isquémia intestinal.
- En otra serie, mediante laparotomía media se procedió a la ligadura de la AMS durante 3 horas.

*Resultados:*

Mientras en los animales del grupo control, no hubo alteraciones significativas en los flujos medidos antes y después de provocarse la isquemia, en los perros de la serie LAMS se detectó una disminución muy significativa del flujo venoso tanto a nivel de la VMS (p= 0.0001) como de VP (p= 0.007), y un aumento significativo en el flujo arterial hepático tras las 3 horas de isquemia (p= 0.05).

**Gómez Alonso en 1988,** estudió las modificaciones inducidas en la oxigenación portal y en equilibrio ácido base como consecuencia de la isquemia de la AMS. Para ello fueron utilizados 25 perros mestizos adultos, cuyos pesos oscilaban entre 10 y 30 Kg. Los animales permanecieron previamente al experimento con dieta tipo Panlab y agua "ad libitum". La inducción anestésica se realizó con pentotal sódico a dosis de 30 mg/Kg de peso. La toma de muestra sanguínea portal se hizo por punción directa de la vena porta, en la fase preisquémica y en la postisquémica, es decir, a las tres horas de provocarse la ligadura en un caso de la AMS y en otro de la AH. En todas

las muestras se hizo un estudio gasométrico que incluía: pH, $PaO_2$, EB (Exceso de base) y bicarbonato.

- En la serie control se siguió todo el protocolo, menos la isquemia intestinal.
- En la serie siguiente se provocó ligadura de la AMS durante 3 horas.
- En la última serie se ligó la AH durante 3 horas.

*Resultados:*

1) Oximetría portal:

No había variaciones significativas en la oximetría portal, en la serie control, tanto antes, como después de la laparotomía. Tampoco hubo variaciones significativas en la serie LAH, en la fase preisquémica y postisquémica. Sin embargo se detectó un aumento significativo ($p= 0.014$) en la oxigenación de la sangre portal en los animales que han sufrido una isquemia, con respecto a la fase preisquémica.

2) Equilibrio ácido base:

Todos los animales sufrieron un cierto grado de acidosis metabólica antes de la ligadura arterial. No se halló variación estadísticamente significativa al comparar los valores obtenidos para el pH y EB antes y después de la manipulación

en los tres grupos. La medición del bicarbonato sanguíneo no mostró diferencias significativas entre los valores previos a la isquemia y los obtenidos a las tres horas de la misma en las series control y LAMS, pero en la serie LAH se produjo una significativa disminución (p= 0.03) del bicarbonato a las 3 horas de la isquemia de la AH.

**En 1988 García García**, estudió la supervivencia de las ratas tratadas con alopurinol, en un modelo experimental de isquemia intestinal aguda seguida de revascularización, así como, el comportamiento del principal de los sistemas de detoxificación intracelular (SOD), determinando la actividad de dicho sistema durante la isquemia y la revascularización (García GJ, Martín RC, Holgado M, Suso FJ, Cuadrado YF, Gómez AA., 1988). Utilizaron ratas de ambos sexos de la raza Wistar, con un peso entre 300-400 grs, sometidas previamente a dieta standard ó de mantenimiento y agua "ad libitum". Los animales eran anestesiados con Equitesina intraperitoneal a dosis de 25 mg/Kg de peso. La isquemia se provocaba colocando un clamp vascular atraumático en el origen de la AMS, durante 90 min., al cabo de dicho tiempo se retiraba el clamp comprobando la repermeabilización por el latido de las arcadas mesentéricas. Se formaron tres series de 30 animales cada una. En cada serie, 5 animales se dedicaron a estudiar la SOD en la pared intestinal y los restantes 25 animales de cada serie fueron usados para estudiar la supervivencia, que se evaluó en 48 horas.

- En la primera serie se provocó isquemia intestinal y no se aplicó ningún tipo de fármaco.
- En otra serie a las ratas se les administró vía IV (100 mg/Kg)de alopurinol, dos horas antes de provocarse la isquemia.
- En la última serie, los animales recibieron la misma cantidad de alopurinol, pero el 75% de la misma fue administrada veinticuatro horas antes de la isquemia vía oral, y el resto vía IV 30 min. antes de dicha isquemia.

*Resultados:*

- Los animales sometidos a Sham operation no experimentaron mortalidad.

- La administración de alopurinol en dosis única no incrementó la supervivencia significativamente con respecto a las otras series. En la serie en la que los animales recibieron alopurinol en dos dosis, la supervivencia aumentó significativamente ($p= 0.02$) con respecto a las otras series.

- La SOD disminuye significativamente ($p= 0.002$) en la pared intestinal, en todas las series, independientemente de que exista tratamiento o no con alopurinol, y de la pauta de administración del mismo, durante la isquemia intestinal.Durante la fase de revascularización, la SOD

disminuye significativamente sólo en los grupos tratados con alopurinol.

Con el ánimo de valorar la influencia de ciertos agentes, como la angiotensina, RLO y la vasopresina, en la mortalidad de la isquémia mesentérica, y , el efecto terapéutico de algunas sustancias farmacológicas (glucagón, dopamina, alopurinol, antagonistas de la angiotensina y de la vasopresina) sobre dicha mortalidad, **en 1988 Boorstein** (Boorstein JM, Dacey LJ, Cronenwett JL., 1988) desarrolló un modelo experimental en ratas. Fueron utilizadas hembras Sprague-Dawley con una media de peso de 401.2 grs., a las que se les permitió el libre acceso a la comida y al agua. Se anestesiaron con pentobarbital sódico (65 mg/Kg) por vía IP. Por laparotomía media se abordó la AMS en su origen, y con un clamp microvascular se provocó una isquémia de la AMS durante 85 min. Se consideró 48 horas como tiempo de supervivencia. Todas las ratas recibieron suero salino vía IV a dosis de 16 ml/Kg/hora, empezando a los 25 min. de iniciada la isquémia mesentérica y acabando a las dos horas de la repermeabilización.

- En la serie Sham no se provocó oclusión vascular y la supervivencia fue del 100%.
- En la serie que se provocó isquemia mesentérica y cada animal recibió solamente suero salino, la supervivencia era de 21%.
- En otra serie, las ratas recibieron glucagón (1.6

g/Kg/min) vía IV durante dos horas después de la repermeabilización. La supervivencia era de 86%.

- En la siguiente, se administró dopamina (12 g/Kg/min) vía IV durante las dos horas siguientes a la repermeabilización. La supervivencia fue de 67%.
- En las dos series siguientes se administró un antagonista de la angiotensina (0.25 g/Kg)en una, y de la vasopresina (10 g/Kg) en otra, en forma de bolo, y a los 25 min. de provocarse la isquemia. La supervivencia fue del 17%.
- En la última serie los animales recibieron alopurinol (100 mg/Kg) vía IP 30 min antes de provocarse la isquemia intestinal. La supervivencia fue del 17%.

*Resultados:*

Analizados los resultados, los autores comprobaron, que las ratas tratadas con glucagón mejoraron significativamente la supervivencia ($p< 0.001$), ocurriendo lo mismo con la dopamina ($p< 0.06$), y que por tanto la angiotensina, la vasopresina y los RLO no contribuyen significativamente a la alta mortalidad observada después de una isquemia intestinal aguda, siendo el glucagón y la dopamina potencialmente sustancias terapeúticas.

**En 1989 Smirniotis** creó un modelo experimental, para conocer los cambios plasmáticos de la isoenzima CPK-BB, y también para poder determinar su utilidad como marcador enzimático en el

diagnóstico del infarto intestinal (Smirniotis VE, Labrou AT, Tsiftses DD., 1989). Fueron utilizados 12 perros Mongrel, con un peso comprendido entre 15-20 Kg. La anestesia general se realizó con pentotal sódico IV, a dosis de 25-30 mg/Kg. Se colocó un catéter en la vena cava superior (VCS) a través de la vena yugular, para la extracción de muestras de sangre cada tres horas, tomando la primera muestra antes del inicio de la experiencia quirúrgica.

Por medio de una laparotomía media supraumbilical se abordó la cavidad abdominal, para aislar un segmento de yeyuno de 50-60 cm de longitud, al cual se le ocluye mediante dos clips no reabsorbibles.

Se realizaron dos series:

- En una serie se utilizaron 6 animales. Se ocluyó el segmento intestinal aislado, durante 24 horas, pero no se provocó isquemia.
- En otra serie, con el mismo número de animales, se ocluyó el segmento intestinal y se interrumpió el flujo arterial de dicho segmento yeyunal de longitud similar al anterior, mediante ligadura selectiva de las ramas aferentes al mismo, y durante 24 horas.

Todos los animales se reexploraron al cabo de 24 horas para la valoración de la isquémia intestinal una vez finalizada la experiencia.

*Resultados:*

- Los niveles plasmáticos de la isoenzima CPK-BB no mostraron variaciones significativas en los animales con oclusión del asa yeyunal, con respecto a los valores control previos a dicha oclusión.

- En los animales que se provocó una isquemia regional intestinal, las cifras plasmáticas de la isoenzima CPK-BB, mostraron cifras altas y significativas ($p< 0.001$) a las 6 y 9 horas de dicha isquemia, con respecto a la serie anterior (no isquémica). A las 12 horas la isoenzima todavía estaba significativamente alta ($p< 0.005$). A partir de la hora 15 de isquémia no había diferencias significativas entre las dos series.

**En 1989, Holgado Madruga** y cols., estudiaron el efecto de los inhibidores de la xantina oxidasa sobre el pronóstico de la isquemia intestinal aguda (Holgado Madruga M, Refoyo Enríquez A, Mariño Hernández E, Martín Rollán C, García J, Macías Núñez JF, 1989). Fueron utilizadas 42 ratas de ambos sexos de la cepa Wistar, de 300 a 350 grs. de peso y de 6 a 8 meses de edad, distribuidas en dos bloques distintos:

a) Bloque A: Formado por tres grupos de seis animales cada uno, para el estudio de radicales superóxidos implicados en la isquemia intestinal.

b) Bloque B: Constituido por cuatro grupos de seis animales cada uno, para evaluar la ruta metabólica de las purinas dependientes de la actividad de la xantina oxidasa, así como las concentraciones de alopurinol y oxipurinol.

Los animales se mantuvieron a dieta 12 horas antes del proceso quirúrgico, pero sin restricción hídrica. Se anestesiaron por vía intraperitoneal con 20 mg/kg de peso con una solución de: pentobarbital sódico 9'7 grs.; alcolhol absoluto 76 grs.; hidrato de cloral 42'5 grs.; propelinglicol 428 grs.; sulfato de magnesio 21 grs. y agua destilada hasta un volumen de 1.000 ml. A continuación se pinzó la AMS durante 90 min., por medio de una laparotomía media, siendo retirado el clamp, al finalizar dicho tiempo. Previamente a la intervención quirúrgica, en cada caso y según el grupo de ratas, se administró alopurinol (0'5 mg de alopurinol en 50 ml de NaOH 0'1M a ph 10'5) por vía oral mediante sondaje esofágico y por vía endovenosa a través de la yugular. El período de 48 horas se consideró tiempo de superviviencia de las ratas, después de haber sufrido isquemia mesentérica.

1) *Descripción de los grupos de animales:*

1.1.-Grupos para la determinación de radicales superóxido:

Utilizaron en este bloque A, tres grupos homogéneos de 6 ratas cada uno:

* $GI_A$: Clampaje de la AMS durante 90 min.

* $GII_A$: Clampaje de la AMS durante 90 min., previa administración IV de 100 mg/kg de peso de alopurinol dos horas antes de la intervención.

* $GIII_A$: Clampaje de la AMS durante 90 min., previa administración por vía oral (sondaje esofágico) del 75% de la dosis de alopurinol 24 horas antes de la intervención, y el 25% restante por vía IV 30 min. antes del proceso quirúrgico.

1.2.-Grupos para la determinación de los metabolitos producidos en la vía de degradación de las purinas dependientes de la xantino oxidasa: alopurinol y oxipurinol:

Utilizaron en este bloque B, cuatro grupos homogéneos de 6 ratas cada uno:

* $GI_B$: No se realizó ningún tipo de tratamiento médico ni quirúrgico.

* $GII_B$: Clampaje de la AMS durante 90 min.

* $GIII_B$: Clampaje de la AMS durante 90 min., previo tratamiento con alopurinol (100 mg/kg peso) por vía

IV dos horas antes de la intervención.

* $GIV_B$: Clampaje de la AMS durante 90 min. previo tratamiento con alopurinol (75% de la dosis) por vía oral 24 horas antes de la intervención, y después por vía IV (25% restante de la dosis) 30 min. antes del proceso quirúrgico.

En los primeros grupos, determinaron los metabolitos de las purinas en sangre, intestino e hígado, y en los otros dos determinaron, además de los metabolitos de las purinas, también el alopurinol y su metabolito activo, el oxipurinol en sangre, intestino, e hígado.

2) *Obtención de muestras:*

2.1.-Muestras para la determinación de radicales superóxido en sangre:

Se extrajo 1 ml de sangre de la vena renal izquierda, 1-2 min. antes de la revascularización de la AMS, y otro ml de la VMS a los 5 min. de haber retirado el clamp. Inmediatamente después de extraerse la muestra, se añadió 1 ml de conservante (medio modificado de Dubelcco's Eagle) para la determinación de radicales superóxido por luminiscencia.

2.2.-Muestra para la determinación de los metabolitos producidos en la vía de degradación de las purinas dependientes de la xantino oxidasa; alopurinol y oxipurinol.

Se tomaron 0'5 grs. de intestino delgado próximo al ángulo de Treitz, 1 ml de sangre antes del desclampaje y a los 5 min. de la revascularización, y 0'5 grs. de hígado inmediatamente después del desclampaje. La sangre se centrifugó a 5.000 r.p.m.durante 5 min. para separar el plasma y almacenarlo. Las muestras de intestino delgado e hígado se homogeneizaron en una solución tampón y posteriormente se centrifugaba durante 1 hora a 36.000 rpm.

3) *Métodos utilizados para la valoración de las muestras:*

Los métodos utilizados para la detección de los radicales superóxido estaban basados en la técnica de Tatsuhitu y cols. (Tatsuhitu TO, y cols., 1983).
La detección de los metabolitos producidos en la vía de degradación de las purinas dependientes de la xantina oxidasa, se hizo, utilizando la cromatografía líquida de altas presión.

*Resultados:*

a) Supervivencia:

La administración de alopurinol por vía oral y endovenosa, produjo un incremento estadísticamente significativo en la supervivencia de las ratas, respecto al grupo control y al que se trató con alopurinol por vía endovenosa exclusivamente.

b) Radicales superóxidos:

En los tres grupos se observó en un 66% de los casos, un incremento estadísticamente significativo en la producción de radicales superóxido durante la revascularización respecto al período de isquemia.

c) Metabolitos dependientes de la degradación de las purinas:

Tanto en sangre como intestino e hígado, se observó una inhibición efectiva de la actividad de la xantina oxidasa por el alopurinol; ésta inhibición quedaba demostrada por un descenso del ácido úrico y un aumento de la xantina e hipoxantina, según los autores.

Continuando con el interés que despierta el conocer los efectos locales que provoca la revascularización de órganos isquémicos, **Ortiz Lacorzana en 1990**, investigó en ratas, la relación existente entre la reacción linfoide y las lesiones mucosas intestinales durante el síndrome de repermeabilización (Ortiz LJ, García-Alonso MI, Basañez AA, López de Tejada CI, Barbera GE, Méndez MJ., 1990). El trabajo se realizó en 50 ratas

Sprague Dawley, ambos sexos y con 200 gramos de peso. Los animales estaban sometidos a condiciones constantes de temperatura, ritmo/luz, y libre acceso a la comida y al agua. Las experiencias siempre se realizaron entre las nueve y las trece horas para evitar posibles variaciones debidas a los ritmos biológicos de los animales. Se anestesiaron con pentobarbital sódico (35 mg/Kg) IP. Por medio de una laparotomía media, se disecó y se clampó la AMS, con un clip, durante 120 min. La ausencia de riego intestinal se comprobó por el cese del latido en los vasos intestinales. A las dos horas, se retiró el clip y se comprobó la recuperación vascular por el retorno del latido de los vasos intestinales, cerrando la laparotomía con seda 2/0.

- El grupo control estuvo constituido por 10 animales y no se sometió a clampaje de la AMS.
- En los otros cuatro grupos, constituidos por 10 animales cada uno, sí se procedió a la isquemia aguda de la AMS durante 120 min.:

  a) En un grupo no se realizó ningún tipo de tratamiento.

  b) En otro, los animales recibieron dexametasona (6 mg/Kg IP) a los 60 min. de instaurarse la isquémia.

  c) En el siguiente grupo, se utilizó ciclosporina A (20 mg/Kg IP) la víspera y 4 horas antes de provocarse la isquémia.

  d) En el último grupo, todos los animales fueron

esplenectomizados inmediatamente antes de restaurarse el flujo mesentérico.

Todos los animales fueron sacrificados a los 30 min. de retirar el clip y se procedió a extraer los seis últimos centímetros del íleon terminal.

*Resultados:*

1) Sobre cortes histológicos teñidos con H-E y mediante una técnica semicuantitativa (Suso FJ, Gómez A, González JM, García J, Cuadrado F, Ramos A., 1988), se calculó el grado de lesión de la mucosa, llegando a la conclusión de que tan solo los animales tratados con CsA, lograron una disminución significativa ($p< 0.05$) de la lesión intestinal. En cambio los animales tratados con dexametasona sufrieron un agravamiento significativo ($p< 0.01$).

2) Se han utilizado dos técnicas complementarias para valorar la regeneración epitelial: recuento de figuras mitóticas sobre tinciones de H-E y cuantificación citofotométrica del DNA nuclear sobre tinciones de Feulgen. El recuento del índice mitótico está significativamente aumentado ($p< 0.05$) en el grupo control con respecto a los animales normales. Los animales tratados con dexametasona o esplenectomía presentan un índice mitótico significativamente inferior ($p< 0.05$) al del grupo control.

La cuantificación citofotométrica del DNA nuclear, mostró que todos los animales sometidos a isquemia y revascularización (con o sin tratamiento asociado) presentaban un aumento significativo ($p< 0.01$) en el contenido de DNA nuclear con respecto a los animales normales. En cambio dicho aumento es menor significativamente ($p< 0.01$) en los animales tratados con CsA ó esplenectomía con respecto al grupo control.

3) También se valoró la actividad mucosecretora. La densidad numérica de células caliciformes se ha determinado contando su número en una longitud tipo de epitelio y se ha especificado como densidad celular por vellosidad. Esta situación se ha realizado con un microscopio de platina móvil motorizada, controlada por microprocesador. Para estimar la concentración de moco en los cortes histológicos se ha medido la concentración de azúcares terminales mediante citofotometría sobre tinción de PAS. Los animales tratados con CsA ó con esplenectomía presentaron un aumento significativo ($p< 0.05$, $p< 0.01$ respectivamente) en el numero de células caliciformes por fondo glandular, con respecto a los animales normales. Los grupos que recibieron algún tipo de tratamiento no mostraron variaciones significativas en el número de células caliciformes con respecto al grupo control. En cuanto al contenido de secreción mucosa (estimado en función de la concentración de azúcares terminales) se produjo un aumento significativo ($p< 0.05$) en los animales a los que se les realizó una esplenectomía, con respecto a los animales normales. Este

parámetro aumento significativamente ($p < 0.05$) en todos los animales que recibieron los distintos tipos de tratamiento, con respecto al grupo control.

En otro trabajo, Ortiz Lacorzana en 1990, desarrolló un modelo experimental, para estudiar los efectos que ciertas drogas producen sobre la isquemia-repermeabilización intestinal de la rata (Ortiz Lacorzana J, Alonso AG, Apecechea A, Iturburu I, López de Tejada I, Méndez J., 1990). Fueron utilizadas ratas hembras Sprague-Dawley con un peso de 200 grs. Todas fueron anestesiadas con pentobarbital sódico (30 mg/Kg de peso vía IP). El Eter fue usado como anestesia suplementaria, en caso necesario. Se utilizaron 25 ratas, con 5 en cada serie. Por laparotomía media se abordó la AMS, provocando la isquemia mesentérica por un clampaje de la misma durante 120 min. Se consideró tiempo de supervivencia las 48 horas.

- En la serie control, se clampó la AMS durante dos horas y los animales no recibieron ningún tipo de medicación.
- En la serie siguiente, a las ratas se les administró alopurinol (50 mg/Kg) vía oral 48 horas antes del proceso quirúrgico.
- En otra serie, se administró SOD (3.5 mg/Kg vía IP) 30 min. antes de provocar la isquémia mesentérica , y la misma dosis vía IV justo después de repermeabilizar la AMS.
- En otra serie, se inyectó CsA (20 mg/Kg vía IP) 24 y

4 horas antes de provocar la isquémia intestinal. La droga fue diluida en una solución al 1/10 de etanol 96º e intralipid 10%.

- La última serie fue tratada con alopurinol y CsA a las dosis anteriormente mencionadas.

*Resultados:*

Los animales tratados con alopurinol, CsA y los dos medicamentos asociados, mostraron una mortalidad significativamente reducida (p= 0.012) para las dos primeras situaciones, y p= 0.005 para la última) con respecto al grupo control. El tiempo de sobrevivencia fue significativamente superior (p= 0.021) en los animales tratados con CsA con respecto a la serie control. También la sobrevivencia fue significativa (p= 0.044) en la serie tratada con Alopurinol asociado a CsA, con respecto a la serie control.
La longitud intestinal dañada se redujo significativamente (p= 0.007) en los animales tratados con SOD con respecto al grupo control. Los animales tratados con Alopurinol redujeron también significativamente (p= 0.015) la longitud de daño intestinal, con respecto al grupo control.

**En 1990 Sun J,** y cols. estudiaron los efectos producidos por la fructosa 1-6 difosfato sobre las lesiones provocadas en el sindrome isquemia repermeabilización intestinal, y en la mortalidad de las ratas (Sun J, Farias LA, Markov AK, 1990).

Se utilizaron 33 ratas con un peso de 402 ± 10 grs.. Se anestesiaron con pentobarbital (30 mg/kg) vía IP. Colocados en posición supina, se les insertó un catéter en la arteria femoral para registrar la presión arterial, y otro catéter en la vena femoral para la administración de drogas y fluidos. Dichos catéteres fueron dirigidos subcutáneamente hasta la cara posterior del cuello. Todas las ratas respiraron aire ambiental 30 minutos antes de empezar la experiencia quirúrgica, y oxígeno al 100% durante la cirugía. Por medio de una laparotomía media, se abordó la raíz de la AMS, siendo ocluida durante 30 minutos por un clamp vascular atraumático, para provocar la isquemia mesentérica. La isquemia intestinal se comprobó por la ausencia visual del latido en los vasos mesentéricos. La cavidad abdominal fue cubierta por una gasa húmeda durante el tiempo de isquemia para minimizar la pérdida de líquidos por la deshidratación. Al final de los 30 minutos de isquemia mesentérica, se cerró la cavidad abdominal y los animales se devolvieron a sus jaulas respectivas para ser observados durante cinco días ó hasta su fallecimiento.

La presión arterial y la frecuencia cardiaca fueron monitorizados continuamente a lo largo de la experiencia quirúrgica. Los gases arteriales, pH, concentración de glucosa y los leucocitos fueron medidos antes de provocar la isquemia, a las 5 horas de la repermeabilización, y diariamente durante 5 días ó hasta la muerte del animal.

Las ratas fueron randomizadas en 4 grupos de 7 animales cada uno:

I) Grupo pretratamiento con FDP.

II) Grupo pretratamiento con glucosa.

III) Grupo tratamiento postrepermeabilización con FDP.

IV) Grupo tratamiento postrepermeabilización con suero salino.

V) Grupo sham operation constituído por 5 animales que no sufrieron isquemia mesentérica.

Las ratas de los grupos I y II recibieron 350 mg/kg al 10% de FDP ó glucosa vía IP durante los 3 días previos a la cirugía, siendo administrada la última dosis 3 minutos antes de la oclusión de la AMS; después de los 30 minutos de isquemia, cada animal recibió la misma dosis de FDP ó glucosa vía IV diariamente durante 5 días.

Los animales de los grupos III y IV, recibieron 350 mg/Kg al 10% de FDP ó suero salino, vía IV inmediatamente después de retirar el clamp de la AMS, repitiéndose la misma dosis a las 2 y 10 horas de la repermeabilización y después, dos veces al día hasta el quinto día. La autopsia fue realizada en todas las ratas al 5ª día ó en el momento de su muerte.

*Resultados:*

No hubo diferencias significativas en la gasometría y el pH en ninguno de los cuatro grupos experimentales, antes de la oclusión, inmediatamente y a las 24 horas de la repermeabilización.

A las 24 horas de ser provocada la isquemia intestinal, la presión arterial era significativamente más baja en el grupo tratado previamente a la oclusión con glucosa ($p< 0.002$), que en el grupo tratado con FDP previamente a la isquemia; también la presión arterial en el grupo tratado con suero salino después de la repermeabilización de la AMS, era significativamente más baja ($p< 0,008$), que en el grupo tratado con FDP después de retirar el clamp de la AMS.

Los leucocitos no variaron significativamente en ningún grupo antes de la isquemia mesentérica, ni a las 5 horas de la repermeabilización de la AMS; en cambio, a las 24 y 48 horas de la liberación del clamp vascular, sí, aumentó significativamente ($p< 0.001$) la leucocitosis en los dos grupos tratados con FDP, con respecto a los tratados con glucosa y suero salino. No hubo diferencias significativas en la concentración de glucosa, después de la repermeabilización de la AMS, en los grupos tratados con FDP y suero salino después de la isquemia mesentérica.

La porción media y final del intestino delgado e inicial del ciego se pusieron pálidos durante la oclusión de la AMS, llegando alcanzar color cianótico al final del período isquémico. Al retirar el clamp vascular dentro de 3-5 minutos, los grupos tratados con FDP recuperaron espontáneamente la actividad peristáltica, mientras que las ratas tratadas con glucosa ó suero salino mantuvieron el intestino atónico hasta cerrar el abdomen.

La supervivencia de los animales tratados con FDP previamente

a la isquemia es significativamente mayor ($p< 0.02$) a las 48 horas y a las 120 horas ($p< 0.05$) que para el grupo tratado con glucosa previamente a la isquemia; también la supervivencia fue significativamente mayor en los animales tratados con FDP después de la isquemia a las 48 horas ($p< 0.02$) y 120 horas ($p< 0.001$) que los tratados con suero salino. Las ratas del grupo sham vivieron toda la experiencia.

En la autopsia, el intestino delgado de los dos grupos de ratas tratadas con FDP apareció normal, mientras que el de las ratas tratadas con glucosa ó suero salino que sobrevivieron menos de 24 horas, apareció congestivo cianótico y distendido. Cuando las ratas de cualquier grupo morían después de las 24 horas de la repermeabilización, se presentaban áreas de distensión más extensa, intestino discoloreado y acumulación de líquido en cavidad peritoneal mal oliente. Los animales tratados con glucosa ó suero salino sacrificados a los 5 días, tenían dilatación y discoloración intestinal, pero no necrosis. Todas las ratas tratadas con glucosa y suero salino que murieron, sufrieron necrosis transmural del intestino delgado; sólo una rata de las tratadas con FDP antes de la iquemia que sobrevivió cinco días, presentó necrosis parcial intestinal, mientras que de los grupos tratados con glucosa y suero salino que sobrevivieron 5 días, tres ratas tuvieron necrosis parcial del intestino delgado. El examen postmorten del grupo sham, mostró cavidades abdominales normales, sin daño intestinal macroscópico ni microscópico.

En 1990 Boyd trabajó en un modelo experimental en hámster, provocando un síndrome de isquemia-revascularización intestinal, para comparar el efecto protector que podían producir algunas sustancias farmacológicas como gamma-hidroxibutirato (GHB), alopurinol y la vitamina E (Boyd JA, Sherman AI, Saibil GF Mamelak M., 1990). Se anestesiaron 48 animales machos entre 100 y 140 grs. de peso, con pentobarbital sódico vía IP. a dosis de 75 mg/Kg. Por laparotomía media abordan y exteriorizan un segmento de 5 cm de yeyuno, y se ocluye su circulación durante 30 min. con un clamp atraumático, siendo sacrificados a las 3 horas de su repermeabilización, procediéndose al estudio histológico intestinal. El daño del intestino fue valorado según el método de Buell (Buell MG, Dinda PK, Beck IT, 1983), quien consideraba dañados a los villis cuando presentaban hemorragias o cuando su parte alta estaba denudada.

Los animales fueron divididos en ocho grupos:

- En el primer grupo los animales fueron sometidos a la isquemia intestinal, pero no fueron tratados.
- El siguiente grupo se trató con GHB (600 mg/kg) 30 min. antes de la isquemia y una dosis suplementaria de 300 mg/Kg a las 2 horas siguientes.
- En el siguiente grupo se trató a los animales también con GHB a la misma dosis que en el grupo anterior, con la diferencia de que los hámsteres fueron calentados externamente para evitar el efecto de hipotermia que

produce la GHB.

- En otro grupo los animales fueron tratados con GHB (600 mg/Kg) vía IP, justo antes de la repermeabilización, y con 300 mg/Kg 2 horas después.
- El siguiente grupo se trató con GHB y naloxone vía IP (0.4 mg/Kg) 30 min. antes de la inyección de GHB y 2 horas más tarde.
- En otro grupo los hámsteres recibieron naloxone en la misma manera que en el grupo anterior, pero sin GHB.
- El siguiente grupo se trató con alopurinol vía IP (50 mg/Kg) 24 horas y 2 horas antes de la isquémia.
- En el último grupo el tratamiento fue con vitamina E (50 mg/Kg/día) durante 5 días consecutivos antes del experimento y por vía oral.

*Resultados:*

- El grupo de animales control presentó un daño significativo ($p < 0.05$) de la mucosa intestinal con respecto a la mucosa normal.

- Los grupos tratados con GHB previo a la isquémia, GHB más calor, con GHB postisquemia, con GHB y naloxone, y con alopurinol, no presentaron daños significativos de la mucosa intestinal con respecto a la mucosa normal.

- Los hámsteres tratados con naloxone solamente y con

vitamina E tuvieron lesiones significativas con respecto a la mucosa normal.

- En los animales tratados con alopurinol se producían lesiones más significativas en la mucosa intestinal que en el caso de los hámsteres tratados con GHB antes de la isquemia.

Hernández Antequera en 1990, provocó isquemia intestinal aguda regional en perros, para estudiar el efecto que la dopamina y el glucagón producían, al introducirlos en la luz de dicho segmento intestinal isquémico (Hernández AE, De Miguel E, Santamaría L, Rodriguez-Montes JA, García Sancho L., 1990). Se utilizaron 15 perros Mongrel de 1 a 5 años, y con un peso comprendido entre 24-39 Kgs. Permanecieron en ayunas 24 horas antes de la cirugía. Se anestesiaron con diacepan (10 mg im.) y anectine (50 mg vía IV), y con tubo endotraqueal. Durante la operación se mantuvo un suero salino isotónico vía IV. Por medio de una laparotomía supraumbilical se identificó un segmento de íleon terminal de 50 cm, procediéndose al clampaje de sus extremos y a la ligadura de su pedículo vascular correspondiente. Secciones intestinales de 10 cm de longitud, eran fijados en formol, en los intervalos de 0, 10, 20, 30, y 60 min., para ser estudiados por microscopía óptica. Se constituyeron tres grupos de 5 animales cada uno:

- En el primer grupo, se provocó la isquemia intestinal,

pero los perros no fueron sometidos a ningún tipo de tratamiento. Se obtuvieron 25 segmentos intestinales en los intervalos de tiempo anteriormente mencionados.

- En el siguiente grupo, se aplicó glucagón (2 mg disuelto en 20 ml de suero salino) en la luz intestinal previamente clampada, obteniéndose las muestras en los mismos períodos que el grupo control.
- En el último grupo, el segmento intestinal isquémico fue tratado con dopamina (0.1 mg disuelto en 20 ml de suero salino) obteniéndose también las muestras en los mismos tiempos anteriormente citados.

*Resultados:*

La evaluación de las lesiones se hizo según las grados descritos por Chiu (Chiu C, McArdle A, Brown R., 1970).

1) En las muestras correspondientes a los 10 y 20 min. no había diferencias significativas de lesión intestinal entre los tres grupos.

2) A los 30 min. aparecen diferencias significativas de lesión entre el grupo control y el grupo tratado con dopamina.

3) A los 60 min. no había diferencias significativas entre los tres grupos, apareciendo alteraciones en todas las capas intestinales, incluyendo hemorragias, congestión e

intenso daño epitelial de los villis.

**En 1991 Risueño** y cols., realizaron un estudio de los niveles de la actividad enzimática ß-N- acetilhexosaminidásica en el intestino isquémico del conejo (Risueño AJC, Gómez AA, Villar LE, García CE, García SJ, Corral de la Calle J., 1991). Se utilizaron para el trabajo 21 conejos de raza blanca neozelandesa, de ambos sexos y de pesos comprendidos entre 1.2 y 4 Kg.

Después de la inducción anestésica a través de una de las venas dorsales de la oreja con pentobarbital sódico a dosis de 3-5 mg/Kg de peso y mediante laparotomía media, se resecó un segmento de intestino delgado no isquémico de todos los animales, para el estudio de microscopía electrónica y la determinación de los niveles enzimáticos ß-N-acetilhexosaminidásicos. A continuación, se clampó la AMS en diferentes tiempos, 1 hora (en 4 animales), 2 horas (en 6 animales), 3 horas (en 6 animales), y 4 horas (en 5 animales). Trascurridos estos tiempos de isquemia, se abrió de nuevo por la incisión de la laparotomía y se resecó otro segmento de ID adyacente al anterior, precediéndose con ésta muestra al estudio anteriormente expuesto. Se mantuvieron anestesiados a los conejos a lo largo de toda la experiencia.

*Resultados:*

1) La actividad enzimática de ß-N-acetilhexosaminidasa no mostró diferencias significativas en los diferentes

tiempos de isquemia con respecto al estudio control (sin isquemia).

2) A partir de la segunda hora de isquemia, en el estudio de ME aparecían los signos nucleares de sufrimiento celular del tipo de la apoptosis, que afectaban a las células principales de las vellosidades.

3) A las 3 horas se incrementaba el número de núcleos de células principales con signos de apoptosis y comenzaban a afectarse algunas células caliciformes.

4) A la cuarta hora, la afectación de las células caliciformes fue muy manifiesta.

También en 1991, Clark y Gewertz, publicaron un trabajo experimental, donde estudiaron la repercusión intestinal producida, por períodos intermitentes de isquémia-repermeabilización (Clark TE, Gewertz BL., 1991). Se tomaron 25 ratas machos, con pesos comprendidos entre 400 y 600 grs. Fueron anestesiados por IP con pentotal sódico. Después de la laparotomía media, se realizó extirpación de duodeno, páncreas, colon y se ligaron las arterias y venas renales. También se hizo una simpatectomía periadventicial de la AMS. El intestino delgado se humedeció con suero fisiológico para evitar las pérdidas de líquidos. La temperatura corporal se mantuvo a 37ª

con una lámpara incandescente. La presión arterial fue controlada por canulación de la arteria femoral derecha. Se procedió a establecer un circuito extracorpóreo, recogiendo la sangre de la arteria carótida derecha y vena mesentérica , la cual por un sistema de bombeo era perfundida en la vena femoral derecha. La AMS estaba canulada y perfundida con sangre procedente de la arteria carótida izquierda, mediante sistema de bombeo.

- En el grupo Sham se utilizaron 3 ratas y no sufrieron isquemia intestinal.
- En otro grupo (n= 4), se provocó isquemia intestinal de la AMS, durante 30 min., por clampaje del circuito arterial, entre la arteria carótida izquierda y la AMS.
- En otro grupo (n= 4), se provocó isquemia de 30 min. de forma intermitente, es decir, dos periodos de isquemia de 15 min. con una fase de repermeabilización de 5 min.
- En el siguiente grupo (n= 3), también se provocó una isquemia intestinal de 30 min. en forma intermitente, pero la fase de repermeabilización se realizó con sangre leucopénica (leucocitos <500/$mm^3$).
- En otro grupo (n= 4), se provocó isquemia intestinal de la AMS durante 45 min., pero de forma intermitente, es decir cada 15 min. de isquemia, se repermeabilizaba el intestino durante 5 min.
- En el último grupo (n= 3) se procedió también a una isquemia de 45 min., de forma intermitente, pero la

repermeabilización se realizó con sangre leucopénica.

Una vez que los animales cumplieron el protocolo anterior, se realizó una perfusión intestinal durante una hora con su propia sangre. Las muestras intestinales, fueron extraídas, después de la fase de isquemia intestinal, y posteriormente después de 1 hora de reperfusión. Al finalizar los trabajos experimentales, todas las ratas fueron sacrificadas por medio de la exanguinación, y las muestras intestinales se valoraron histológicamente según el modelo de Chiu (Chiu CJ, McArdle AH, Brown R., 1970).

*Resultados:*

Las lesiones observadas en los animales sometidos a períodos de isquemia intermitente, tanto en los grupos de 30 como de 45 min., mostraron lesiones significativamente más importantes ($p < 0.05$), que en aquellas ratas a las que se provocó la isquemia intestinal, de 30 ó 45 min., en forma continua.

Aunque se han realizado muchos intentos para diagnosticar la isquemia mesentérica, por medio de pruebas sanguíneas y de imagen, no se han conseguido los éxitos apetecidos. Es con **Temes y cols. en el año 1991,** cuando han aparecido trabajos que demuestran al espectroscopio de la resonancia magnética fósforo nuclear (PNMR), como la prueba idónea para detectar la presencia de isquemia intestinal (Temes RT, Kauten RJ, Schwartz

MZ., 1991). Para ello, en el trabajo experimental se utilizaron 19 ratas machos Lewis con un peso comprendido entre 200 y 300 gramos. Se anestesiaron con pentobarbital sódico, 4 mg/100 grs de peso vía IP. A través de una incisión media abdominal, se conseguía eviscerar el intestino delgado, que se colocaba en una gasa húmeda. Después de identificar los vasos rectos, desde el duodeno al ciego, se formaron distintos grupos de animales, según el grado de isquemia intestinal provocada. La intensidad de dicha isquemia variaba según el número de vasos rectos ligados, lo cual se hizo de la siguiente manera: 1 vaso de cada 2 (grupo I), 2 de cada 3 (grupo II), 3 de cada 4 (grupo III), y 4 de cada 5 (grupo IV). También se hizo un grupo sham operation como control.

La valoración de los diferentes cambios histológicos producidos en las ratas como consecuencia de la isquemia intestinal, se hicieron según los criterios descritos por Chiu y cols (Chiu C, McArdle A, Brown R., 1970). Para ello, las ratas eran sacrificadas por sobredosis con pentobarbital sódico una vez que se habían estudiado con PNMR.

Estudios previos que han usado PMNR, han demostrado que la isquemia celular produce un aumento del fósforo inorgánico (PI) y un descenso de la fosfocreatina (PC) ( Blum H, Summers J, Schnall M., 1986). Para definir un método que identifique el grado de isquemia intestinal, los autores establecieron un índice de isquemia, que quedaba determinado por la relación entre los picos de PI y PC (PI/PC).

*Resultados:*

El trazado de PNMR presenta unos picos que se correlacionan con el contenido de los diferentes compuestos en fosfatos, como fosfato inorgánico (PI), fosfocreatina (PC) y adenosin trifosfato alfa, beta, y gamma (A-ATP, B-ATP, y G-ATP). El registro de PNMR para un intestino normal se caracteriza por la producción de picos manifiestos relacionados con el PC, A-ATP, B-ATP y G-ATP, con casi una ausencia del pico relativo al PI. Después de provocar una isquemia intestinal severa por la ligadura de la AMS y VMS, se comprobó un aumento significativo del pico del PI, con pérdida casi total de los picos referentes a PC, A-ATP, B-ATP y G-ATP (Blum H, Summers J, Schnall M, 1986; Blum H, Ummers J, Schnall M., 1986).

Al comparar el registro de PNMR en los cuatro grupos de isquemia intestinal producidos por la ligadura de los vasos rectos, y el grupo control, se pudo evidenciar, un aumento progresivo del pico referente a PI, y disminución de los picos relativos a PC, A-ATP, B-ATP y G-ATP, a medida que aumentaba el número de vasos rectos ligados, ó se agravaba la isquemia mesentérica según los autores. También se pudo comprobar un aumento del índice de isquemia, conforme se intensificaba la isquemia intestinal, según los autores. De la misma manera, se observó, que había correlación entre el índice de isquemia y los diferentes grados de lesión histológica producidos en la pared intestinal, de tal manera, que los aumentos del índice intestinal, se asocian con mayores lesiones histológicas

isquémicas en el intestino de las ratas.

**En 1991, Moya Riera** y cols, estudiaron el efecto del bloqueo de la liberación de RLO, por el alopurinol, en las ratas sometidas a isquemia aguda de la AMS, así como, las repercusiones sobre la mortalidad y las variaciones bioquímicas, hematológicas y morfológicas en dichos animales (Riera JM, Alonso AF, Rodríguez BM, 1991). Se utilizó una población de 50 ratas adultas de entre cuatro y cinco meses, raza Wistar, machos con un peso medio de 435 grs., distribuidas en cinco grupos de 10 ratas cada una. Para la aplicación de la isquémia no se provocó ayuno previo, con el fin de simular en lo posible las mismas condiciones que las IMA espontáneas. La anestesia fue inducida mediante tiopental sódico, vía IP a dosis de 5 mg/100 mg de peso.

- En un grupo se abordó la AMS, tras una laparotomía media, pero no se provocó isquemia intestinal.
- En otro grupo, se provocó isquemia de la AMS durante 60 min., con un clamp microvascular tipo bulldop.
- En los tres grupos siguientes, se inyectó alopurinol vía IP a una dosis standard (100 g/Kg), doble (200 g/Kg), y mitad (50 g/Kg) respectivamente, 30 min. antes de la provocación isquémica. Después de repermeabilizada la AMS, se sutura por planos la celiotomía, y posteriormente se introducen las ratas en sus jaulas facilitándoseles dieta libre durante las 24 horas

siguientes. En éste momento, por una relaparotomía, se hace la toma de sangre, mediante punción de la VCI y se procesa para las siguientes determinaciones: Hematíes, hemoglobina (Hb), hematocrito, volumen corpuscular medio (VCM), hemoglobina corpuscular media (HCM), concentración de la hemoglobina corpuscular media (CHCM), plaquetas, leucocitos y linfocitos. También se hicieron las siguientes determinaciones bioquímicas y enzimáticas: fósforo, lactato deshidrogenasa (LDH), fosfatasa ácida (Fac), creatin fosfoquinasa total (CPK) e isoenzimas (fracciones CK-MM, CK-MB y CK-BB). El intestino delgado se biopsió también a las 24 horas, utilizando para su evaluación los criterios clásicos de Chiu (Chiu CJ, McArdle AH, Brown R, Scott HJ, Gurd FN., 1970).

*Resultados:*

1) La mortalidad a las 24 horas fue nula en el primer grupo (no isquémico), en los grupos dosis standard y dosis doble de alopurinol.

2) En el grupo de isquemia reperfusión solamente se murieron dos ratas y otra más en el grupo dosis mitad de alopurinol. A pesar de estos resultados no se pudieron extraer resultados significativos.

3) Los valores analíticos del grupo de ratas normales han

sido comparados con los parametrados en la especie Wistar por Ringler y Dabich (Ringler DH, Dabich I, 1991), resultando perfectamente asimilables.

3.1) En el grupo donde se provocó isquemia reperfusión solamente durante 1 hora, se produjo una disminución significativa ($p< 0.05$) del hematocrito, el número y porcentaje de linfocitos, el VCM y la CK-MB; también una disminución muy significativa ($p< 0.01$) del ancho de distribución de los hematíes con respecto a la rata normal. Aumentó significativamente ($p< 0.05$) el ancho de distribución y volumen medio plaquetarios y la Fac. Aumentó muy significativamente ($p< 0.01$) la CHCM.

3.2) En el grupo en que se administró 100 g/Kg de alopurinol, 30 min. antes de la producción de la isquemia-reperfusión, produjo una disminución significativa ($p< 0.05$) del ancho de distribución de los hematíes y el porcentaje de los linfocitos, con respecto a la rata normal; también apareció, una disminución muy significativa ($p< 0.001$) del hematocrito con respecto al grupo de ratas normales. Se observó una disminución significativa ($p< 0.05$) de la CHCM con respecto al grupo de animales sometidos solamente a isquemia-repermeabilización.

Aumentó significativamente ($p< 0.05$) con respecto a la rata normal, el ancho de distribución plaquetario y la CHCM.

3.3) Cuando a las ratas se les administró 50 g/Kg de alopurinol, se observó una disminución significativa ($p< 0.05$) del ancho de distribución de los hematíes, y de forma muy significativa ($p< 0.01$) el hematocrito, con respecto a las ratas normales. También se produjo un aumento significativo ($p< 0.05$) de la CHCM. Con respecto al grupo de isquemia-reperfusión, se observó un aumento significativo ($p< 0.05$) del nivel de LDH. Así mismo, aumentó significativamente ($p<0.05$) el numero de plaquetas y el nivel de fósforo sérico, con respecto al grupo tratado con 100 g/Kg.

3.4) En el grupo en que se administró 200 g/Kg de alopurinol, se observó una disminución significativa ($p< 0.05$) del número de hematíes, con respecto a los animales tratados solamente con isquemia-reperfusión. A su vez, hubo un aumento significativo ($p< 0.05$) del porcentaje de linfocitos con respecto a los animales tratados con 100 g/Kg.

Los valores de hemoglobina, hemoglobina corpuscular media, leucocitos y CPK total y sus fracciones CK-MM y CK-BB no

permitieron extraer conclusiones significativas entre los diferentes grupos experimentales.

4) Evaluación histológica: No hubo lesión histológica, en las ratas normales y en un animal del grupo tratado con 200 g/Kg. El máximo daño histológico se observó, en una rata del grupo de isquemia-reperfusión y en otra del grupo tratada con alopurinol a dosis de 50 g/kg. El grado mínimo de daño histológico, apareció sólo en los grupos tratados con alopurinol a dosis de 100 g/kg y 200 g/kg de peso. Los grados intermedios de lesión reunieron al 54% de los animales de experimentación, según los autores.

No hubo lesión ultraestructural en el lote de ratas control, así como en un animal del grupo tratado con alopurinol a dosis de 100 g/kg, ni en dos animales del grupo tratados con 200 g/kg de alopurinol. No hubo daño máximo en ninguna rata. Los grados de lesión intermedia reunieron al 50% de los animales de experimentación según los autores.

En 1992, Bilbao J. y cols., publicaron un trabajo donde ensayaron la utilidad del alfatocoferol y el ácido fólico en un modelo de isquemia y reperfusión intestinal en la rata (Bilbao J, García Alonso I, Portugal V, Barceló P, Apecechea A, Méndez J., 1992) Los estudios se han llevado a cabo en ratas Sprague-Dawley hembras de 200 gr(± 10 grs.). Bajo anestesia con

Nembutal (pentobarbital sódico 30 mg/kg i.p) se sometió a los animales a dos horas de isquemia intestinal mediante pinzamiento de la AMS. Los diferentes tratamientos se han administrado por vía femoral en perfusión lenta durante los últimos 20 minutos de isquemia.

Se formaron cuatro series experimentales según el tratamiento administrado:

- Animales no tratados.
- Animales tratados con suero fisiológico.
- Animales tratados con ácido fólico.
- Animales tratados con alfatocoferol.

En cada una de las tres últimas series, la cantidad perfundida ha sido 2 ml, administrándose el ácido fólico (sal cálcica del ácido folínico) en dosis de 0,1 mg/Kg y el alfatocoferol (vitamina E en forma de acetato hidrosoluble) en dosis de 20 mg/kg. En cada serie se han utilizado dos grupos de experiencias. Un grupo constaba de cinco lotes con cuatro animales cada uno, con un total de 20 animales, a los que se ha dejado evolucionar valorándose la mortalidad en las primeras 48 horas. En el otro grupo se utilizaron cinco lotes con cinco animales cada uno, con un total de 25 animales, sacrificándolos 30 minutos después de restablecer el flujo sanguíneo para realizar estudios morfológicos y bioquímicos.Bajo anestesia con éter, se reabría la laparotomía procediendo a canular duodeno

y válvula ileocecal para lavar la luz intestinal con suero fisiológico a 37ºC; también se canuló la aorta abdominal para extraer 5 ml de sangre. Los estudios histológicos se realizaron sobre dos muestras tomadas de íleon terminal y otra extraída de una zona infartada, valorándose en ellas el grado de lesión histológica según la escala diseñada por los autores, modificada de Chiu. Los estudios bioquímicos (glucosa, SGOT, SGPT y GGT) se realizaron utilizando como controles a 10 ratas no manipuladas.

*Resultados:*

1) Los animales tratados con ácido fólico presentaron un descenso significativo de la mortalidad ($p < 0,01$) con respecto al grupo control (isquémia intestinal sin tratamiento); en cambio, los animales tratados con suero y alfatocoferol no presentaron dichos cambios significativos.

2) En cuanto a la extensión de la lesión intestinal (áreas hiperémicas y de infarto hemorrágico) expresada como porcentaje de la longitud intestinal total, se pudo comprobar, que la administración de suero fisiológico se acompañaba de un aumento significativo ($p < 0.01$) de dichas lesiones. Los animales tratados con alfatocoferol no disminuyeron significativamente las lesiones intestinales, mientras que el ácido fólico lograba disminuir

significativamente ($p< 0.01$) el porcentaje de intestino lesionado frente a todos las series.

3) Respecto al grado de lesión mucosa, se comprobó que los animales tratados con suero fisiológico, y con alfatocoferol, presentaron menos grado de lesión significativo ($p< 0.01$) frente al grupo control. De nuevo, la administración de ácido fólico disminuyó también significativamente ($p< 0.01$) el grado de lesión mucosa, frente a todas las series.

4) En las determinaciones bioquímicas, se observaron comportamientos diferentes. La glucemia apenas se vio modificada por la isquemia, mientras que aumentó significativamente según los autores, en los animales tratados. Con respecto a las enzimas estudiadas, en todas ellas se constató una elevación significativa según los autores, de sus niveles plasmáticas en los animales sometidos a isquemia. La administración de suero y alfatocoferol no produjo modificaciones significativas de las enzimas, aunque los animales tratados con ácido fólico presentaron una elevación significativa de GOT y LDH frente a los no tratados.

## 1.6.-RADICALES LIBRES.

### 1.6.1.- Generalidades.

Aunque el oxígeno es conocido desde el siglo XVIII, no ha sido hasta la década de los 60 cuando se ha establecido la toxicidad de los radicales libres dependientes del oxígeno (McCord J. M., Fridovich I., 1968).

Un radical libre es una molécula que tiene un número extra de electrones (un electrón desapareado) en su orbital externo, (Peters J.W., Foote C.S., 1976).

Los radicales libres, en tanto que productos derivados del metabolismo celular, surgen cuando éste comienza a ser utilizado por los organismos vivos (Fridovich I., 1978), lo que obliga a las formas de vida preexistentes, bien a seguir utilizando rutas metabólicas que no requieran oxígeno (anaerobios) ó a desarrollar formas especificas de vida con el oxígeno y sistemas propios de defensa frente al mismo (Wesigier R.A.,1986).

Los principios inmediatos son metabolizados en las células aerobias en el ciclo de Krebs, liberándose electrones e hidrogeniones, que son captados por la cadena de citocromos. Como consecuencia de todo ello, se produce energía (ATP) y $CO_2$, y el oxígeno molecular sufre una reducción tetravalente, completa y simultánea ($4O_2 + 4H^+ + 4e^- = 2H_2O$) sin creación de productos intermedios (Elkouvi Ph., 1986)

Sin embargo, una pequeña cantidad de este oxígeno (1-2%) sufre una reducción univalente y secuencial, ocasionando la aparición

de metabolitos intermediarios: anión superóxido ($O^{2-\cdot}$), peróxido de hidrógeno ($H_2O_2$), radicales hidroxilo $(OH)^{-\cdot}$ y quizá otros compuestos desconocidos por el momento, todos ellos altamente tóxicos y reactivos (McCord J.M., 1983).

Durante la última década se han hecho enormes avances en el entendimiento de la reacción del tejido sometido a reperfusión tras la isquemia o hipotensión. Para una mejor comprensión han tenido un papel fundamental, dos observaciones: En primer lugar, que la reperfusión "per se",provoca una lesión hística considerablemente superior a la inducida por la isquemia por sí sola. Esto se puso muy claramente de manifiesto por el hecho de que las alteraciones histológicas en el intestino de felinos, producidas por la lesión tres horas de isquemia seguidas de una hora de reperfusión, eran muy superiores a las observadas después de cuatro horas de isquemia sin reperfusión (Parks DA, Granger DN., 1986). En segundo lugar se ha demostrado, que el neutrófilo, es el principal mediador de la lesión adicional a la isquemia. Desde hace muchos años, se sabe, que los neutrófilos infiltran el miocardio después de un infarto, y, en un principio, se pensó, que su presencia era un factor beneficioso para el proceso de curación (Moon VH., 1938). Sin embargo en 1983 se observó, que el tamaño final del infarto de miocardio producido por el pinzamiento transitorio de la arteria coronaria del perro podría reducirse considerablemente, si se provocaba previamente una deplección de los neutrófilos circulantes en el animal (Romson JL., y col., 1983). Esto hizo pensar, que los neutrófilos intervenían

activamente en la lesión del tejido durante la fase de reperfusión, tras la isquemia y, de hecho, determinaban en gran parte el tamaño del infarto.

## 1.6.2.-Actuación de los radicales libres.

Hay que tener presente que la investigación de los radicales libres (RL) en biología y en la clínica en particular, adolece de graves inconvenientes, representados por la dificultad para detectar la formación de los RL in vivo (Maestro R.F., 1980). Los conocimientos que se tienen, derivan de estudiar los efectos que sobre modelos experimentales tiene el bloqueo de algún enzima del proceso (xantina-oxidasa) ó de la administración de sustancias neutralizadoras de los mismos. Como los RL son cuerpos extremadamente lábiles y de vida fugaz, y las reacciones en las que participan son complejas y no es fácil determinar en qué momento y circunstancias intervienen, los métodos utilizados para su valoración, sólo nos aportan evidencias indirectas, ya que ni los bloqueantes ni los neutralizadores de los RL, tienen especificidad absoluta (Greenwald R.A., 1987).

Con todo, parece probada la participación de los RL en (Imitado de Bulkey GB., 1983):

1.6.2.1.-*Toxicidad de determinadas sustancias exógenas* (tóxicos químicos, medicamentos etc ) que se metabolizan en los tejidos (fundamentalmente en el hígado) mediante

procesos de peroxidación lipídica (Plumer J.L. y col., 1982). En general, las sustancias químicas, producen lesión celular por los siguientes mecanismos (Cotran RC, Kumar V, Robbins SL., 1990):

a) *Acción directa de los productos químicos*, sobre algún componente molecular u orgánulo celular crítico. En el caso de la intoxicación por cloruro de mercurio, el mercurio se une a grupos sulfidrilos de la membrana celular y a otras proteinas, produciendo un aumento de la permeabilidad e inhibición del transporte dependiente de ATPasa. En dichas circunstancias, la lesión más importante se produce en las células que utilizan, absorben o concentran el tóxico (tubo digestivo y riñón para el mercurio).

b) *Por la formación de RL reactivos*. La mayoría de los tóxicos químicos, no son biológicamente activos, sino que deben ser convertidos en metabolitos tóxicos, que son los que actúan en las células diana. Aunque estos metabolitos pueden lesionar las membranas y las células por enlace covalente directo a las proteinas y lípidos de las membranas, sin embargo, un mecanismo más importante de lesión de las membranas, es la formación de RL reactivos y consiguiente peroxidación de los lípidos (Farber

JC., 1987). Uno de los modelos más característicos de lesión química en el hígado, es la producida por el tetracloruro de carbono ($CCl_4$) (Halliwel B., 1987; Farber JC., 1987). Este hidrocarburo halogenado se utiliza en la industria de la limpieza en seco. El efecto tóxico se debe a la conversión del $CCl_4$ en un radical libre altamente reactivo, $CCl_3^{\cdot}$, ($CCl_4 + e \longrightarrow CCl_3^{\cdot} + Cl$)lo que ocurre en el retículo endoplásmico liso (REL) por la acción del sistema oxidasa de las enzimas que intervienen en el metabolismo de los fármacos liposolubles y de otras sustancias (citocromo P-450) (Farber JC., 1987). El $CCl_3^{\cdot}$ es capaz de abstraer átomos de hidrógeno de los ácidos grasos poliinsaturados y consecuentemente iniciar la peroxidación lipídica (Slater TF., 1984). Inicialmente se produce la autooxidación de los ácidos grasos insaturados (polienoicos) presentes en los fosfolípidos de las membranas y formación de peróxidos orgánicos tras la reacción con el oxígeno. Esta reacción es autocatalítica, debido a que se forman nuevos radicales libres a partir de los propios radicales peróxido. Por consiguiente se produce, rápidamente la destrucción de la estructura y la alteración de la función del REL. Por lo tanto, no es de extrañar que la lesión hepática por $CCl_4$ sea grave y rápida.

1.6.2.2. *Situaciones de hiperoxigenación.* Los mecanismos de producción radical superóxido son los mismos que en el metabolismo celular normal y su producción molecular, con lo que las posibilidades de los mecanismos de detoxificación se ven superadas (Johnson KJ., Fantone JL., Kaplan V., Ward PA., 1981).

1.6.2.3. *Procesos de inflamación-fagocitosis.* Los neutrófilos, monocitos y macrófagos, metabólicamente activados, producen gran cantidad de radicales superóxidos por medio de la enzima NADPH, que es una flavoproteína ligada a su membrana celular (Petrone WE., English DF., Wong K., McCord JM., 1980).

1.6.2.4. *Procesos de isquemia-revascularización.* En los tejidos, existe la xantina deshidrogenasa normalmente, pero la isquemia induce su rápida transformación a la forma oxidada, proceso que está ligado a una proteasa y al calcio intracelular (Engerson TD, Mckekvey TG, Rhyne DB, 1987). El paso de hipoxantina (aumentada por la acción de la isquemia) a xantina y ácido úrico es catabolizado por la XO, para lo cual es preciso la existencia de oxígeno (aportado durante la revascularización) con producción de RL (McCord JM., 1985).

1.6.2.5. *Radiaciones.* Las alteraciones que provocan las radiaciones ionizantes sobre la pared intestinal, son

similares a las producidas en los primeros estadíos de la isquemia intestinal (Kinghan JL, Lochry GA.,1976). En 1980, los estudios de Kinsella (Kinsella TJ, Bloomer WD., 1980) demostraron que los RL están en el substrato de las lesiones producidas por las radiaciones ionizantes, y dado, que apenas pueden ser inhibidas por la superóxido dismutasa (SOD)(Niwa T, Jamaguchi H, Yano K., 1977), se supone que deben de ser mediadas fundamentalmente por los radicales $(OH)^{-\cdot}$ (Lappenbush WL., 1971). La participación de los RL en la patogenia de estas lesiones explicaría la aparente paradoja de que la disminución en la tensión de oxígeno en la pared intestinal sometida a la radiación protege frente a estas alteraciones, al limitarse el substrato de producción de los RL (Forsberg JO., Jung B, Larson B., 1978).

**1.6.2.6.** *Envejecimiento.* La denominada teoría del envejecimiento por RL, supone que la formación de estos radicales es más frecuente en los organismos envejecidos, dando lugar a peroxidación de los lípidos y lesiones de las membranas (Cotran RC, Kumar V, Robbins SL, 1990). Teóricamente, el incremento de la peroxidación de los lípidos en el envejecimiento puede ser consecuencia de:

**a)** Formación continuada de los radicales, producida por agentes externos.

**b)** La menor disponibilidad de antioxidantes, de

causa desconocida.

c) Pérdida ó disminución de la actividad de ciertos compuestos ó enzimas que catalizan la inhibición de los RL.

## 1.6.3.- Química y producción de los radicales libres de oxígeno.

Un radical libre es aquella especie química cargada o no, que tiene en su estructura un electrón desapareado. Se representa con un punto a la derecha del símbolo (Romero Alvira D. y cols., 1990).

En 1978, Irwin Fridovich, llamó la atención sobre la paradoja bioquímica del oxígeno con las siguientes palabras: "De la misma manera que Jano, el oxígeno tiene dos caras, una benigna y otra maligna; el oxígeno molecular es virtualmente tóxico para todas las formas de vida y esa toxicidad se hace evidente al aumentar su concentración (Freeman BA, Crapo JD., 1982). Esta situación paradójica consiste, en que el oxígeno es esencial para las formas de vida aerobias, pero un exceso de oxígeno o bien un metabolismo inapropiado del mismo pueden ser tóxicos para el organismo, ésta dualidad conocida desde hace muchos años, está comenzando a ser entendida a través de las especies activas del oxígeno y los radicales libres de oxígeno (RLO).

Como es bien sabido, los mamíferos obtienen la mayor parte de su ATP (adenosin trifosfato) celular por medio de la reducción del oxígeno, en la que intervienen cuatro electrones, para

formar $H_2O$ catalizado por la citocromoxidasa, en el sistema mitocondrial de transporte de electrones. Aproximadamente el 98% de todo el oxígeno consumido por las células entra en las mitocondrias (Halliwel B., 1981). Sin embargo la presencia de oxígeno intracelular también permite la producción inadvertida de especies de oxígeno intermedias parcialmente reducidas, tóxicas.

Las formas más importantes, son el *superóxido* ($O_2^{\cdot -}$), el *peróxido de hidrógeno* ($H_2O_2$) y los *iones hidroxilo* $(OH)^{-}$ Estas formas pueden producirse por la actividad de diversos enzimas oxidativos, en diferentes localizaciones de la célula, mitocondrias, lisosomas peroxisomas y membrana plasmática (Cotran RC, Kumar V, Robbins SL., 1990).

Otra forma activa del oxígeno es el denominado *oxígeno singlete* ($1O_2$) , que se diferencia de la forma normal, (estado triplete $3O_2$), en que los electrones del orbital $\pi$ antienlazante tienen espines opuestos. Esta forma es mucho más reactiva que el oxígeno triplete (Romero Alvira D, y cols., 1987).

- El *radical superóxido* se puede generar directamente, durante la autooxidación en las mitocondrias o enzimáticamente, por enzimas citoplasmáticas, como las deshidrogenasas flavoproteínicas (xantin-oxidasa, dehidroorotato oxidasa, aldehído oxidasa, purina oxidasa etc.) (Behar D., Czapski G., Rabami J., 1970) y otras oxidasas e hidrolasas, como la diamino oxidasa, galactosaoxidasa, triptófano 2,3 deoxigenasa y el citocromo P-450 (Fox RB., Parad RB., Demling RH., Merrigan MJ.,

1986). También puede producirse en reacciones no enzimáticas del oxígeno con la cistina (Barton JP., Parker JE., 1970) ó la riboflavina ó activado por la luz. La producción enzimática de iones superóxido juega probablemente un papel importante en la defensa antibacteriana, mediante la fagocitosis por los leucocitos (Rosen H., Klebanoff S.J., 1979), en las reacciones de oxidación que tienen lugar en las mitocondrias y en otros procesos (Forman H.J., Kennedy J.A. 1974).

El superóxido tiene una vida media de algunos milisegundos, por lo cual, una vez producido, puede ser inactivado espontáneamente o, más rápidamente por la enzima superóxido dismutasa (SOD), para dar agua oxigenada y oxígeno (Grisham MB., McCord J.M., 1986).

$$2\ O_2^{-\cdot} + 2H^+ \ \text{—— SOD} \longrightarrow H_2O_2 + O_2$$

- El *peróxido de hidrógeno* es producido ó por dismutación de $O_{2-}\cdot$ como ya hemos visto ó directamente por las oxidasas presentes en los peroxisomas (orgánulos celulares ricos en catalasa) (Cotran RC, Kumar V, Robbins SL., 1990). Cuando la molécula de oxígeno recibe dos electrones, el producto formado es el agua oxigenada o peróxido de hidrógeno.

$$O_2 + 2e + 2H^+ \longrightarrow H_2O_2$$

Esta forma es la menos reactiva de las especies del oxígeno

activadas. Se forma en muchos procesos en los organismos vivos y es estable cuando no hay catalizadores que lo descompongan (Fridovich I., 1976). Existen muchas enzimas capaces de producir directamente peróxido de hidrógeno a partir del oxígeno, entre ellas, la glucosa oxidasa, las diaminoácido oxidasas, uricasa, alfa dihidroxiácido oxidasa ó sulfidril oxidasa (Fridovich I., 1986). También puede producirse por reacciones químicas, como la autooxidación del ácido ascórbico catalizada por el cobre (Koryckadahl M., Richardson T., 1981). Por otra parte, la dismutación del ión superóxido para formar peróxido de hidrógeno puede tener lugar de forma espontánea o por acción del enzima superóxido dismutasa (Michelson A.M., McCord J.M., Fridovich I., 1977).

- El *radical hidroxilo* que corresponde en teoría a la reducción parcial de la molécula de oxígeno por tres electrones no puede formarse directamente de esta forma. En cambio, sí puede aparecer en los sistemas biológicos como consecuencia de distintos procesos. Como ya se describió en 1944, puede formarse por radiólisis del agua por acción de la radiación gamma o de los rayos X (Weis J., 1944). Uno de los procesos más importantes de producción de radical hidroxilo es la reducción del agua oxigenada por ciertos iones metálicos, en especial el ión ferroso ($Fe^{++}$). La mezcla de peróxido de hidrógeno y $Fe^{++}$ se conoce como "reacción de Fenton", quien ya indicó, en 1894, que esta mezcla era capaz de oxidar al ácido málico (Walling CH. 1975).

$$H_2O_2 + Fe^{++} \longrightarrow Fe^{+++} + (OH)^{-\cdot} + OH^-$$

Aunque esta reacción puede tener lugar con otros metales, el ión ferroso es el más importante en los sistemas biológicos, aportados por la transferrina, lactoferrina, hemoglobina ó ferritina (Sadrzadeh S.M., Graf E., Panter P.E. y cols. 1984). El hierro, inicialmente en forma de iones férricos ($Fe^{+++}$) reaccionaría con el radical superóxido, y el ión ferroso formado lo haría entonces con el peróxido de hidrógeno (Grisham M.B., McCord J.M., 1986).

$$Fe^{+++} + O2^{-\cdot} \longrightarrow O_2 + Fe^{++}$$

$$Fe^{++} + H_2O_2 \longrightarrow (OH)^{-\cdot} + OH^- + Fe^{+++}$$

Estas dos reacciones son una fuente importante de radicales hidroxilo $(OH)^{-\cdot}$ a partir del superóxido, ya que como se ha visto, este último se dismuta fácilmente produciendo agua oxigenada, de modo que cualquier reacción que produjera $(O_2)^{-\cdot}$ producirá en última instancia ($OH^-$), a menos que existiera algún sistema específico de eliminación, frente a la dismutación.

El radical hidroxilo también se puede formar a partir del $(O_2)^{-\cdot}$ y del $(H_2O_2)$, por la denominada reacción de Haber-Weiss (Fridovich I., 1986):

$$H_2O_2 + O_2^{-\cdot} \longrightarrow O_2 + (OH)^{-\cdot} + OH^-$$

En los sistemas biológicos, también pueden generarse radicales hidróxilo en la transferencia de electrones a nivel microsomal (Cohen G. Cederbaum, 1979). El radical hidroxilo es una de las especies químicas más reactivas que se conocen, reaccionando de una u otra forma con todas las sustancias orgánicas (Romero Alvira D, y cols., 1990).

La principal forma de producción de *oxígeno singlete* ($1O_2$) en los sistemas biológicos, es la oxidación del NADPH en los microsomas y la actividad de varias enzimas como la lactoperoxidasa, xantin-oxidasa, lipooxigenasa, prostaglandín sintetasa y otras (Korycka-Dahl M., Richardson T., 1981). La luz especialmente la ultravioleta (UV), en presencia de fotoactivadores como la riboflavina, puede dar lugar al paso del oxígeno del estado triplete al singlete (Aurand L.W., Boone N.H., Giddings G.G., 1977). Químicamente puede generarse por la acción del hipoclorito (que a su vez puede producirse por la acción del $H_2O_2$ sobre el ión $Cl^-$ en presencia de ciertas enzimas) sobre el $H_2O_2$, por la rotura de hidroperóxidos ó por la desproporción del agua oxigenada (Gunstone FD., 1975).
Las formas activas del oxígeno (reducidas) tienen sus correspondientes sistemas enzimáticos intracelulares que las neutralizan, las cuales, bien sean de naturaleza enzimática ó no enzimática, reciben el nombre de antioxidantes ó scavengers. En condiciones normales la presencia de un equilibrio entre prooxidantes y antioxidantes, impide que las delicadas estructuras celulares (membranas, DNA etc.) sufran daños

oxidativos por los radicales libres.

Cuando los sistemas antioxidantes no son capaces de eliminar las formas activas del oxígeno, se produce un incremento en la producción de RLO, en la cascada de peroxidación lipídica, que a su vez descompensa aún más el equilibrio entre la prooxidación y antioxidación (Behar D., Czapski G., Rabami J., 1970) (figura 3).

Conviene destacar que estos sitemas de defensa son capaces de un cierto grado de adaptación compensador frente a un exceso eventual de radicales libres, siempre que este aumento tenga lugar de modo paulatino, como se ha visto en ratas sometidas a oxígeno hiperbárico y también en cultivos de microorganismos tales como Estafilococos Fecalis y Escherichia Coli (Hoffman M, Stevens JB, Autor AP., 1980), pero no cuando este aumento tiene lugar de modo agudo, como ocurre en la revascularización postisquémica (García García J, Gómez Alonso A., 1988).

Si por cualquier motivo se produce un exceso de $O_2^{-\cdot}$ y $H_2O_2$ y/o una deficiencia en SOD y catalasas, el resultado puede ser un remanente de $O_2^{-\cdot}$ y $H_2O_2$ que reaccionando entre sí dan lugar al temible radical $(OH)^{-\cdot}$, terrible por ser el mayor oxidante conocido tanto de sustancias orgánicas como inorgánicas. En caso de que el radical hidroxilo interacione con los lípidos, se inicia la "cascada de peroxidación lipídica" (Alvira RD, Villacampa MM, Martín VMP, Navarro GL, Velazquez FM, Lamban CF y cols. 1990).

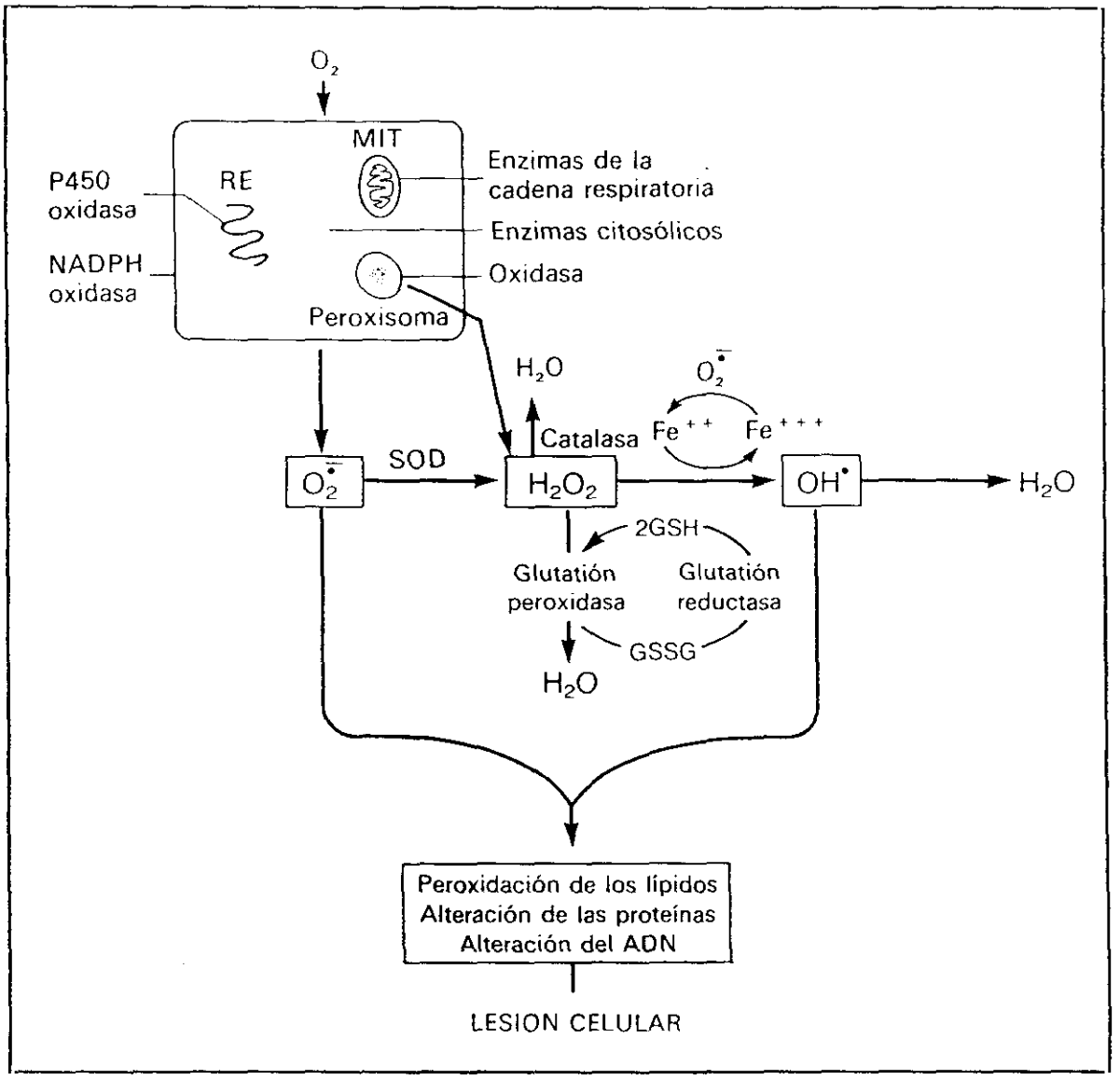



**Fig. 3.** Formación de especies reactivas de oxígeno y mecanismos antioxidantes en los sistemas biológicos. El $O_2$ se convierte en superóxido ($O_2^{-\bullet}$) por la acción de los enzimas oxidativos de RE, mitocondrias, membrana plasmática, peroxisomas y citrosol. El $O_2^{-\bullet}$ es transformado en $H_2O_2$ por dismutación y luego en $OH^{\bullet}$; por la reacción de Fenton catalizada por $Cu^{++}/Fe^{++}$. El $H_2O_2$ también deriva directamente de las oxidasas de los peroxisomas. No se muestra otro radical potencialmente lesivo, el oxígeno simple. La lesión resultante de los RL sobre los lípidos (peroxidación), proteinas y ADN produce distintas formas de lesión celular. Observar que el superóxido cataliza la reducción de $Fe^{+++}$ a $Fe^{++}$, aumentando así la generación de $OH^{\bullet}$ en la reacción de Fenton. Los principales enzimas antioxidantes son SOD, catalasa y glutation peroxidasa. (Tomada de Cotran RC, Kumar V, Robbins SL., 1990).

## 1.6.4.- Bioquímica de los radicales libres de oxígeno en situación de isquemia reperfusión.

Los RL son compuestos conocidos hace algún tiempo y que sólo

últimamente se les ha involucrado en los fenómenos biológicos (Maestro R.F., 1980).

En condiciones de fisiologismo normal, el 2%-3% del oxígeno es metabolizado en las células con producción de RL del mismo, que son convenientemente metabolizados por los sistemas de detoxificación celular (superoxido-dismutasa, catalasas, peroxidasas etc.).

En los casos de isquemia aguda seguida de revascularización, tendría lugar una gran producción de RLO y de otros tipos, seguramente acompañada de una disminución de los mecanismos de detoxificación fisiológicos que serían responsables, al menos, en parte de las lesiones atribuidas hasta ahora a la isquemia (Granger D.N., Rutili G., McCord J.M., 1981).

La lesión que se produce durante la isquemia-reperfusión se origina por la producción de metabolitos reactivos del oxígeno, tales como el anión superóxido, el ácido hipocloroso (ClOH) y el peróxido de hidrógeno ($H_2O_2$) (Granger D.N., 1988). El primer paso es la depleción de ATP que es degradado a hipoxantina (figura 4).

En condiciones normales, la hipoxantina es oxidada por la enzima xantina deshidrogenasa, para dar lugar a xantina, utilizando el dinucleótido de nicotinamida adenina (NAD) en una reacción en que el NAD es convertido en NADH. Sin embargo, durante la isquemia, la xantina deshidrogenasa, que suele estar presente en grandes cantidades, es convertida en xantina oxidasa. Esta conversión enzimática cumple un papel clave en la hipótesis de la lesión de la reperfusión mediada por los

radicales de oxígeno. Recientemente se ha demostrado que la xantina oxidasa en el ser humano, se forma en tiempos de isquemia de una hora en el músculo esquelético, cuando se pone un torniquete (Frield H.P., Smith D.J., Till G.O., Thomson P.D., Louis D.S., Ward P.A., 1990).

Otro hecho importante durante la isquemia es que se almacenan grandes cantidades de hipoxantina en los tejidos. Esta acumulación se produce por dos circunstancias:

a) no hay xantina deshidrogenasa

b) la xantina oxidasa utiliza oxígeno como sustrato, en vez de NAD para metabolizar la hipoxantina a xantina, pero como no hay oxígeno disponible por la isquémia, esa reacción no es posible de realizar dando lugar a un aumento de hipoxantina.

Las concentraciones elevadas de xantina oxidasa y de hipoxantina, no tienen un efecto desfavorable sobre los organismos, hasta que se produce la repermeabilización. Cuando se reintroduce el oxígeno con la reperfusión, la xantina oxidasa convierte la hipoxantina en xantina, generando gran cantidad de anión superóxido, el cual genera una cascada de

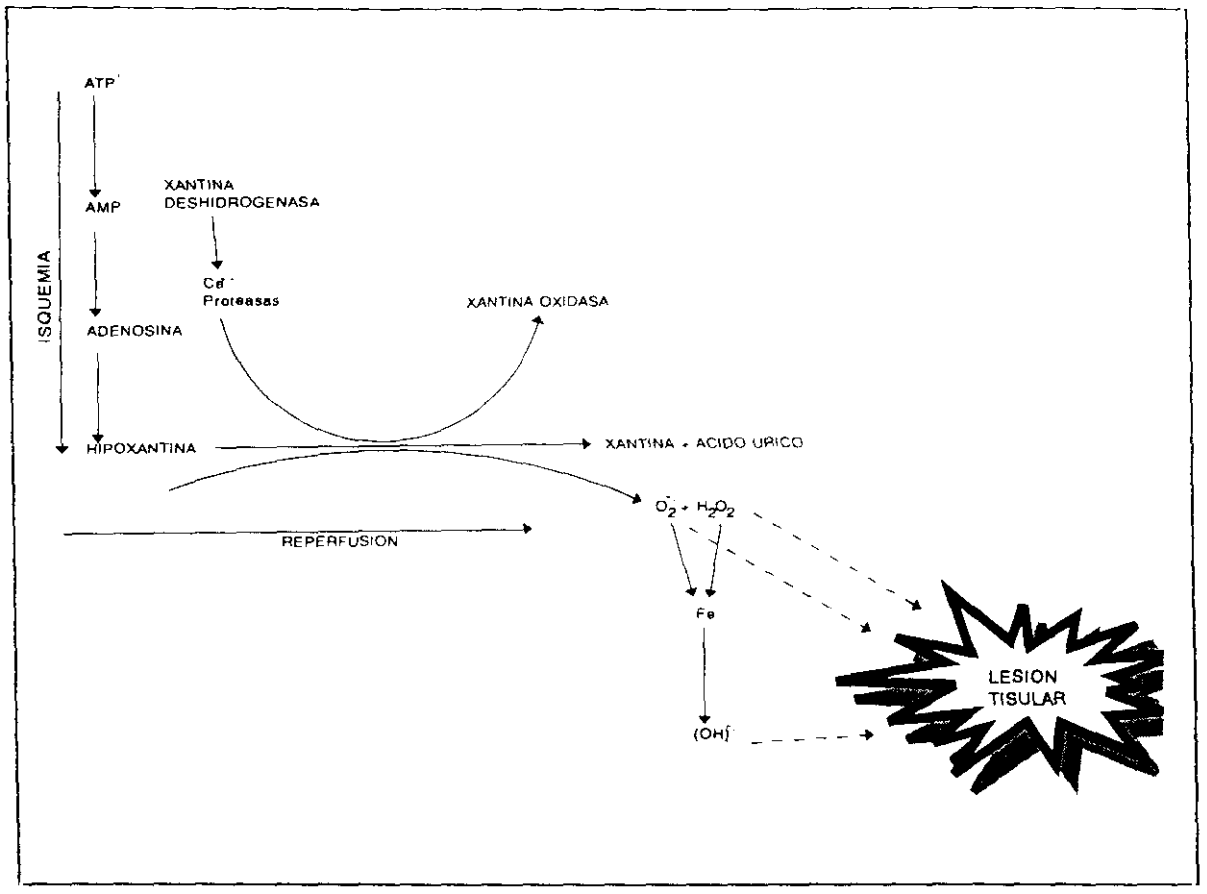



Fig.4. La isquemia da lugar a una acumulación de hipoxantina y xantina oxidasa en el interior de las células. La reintroducción de $O_2$ con la reperfusión provoca una regeneración de anión superoxido ($O_2^{-\cdot}$) y otros metabolitos reactivos del oxígeno dentro de las células. Tras la activación de los neutrófilos, la mieloperoxidasa (MPO) de los neutrófilos genera ClOH. (Tomada de Granger DN., 1988).

reacciones que liberan $H_2O_2$ y otros metabolitos de oxígeno en el interior de las células endoteliales. El radical hidroxilo ($OH^{\cdot}$) puede ser producido por la reacción del superóxido y el $H_2O_2$ en presencia de iones $Fe^{++}$ ó $Cu^{++}$ (reacción de Haber-Weiss) ó de $H_2O_2$ sólo en presencia de $Fe^{++}$ (reacción de Fenton).

Tras la activación de los neutrófilos, la mieloperoxidasa (MPO) de los neutrófilos produce ClOH. No se conocen bien los procesos concretos que enlazan la xantina oxidasa y los metabolitos reactivos del oxígeno con la actividad

quimiotáctica. También, es poco conocida la naturaleza exacta de los agentes quimiotácticos que operan en las distintas situaciones de isquemia, si bien los productos del ácido araquidónico y los fragmentos del complemento, desempeñan un papel fundamental, sobre todo los últimos, en la isquemia miocárdica (Pinckard R.H., O'Rourke R.A., Crawford M.H. y cols., 1980). Al poco tiempo de la reperfusión del tejido isquémico, los productos de degradación del ácido araquidónico se encuentran en concentraciones elevadas en el plasma (Welbourn C.R.B., Goldmang G., Paterson I.S., Valer C.R., Sherpro D., Hechtman H.B., 1991).

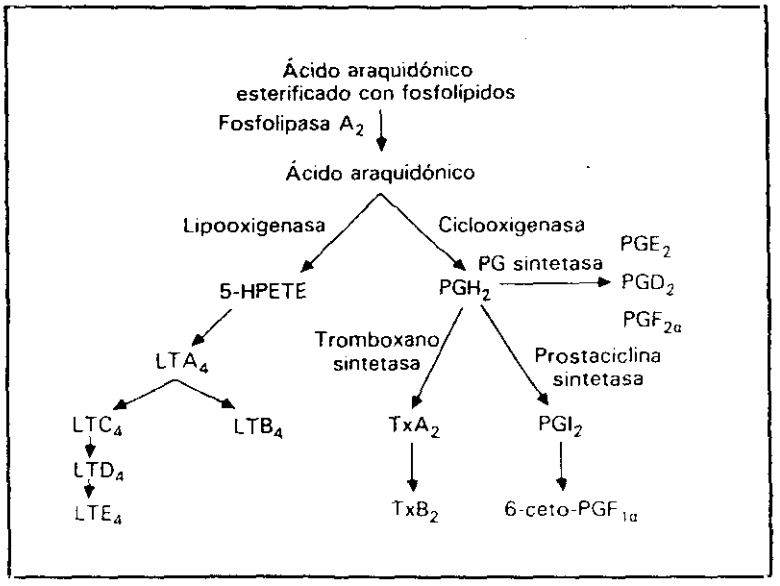



Fig. 5. Cascada del ácido araquidónico en la que se muestran los productos esenciales y los metabolitos intermedios. LT: leucotrieno. Tx: tromboxano; PG: prostaglandina. (Tomada de Welbourn CRB, Goleman G, Paterson IS, Valeri CR, Sherpro D, Hechtman HB., 1991).

Una consecuencia de la liberación de RLO es que el $Ca^{++}$ libre intracelular aumenta extraordinariamente, y se cree que éste es un paso importante en la activación de la fosfolipasa $A_2$ de la membrana plasmática y la posterior generación de productos del ácido araquidónico (figura 5) (Ernster L., 1988). Ciertamente la inhibición de los RLO con enzimas inhibidores de los mismos,

se previene la liberación de los metabolitos del ácido araquidónico después de la repermeabilización (Klausner JM, Paterson IS, Kobzik L, Valeri CR, Shepro D, Hechtman HB., 1989), y parece ser que el anión superoxido es un requisito previo para la puesta en marcha de la actividad quimiotáctica de los neutrófilos (Petrone WF, English DK, Wong K, McCord JM., 1980).

No hay pruebas de que los productos de degradación del ácido araquidónico provoquen una lesión endotelial en la secuencia isquemia reperfusión. Sin embargo hay tres mecanismos que relacionan a los neutrófilos y a los metabolitos del ácido araquidónico para inducir lesión endotelial durante la repermeabilización:

**a)** El leucotrieno $B_4$, producto de la lipooxigenasa, y el tromboxano $A_2$, producto de la ciclooxigenasa son potentes quimioatrayentes (Gimbrone MA, Brock AF, Schafer AI., 1984), y son generados durante la isquemia-reperfusión en cantidad suficiente para inducir la diapédesis de los neutrófilos (Welbourn R, Goldman G, Kobzik L., 1990). Datos experimentales han observado que la lesión en el miocardio después de un infarto, se reducía cuando se inhibían los productos de la lipooxigenasa (Mullane KM, Read N, Salmon JA, Moncada S., 1984).

**b)** Los metabolitos del ácido araquidónico pueden activar a los neutrófilos para producir más radicales de oxígeno

y enzimas proteolíticos. El leucotrieno $B_4$ es un estimulante de los neutrófilos para producir peróxido de hidrógeno y elastasa (Smedly LA, Tounesen MG, Sandhans RA., 1986), y activa a los neutrófilos para que induzcan permeabilidad endotelial tanto in vitro como in vivo (Arfors KE, Lundberg C, Lindbom L, Lundberg K, Beatty PG, Harlan JM., 1987). El tromboxano $A^2$ también activa los neutrófilos y es mediador en la producción de $H_2O_2$ por parte de estos, después de la isquémia (Paterson IS, Klausner JM, Goldman G., 1989).

c) Los leucotrienos y el tromboxano intervienen en la perfusión de los tejidos, ya que tienen una acción directa sobre la microcirculación. La acción vasoconstrictora del tromboxano provoca una disminución de flujo a nivel capilar después de una reperfusión(Ogletree ML., 1987). Este fenómeno se observa en la isquemia reperfusión del riñón, donde se discute si la lesión de repermeabilización depende o no de los neutrófilos (Klausner JM, Paterson IS, Goldman G., 1989). Se piensa que el principal mecanismo de esta lesión es el desarrollo de un desequilibrio entre agentes vasodilatadores y vasoconstrictores. No se sabe si los leucotrienos $C_4$ y $D_4$ son importantes en la isquémia, aunque son potentes vasoconstrictores (Samuelson B., 1983). El leucotrieno $B_4$ no influye directamente en el flujo sanguíneo.

El lugar de producción de los RLO pueden ser los leucocitos circulantes (neutrófilos), (Luchessi BR, Mullane KM., 1986; Simpson ED, Bunder G, Heid HW., 1986) células endoteliales ó parenquimatosas del órgano de que se trate.

Aunque no está completamente aclarado, es posible que el lugar de producción de los RLO varíe según el órgano. Así, en el páncreas el origen sería exclusivamente tisular (Sarr MG, Bulkey GB, Cameron JL., 1987) mientras que en el intestino y pulmón hay datos que hacen pensar que se originan a expensas de la xantino-oxidasa (XO) y de los neutrófilos (Romson JL, Kook BS, Kunkel SL, Abrams GD, Schorks MA, Luchessi BR., 1983).

## 1.6.5.- Toxicidad de los radicales libres.

Los productos activos de oxígeno ejercen una acción tóxica sobre los organismos vivos por dos mecanismos:

a) *mecanismo directo* mediante la modificación de los ácidos nucleicos (Brawn K, Fridovich I., 1980) despolimerización del ácido hialurónico de los mucopolisacaridos y del colágeno (Matsumara G, Herp A, Pigman W., 1966) ó por oxidación de los grupos sulfidrilo, lo que altera la integridad de las membranas celulares (Allen JE, Guodman DEP, Besarab A, Rasmusen H., 1973).

b) *mecanismo indirecto*, mediante la peroxidación lipídica, provocando la oxidación de los ácidos grasos poliinsaturados contenidos en los fosfolípidos de las

membranas. La peroxidación de los lípidos se inicia por los radicales hidroxilos, que reaccionan con los ácidos grasos insaturados de los fosfolípidos de la membrana para generar radicales libres de ácidos orgánicos, que a su vez, reaccionan rápidamente con el oxígeno formándose peróxidos. Los peróxidos a su vez actúan entonces como radicales libres, iniciando una reacción catalítica en cadena que da lugar a una mayor pérdida de ácidos grasos insaturados y a una extensa lesión de la membrana (Takehige K, Takayanagi K,Minakanis J., 1980).

Así pues, los efectos tóxicos de los RLO, se producen en las membranas, lípidos, enlaces sulfidrilos de las proteínas y nucleótidos de ácido desoxiribonucleico (DNA) (Cotran RC, Kumar V, Robbins SL., 1990).

El lugar fundamental donde tiene lugar la peroxidación lipídica lo constituye la membrana celular, debido a su riqueza en ácidos grasos poliinsaturados. Las consecuencias son la alteración de su integridad y la pérdida de la función de organelas subcelulares, tales como mitocondrias (Pryor WA., 1976). También pueden producirse enlaces cruzados entre las proteinas, mediante la formación de enlaces disulfuros (los aminoácidos más lábiles son la metioniona, histidina, cistina y lisina), que inactivan las enzimas, especialmente los sulfidrilos. Las interacciones con el DNA inducen mutaciones del código genético, que si no son reparados, dan lugar a alteraciones celulares e inhiben la replicación del DNA. En las

lesiones del DNA están implicados los tres tipos de RLO (Cotran RC, Kymar V, Robbins SL., 1990).

**1.6.6.- Neutralización (Antioxidación) de los radicales libres.**

En condiciones de fisiologismo normal, a pesar de originarse RL (en pequeña cantidad), no se producen lesiones de los órganos vivos, siendo esto debido a que las células están provistas de mecanismos de neutralización de los RL, siendo los más importantes la superóxidodismutasa (SOD), peroxidasas y catalasas (Tolmasoff JM, Ono T, Cutler RG., 1980). Existen varios sistemas que contribuyen a la inactivación de las reacciones de las RL. Estos son:

1.6.6.1 *Antioxidantes no enzimáticos.* Las oxidaciones biológicas son reacciones de transferencia de electrones, y dentro del complejo sistema del transporte de electrones nos encontramos con las siguientes sustancias:

- *Tocoferoles* (Vitamina E). La vitamina E se encuentra en la alimentación en forma de ésteres de tocoferol, que se hidrolizan en el intestino delgado, y se absorbe igual que las demás vitaminas liposolubles, a nivel de la mucosa intestinal en presencia de sales biliares. En los recién nacidos la concentración en sangre es de tres a cinco veces inferior a los niveles maternos, lo cual ha invocado a pensar en que la aparición de la fibroplastia

retrolental sobreviene a la carencia de tocoferoles en los prematuros por los efectos tóxicos del oxígeno en un ser con mecanismos antioxidantes incompletos (Leboulanger J. 1981).

La vitamina E participa también en la síntesis del Hemo, que forma parte del grupo prostético de la catalasa, enzima antioxidante (scavenger de hidroxiperóxidos). Se sabe que las dietas ricas en ácidos grasos poliinsaturados producen deficiencias en vitamina E, por lo cual es probable que los ácidos grasos poliinsaturados produzcan efectos perjudiciales sobre el equilibrio oxidación-antioxidación, al provocar un aumento de RL en la cascada perioxidativa lipídica y secundaria disminución de scavenger, tales como la catalasa y la vitamina E. Así pues, la oxidación de los ácidos grasos poliinsaturados determina un aumento de las necesidades de catalasa y de vitamina E, con el fin de recuperar el estado de equilibrio.

En diferentes especies animales (conejo, rata, y cobaya) con la carencia de vitamina E se aprecia una degeneración hialina de las fibras musculares, con trastornos electrocardiográficos, y apariencia de muerte súbita ((Leboulanger J, 1981). Por lo tanto la acción antioxidante de la vitamina E significa que impide que otras sustancias se unan al oxígeno. Una función demostrada es la de impedir ó retrasar

la peroxidación de los ácidos grasos poliinsaturados. Existen datos de que la grasa corporal procedente de animales alimentados con dietas carenciales de vitamina E, se enrancian por la acción del oxígeno atmosférico más deprisa, que la de animales alimentados con dietas ricas en vitamina E (Gutteridge JMC, Rowley DA, Hallowell B, Westermark T, 1982).

En los animales de experimentación, la carencia de vitamina E da lugar a:

* Distrofia muscular (Manson KE, Telford IR, 1974)
* Anemia por mecanismo hemolítico (aumento de la fragilidad osmótica), (Porter FS, Fich CD, Diuming JS, 1962)
* Alteraciones en el metabolismo de la creatinina (Gerber GB, Gerber C, Koszalka YR, Emmel WM, 1962)
* Aumento de la permeabilidad de las membranas lisosomales, facilitando la liberación de las enzimas (Bunyan J, Green J, Diplok AT, 1967)

- *Ubiquinonas o Coenzima Q.* Constituyen un mecanismo transportador de electrones, y tienen una estructura química similar a la de los tocoferoles, exactamente a la del tocotrienol. Las ubiquinonas pueden ser

alternativamente oxidadas o reducidas, gracias a la interconversión de quinonas en hidroquinonas. Hay que señalar que su síntesis se produce a partir de la tirosina con el concurso de las vitaminas C, $B_6$, $B_{12}$, ácido pantoténico y ácido fólico. La vitamina E, puede evitar la oxidación de las ubiquinonas, pero en el caso de haberse producido tal oxidación por la ausencia de vitamina E, no basta con aportarla, sino que hay que promover la síntesis de nuevas ubiquinonas.

- *Ceruloplasmina.* Es una proteína que tiene cobre (Cu) y que aparece en la fracción de las alfa-2-globulinas en el plasma de los vertebrados. La ceruloplasmina se puede considerar el más potente antioxidante sérico, realizando acciones preventivas ante los ácidos polienólicos oxidados (Dormandy TL., 1978). Es un scavenger de radicales superóxidos (Goldstein IM, Kaplan HB, Edelson HS, Weissman G., 1979).

La ceruloplasmina representa el punto final de encuentro entre la bioquímica del hierro y la del cobre de las células aerobias. Freiden (Freiden E., 1971) llamó la atención sobre los iones metálicos para la evolución de las células aerobias y para las metaloproteínas desarrolladas para proteger a las células de los productos tóxicos del oxígeno, como

son, el ión superóxido, el oxígeno singlete y el peróxido de hidrógeno. Este es el motivo de la amplia distribución de la SOD que contienen cobre o zinc y de las enzimas con grupo Hemo como las catalasas y las peroxidasas. A medida que los organismos se van haciendo complejos, la maquinaria celular utiliza el hierro y el cobre para producir proteinas transportadoras de oxígeno como son: hemoglobinas, hemotrinas y hemocianinas. Tal adaptación implica la elaboración de proteinas de transporte exclusivas para el hierro y el cobre (transferrina, ferritina y ceruloplasmina).

La ceruloplasmina tiene un doble papel en la prevención de las oxidaciones en el plasma sanguíneo:

* Previene la formación de RLO que pueden ser generados por oxidación no enzimática de complejos ferrosos a férricos (Alvira R, Villalba Martin MP, Amiguet García JA, Irurzun PL, Gómez JB., 1988).

* Inhibe significativamente la peroxidación lipídica. Stocks en 1974 (Stocks J, Gutteridge JMC, Sharp RJ, Dormandy TL, 1974)
indicó que la principal proteína sérica con actividad antioxidante, se encontraba en la fracción alfa-2-globulina.

La ceruloplasmina es un scavenger de radicales superóxido (Goldstein IM, Kaplan HB, Edelson HS, Weissman G., 1979), por un sistema de funcionamiento similar al de la SOD, aunque la actividad de la ceruloplasmina frente a los ($O_2^{-\cdot}$) es menos de 3000 veces, que la obtenida para las SOD, pero la acción eliminadora de la ceruloplasmina sobre el peróxido de hidrógeno ($H_2O_2$) es el doble que el de las SOD.

- Finalmente, también los *carotenos*, precursores de la vitamina A, poseen capacidad antioxidante, así como protección contra los RL inducidos en la peroxidación lipídica (Kanner J, Kinsella JF, 1983)

### 1.6.6.2 *Antioxidantes enzimáticos:*

- *Superóxido dismutasa* (SOD). Es la enzima más importante de los sistemas de detoxificación y se halla ampliamente distribuida en todas las células de la economía, y transforma dos moléculas de radical superòxido ($O_2^{-\cdot}$) en peróxido de hidrógeno.

$$O_2^{-\cdot} + O_2^{-\cdot} + 2H^+ \text{ — SOD } \longrightarrow H_2O_2 + O_2$$

La SOD es una metaloproteína, de la que existen

varios tipos, según el metaloide que contenga, lo que condiciona su localización, así, las que contienen Zinc (Zn) se encuentran en el citoplasma, las de manganeso (Mn) en las mitocondrias, y las que contienen hierro (Fe) en las bacterias aerobias (Brawn K, Fridovic I., 1980). En diferentes estudios realizados "in vivo" se han encontrado diferencias en las SOD entre las células normales y las cancerosas, que se manifiestan por una disminución de la actividad *"Cu-Zn SOD"* frecuentemente, y de la actividad *"Mn SOD"* siempre. Esta disminución de la actividad de la Mn SOD se ha encontrado en las células tumorales espontáneas, en las células tumorales trasplantadas y en los tumores inducidos por virus, tanto "in vitro" como "in vivo" (Weisinger RA, Fridovich I., 1973).

- *Catalasas*. Son hemoproteínas que transforman el peróxido de hidrógeno en agua y se localizan sobre todo en los peroxisomas (Elkoubi Ph., 1986).

$$2\ H_2O_2 \text{ —— catalasa } \longrightarrow 2\ H_2O + O_2$$

Ono midió la actividad de la catalasa en muchos hepatomas, y en todos ellos encontró que estaba disminuida y que, además, la actividad de la catalasa estaba inversamente correlacionada con el

tumoral (Ono T., 1966). Wickramsingle en 1970 (Wickramsingle RH, Reddy PK, Willee CA., 1970) observó que la actividad de la catalasa era cuatro veces superior en los tejidos normales que en los tumorales.

- *Glutatión peróxidasa* (GSH). Es una macromolécula cuyo peso molecular se sitúa en torno a 85.000. Mills en 1957, habló de la glutatión peróxidasa como una enzima eritrocitaria que protegía a la hemoglobina de su ruptura oxidativa (Mills GC, 1958). La glutatión peróxidasa es altamente específica para el glutatión, pero reacciona también con muchas hidroperóxidasas. El sistema de la glutatión peroxidasa puede ser colapsado bruscamente cuando la formación de hidroperóxidos sobrepasa el índice de regeneración de la glutatión peróxidasa. Por ello (ante el exceso de hidroperoxidasas) pueden ser explicadas alteraciones de la glutatión peróxidasa y de la vía metabólica de la pentosa, "pentosa-fosfato".

Las funciones establecidas para la glutatión peroxidasa son varias. Los hematíes humanos deficientes en glutatión peróxidasa son muy susceptibles a los cambios que sobre ellos inducen los productos oxidantes. La deficiencia de glutatión peroxidasa da como resultado, una condición clínica

similar al favismo (deficiencia de la glucosa 6-P-deshidrogenasa). En las ratas con dietas deficitarias en selenio, en las que por lo tanto hay una reducción de la actividad de la glutatión peroxidasa, hay tendencia a la hemólisis producida por hidroperóxidos. De dichas observaciones se puede deducir, que la glutatión peroxidasa contribuye a preservar la integridad de la membrana de los eritrocitos. La glutatión peroxidasa es responsable de la eliminación de $H_2O_2$ e hidroperóxidos de los lugares con bajos contenidos en catalasa o sin catalasa (Voetman AA, Loos JA, Roos D., 1980). La glutatión peroxidasa se encuentra en el citosol y en la matriz mitocondrial, mientras que la catalasa abunda, más en los microsomas, peroxisomas y núcleos, lugares, donde la glutatión peroxidasa es difícil de encontrar. La GSH está involucrada en varios procesos metabólicos, como son: eliminación (scavenger) de $H_2O_2$ de compartimentos bajos en catalasa, mutagénesis inducida por hidroperoxidasas, protección de los ácidos grasos poliinsaturados de las membranas celulares, biosíntesis de prostaglandinas, regulación de la síntesis de prostaciclina (Shamberger. RJ., 1976).

Mills descubrió la glutatión $H_2O_2$ oxido-reductasa, que es capaz de reducir varios hidroperóxidos a alcoholes. Entre los hidroperóxidos que acepta como

sustratos para su acción están: peróxido de hidrógeno ($H_2O_2$), etil hidroperoxido, T-butil-hidroperóxido, hidroperóxidos de ácidos grasos poliinsaturados, de ácidos nucleicos, de la prostaglandina $G_2$ (Mills GC., 1958).

## 1.6.7.- Papel de los radicales libres en la lesión de la mucosa intestinal inducida por la isquemia reperfusión.

Han sido publicadas lesiones en la mucosa digestiva, tanto en humanos como en modelos experimentales, causados por shock hemorrágicos e isquemias regionales intestinales (Bounous G., 1982; Haglund V, Lundgren O., 1972). La lesión de la mucosa intestinal dependerá a la vez de la duración e intensidad de la agresión isquémica (Chiu CJ, Mcarle AH, Brown R, Scott HJ, Gurd FN., 1970). Han sido observados pequeños cambios estructurales y funcionales en la mucosa intestinal, en períodos de 5-15 min. de oclusión de la AMS, y lesiones más severas cuando el tiempo de la isquemia estaba aumentado. Estudios ultraestructurales de íleon de perro, sugieren que el daño en la mucosa, ocurre después de 10 min. de clampaje arterial, pero estos cambios son intracelulares, localizándose en el retículo endoplásmico (RE) p.e. (Granger DH, Höllwarth ME, Parks DA., 1986). La lesión de la mucosa no está asociada con empeoramiento funcional de la misma, hasta los 30 min. de oclusión mesentérica. A los 30 min. de isquemia de la AMS , el espacio intracelular está incrementado y las células

epiteliales están desintegradas de la membrana basal, con un máximo daño en las puntas de la vellosidades. A las 2 horas o más de isquemia de la AMS, se produce frecuentemente una separación del epitelio de revestimiento superficial vellositario, denudación completa de las vellosidades y desintegración de la lámina propia (Granger DH, Höllawarth ME, Parks DA., 1986).

La permeabilidad de la mucosa intestinal medida por el aclaramiento de la d-tubocuranina (PM= 682), y $I^{125}$-albúmina (PM= 68.000), indica, que dicha permeabilidad aumenta significativamente después de 1-2 horas de oclusión de la AMS, según Grogaard y Kingham (Grogaard B, Parks DA, Granger DN, McCord JM, Forsberg J., 1982; Kingham JG, Whorwell PJ, Loehry CA., 1976). El aumento de la permeabilidad de la mucosa después de provocarse la reperfusión intestinal, es acompañada de una intensificación de la filtración capilar, edema intersticial y una importante pérdida de agua y electrolitos en la luz intestinal.

Los cambios estructurales y funcionales en la mucosa intestinal, producidos por una oclusión parcial (reducción de la presión de la AMS a 30 mm Hg), son comparables a los causados por una oclusión completa de la AMS, pero, es necesario aumentar el tiempo de isquemia en el modelo de oclusión parcial de la AMS, para producir idéntico daño en dicha mucosa intestinal, que en la isquemia completa de la AMS. Por ejemplo, son necesarias cuatro horas de oclusión parcial, para producir el mismo daño en la mucosa intestinal, que con

una hora de isquemia de la AMS (Chiu CJ, McArdle AH, Brown R, Scott HJ, Gurd FN., 1970; Grogaard B, Park DA, Gramger DN, McCord JM, Forsberg J., 1982).

Han sido propuestos algunos mecanismos para explicar las lesiones de la mucosa intestinal, que se encuentra sometida a un proceso de isquemia-repermeabilización. Entre ellos están incluidos: hipoxia, activación de las proteasas intracelulares, acidosis, endotoxinas, histamina, activación de la tripsina intraluminal y coagulación intravascular. De todos ellos, la hipoxia es considerada como el factor más relevante en la lesión de la mucosa intestinal, durante la isquemia-repermeabilización (Granger DN, Höllwarth ME, Parks DA., 1986). Lundgren y Haglund en 1978 (Lundgren O, Haglund V., 1978) propusieron la teoría del gradiente de $O_2$, como hipótesis para explicar la marcada susceptibilidad de las vellosidades intestinales ante la isquemia. Según ésta teoría, la parte alta de las vellosidades llegan a estar virtualmente anóxicas en situaciones de isquemia intestinal, en cambio el flujo de la mucosa se mantiene, debido a los shunt que se establecen entre las arteriolas y vénulas en las bases de las vellosidades. Esta teoría es mantenida por la observación experimental encontrada en un estudio de mucosa intestinal de gato, donde se apreció una lesión severa en la punta de las vellosidades, ante un cuadro de hipoperfusión intestinal, y una atenuación de dichas lesiones, cuando la luz intestinal además, se sometía a una perfusión con suero salino oxigenado (Ahren C, Haglund V., 1973).

Entre la teoría del gradiente de oxígeno y la de los radicales libres, existe una marcada diferencia, que viene expresada por el momento de la lesión. Mientras que con la primera teoría, la lesión se produce durante la hipoxia, con la segunda, la lesión se desarrolla durante la repermeabilización. Aunque los estudios de shock hemorrágico realizados por Lillehei y cols., indican que las lesiones de la mucosa intestinal ocurren después de la repermeabilización, no se ha realizado un análisis sistemático en el tiempo del desarrollo de lesiones de la mucosa en modelos de isquemia regional (Lillehei RC, Longerbean JK, Block JH, Manax WG., 1964). En realidad, los defensores de la teoría de gradiente de oxígeno han obtenido las muestras histológicas después de la reperfusión, para valorar la lesión de los tejidos intestinales, con lo cual ellos suponían que la lesión ocurría durante el período esquémico (Ahren C, Haglund V., 1973). Debido a que es importante conocer el momento en que aparecen las lesiones de la mucosa intestinal durante la isquemia-reperfusión, Granger y cols. (Granger DN, Höllwarth ME, Parks DA., 1986) usando técnicas morfométricas, analizaron muestras histológicas de mucosa en intestino delgado obtenidas antes, durante y después de la isquémia intestinal, tras la provocación de 3 horas de oclusión parcial de la AMS.

La altura de las vellosidades, profundidad de las criptas y grosor de la mucosa, fueron medidas con un micrómetro ocular, después de una correcta orientación de las vellosidades, para la valoración morfológica de la lesión de la mucosa intestinal.

Cada vellosidad de cada muestra era valorada individualmente según, el criterio anteriormente mencionado. Granger y cols., basados en éste análisis, pudieron demostrar lesiones significativas ($p< 0.05$) de la mucosa intestinal (altura de las vellosidades, profundidad de las criptas y grosor de la mucosa) producidas en las biopsias obtenidas durante la repermeabilización, con respecto a las muestras control (antes de la isquemia) (Granger DN, Höllwarth ME, Parks DA., 1986). Estos resultados eran coincidentes con los publicados por Schoenberg y col. (Shoenberg M, Younes M, Muhl E, Sellin D, Fredholm B, Schildberg FW., 1983; Shoenberg MH; Muhl E, Sellin D, Younes M,Schildberg FW, Haglund U., 1984).

Las lesiones de la mucosa intestinal producidas durante la isquemia-repermeabilización de la AMS, no indican necesariamente que los RL sean los responsables del desarrollo de dichas lesiones. Para valorar el papel que los RLO juegan en las lesiones intestinales, durante la isquémia-repermeabilización, Parks y cols., estudiaron mediante un análisis morfométrico, las preparaciones intestinales de las biopsias obtenidas después de la repermeabilización, en animales que habían sido tratados con SOD previamente a la isquemia, a dosis de 15.000 U/Kg de peso (Parks DA, Bulkley GB, Granger DN, Hamilton SR, McCord JM., 1982). Parks y cols. comprobaron que los animales tratados con SOD, mantenían la altura de las vellosidades, y se producía una reducción significativa, según los autores, de la necrosis epitelial y de la inflamación de la punta de las vellosidades, con respecto

a los animales que no se trataron. Este efecto protector de la SOD del intestino, durante la fase isquemia-repermeabilización, también fue observado por otros investigadores usando diversos modelos experimentales (Shoenberg MH, Muhl E, Sellin D, Younes M, Schildberg FW, Haglund U., 1984; Dalsing MC, Grosfeld JL, Shiffler MA, Vane DW, Hull M, Beher RL, y cols., 1983), con lo cual, dichos autores apoyaban la teoría de que los RLO juegan un papel importante en las lesiones de la mucosa intestinal durante la isquémia-repermeabilización.

Para valorar si la xantina oxidasa es la fuente de los RLO producidos durante el proceso de isquemia-repermeabilización intestinal, Parks y cols. (Parks DA, Bulkey GB, Granger DN, Hamilton SR, McCord JR., 1982) estudiaron en análisis morfométrico las biopsias obtenidas de la mucosa intestinal de gato, después de la repermeabilización mesentérica, y tras haber sufrido los animales previamente una isquemia de 3 horas; un grupo de gatos fue tratado con alopurinol (inhibidor competitivo de la xantina-oxidasa), y otro grupo tratado con un inhibidor de la tripsina (previene la conversión de xantina deshidrogenasa en oxidasa). Parks y cols. encontraron que las mucosas intestinales de aquellos animales que habían sido tratados con alopurinol (ALLO) y con inhibidor de la tripsina (ITS), mantenían la altura de las vellosidades y se producía una significativa reducción, según los autores, de la necrosis epitelial, producidos durante la isquemia-repermeabilización del intestino. Estos hallazgos mantenían la hipótesis de que la xantina oxidasa era fuente de RLO en el intestino isquémico.

Mientras que los estudios morfológicos de la mucosa intestinal bajo el tratamiento de la SOD, ALLO y el ITS demostraban un efecto claramente protector para la integridad de la mucosa intestinal, sin embargo no quedaba aclarado, el grado de afectación funcional de dicha mucosa. Para comprobar si la SOD y el ITS mejoraba la absorción intestinal en mucosas sometidas a 3 horas de isquemia, se midieron los flujos netos de agua a través de la mucosa intestinal en los siguientes grupos de animales que se sometieron a 3 horas de isquemia: un grupo control, a los 150 min. de isquemia, durante la repermeabilización, y en otros dos grupos tratados durante la fase isquémica con SOD e ITS. La capacidad de absorción del intestino por el agua es significativamente reducida, según los autores, para los grupos de animales no tratados y los tratados, con respecto al grupo control, presumiblemente debido a la baja disponibilidad del $O_2$ provocado por la isquemia. Sin embargo el grupo de animales a los que se midió el flujo de agua a través de la mucosa durante la fase de repermeabilización y no habían sido tratados, se comprobó que el intestino, no solo no tenía capacidad de absorber agua, sino que había pérdida de la misma en la luz intestinal (secreción), posiblemente como resultado de la exudación de liquido al intersticio a través de la mucosa desestructurada (Cook BH, Wilson ER, Taylor AE., 1971). Los grupos de animales que habían sido tratados durante la fase de isquemia con SOD e ITS, no sufrieron pérdida de agua en la luz intestinal (secreción), y aunque la capacidad de absorción de agua se vio disminuida con

respecto al grupo control, sí se comprobó un aumento significativo ($p< 0.05$) de dicha capacidad de absorción con respecto al grupo estudiado en la fase de repermeabilización sin ningún tipo de tratamiento (Granger DN, Höllwarth ME, Parks D., 1986), lo cual permitía suponer, según los autores, que los fármacos usados en el tratamiento, SOD e ITS, permiten conservar una funcionalidad significativa en la mucosa intestinal.

Aunque los RLO parecen ser los mediadores primarios de las lesiones en la mucosa intestinal producidas por 3 horas de oclusión parcial de la AMS, en cambio hay evidencias de que dichos radicales juegan un papel menor en el daño tisular provocado por la oclusión total arterial (Granger DN, Höllwarth ME, Parks D., 1986). Así, la SOD no modificó los cambios estructurales que se habían provocado en la mucosa intestinal por una oclusión arterial de 4 horas en los gatos (Parks DA, Grogaard B, Granger DN., 1982), tampoco la incidencia de necrosis transmural a las 8 y 12 horas de oclusión arterial en las ratas, ni modificó el aumento de la permeabilidad intestinal producido por 1 hora de oclusión arterial en los perros (Grogaard B, Parks DA, Granger DN, McCord JM, Forsberg J., 1982). La evidencia indirecta que apoya el importante papel que juegan los RLO en la lesión de la mucosa intestinal, fue comprobado por Grogaard y cols. (Grogaard B, Parks DA, Granger DN, McCord JM, Forsberg., 1982), al observar que la perfusión intraluminal de hipoxantina-xantina oxidasa (complejo generador de $O_2^{-\cdot}$), aumenta la permeabilidad de la mucosa intestinal para

albúmina, a un nivel comparable al que se produce por una oclusión parcial de la AMS durante 2 horas (Parks DA, Granger DN, Bulkley GB., 1982). El aumento de permeabilidad producida en la mucosa intestinal como consecuencia de la inyección intraarterial de una solución de hipoxantina-xantina oxidasa, es prevenida por la administración de la SOD (Granger DN, Höllwarth ME, Parks DA., 1986). Los cambios morfológicos producidos por la isquemia intestinal son semejantes a los observados por la radiaciones (Forsberg JO; Jung B, Larsson B., 1978).

**1.6.8.- Fisiopatología de la lesión endotelial durante la isquemia reperfusión: Importancia del neutrófilo.**

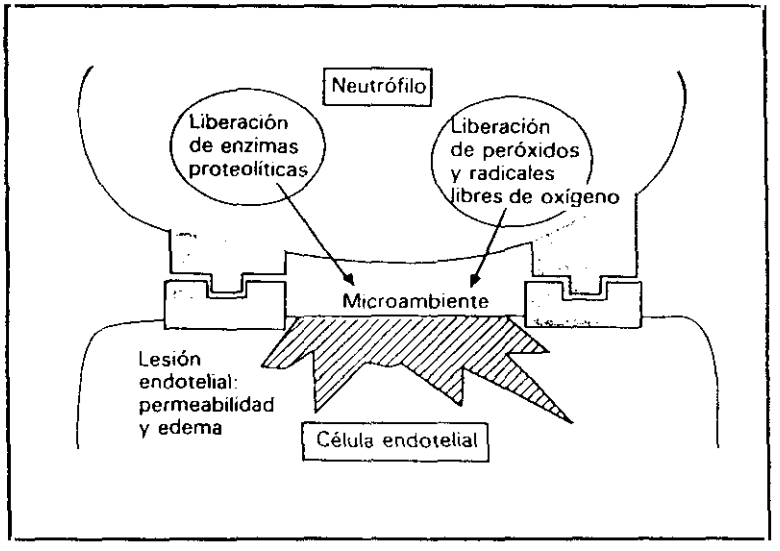



Fig. 6. Representación esquemática de la lesión endotelial mediada por los neutrófilos. Tras la fijación de sus receptores de adherencia (el complejo CD 18) a los ligandos endoteliales, el neutrófilo activado libera enzimas proteolíticos y metabolitos reactivos de oxígeno en el espacio extracelular. Ello da lugar a un aumento de la permeabilidad hística y edema. (Tomada de Welbourn CRB, Goldman G, Paterson IS, Valeri CT, Sherpro D, Hechtman HB., 1991).

Los neutrófilos que penetran en un tejido que acaba de ser repermeabilizado, son activados para dar lugar a la síntesis de metabolitos del oxígeno y de enzimas proteolíticos, y para tener una mayor adherencia al endotelio (Welbourn CRB, Goldman G, Paterson IS, Valeri CR, Shepro D,

Hechtman HB., 1991). Los neutrófilos pueden colonizar dos lugares: el esfinter precapilar y la vénula postcapilar. Si los neutrófilos activados se hacen rígidos, los capilares quedan taponados durante la reperfusión y se acentúa la lesión anóxica (Engler RL, Dahlgren MD, Morris DD, Peterson MA, Schmid-Schonbeing GW., 1986). Sin embargo la mayoría de los neutrófilos se fijan en el endotelio de la vénula postcapilar, provocando la liberación de enzimas proteolíticos como la elastasa (Carden DL, Korthuis RJ., 1990), y productos de oxidación generados por los propios neutrófilos, como el ClOH y $H_2O_2$. Las consecuencias son la desestructuración de las proteinas esenciales de la matriz estructural, como la elastina, que conducirá al aumento de la permeabilidad microvascular.

La presencia de los neutrófilos en el compartimento vascular es importante, pero se cree que es necesario que se produzca adherencia endotelial de los neutrófilos, para que se genere lesión microvascular (figura 6).

Esta hipótesis se vio apoyada cuando la lesión intestinal provocada por el síndrome de isquemia repermeabilización en los animales, se evitó tratando a aquellos con un anticuerpo monoclonal dirigido contra la glucoproteína con capacidad adherente de los neutrófilos, el llamado complejo CD 18 (Hernández LA, Grisman MB, Twohig B, Arfors KE, Granger DN., 1987). Este anticuerpo impedía la acumulación de neutrófilos en la mucosa intestinal durante la reperfusión, al bloquear el proceso de adherencia de los neutrófilos al endotelio vascular.

Hay trabajos que también han comprobado la importancia del CD 18, al detectarse una reducción de la lesión y del aflujo de neutrófilos en órganos como el corazón y pulmones, tras la reperfusión subsiguiente a la isquemia de estos órganos (Simpson PJ, Todd RF, Fantone JC, Mickelson JK, Griffin JD, Luchesi BR, 1988; Horgan MJ, Wright SD, Malik AB., 1989).

También se ha demostrado que el receptor del endotelio para el CD 18, la molécula-1 de adherencia intercelular (ICAM-1 CD 54), interviene en la lesión de la reperfusión, ya que un anticuerpo que neutralice éste antígeno reduce el tamaño del infarto de miocardio, del mismo modo que lo hace el CD 18 (Seewaldt-Becker E, Rothlein R, Dammgen JW., 1990).

La adhesión de los neutrófilos en el endotelio es lo que desencadena la liberación de $H_2O_2$ y proteasas en el medio extracelular (Nathan C, Srimal S, Farber C., 1989). Estos pareados, CD18/ICAM-1, son los únicos determinantes antigénicos de la adherencia endotelial de los neutrófilos, para los que se ha demostrado un papel en el proceso de lesión por isquemia-reperfusión.

Cuando los conejos sometidos a un estado de shock hipovolémico experimental, fueron tratados con un anticuerpo monoclonal CD 18, se redujo la mortalidad, y también las necesidades en la reposición de líquidos durante y después del período de reanimación. Este dato ponía de manifiesto indirectamente, que la activación de los neutrófilos contribuye poderosamente al aumento de la permeabilidad (Vedder NB, Fouty BW, Winn RK, Harlam JM., 1989).

Se sabe que las plaquetas se agregan en respuesta a la acción del tromboxano, y que podrían intensificar la lesión de isquemia-reperfusión, por los agregados microvasculares (Welbourn CRB, Goldman G, Paterson IS, Valeri CC, Shepro D, Hechtman HB., 1991), sin embargo se piensa que las plaquetas no intervienen directamente por varias razones:

a) En primer lugar, no se acumulan en el tejido isquémico durante la repermeabilización, como se ha demostrado con la microscopía intravital del músculo esquelético (Barroso Aranda J, Schmid-Schonbein GW, Zweifach BW, Engler RL, 1988), y con el empleo de plaquetas marcadas con $I^{111}$ como trazador (Anner H, Kaufman RP, Kobzik L, Valeri CR, Shepro D, Hechtman HB, 1987), lo cual contrasta con la presencia uniforme de neutrófilos.

b) En segundo lugar, las plaquetas no poseen antígeno CD 18; por tanto, la protección aportada al tejido repermeabilizado por los anticuerpos CD 18 no puede explicarse por un efecto sobre las plaquetas.

c) Por último, aunque se sabe que las plaquetas estimuladas son fuente importante de tromboxano, es más probable que sean los neutrófilos las células responsables de la generación de tromboxano en la reperfusión de la isquémia, ya que una deplección previa de neutrófilos inhibe casi por completo el aumento de tromboxano sin afectar el recuento de plaquetas (Klausner JM, Paterson IS, Valeri CR, Sherpro D, Hechtman HB., 1988).

## 1.6.9.- Papel de los radicales libres en otros procesos de isquemia repermeabilización.

La extracción de un órgano del donante, conservarlo durante un tiempo más o menos prolongado y su posterior trasplante, son etapas de un proceso que se podría considerar equiparable a los de isquemia-repermeabilización (Southard JH, Marsh DL, McAnulthy JF, Belzer FD., 1987). Por lo cual el fracaso funcional de un órgano después del trasplante en parte está relacionado con el daño tisular causado por los RL generados durante la revascularización (Parks DA, Bulkey GB, Granger N., 1983).

Los RL también intervienen en la reperfusión que sigue a la cardioplejia, habiéndose demostrado que añadiendo neutralizadores de los RL a la solución cardiopléjica mejora la recuperación miocárdica (Shlafer ML, Bolli R, Likich RF, Hartley CJ, Roberts R., 1982). Durante estos procesos de isquemia, la xantina-deshidrogenasa (XD) se convierte a xantina-oxidasa (XO), dependiendo la velocidad de esta reacción del propio órgano y de factores exógenos (p.e la hipotermia disminuye la velocidad de este proceso) (Southard JH, Marsh DL, McAnulthy JF, Belzer FD., 1987). También la isquemia provoca disminución de SOD, glutatión y alfatocoferol, lo cual favorecería la posterior peroxidación lipídica por los RL generados durante la revascularización. Por lo tanto la isquémia produce descenso de los sistemas de detoxificación celular, haciendo al órgano más sensible a los RL (Werns SS,

Sjea M, Luchessi B., 1986).

La supervivencia de hígado a la isquemia se ha demostrado que está relacionada con el grado de alteración de la función mitocondrial y de la resíntesis de ATP (Marubayashi S, Takenata M, Dahi K, Ezaki H, Kawasaki T., 1980).

Cuando se administra CD 10 y alfatocoferol, que son potentes antioxidantes, actúan impidiendo alteraciones mitocondriales, pero son sólo eficaces cuando se administran antes de la reperfusión, lo cual apoya la hipótesis de que impiden la aparición de fenómenos de peroxidación lipídica, que tienen lugar en la revascularización y son causados por los RL (Sumimoto K, Inagaki K, Ito H., 1987).

Según estos hallazgos, aunque falta mucho por conocer, parece que será posible prolongar las situaciones isquémicas controlando aspectos del metabolismo de los RL en los órganos destinados al trasplante (Parks DA, Bulkey GB, Granger N., 1983).

También existe relación entre los RL y el shock, durante el cual tiene lugar una caída de los niveles de ATP sobre todo en páncreas, intestino e hígado (Cunninghan SK, Keaveny TV., 1977), lo que condiciona un aumento de la hipoxantina en plasma (Brawn K, Fridovich I., 1980) lo cual genera los RL, que acabarían produciendo trastornos de la permeabilidad capilar (Parks DA, Bulkey GB, Granger N., 1983).

En el shock séptico se ha comprobado la existencia de elevados productos procedentes de la peroxidación lipídica (eicosanoides) (Warner BW, Hasselgreh PO, James HO., 1987) cuya

síntesis puede ser inhibida por los antiinflamatorios no esteroideos, consiguiendo mejorías en la supervivencia (Ballh A, Cool JA, Wire WC., 1986).

Es conocido que en un primer estadio de la cicatrización, existe una notable disminución de la resistencia de los tejidos adyacentes a la herida, circunstancia debida a fenómenos de colagenosis local (Hogstrom H, Haglund V., 1985), lo cual debe estar mediado por RL, ya que puede ser inhibida por la administración de neutralizadores de los mismos (Hogstrom H, Haglund V., 1986). Según Shandall, los RL serían producidos por los neutrófilos (Shandall A, William ST, Hallett MB, Young HL., 1986), que se dispondrían en los márgenes de la herida. La adecuada infiltración de leucocitos es fundamental para que se realice la actividad fagocitaria (mediante la producción de RL) y con ello la cicatrización. Pero un exceso de leucocitos puede tener efectos nocivos, ya que la producción aumentada de RL puede inducir fenómenos exagerados de colagenólisis local en los márgenes de la herida, hecho que es muy importante p.e en las anastomosis intestinales, ya que su integridad depende de los primeros días del postoperatorio. Cuando disminuya la resistencia de los tejidos donde anclan las suturas se puede producir la dehiscencia de las mismas (Hogstrom H, Haglund V., 1986).

### 1.6.10.- Lesiones pulmonares tras la isquemia repermeabilización.

Una consecuencia remota de la isquemia-reperfusión es un edema

pulmonar no cardiogénico, que es una manifestación inicial del síndrome de distress respiratorio del adulto. Este cuadro es consecutivo a un trastorno de la permeabilidad para las proteínas de la microcirculación de los pulmones, inducida por los neutrófilos (Schmeling DJ, Caty MG, Oldham KT, Guice KS, Hinshaw DB., 1989). Se supone que cuanto mayor es la masa de tejido isquémico y más prolongada es la isquemia, más probable es que se produzca la lesión pulmonar a distancia. Así tenemos, que en 20 pacientes a los que se reparó un aneurisma aórtico abdominal, se produjeron signos clínicos y radiológicos de edema pulmonar en todos los casos (Paterson IS, Klausner JM, Pugatch R., 1989). Los trabajos experimentales sugieren también que la lesión pulmonar es producida también por el secuestro de neutrófilos activados dentro de la microcirculación pulmonar, por que la deplección de neutrófilos ó el empleo de inhibidores de la activación de los neutrófilos previenen el edema pulmonar (Klausner JM, Paterson IS, Kobzik L, Valeri CR, Shepro D, Hechtman HB., 1989). No se sabe el mecanismo por el cual los neutrófilos se acumulan en los pulmones para causar una lesión, después de una isquemia en miembros inferiores (MMII). Es probable que intervengan otros mediadores como las citoquinas, que en situaciones experimentales estimulan la adherencia de los neutrófilos al endotelio pulmonar (Stephens KE, Ishizaka A, Larrick JW, Raffin TA., 1988). Las citoquinas también activan el endotelio para que pueda ser adherente para los neutrófilos (Pober JS, Gimbrone JA, Lapierre LA., 1986).

## 1.7.- CONSIDERACIONES SOBRE LA FRUCTOSA 1-6 DIFOSFATO.

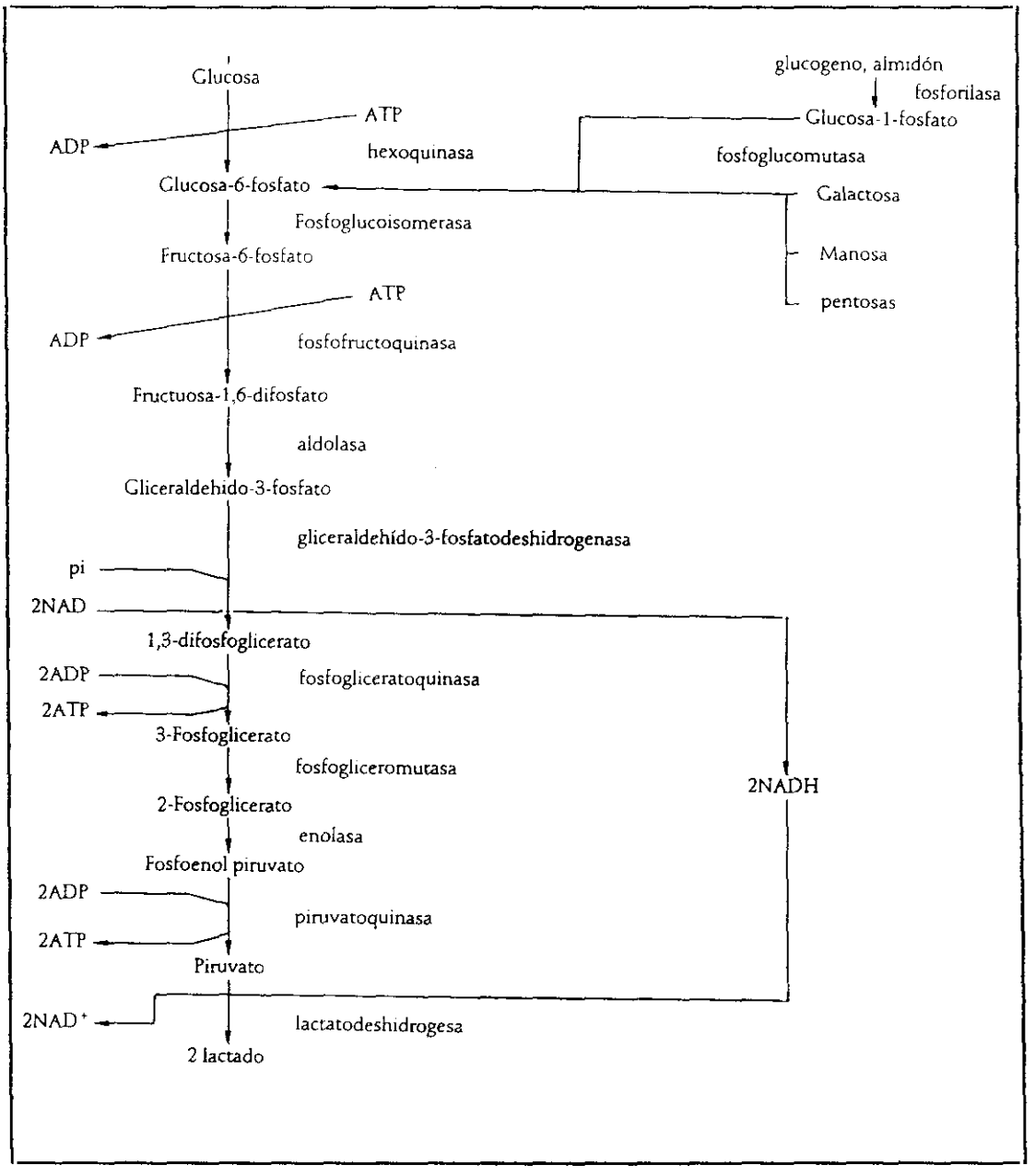



**Fig. 7. Secuencia de reacciones enzimáticas que constituyen el proceso glucolítico. (Tomada de González Morales MA, Iñiquez RA, Ramón JR, Zarco P., 1988).**

### 1.7.1.-Introducción. Consideraciones generales:

La fructosa 1-6 difosfato (FDP) es un producto intermedio de la glucolísis (ciclo de Embden-Meyerhof), obtenido por la

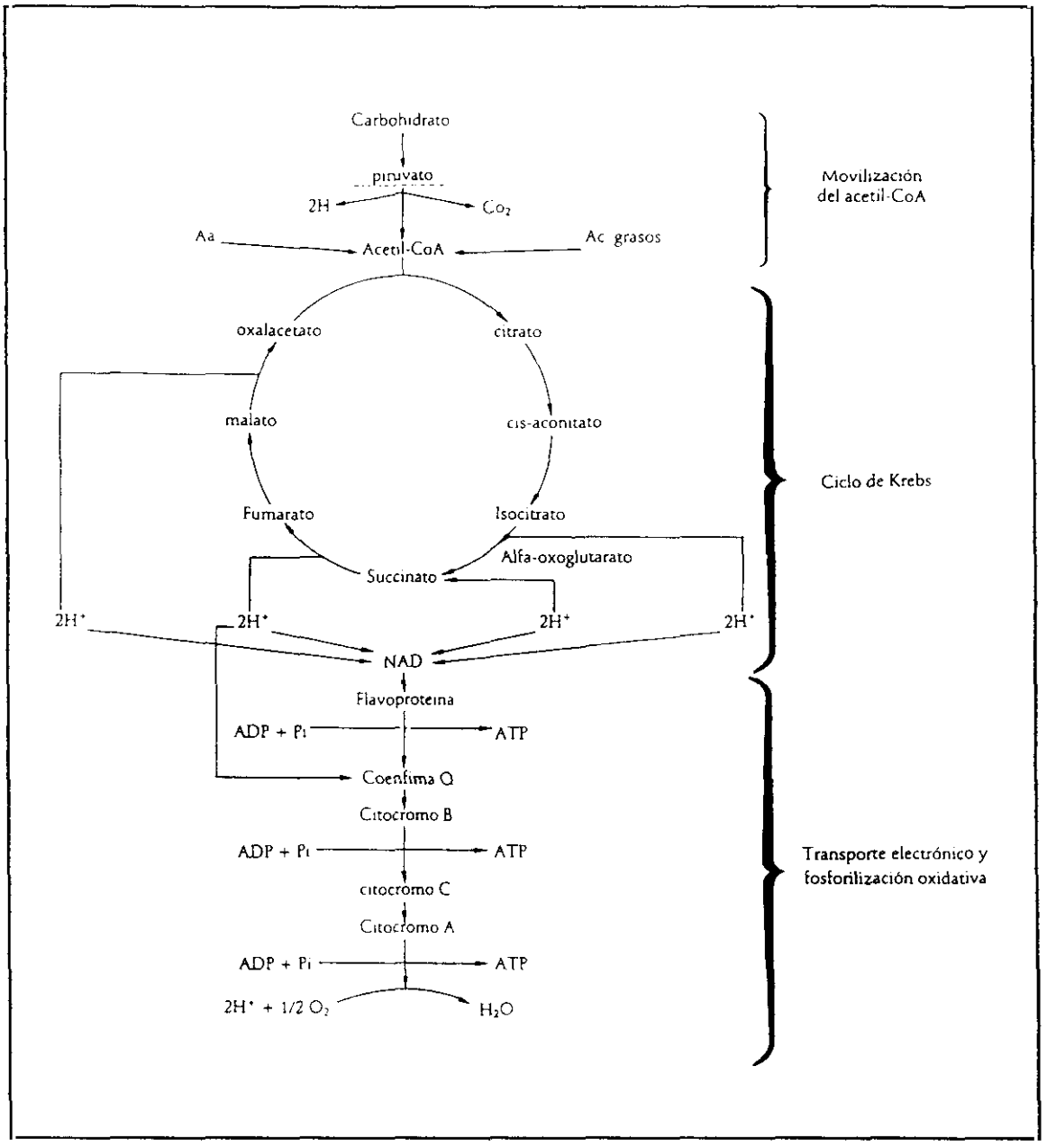



**Fig. 8. Relación de los procesos metabólicos que constituyen el metabolismo aerobio. La línea discontinua representa el punto de inhibición de dicho metabolismo inducida por la isquemia.** (Tomada de González Morales MA, Iñiguez RA, Ramón JR, Zarco P., 1988).

fosforilación de la Fructosa-6-fosfato, mediante la enzima fosfofructoquinasa, necesitando para ello el consumo de 1 molécula de ATP, cuya concentración puede influir sobre dicho enzima por un mecanismo de feed back (Passonneau JV, Lowry OH.,

1963).

El proceso glucolítico (figura 7) es la vía metabólica más importante, a partir de la cual se degradan las moléculas de glucosa, procedentes de los hidratos de carbono más complejos, para que las células intestinales puedan atender a sus funciones de digestión y absorción (Parson DS., 1978). Mediante la glucólisis, las moléculas de glucosa se degradan enzimáticamente para dar dos moléculas de ácido pirúvico (glucólisis aerobia) ó dos moléculas de ácido láctico (glucólisis anaerobia) (Lehninger AL., 1986).

En condiciones de aerobiosis, el ácido pirúvico se transforma por acción de la piruvato deshidrogenasa en acetil coenzima A (CoA), para incorporarse al ciclo de Krebs (figura 8) y continuar así el metabolismo oxidativo. Sin embargo, en situaciones de hipoxia y de isquemia, el ácido pirúvico, al no poder oxidarse, da lugar a la formación de ácido láctico por acción de la lactodeshidrogenasa (Lehninger AL., 1986). La glucólisis es una de las diversas rutas metabólicas, conocidas generalmente como fermentaciones anaeróbicas, mediante las cuales muchos organismos obtienen energía química de varios combustibles orgánicos en ausencia de oxígeno molecular. Dado que los organismos vivos surgieron inicialmente en un atmósfera que carecía de oxígeno, la fermentación anaeróbica es el tipo de mecanismo biológico más primitivo destinado a la obtención de la energía de las moléculas nutrientes. La mayor parte de los organismos superiores han conservado la capacidad de efectuar la degradación anaeróbica de la glucosa a lactato.

Además, en la mayor parte de los animales la glucolísis desempeña un papel de mecanismo de emergencia capaz de producir energía durante períodos cortos en los que no se dispone de oxígeno.

Algunos hitos importantes ilustraron los métodos experimentales y conceptuales aplicados en la investigación de ésta ruta metabólica fundamental. En 1905, los ingleses A. Harden y W.J. Young descubrieron que la fermentación alcohólica en los extractos de levadura necesitan la presencia de fosfato, y que se acumula un difosfato de hexosa en los extractos en fermentación en ciertas condiciones, pero que es utilizado en otras, lo cual sugiere que se trata de un intermediario del proceso global de la fermentación. El intermediario fue posteriormente identificado como la fructosa 1-6 difosfato.

Otro conjunto importante de observaciones reveló que en presencia del inhibidor fluoruro, los extractos de levadura en fermentación mostraban la acumulación de dos ésteres fosfóricos, el 3-fosfoglicerato y el 2-fosfoglicerato. Por otra parte, el inhibidor iodoacetato, producía la acumulación de fructosa 1-6 difosfato. Una vez identificados estos intermediarios, se hizo posible el estudio de las reacciones enzimáticas mediante las que se formaban y se utilizaban.

Las observaciones efectuadas con los extractos de levadura y el descubrimiento posterior de que los extractos musculares pueden catalizar la glucólisis de la glucosa a lactato, sirvieron como punto de partida para investigaciones más intensas, en los años 30. Entre los que contribuyeron de modo

más importante figura Gustav Embden, que postuló cómo se escindía la fructosa 1-6 difosfato, y el modelo global de las etapas subsiguientes, y Otto Meyerhof, que comprobó los rasgos principales de la hipótesis de Embden y estudió además la energética de la glucolísis.
La secuencia de reacciones entre la glucosa y el piruvato se conoce generalmente por el nombre de ruta de Embden - Meyerhof.

## 1.7.2.-Estructura y propiedades físico químicas de la fructosa 1-6 difosfato:

La fructosa 1-6 difosfato (FDP) es el único principio activo de la Esafosfina. Un gramo de Esafosfina contiene 0.85 gramos de FDP como sal sódica.

*- Presentación.*

Es un polvo liofilizado que debe ser disuelto en agua destilada para ser administrado por vía intravenosa. Cada envase de Esafosfina contiene 25 gramos de FDP en forma de polvo como sal sódica.

*- Formula empírica*

$C_6 H_{11} O_{12} P_2 Na_3$

*- Peso molecular*

406.06

*- Sinónimos*

1,6-D- Fructosa ácido difosfórico; D - Fructosa 1,6 - bis (fosfato dihidrogeno) éster Harden-Young.

*- Fabricación*

La FDP es obtenida por un proceso de fermentación.

*- Solubilidad*

La FDP sal sódica es muy soluble en agua, e insoluble en soluciones orgánicas. El pH de una solución al 10% en agua bidestilada de polvo liofilizado de FDP oscila entre 5.4 y 5.8.

*- Osmolaridad*

La osmolaridad de una solución al 10% en agua bidestilada de polvo liofilizado de FDP sal sódica es de 660 mOsm/l.

*- Contenido de Fuctosa 1-6 difosfato*

| | |
|---|---|
| - Fructosa | 0.38 grs. (2.10 mmol) |
| - Fósforo | 0.14 grs. (4.51 mmol) |

- Sodio 0.15 grs. (6.30 mmol)

Cada gramo de Esafosfina proporciona 1.7 kilocalorías.

*- Pureza*

La pureza del polvo está calculada por ensayo enzimático en cifras superiores al 85% como FDP sal sódica. El otro 15% residual corresponde a agua cristalizada, fósforo inorgánico (PO4) y hexosas monofosfatos.

*- Esterilidad*

El polvo es estéril y está libre de gérmenes, comprobado por los métodos recomendados por la Farmacopea Europea sobre la esterilidad y pirogeneicidad.

*- Estabilidad*

Todos los ensayos enzimáticos realizados han demostrado que el polvo es estable al menos 5 años a temperatura ambiente. Una vez que el polvo es disuelto con agua destilada en una solución al 10%, la estabilidad del producto permanece al menos 24 horas también a temperatura ambiente.

**1.7.3.-Farmacocinética de la fructosa 1-6 difosfato:**

Para estudiar la difusión de la Esafosfina en los diferentes órganos vivos, se utilizaron ratones, a los cuales se les administró 1.600 mg/kg de peso de Esafosfina marcada con carbono 14 en una inyección única. A los 20 minutos de administrar la Esafosfina, se midió la radioactividad en los diferentes órganos con el siguiente resultado de afinidad en orden decreciente: riñón, hígado, intestino, músculo, pulmón, corazón y cerebro (Rigobello MP, Galzigna L., 1982). La concentración de FDP en el plasma de voluntarios humanos sanos fue de 770 mg/l a los cinco minutos de administrar una sola dosis intravenosa de Esafosfina, a razón de 250 mg/kg de peso (Lazarino G, Costrini R., 1984). La vida media de la FDP se alcanzó a los 10-15 minutos de su administración; y a los 80 minutos, no se detectó cantidad alguna en el plasma sanguíneo de los mencionados voluntarios. Para Lazarino y cols la FDP desaparece porque se distribuye en el compartimento extravascular y por la hidrólisis que sufre a fosfato inorgánico y fructosa por medio de las fosfatasas plasmáticas, y por los receptores de membrana eritrocitarios ( Lazzarino G, Costrini R., 1984).

A los voluntarios sanos que se les administraba 10 grs de Esafosfina, y además tomaban glucosa vía oral, se comprobó que se producía un aumento de ATP y un descenso de los niveles de glucosa en sangre (Perroni L, Ensoli G., 1980); lo cual demostraba la actividad glucometabólica de la Esafosfina, que facilitaba el consumo de la glucosa, según Perroni L y cols.

Los voluntarios sanos que recibieron una dosis única de 15 grs

de Esafosfina (Ripari P, Pieralisi G., 1988) antes de una prueba de esfuerzo, mostraron un aumento del rendimiento del trabajo, con pequeño incremento de la frecuencia cardiaca, ventilación y consumo de oxígeno, en comparación con el test de control, según Ripari P, y cols.

## 1.7.4.-Tolerancia y efectos secundarios de la fructosa 1-6 difosfato:

La esafosfina, metabolito natural intracelular, es de uso terapéutico extremadamente seguro en la mayoría de las condiciones clínicas, y permite un amplio espectro de la dosificación. Cuando la perfusión de la FDP sobrepasa 1 gr/min (10 ml/min al 10%), los pacientes pueden sentir ruborización, palpitación e inflamación en el lugar de la inyección. Se debe ser cautelosos en los pacientes con hiperpotasemia o importante afectación de la función renal (aclaramiento de creatinina por debajo de 50 ml/min) (Markov AK., 1985).

La Esafosfina se tolera bien localmente. La extravasación al tejido celular subcutáneo puede causar dolor e irritación local. La administración de 5 grs de Esafosfina por vía intravenosa, en una única dosis en humanos sanos, fue bien tolerada y no produjo reacciones adversas en ninguno de los sujetos, y no se contabilizó ningún tipo de trastorno en el lugar de la inyección (Markov AK, 1985).

## 1.7.5.-Toxicidad de la fructosa 1-6 difosfato. Efectos teratógenos:

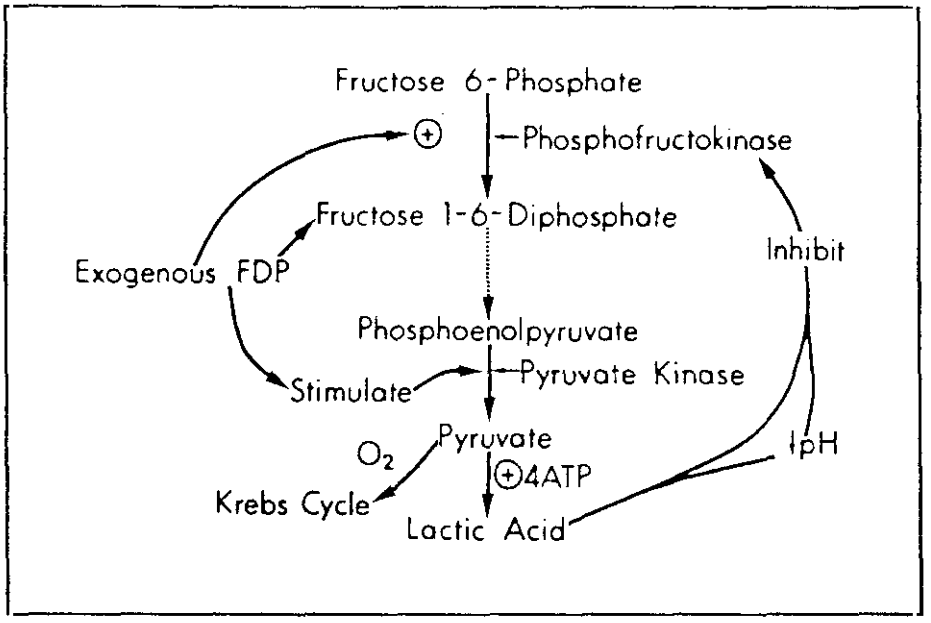



Fig. 9. En condiciones de hipoxia ó anoxia, el ácido pirúvico es metabolizado a ácido láctico, produciendo 4 moles de ATP, pero la acidosis resultante inhibe, la actividad de la fosfotructoquinasa (PFK), reduciendo la producción de FDP. La incorporación exógena de FDP sirve como sustrato para ser metabolizada a ácido láctico y estimular la actividad enzimática de la PFK y la piruvatoquinasa. (Tomada de Webb WR., 1984).

Los estudios de la toxicidad aguda de la Esafosfina fueron realizados en ratones y ratas, con dosis que llegaron hasta los 10 grs/kg de peso, no pudiendo detectar ningún tipo de efecto tóxico en las dos especies mencionadas (Toxicology Department IRFI, 1987).

Para la toxicidad subaguda, se utilizaron perros y conejos, a los cuales se les aplicó dos dosis diferentes por vía intravenosa (100 y 200 mg/kg) durante 30 días, no encontrándose alteraciones patológicas en parámetros funcionales y morfológicos (C.R.F. Pomezia, 1976).

Los estudios teratológicos fueron realizados en conejas preñadas, a las que se les administró Esafosfina a dosis de 100 y 200 mg/kg de peso vía intravenosa, desde el sexto hasta el dieciochoavo día después del apareamiento. A los 30 días de

preñez no se observaron malformaciones en los fetos revisados (C.R.F. Pomezia, 1977).

## 1.7.6.-Perfil preclínico de la fructosa 1-6 difosfato (FDP):

### 1.7.6.1.-*Bioquímica de la FDP:*

La fructosa 1-6 difosfato (FDP), producto intermedio de la glucólisis, es un efector de reacciones enzimáticas (figura 9), que modula un número de reacciones metabólicas dentro de la célula a través de la activación de la fosfofructoquinasa, piruvatoquinasa y lactodeshidrogenasa (Kirtley ME, Mckay M., 1977). En particular, mientras la FDP bloquea la utilización de la glucosa en otras direcciones distintas de la glucólisis, inhibiendo la glucogenólisis y la gluconeogénesis, esto estimula la síntesis de ácidos grasos y fosfolípidos (Leveille GA, 1969; Hood K, Hollaway MR., 1976). La concentración intracelular de la FDP, varía según las diferentes especies celulares, siendo la concentración en los hematíes frescos humanos de 6 a 10 mg/l.

No hay evidencia de que la FDP administrada vía exógena, atraviese la membrana celular normal, sin embargo hay trabajos que demuestran que la FDP entra en las células dañadas por la hipoxia (Webb WR., 1984). Aunque se sabe que la molécula de FDP interaciona con la membrana celular, en cambio no han sido todavía identificados los

receptores específicos de dicha unión (Rigobello MB, Bianchi M., 1982). Los eventos desencadenados por la interacción de la FDP con la membrana celular, se traducen en un aumento de la captación de $K^+$ desencadenando la repolarización de la célula (Rigobello MP, Deana R, Galzigna L., 1982), en un incremento endógeno de la FDP (Lazzarino G, Cattani L., 1984) acelerando la producción de ATP (Magalini SI, Bondoli A, Scrascia E., 1977).

### 1.7.6.2.-*Farmacología de la fructosa 1-6 difosfato (FDP):*

#### 1.7.6.2.1.-Estudios in vitro de la FDP:

Los estudios realizados in vitro con Esafosfina han demostrado que la FDP, facilita la fabricación de fosfatos de alta energía y proporciona protección contra el daño físico-químico. La concentración de FDP entre 0.2 y 5 mM inhibe la producción de radicales libres de oxígeno por los neutrófilos (Markov AK, Didla ke R, 1986; Schinetty ML, Lazzarino G., 1986).

Las concentraciones de 5 mg/ml de Esafosfina, protegen a los hematíes humanos contra la hemolisis producida por toxinas bacterianas (Simoneti N, Cifra E., 1980). La Esafosfina en concentraciones comprendidas entre 0.1 y 10 mM previene la liberación de histamina de los mastocitos, inducida

por productos químicos (Schinetti ML, Greco R., 1983; Schinetti ML, Greco R., 1983). También la FDP estimula la producción de ATP en presencia de doxorubicin (Schinetti ML, Greco R., 1983). En los adipocitos, la Esafosfina a una concentración de 1 mM estimula la lipólisis y potencia los efectos lipolíticos de la norepinefrina y teofilina (Prosdocimi M, Caparrotta L., 1979).

1.7.6.2.2.-Estudios en órganos aislados de la FDP:

La Esafosfina a una concentración de 50 mg/ml, estimula las contracciones del íleon de conejo, a diferencia de otros azucares (Manani G, Galzigna L, Costa G, Tambuscio B, Alati GL, Suma V. y cols., 1977). La concentración de Esafosfina entre 0.5 y 0.6 mM, modula los efectos de la oxitocina y la $F_2$ alfa protaglandina ($PGF_2$) en el útero de cobaya (Costrini R, Dorigo P, Fassina G., 1981).

La FDP a 100 mg/kg antagoniza la inhibición miocárdica de conejo producida por el potasio (Cattani L. Costrini R., 1984). La perfusión de Esafosfina (500 mg/kg) antes e inmediatamente después de ser sometido el corazón aislado de conejo, a cardioplejía por frío durante 20 minutos, limitó el daño funcional del corazón, mejorando el rendimiento del mismo después de la parada cardiaca (Merli M,

Bergui G., 1989).

1.7.6.2.3.-Estudios de la FDP "In vivo":

En los ratones, la Esafosfina (0.4 mmol/kg) reduce la mortalidad inducida por dosis cardiopléjicas de ClK (Cattani L, Costrini R., 1980). También, la FDP (12.5 mg/kg) estimula la actividad fagocítica del sistema reticuloendotelial (SRE) (Tarsi R, Mulieri L, Venturi F, Simonetti N., 1985). En los ratones, la Esafosfina vía intraperitoneal (750 mg/kg/día, durante cuatro semanas previene el daño cardíaco oxidativo inducido por el doxorubicin (Lazzarino G, Viola AR, 1987). También la Esafosfina a dosis de 50-200 mg/kg/día durante nueve días vía intramuscular, estabiliza la membrana lisosomal (Vacca C, Mazzeo V., 1983).

En perros que sufren un shock hemorrágico, la administración de Esafosfina en perfusión continua (1.25 mg/kg/min) y en bolo de 500 mg cada 30 min. durante la fase oligémica, ejerce una marcada acción protectora sobre la sobrevivencia (Markov AK, Terry III J, White TZ, Didlake RH, Hellens HK., 1987). En otro trabajo en perros, la administración de Esafosfina en bolo (500 mg/kg), continuando con una perfusión lenta de 1.25 mg/kg/min., redujo los daños a nivel funcional e histológico producidos por el

shock séptico (Moschetta C, Cigognetti L., 1984). En un modelo de shock traumático en ratas provocado por el volteo del tambor de Nobling-Collip, La Esafosfina (350 mg/kg) administrada antes y después del test, aumentó la supervivencia en los animales tratados con FDP en forma significativa ($p< 0.005$) con respecto a los tratados con glucosa (Markov AK, Oglethorpe N, Grillis M, Neely WA, Hellems HK., 1983).

Markov y cols. comprobaron que la perfusión de la FDP (1.25 mg/kg) durante cuatro horas, comenzando 45 min. después de provocada la isquemia miocárdica aguda en perros por ligadura de la rama descendente anterior de la coronaria izquierda, mejoró los parámetros hemodinámicos y electrocardiográficos, reduciendo la elevación del segmento ST (Markov AK, Oglethorpe NC, Blake TM, Llehan PH, Hellems HK., 1980). Además, cuando a los perros con isquemia miocárdica aguda, se les administraba FDP en perfusión continua (1.25 mg/kg) complementada con un bolo de 500 mg cada 30 min., se comprobó que no caía el gasto cardíaco ni la presión sanguínea, así como tampoco se producía incremento del lactato miocárdico ni de la isoenzima creatinkinasa (Markov AK, Oglethorpe NC, Blake TM, Lehan PH, Hellems HK., 1980; Zhang JN, Zhang FM, Ma WS, Forrester T., 1988). En un modelo canino de infarto agudo de

miocardio, la Esafosfina a dosis entre 90 mg/kg y 175 mg/kg, reduce el área isquémica un 21%, y la zona necrótica un 38 y 69% respectivamente, mediante valoración histológica (Janz T, y cols.).

Estudios en ratas indican, que cuando estos animales son tratados con Esafosfina (350 mg/kg) previamente a la isquemia renal, se previenen los daños funcionales e histológicos de los riñones (Didlake R, Kirchner KA, Lewin J, Bower JD, Markov AK., 1985; Didlake R, Kichner KA, Lewin J, Bower JD, Markov AK., 1989).

Los conejos que reciben Esafosfina (40 mg/kg) en forma de bolo y además una perfusión continua a una frecuencia de 2 mg/kg/min, retrasaron la aparición de la parada cardiaca después de una severa hipoxemia provocada por una parada respiratoria, con respecto a los animales no tratados. Además, los conejos resucitados de la parada cardiaca y tratados con Esafosfina, tuvieron una supervivencia significativamente mayor ($p< 0.001$) con respecto a los animales tratados con placebo, así como una mejor recuperación de las funciones neurológicas (Farias LA, Willis M, Gregory GA., 1986).

Las ratas que sufrieron una isquemia intestinal aguda y fueron tratadas con Esafosfina (350 mg/kg al 10%), tuvieron una supervivencia significativamente mayor ($p< 0.005$) a los cinco días de dicho cuadro

isquémico, con respecto a los animales tratados con placebo (SUN J, Farias LA, Markov AK., 1990).

## 1.7.7.-Perfil clínico de la fructosa 1-6 difosfato (FDP):

### 1.7.7.1.-*Estudios terapéuticos de la FDP:*

Según Iapichino y cols., los pacientes que han recibido múltiples transfusiones de sangre almacenada, y son tratados con Esafosfina vía intramuscular (150-200 mg/kg/día) durante 3 a 5 días, presentan un aumento de la enzima 2-3 difosfoglicerato de los hematíes, produciéndose una desviación de la curva de oxihemaglobina hacia la derecha (Iapichino G, Pesenti A., 1978).

Los estudios hematológicos en pacientes que han sufrido circulación extracorpórea, han mostrado un mejoramiento de la resistencia del eritrocito a la hemólisis mecánica, después de la administración de 15 grs de Esafosfina en una sola dosis (Costrini R, Candiani A, 1980; Barberis L, Brisighella A., 1983).

También se comprobó, que después de dosis intravenosas repetidas de Esafosfina (10 grs dos veces al día durante tres días), se producía un aumento de la flexibilidad de los hematíes (Tufano R, Ortolani O., 1984).

La administración de 10 grs diarios de Esafosfina durante tres días, mejoró el flujo sanguíneo y la situación clínica de los miembros inferiores en pacientes con

isquemia crónica de dichas extremidades (Odero A, Kunkl E, Cugnasca M, Amicis P, Pecis C, Marchetti M., 1985). En un estudio similar, en pacientes con isquemia crónica de miembros inferiores, al administrar durante ocho días FDP vía IV a una dosis de 20 grs/día o placebo en la misma cantidad, se comprobó una reducción significativa ($p< 0.001$) de la viscosidad sanguínea, del índice de agregación eritrocitaria ($p< 0.001$), y de la deformidad eritrocitaria ($p< 0.01$) en los pacientes tratados con FDP, con respecto a los medicados con placebo (Cacioli D, Clivati A., 1988).

En pacientes que han sufrido circulación extracorpórea, una dosis única de Esafosfina (250 mg/kg) redujo la alta concentración de potasio plasmático, restaurando la proporción de potasio intracelular y extracelular de los hematíes (Moschetta C, Cigognetti L., 1984).

1.7.7.2.-*Estudios cardiológicos de la FDP:*

1.7.7.2.1.-Efectos hemodinámicos de la FDP en el infarto agudo de miocardio (IAM):

Cuarenta pacientes de ambos sexos, que habían sufrido un IAM, fueron randomizados en cuatro subgrupos de 10 pacientes cada uno (Marchioni N, Conti A, Alfieri De W, Bari Di Mauro, Ferrucci L, Lombardi A., 1985):

* *Subgrupo 1.*-La presión capilar pulmonar (PCP) era de 15 mm Hg o menor, y el indice de trabajo del VI infartado de 35 grs-min/$m^2$ o mayor.

* *Subgrupo 2.*-La PCP era superior a 15 mm Hg y el índice de trabajo del VI infartado normal.

* *Subgrupo 3.*-La PCP era normal y el indice de trabajo del VI infartado menor de 35 grs-min/$m^2$.

* *Subgrupo 4.*-La PCP estaba elevada y reducido el índice de trabajo del VI infartado.

En cada subgrupo, 5 pacientes fueron tratados con Esafosfina (250 mg/kg al 10% en agua destilada) y los otros 5 con placebo en la misma cantidad. Los parámetros hemodinámicos fueron medidos antes del tratamiento y a los 60, 90, y 120 min. de realizar el tratamiento. El ECG se hizo antes del tratamiento y a las dos horas de haberlo acabado.

Los pacientes más seriamente afectados (subgrupo 4) mostraron un aumento significativo ($p< 0.05$) del índice de trabajo cardíaco del VI infartado a los 60 min. de haberseles perfundido la FDP, permaneciendo la PCP sin cambios. Los pacientes tratados con placebo nos mostraron cambios significativos. Los registros electrocardiográficos no mostraron

diferencias significativas en ninguno de los subgrupos de los pacientes tratados con placebo o con FDP, sin embargo la reducción electrocardiográfica de la isquemia fue mayor en todos los pacientes tratados con FDP, que con placebo. Estos cambios observados, lograron una mejoría significativa ($p< 0.01$) en los pacientes tratados con Esafosfina, que para los tratados con placebo. Dos pacientes tratados con placebo murieron y otro tuvo una fibrilación ventricular, mientras que no falleció ninguno de los tratados con FDP, ni sufrieron arritmias ventriculares, según Marchionni y cols 1985.

1.7.7.2.2.-Estudios de contractilidad miocárdica en la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) con la FDP:

Los efectos de la Esafosfina fueron valorados mediante un estudio realizado en un grupo formado por siete pacientes con isquemia cardiaca crónica, y otro de ocho pacientes con cardiomiopatía idiopática dilatada (Grandi AM, Muggia C, Barzizza F, Venco A, Finardi G., 1988). Cada paciente de cada grupo recibió de forma alternativa, 10 grs. de Esafosfina y placebo por vía intravenosa durante tres días. La función ventricular fue valorada con un Ecocardiógrafo- Modo M-, antes y después de cada tratamiento. En los pacientes portadores de cardiomiopatía y después de ser tratados con Esafosfina,

se encontró una reducción significativa ($p< 0.01$) de las dimensiones sistólica y diastólica del VI, mientras que la fracción de alargamiento del VI en diástole y la fracción de acortamiento del VI en sístole, aumentaron significativamente ($p< 0.05$) 17% y 10% respectivamente, con respecto a los pacientes tratados con placebo. Este estudio indicaba que la Esafosfina era más efectiva en mejorar la dinámica cardiaca en pacientes con isquemia cardiaca crónica, que en los portadores de cardiomiopatía, según Grandi y cols. 1988.

En un estudio similar, los efectos de la Esafosfina fueron valorados en 20 pacientes con enfermedad cardiaca isquémica crónica (Pasotti C, Nicrosini S, Fiori G., 1989). Cada paciente recibió en dos días diferentes, una dosis única intravenosa de Esafosfina (20 grs.) y la misma cantidad de placebo. La función ventricular izquierda fue estudiada por un Ecocardiografo, antes y después de cada dosis administrada. En los pacientes que habían recibido Esafosfina se comprobó que la diferencia del tamaño del VI diastólico-sistólico se incrementó un 10%, el grosor del septum interventricular aumentó un 16% y el grosor de la pared posterior del VI se incrementó en un 19%. Estos resultados indicaban que la administración de una sola dosis de Esafosfina mejoraba el rendimiento cardíaco en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica crónica, según Pasotti y cols. 1989.

Otro estudio valoró los efectos de la Esafosfina en la contractilidad miocárdica en pacientes portadores de ICC por cineangiografía por radionucléidos (Pieri P, Moscatelli G, Acitor P., 1989). Veinte pacientes hospitalizados con el diagnóstico de ICC en grados II y III según la Asociación de Corazón de Nueva York, recibieron intravenosamente 5 grs de Esafosfina ó placebo dos veces al día, durante tres días. Mediante la técnica MUGA-Scan, se estudiaron, la fracción de eyección del VI, la frecuencia del pico de eyección del VI, y la frecuencia del pico de llenado diastólico del VI, tanto antes como después del tratamiento. Los pacientes que recibieron Esafosfina mostraron una mejoría significativa ($p< 0.01$) con respecto a los no tratados, de la fracción de eyección que aumentó desde 32% a 38%, del pico de fracción de eyección que se elevó desde 1.63 volumen telediastólico/segundo a 2.08 volumen telediastólico/segundo, y el pico de llenado diastólico aumentó desde 1.18 volumen telediastólico/segundo a 1.60 volumen telediastólico/segundo. En cambio los pacientes que recibieron placebo no mostraron cambios significativos con respecto a los no tratados. Este estudio sugiere que la mejoría del rendimiento ventricular sería mediado por la fabricación de ATP intracelular, lo cual jugaría un papel crítico en la contractilidad miocárdica, así como, que la administración de la Esafosfina durante cortos espacios de tiempo, es una terapia adyuvante que facilita

la recuperación de la función del VI en pacientes con insuficiencia cardiaca moderada o moderadamente severa, según Pieri y cols. 1989.

1.7.7.2.3.Estudios del rendimiento cardíaco en pacientes con angina estable con FDP:

El efecto de la Esafosfina por vía intravenosa, en la isquemia miocárdica reproducible y transitoria, fue evaluado en 10 pacientes con angina crónica estable de esfuerzo (Marchionni N, Moschi G., 1988). Dos pruebas de stress consecutivas fueron realizadas en cada paciente, una de ellas para la evaluación basal, y la otra para la valoración postratamiento (Esafosfina o placebo). Al día siguiente se repitieron las pruebas cambiando de medicación. Los tratamientos fueron administrados vía IV, en forma de bolo (250 mg/kg), seguido de infusión continua a la dosis de 1.2 mg/kg/min durante la realización del test, bien de Esafosfina ó placebo. La Esafosfina mejoró la tolerancia al ejercicio y la capacidad total de trabajo, retrasando significativamente el comienzo de la depresión del segmento ST y la angina. Aunque el nivel crítico del producto frecuencia por presión (R x P) asociado con signos de isquemia miocárdica no cambió, sin embargo el R x P para el mismo trabajo a realizar fue significativamente más bajo ($p< 0.01$) después de administrar Esafosfina, que en los grupos de pacientes no

tratados y tratados con placebo. Estos resultados sugieren que la tolerancia al ejercicio mejoró como resultado de un efecto periférico (reparto de oxígeno a los músculos esquelético y miocárdico), más que a un efecto central (cardíaco).

Un estudio similar fue realizado en 20 pacientes hospitalizados con isquemia miocárdica, en los que se valoró la influencia que tenía la Esafosfina sobre la capacidad de trabajo, medido por el umbral del dolor de la angina de pecho, y sobre la contractilidad miocárdica evaluada por la técnica Muga-Scan no invasiva (Lureti FG, Longostrevi G., 1988). Cada paciente sufrió dos pruebas de ejercicios, en dos días diferentes, después de la administración IV de Esafosfina (20 grs.) o del placebo con la misma dosis en forma alternativa. Durante el ejercicio, el paciente tratado con FDP toleró un trabajo máximo ergométrico de 128.7 watts, mientras que cuando era tratado con placebo la tolerancia al trabajo fue de 73.7 watts ($p< 0.01$). Ningún paciente se quejó de dolor anginoso durante la prueba de esfuerzo en los tratados con Esafosfina, mientras que en los tratados con placebo, hubo 15 pacientes que manifestaron dolor anginoso ($p< 0.05$). Al finalizar la prueba de esfuerzo, los pacientes tratados con FDP tuvieron un aumento significativo de la fracción de eyección de ambos ventrículos, del pico de eyección, llenado diastólico y volumen telediastólico del VI, con respecto a los casos tratados con placebo. También la

acción de la Esafosfina fue valorada en un modelo de isquemia miocárdica reproductible inducida por un marcapasos auricular en 15 pacientes (Malusardi R, Oddone A., 1988). Todos los pacientes sufrieron dos sesiones de marcapasos, seguidas de otra sesión adicional después de la administración en bolo IV, bien de esafosfina (10 grs) o de placebo (suero salino 100 ml). La frecuencia del marcapasos empezó a 90 lat/min y se incrementaba 10 latidos cada minuto, hasta que aparecían los primeros síntomas de angina miocárdica. El marcapasos era desconectado cuando se alcanzaban 150 lat./min., o en presencia de isquemia manifiesta (dolor anginoso intenso o ST > 3 mm). Al mismo tiempo se extrajeron muestras sanguíneas de arterias periféricas y del seno coronario durante la sesión del marcapasos para determinar la concentración del ácido láctico. La tolerancia máxima a la estimulación cardiaca, antes de que aparecieran los síntomas de isquemia miocárdica ó se desconectase el marcapasos, fue significativamente más alta en los pacientes tratados con Esafosfina que en los tratados con placebo. El tiempo de recuperación de los cambios electrocardiográficos después de interrumpir el marcapasos fue significativamente reducido en los casos tratados con FDP, con respecto al grupo placebo. Los pacientes tratados con Esafosfina mostraron una correlación significativa entre la concentración de ácido láctico en el seno coronario y la frecuencia de estimulación cardiaca. Estos

datos indicaban que el flujo glucolítico era mejor modulado después de la administración de Esafosfina según Malusardi y cols. 1988.

# MATERIAL

# Y

# METODOS

2.—MATERIAL Y METODOS . . . . . 285

**2.1. CARACTERISTICAS DE LOS ANIMALES . . . . . 290**

2.1.1. Raza, procedencia y peso . . . . . 290

2.1.2. Condiciones de vida, cuidados y alimentación . . . . . 290

**2.2. NUMERO DE ANIMALES Y SERIES EXPERIMENTALES RANDOMIZADAS . . . . . 292**

**2.3. MATERIALES UTILIZADOS . . . . . 295**

2.3.1. Animal de experimentación . . . . . 295

2.3.2. Material de anestesia . . . . . 296

2.3.3. Medicación anestésica . . . . . 297

2.3.4. Material de preparación de campo quirúrgico . . . . . 298

2.3.5. Material quirúrgico . . . . . 299

2.3.6. Material para extracción de sangre . . . . 301

2.3.7. Material usado en el tratamiento con fructosa 1-6 difosfato (FDP) . . . . . 303

2.3.8. Material de necropsia . . . . . 305

2.3.9. Material para el estudio de hemorragias ocultas . . . . . 307

2.3.10. Material para control de pesos de los animales . . . . . 307

2.3.11. Material para estudio histológico . . . . 307

**2.4. METODOLOGIA ANESTESICA . . . . . 309**

2.4.1. Medidas preoperatorias . . . . . 309

2.4.2. Premedicación . . . . . 309

2.4.3. Inducción . . . . . 309

2.4.4. Ventilación . . . . . 310

2.4.5. Mantenimiento anestésico . . . . . 310

**2.5. METODOLOGIA QUIRURGICA . . . . . 311**

2.5.1. Condiciones de asepsia . . . . . 311

2.5.2. Técnica quirúrgica . . . . . 311

**2.6. METODOLOGIA CLINICA . . . . . 315**

**2.7. METODOLOGIA PARA APLICAR EL TRATAMIENTO CON FRUCTOSA 1-6 DIFOSFATO (FDP) . . . . . 319**

2.7.1. Grupo de ensayos preliminares . . . . . 319

2.7.2. Preparación de la solución de FDP . . . . 320

2.7.3. Técnica de preparación del sistema con FDP . . . . . 321

2.7.4. Técnica de perfusión de la solución de FDP . . . . . 322

**2.8 METODOLOGIA DEL SACRIFICIO . . . . . 324**

**2.9 METODOLOGIA DE LA RECOGIDA DE SANGRE . . . . . 325**

2.9.1. Premedicación . . . . . 325

2.9.2. Inmovilización . . . . . 325

2.9.3. Aplicación de citrosol . . . . . 325

2.9.4. Punción venosa . . . . . 325

2.9.5. Recogida de sangre . . . . . 326

**2.10. METODOLOGIA DE ESTUDIO DE LAS HEMORRAGIAS INTESTINALES OCULTAS . . . . . 331**

2.10.1.Recogida de muestras . . . . . 331

2.10.2.Técnica de tinción . . . . . 331

**2.11.METODOLOGIA DE LA NECROPSIA . . . . . 333**

2.11.1.Modo de realización de las disecciones . . 333

2.11.2.Sistemática de la disección . . . . . 334

**2.12.METODOLOGIA HISTOLOGICA . . . . . 338**

**2.13.METODOLOGIA ESTADISTICA . . . . . 347**

## 2.1.-CARACTERISTICAS DE LOS ANIMALES.

### 2.1.1.-Raza, procedencia y peso.

Se utilizaron 140 conejos Nueva Zelanda de ambos sexos, cuyos pesos corporales estaban comprendidos entre un mínimo de 1600 y un máximo de 2400 gramos de peso, procedentes del animalario del Servicio de Medicina y Cirugía Experimental del Hospital Militar Gómez Ulla de Madrid.

Todos los conejos permanecieron bajo vigilancia veterinaria durante 15 días antes de la experimentación, para comprobar su estado de salud.

### 2.1.2.-Condiciones de vida, cuidados y alimentación.

Todos los conejos permanecieron en jaulas comunes de 2 x 1 x 0.70 metros antes de ser sometidos a la experiencia quirúrgica, con luz natural, y a temperatura estable entre 22 y 25º C (fig. 10). Recibieron comida diaria "ad libitum" a base de pienso especial para conejos (Piensos Pascual. Dieta R-01. Conejos de engorde). La ingesta de agua también "ad libitum". Los animales que fueron sometidos a la experiencia quirúrgica, se mantuvieron aislados durante su sobreviviencia en jaulas individuales de 0.64 x 0.47 x 0.36 metros, y en las mismas condiciones standard de luz y temperatura que habían tenido previamente a la cirugía.

La alimentación y el agua también se mantuvieron "ad libitum" durante el postoperatorio y el tiempo de sobrevivencia.

La limpieza de estos recintos se realizó diariamente por el personal encargado del animalario.

**Fig. 10.** Se observa una imagen que muestra las jaulas de una zona del estabulario para conejos, con los animales utilizados en nuestra experiencia quirúrgica (Departamento de Cirugía Experimental del Hospital Militar "Gómez Ulla").

## 2.2.- NUMERO DE ANIMALES Y SERIES EXPERIMENTALES RANDOMIZADAS.

Los 140 conejos utilizados en este trabajo fueron distribuidos en las siete series siguientes:

**2.2.1.-SERIE I.** Serie control de pesos. Para el estudio exclusivo de la evolución del peso semanal durante 11 semanas, en animales controles. El número total de animales empleados fue de 20 conejos.

**2.2.2.-SERIE II.** Serie sham operation. El número total de animales empleados fue de 20 conejos. Para el estudio del modelo experimental sham operation, se realizó laparotomía y disección del tronco mesentérico, dejando la cavidad abdominal abierta durante 60 minutos, procediendo posteriormente a su cierre. A todos los animales se les realizó un pesaje basal (previo a la intervención quirúrgica), y semanal mientras sobrevivían durante 11 semanas.

**2.2.3.-SERIE III.** Serie isquemia de la AMS durante 30 minutos. El número total de animales empleados fue de 20 conejos. Para el estudio del modelo experimental de isquemia mesentérica durante 30 minutos, estos animales fueron sometidos tras el procedimiento quirúrgico general, al clampaje temporal de la AMS durante 30 minutos. A todos

los animales se les realizó un pesaje basal (previo a la intervención quirúrgica), y semanal mientras sobrevivían durante 11 semanas.

**2.2.4.-SERIE IV.** Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos. El número total de animales empleados fue de 20 conejos. Para el estudio del modelo experimental de isquemia mesentérica durante 60 minutos, estos animales fueron sometidos tras el procedimiento quirúrgico general, al clampaje temporal de la AMS durante 60 minutos. A todos los animales se les realizó un pesaje basal (previo a la intervención quirúrgica), y semanal mientras sobrevivían durante 11 semanas.

**2.2.5.-SERIE V.** Serie sham operation más analítica. El número total de animales empleados fue de 20 conejos. Estos animales fueron sometidos al procedimiento quirúrgico general señalado para la serie II (apartado 2.2.2), más el estudio analítico sanguíneo a las 24 horas del pre y del postoperatorio, y controles analíticos sanguíneos semanales durante tres meses. A todos los animales se les realizó un pesaje basal (previo a la intervención quirúrgica), y semanal mientras sobrevivían durante 11 semanas.

**2.2.6.-SERIE VI.** Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica. El número de animales empleados fue

de 20 conejos. Para el estudio del modelo experimental de isquemia mesentérica durante 60 minutos más analítica sanguínea, estos animales fueron sometidos al procedimiento quirúrgico señalado en la serie IV (apartado 2.2.4), añadiendo el estudio analítico sanguíneo mencionado en la serie V (apartado 2.2.5). A todos los animales se les realizó un pesaje basal (previo a la intervención quirúrgica), y semanal mientras sobrevivían durante 11 semanas.

**2.2.7.-SERIE VII.** Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos, más analítica y tratamiento con Fructosa 1-6 difosfato (FDP). El número de animales empleados fue de 20 conejos. Para el estudio del modelo experimental de isquemia mesentérica durante 60 minutos, estudio analítico y tratamiento con Fructosa 1-6 difosfato, se procedió con estos animales, como en la serie VI (apartado 2.2.6), y además se trató a cada animal con dosis única de FDP (350 mg/Kg) vía IV, previamente y durante el clampaje de la AMS. A todos los animales se les realizó un pesaje basal (previo a la intervención quirúrgica), y semanal mientras sobrevivían durante 11 semanas.

## 2.3.-MATERIALES UTILIZADOS.

### 2.3.1.-Animal de experimentación.

Fueron estabulados 140 conejos Nueva Zelanda ambos sexos, homogéneos en peso y edad. Se utilizaron animales pequeños en peso, comprendido entre 1600 y 2400 grs., con una media de 2040 grs., porque la disección retroperitoneal resultaba más facil, debido a la escasa presencia de grasa.

**Fig. 11.** Se observa la " Caja de sujección de madera" con la cabeza del animal exteriorizada por su agujero lateral, para realizar maniobras de inducción anestésica ó de extracción sanguínea después de ser premedicado.

El conejo Nueva Zelanda fue elegido para este trabajo, porque es facilmente manejable y sencillo el abordaje de la AMS en su origen.

**2.3.2.-Material de anestesia:**

2.3.2.1.-*Caja de madera de sujección* de fabricación artesanal, en forma rectangular con un orificio lateral, para sujetar al animal por la cabeza (fig. 11).

2.3.2.2.-*Abbocath-T 24G x 19 mm*, y una *jeringa* de 2 cc para la inducción de fármacos intravenosos, a través de la vena marginal de la oreja (fig. 12).

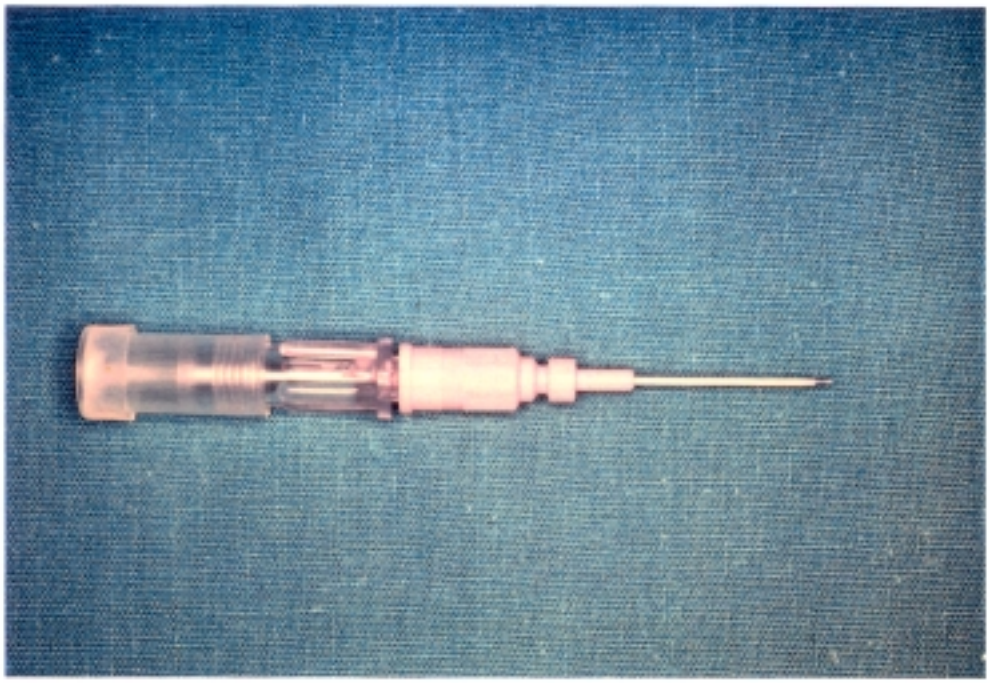


**Fig. 12.** Imagen que muestra el abbocath-T 24G x 19 mm utilizado para la inducción anestésica y el tratamiento con Fructosa 1-6 difosfato.

2.3.2.3.-*Citrosol* (D-Limonene Blend) (L-Isopropenyl-1-Methyl-1-Cyclohexene; p-Mentha-1,8-diene) a una concentración de 0'84 grs./ml. Biomedics. Es utilizado para vasodilatar la vena marginal de la oreja mediante fricciones con algodón empapado con citrosol.

2.3.2.4.-*Mascarilla* de fabricación artesanal, para acomodarla al hocico del animal y permitir la administración de los gases anestésicos durante el tiempo quirúrgico (fig. 13).

2.3.2.5.-*Respirador volumétrico* tipo Boyle internacional (Ohio, E.E.U.U).

**2.3.3.-Medicación anestésica:**

2.3.3.1.-*Premedicación*:

* Clorpromazina (Largactil. Rhone-Poulenc).

2.3.3.2.-*Inducción*:

* Tiopental sódico (Tiobarbital 1 gramo. Palex).

2.3.3.3.-*Mantenimiento*:

* Oxígeno al 60% y protóxido de nitrógeno al 40 %, más forane entre 1.5 y 2.5%.

2.3.4.-Material de preparación de campo quirúrgico:

2.3.4.1.-*Máquina de afeitar* para rasurar la barriga del animal. "Professional Animal Grooming Model A-S with detechable blae feature. Oster Divission of Sunbeam Corp. Milwaukee, Wisconsin".

2.3.4.2.-*Tintura antiséptica* "Violeta de Genciana" para pintar el campo quirúrgico.

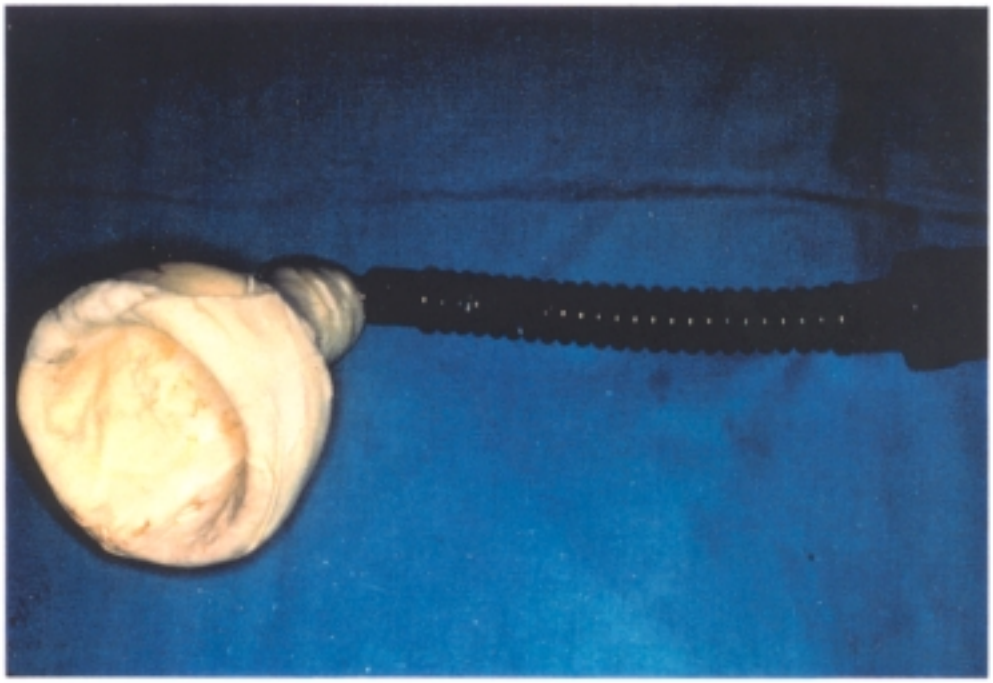


**Fig. 13.** Se observa la mascarilla utilizada para el mantenimiento de la anestesia mediante la administración de los gases anestésicos (oxígeno, protóxido de nitrógeno, y forane). Puede verse la mascarilla recogida sobre el tubo de goma conectado con la máquina anestésica.

## 2.3.5.-Material quirúrgico:

2.3.5.1.-*Guantes*, *mascarillas*, *batas*, *paños*, *apósitos* etc.

2.3.5.2.-*Material quirúrgico habitual de una caja de laparotomía*: diversos tamaños y tipos de pinzas de disección y hemostáticos, tijeras de corte y disección y separador de abdomen, para realizar la laparotomía abdominal.

2.3.5.3.-*Bisturí con mango y hojas desechables*: sterilklinge y "BB-520", para la incisión de la piel abdominal.

2.3.5.4.-*Bisturí eléctrico* (Modelo Elecktrotom 500 B. Martin. Model System 2000), para la electrocoagulación.

2.3.5.5.-*Cuenco* pequeño de 1/2 litro de capacidad para humedecer compresas en suero fisiológico.

2.3.5.6.-Cinta de *vessel-loop*, para controlar el tronco mesentérico (AMS).

2.3.5.7.-*Clamp vascular* atraumático (Spring clip . Aesculap), para ocluir la AMS (fig. 14).

2.3.5.8.-*Pinza disectora* (Lower-Medicon), que permite controlar la AMS con el vessel-loop.

2.3.5.9.-*Catgut* de sutura 2/0 para cerrar pared abdominal.

2.3.5.10.-*Seda* de sutura 2/0 para cerrar la piel abdominal.

2.3.5.11.-*Reloj de pared* con minutero y segundero para controlar el tiempo de isquemia.

**Fig. 14.** Imagen que muestra el clamp vascular atraumático (Spring clip. Aesculap) utilizado para ocluir la arteria mesentérica superior.

### 2.3.6.-Material para extracción de sangre:

#### 2.3.6.1.-*Medicación*:

* Clorpromazina ("Largactil" Rhone-Poulenc).

#### 2.3.6.2.-*Material propio para la extracción*:

* Aguja esteril intramuscular de 0.8 mm x 25 mm. (fig. 15).

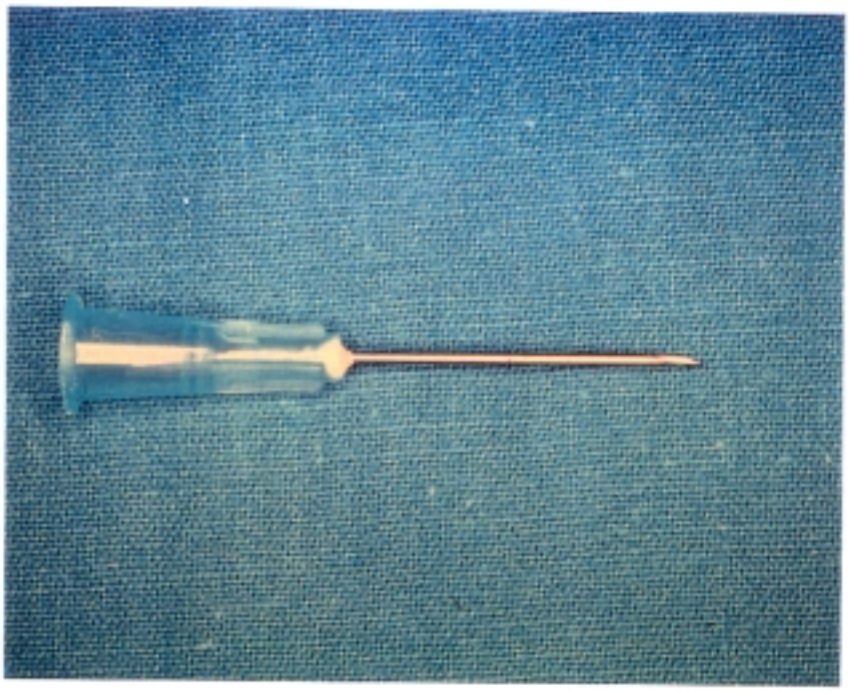


**Fig. 15.** Imagen que muestra la aguja intramuscular de 0.8 mm x 25 mm, utilizada en la extracción sanguínea y en la provocación del sacrificio para la necropsia.

* Citrosol (D-Limonene Blend) (L-Isopropenyl-1-Methyl-1-Cyclohexene; p-Mentha-1,8-diene) a una concentración de 0'84 grs/ml. Biomedics. Es utilizado para vasodilatar la vena marginal de la oreja mediante fricciones con algodón empapado en citrosol.

* Caja de madera de sujección de fabricación artesanal, en forma rectangular con un orificio lateral para sujetar la cabeza del conejo.

* Tubo de ensayo con EDTA tripotásico para determinar la fórmula sanguínea y recuento leucocitario (sistema venojet).

* Tubo de ensayo con silicona inerte para bioquímica (sistema venojet).

* Rotulador negro para pintar en los tubos de ensayo vacíos, la cantidad de sangre a extraer.

2.3.6.3.-*Material para determinaciones analíticas:*

* Technicon-Dax 96 para determinaciones bioquímicas.

* Coulter T 540 para recuento hematológico.

* Crison-Leucoform para fórmula leucocitaria leída en microscopio óptico Nikon Alphaphot-4S.

* Heraeus Labofuge III para obtención de suero.

* Diverso material fungible como tinción hematológica Panóptico rápido 1, 2, 3, portaobjetos, cubreobjetos etc.

## 2.3.7.-Material usado en el tratamiento con fructosa 1-6 difosfato (FDP):

2.3.7.1.-*Sal trisódica de fructosa 1-6 difosfato* en envases de 25 gramos de Sigma Chemical Company (Código F-4757, lote 98F7110)(Esafosfina, Biomédica Fascama, Roma Italia).

2.3.7.2.-*Abbocath*-T 24G x 19 mm., para canalizar la vía intravenosa (fig. 16).

2.3.7.3.-*Equipo esteril apirógeno desechable para administración intravenosa gota a gota* (Medical Plastic-Valset).

2.3.7.4.-*Caja de madera de sujección* descrita en el apartado 2.3.2.1.

2.3.7.5.-*Balanza de precisión* mecánica Sartorius 2842 (D-3400 Göttingen, Deutschland), para pesar la FDP en polvo.

2.3.7.6.-*Frascos de cristal de 20 cc*, para el envasado esteril de la FDP.

2.3.7.7.-*Calentador* de los frascos de cristal de FDP al baño maria (Selecta. Unitronic 320 OR).

2.3.7.8.-*Osmómetro para medir la osmolaridad*

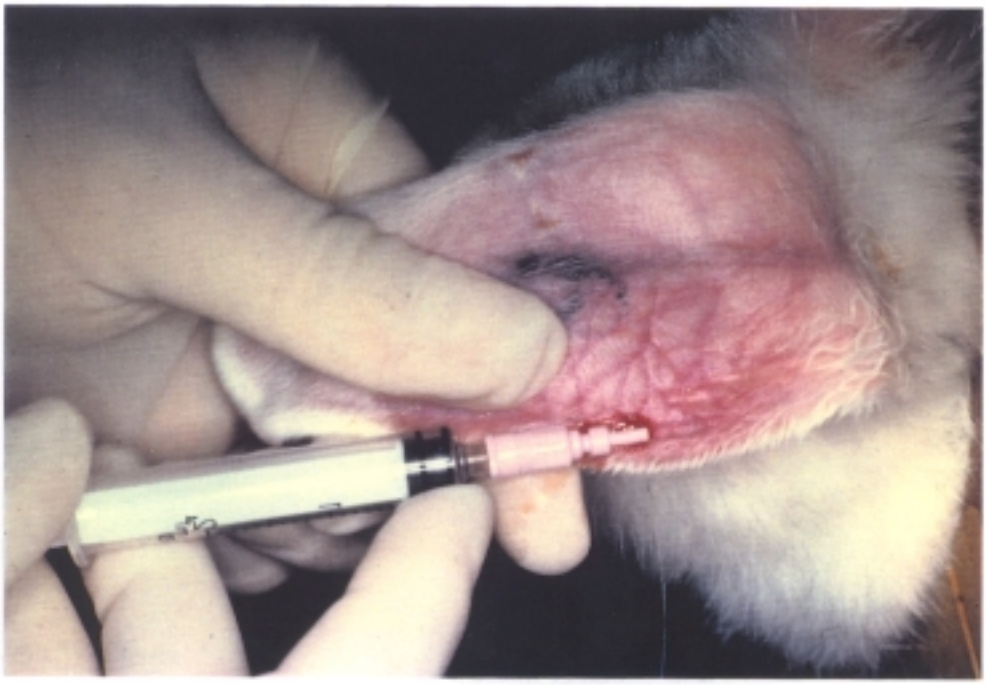


**Fig. 16.** En esta imagen se muestran las maniobras para la canulación de la vena marginal de la oreja, con el abbocath-T (24G x 19 mm) y la jeringa de 2 cc.

(Osmettea. Automatic Osmometer) de la solución de FDP.

2.3.7.9.-*Filtros Millex* GS (Millipose S.A, 67 Molsheim France) para esterilizar la solución de FDP durante su preparación.

## 2.3.8.-Material de necrópsia:

### 2.3.8.1.-*Medicación*:

* Tiopental sódico (Tiobarbital 1 gramo. Palex).

### 2.3.8.2.-*Material e instrumental quirúrgico*:

* Formaldehido al 10%.

* Botes estériles de muestreo urinario, de 100 cc de volumen la unidad, para guardar las piezas de necropsia.

* Tubos de ensayo para recoger las muestras de contenido intestinal.

* Rotulador negro para pintar sobre los botes y tubos de ensayos.

* Etiquetas de papel para pegarlos en los botes y tubos de ensayo.

* Aguja intramuscular de 0.8 x 25 mm. y jeringa de 2 cc., para introducir en sangre el fármaco que provoque el sacrificio del animal.

* Mesa de necrópsia de 2 x 0.70 m.

* Tijera curva de mediano tamaño, para cortar tejidos blandos.

* Pinzas grandes para la disección general del animal.

* Tijeras de Metzenbaum para la apertura del tubo digestivo.

* Batea (1 litro de capacidad) con suero fisiológico para lavar las piezas de necropsia.

* Balanza electrónica de precisión "SARTORIUS", Mod. 1405 M P 8, con una precisión de 0.001 grs., para pesar las piezas de necropsia.

* Regla de 60 cm., para medir el tubo digestivo.

## 2.3.9.-Material para el estudio de hemorragias ocultas:

2.3.9.1.-*Estuche Fecatwin* con un papel de filtro impregnado con resina guayaco (Labsystems Oy. Helsinki) donde se coloca la muestra de contenido intestinal.

2.3.9.2.-*Reactivo* que contiene peróxido de hidrógeno en dilución de alcohol etílico.

2.3.9.3.-*Espátula de madera* para ayudar a colocar el contenido intestinal en el estuche Fecatwin.

## 2.3.10.-Material para control de pesos de los animales:

2.3.10.1.-*Balanza semiautomática* Arisó (Barcelona).

## 2.3.11.-Material para estudio histológico:

2.3.11.1.-*Inclusor* automático de parafina (Milles Scientific). Tissue - Tek Vip.

2.3.11.2.-*Microtomo* Reichert - Jung. Mod 2035 Boicut Leica instruments GMbH.

2.3.11.3.-*Microscopio óptico* Nikon optifot HFX-II A.

2.3.11.4.-*Cámara fotográfica* para las preparaciones

Nikon Optifot FX 35- UA.

## 2.4.-METODOLOGIA ANESTESICA:

### 2.4.1.-*Medidas preoperatorias*:

Todos los animales dispusieron de comida y bebida "ad libitum" antes de ser sometidos al procedimiento quirúrgico.

### 2.4.2.-*Premedicación*:

Con el animal en la caja de sujección de madera, se realizó la premedicación con clorpromazina (5 mg/Kg) por vía intramuscular. Con ello se consiguió, trascurridos 30 minutos, la sedación necesaria para el manejo posterior del animal.

### 2.4.3.-*Inducción*:

Por el agujero lateral de la caja de sujección de madera, se saca la cabeza del conejo, y se sujeta la oreja para visualizar la vena marginal, en su cara dorsal. Se aplica el citrosol con una torunda de algodón, en todo el trayecto de dicha vena para dilatarla en pocos segundos. Con un abbocath-T 24G x 19 mm se canaliza la vena marginal, comprobándose su introducción intraluminal, por la presencia de reflujo sanguíneo en la jeringa, en cuyo momento se administra tiopental sódico a dosis de 22 mg/kg de peso (figura. 16). Inmediatamente, el animal es sacado

de la caja, y colocado en posición supina en la mesa de operaciones, con respiración espontánea. Para preparar la solución de tiopental sódico se utiliza un frasco de 1 gramo, que se diluye al 1/10 en suero fisiológico, con lo cual 1 ml de la disolución contiene 100 mg de tiopental sódico.

2.4.4.-*Ventilación*:

Con el animal en decubito supino, se colocó una mascarilla adaptándola manualmente al hocico del conejo con suavidad, para evitar comprimir los orificios nasales. La mascarilla es conectada a un respirador volumétrico tipo Boyle internacional (Ohio, E.E.U.U), para la toma de los gases correspondientes, pero siempre con respiración espontánea.

2.4.5.-*Mantenimiento anestésico*:

Se realizó con un flujo de oxígeno de 2 litros/minuto combinado con protóxido de nitrógeno al 40 %, y forane entre 1.5 y 2.5% con mascarilla.

## 2.5.-METODOLOGIA QUIRURGICA.

### 2.5.1.-*Condiciones de asepsia:*

Todo el material utilizado era estéril. El animal fue rasurado en abdomen, lavando la zona quirúrgica con jabón, previo a la aplicación de tintura antiséptica.

El personal sanitario que intervino en los experimentos, procedió a lavado habitual previo de manos y antebrazos, con agua y jabón antisépticos, cubriendo cabeza y cara con gorro y mascarilla, y tronco y extremidades superiores con bata y guantes estériles.

### 2.5.2.-*Técnica quirúrgica:*

Con el animal en decúbito supino, se aplicó Violeta de Genciana en el campo abdominal y se limitó el campo quirúrgico con paños y sabanas. Después se practicó una laparotomía media, xifo-pubiana, utilizando el bisturí de hoja desechable para cortar la piel, y el bisturí eléctrico para seccionar los músculos rectos y el peritoneo, para hacer una hemostasia cuidadosa.

A continuación se colocó el separador de abdomen con el mango en posición caudal, para evitar que pueda comprimir la caja torácica, y con una abertura suficiente entre sus ramas, para permitir la manipulación abdominal.

Con compresas humedecidas en suero fisiológico a temperatura ambiente, se recubre todo el separador, para

evitar erosiones intestinales y reducir la pérdida de líquido por evaporación. Manualmente el cirujano rechaza lateralmente las asas intestinales, colocando dos nuevas compresas húmedas y escurridas dobladas por la mitad, para que las manos del ayudante sujeten y rechazen en dirección cefálica el estómago y el bazo, y las asas intestinales hacia el cirujano.

Después de observar la vena renal izquierda y tomando como referencia la glándula suprarrenal del mismo lado, el cirujano rechaza con los dedos, por un lado el colon descendente hacia la linea media, y por otro la glándula adrenal en sentido opuesto, para proceder después a cortar el retroperitoneo en su mitad con las tijeras de Metzenbaum, y así observar el latido de la AMS, junto a su origen en la aorta abodminal.

Con las pinzas de disección y sujetando la adventicia, se tira de la pared arterial hacia arriba, para con las tijeras de Metzenbaum abrir dos ojales laterales de 1 cm cada uno, respetando la pared arterial a cada lado de la AMS, y proceder al despegamiento de la cara posterior arterial, con sumo cuidado para no perforarla. En esta maniobra en algunas ocasiones, se rompen los vasos linfáticos mesentéricos, que son coagulados con hemostasia eléctrica y con compresiones manuales apoyadas en gasas. Una vez que se consigue despegar la pared posterior de la AMS, se pasa una cinta de vesse-loop (fig. 17) por medio de una pinza disectora para poder elevar dicha arteria

tirando de la cinta, y de esa forma colocar manualmente el clamp vascular atraumático que producirá la isquemia mesentérica (fig. 18). Cuando se pinza la AMS comprobamos la presencia de la isquemia, por la ausencia de latidos en los troncos mesentéricos y en los vasos rectos de las asas intestinales, procediendo en este momento a poner en marcha el reloj de pared del quirófano, que nos medirá el tiempo de la isquemia.

Durante el tiempo que dura la isquemia, se retira el separador de abdomen, y se cubren las asas intestinales con una compresa humedecida, para eliminar pesos innecesarios en el animal y evitar pérdidas insensibles

**Fig. 17.** Se observa el campo quirúrgico abdominal con el paquete intestinal rechazado para mostrar la arteria mesentérica superior señalizada con una cinta de vessel-loop, junto a la glándula suprarrenal y vena renal izquerda.

de líquidos respectivamente. Al final del tiempo isquémico marcado por el reloj, se retira el clamp vascular y la cinta de vesse-loop manualmente con una ligera tracción de dentro a fuera, comprobando la recuperación del latido arterial en los vasos mesentéricos.

Después de comprobar la correcta hemostasia, se procede a cerrar el peritoneo parietal anterior y los músculos rectos en un solo plano con catgut del 2/0 en sutura discontinua, y la piel con seda del 2/0 en la forma habitual. La herida quirúrgica se cubre con tintura antiséptica.

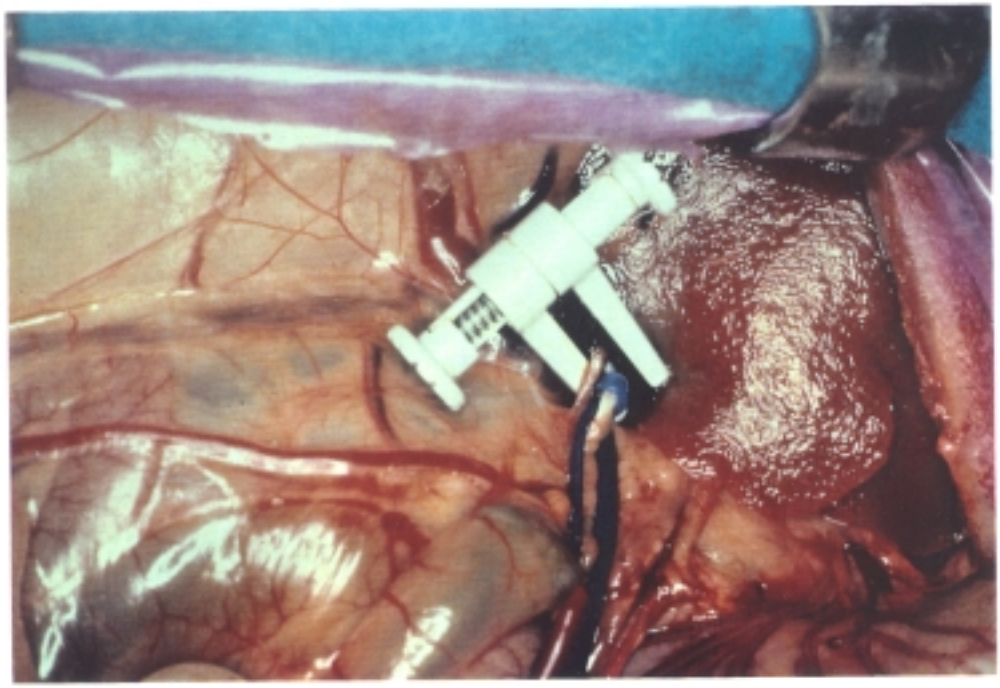


**Fig. 18.** Imagen que muestra la oclusión de la arteria mesentérica superior en su origen con el clamp vascular atraumático (Spring clip. Aesculap).

## 2.6.-METODOLOGIA CLINICA.

Se procedió a observación en la unidad de estabulación del Servicio de Cirugía Experimental, de las siguientes series experimentales:

### 2.6.1.-*Serie control de pesos.*

### 2.6.2.-*Serie sham operation.*

### 2.6.3.-*Serie isquemia AMS 30 minutos.*

### 2.6.4.-*Serie isquemia AMS 60 minutos.*

### 2.6.5.-*Serie sham operation más analítica.*

### 2.6.6.-*Serie isquemia AMS 60 minutos más analítica.*

### 2.6.7.-*Serie isquemia AMS 60 minutos, analítica y tratamiento con FDP.*

Todos los conejos fueron pesados 24 horas antes de ser sometidos al procedimiento experimental. La observación de los animales durante todo el tiempo que duró el estudio, se realizó diariamente (al menos una vez al día) de conformidad con el protocolo de los siguientes parámetros:

a)Despertar de la anestesia.

b)Reflejos postquirúrgicos.

c)Ingesta de líquidos.

d)Ingesta de alimentos sólidos.

e)Hemorragias ocultas en heces a las 24 horas del postoperatorio.

f)Peso.

a) Una vez que al animal se le cerraba la cavidad abdominal, se trasladaba a su jaula correspondiente, donde se le observaba hasta que abriera y mantuviera los ojos abiertos y respondiera a los estímulos acústicos y dolorosos, ya que, aunque permanecía generalmente tumbado, se consideraba que en dicha situación el animal se había despertado de la anestesia.

b) Cuando el conejo se ponía en pie espontáneamente, pero las patas delanteras se encontraban abiertas con la cabeza caída entre las mismas, y tenía escasa reacción a los estímulos dolorosos y acústicos, se valoraba que el animal tenía los reflejos disminuidos. En el caso de que el animal se mantuviera en pie con la cabeza alta, las patas delanteras rígidas y respondiera al ruido y al dolor, los reflejos se consideraban normales. Si el animal no se despertaba de la anestesia, y los reflejos estaban ausentes, se consideraba en coma anestésico.

c) El control de la ingesta de liquidos, se hacía porque el frasco de donde bebían agua los animales, se marcaba con una raya horizontal de rotulador negro en el tope del agua. Por lo tanto, bien la visualización directa del animal bebiendo agua, ó por la caída del tope del agua en el frasco con respecto a la raya marcada, nos indicaba si el animal bebia ó no agua.

d) La ingesta de alimento, se controlaba por la visualización directa del animal comiendo en la cubeta de su propia jaula.

e) La valoración de las hemorragias ocultas en las heces de los animales a las 24 horas de ser sometido al procedimiento experimental, se hizo según es descrito en el apartado 2.10.

f) Todos los animales fueron pesados semanalmente en el postoperatorio, durante su supervivencia, hasta un máximo de 12 semanas. Con los datos obtenidos, tras el seguimiento del parámetro "*Peso*", hemos realizado una comparación evolutiva a través del tiempo de cada una de las series, realizando posteriormente un análisis estadístico. También hemos evaluado la evolución de los pesos en valores absolutos, y para homogeneizar las series, se ha reducido a un valor arbitrario de "100" el primer "*Peso*", mostrando de esta forma las diferentes

respuestas del mismo a las distintas series. Hemos traducido estos datos posteriormente, a unos gráficos demostrativos.

## 2.7.-METODOLOGIA PARA APLICAR EL TRATAMIENTO CON FRUCTOSA 1-6 DIFOSFATO (FDP).

Se consideró necesario crear un grupo de animales de ensayos preliminares para:

* Explorar la vía de tratamiento a utilizar.

* Ajustar la dosis terapéutica de FDP y su disolución.

* Mejorar la habilidad técnica del tratamiento.

* Conseguir que el animal recibiese la cantidad de FDP deseada.

### 2.7.1.-*Grupos de ensayos preliminares.*

Estaba constituido por 10 conejos de ambos sexos, homogéneos en peso y edad, y divididos en cuatro lotes:

**2.7.1.1.-Lote A.** Isquemia mesentérica 60 minutos y tratamiento intraperitoneal con FDP a dosis de 700 mg/kg de peso, de una solución preparada con suero fisiológico al 2.8% (28 mg/ml) y con una osmolaridad de 450 mOsm/l. El número de animales empleados fue cuatro conejos.

2.7.1.2.-Lote B. Isquemia mesentérica 60 minutos y tratamiento intravenoso con FDP a dosis de 1400 mg/kg de peso, de una solución preparada con suero fisiológico al 2.8% (28 mg/ml), y con una osmolaridad de 450 mOsm/l. El número de animales empleados fue dos conejos.

2.7.1.3.-Lote C. Isquemia mesentérica 60 minutos y tratamiento intravenoso con FDP a dosis de 350 mg/kg de peso, de una solución preparada con suero fisiológico al 2.8% (28 mg/ml), y con una osmolaridad de 450 mOsm/l. El número de animales empleados fue dos conejos.

2.7.1.4.-Lote D. Isquemia mesentérica 60 minutos y tratamiento intravenoso con FDP a dosis de 700 mg/kg de peso, de una solución peparada con agua destilada al 5% (50 mg/ml), y con una osmolaridad de 321 mOsm/l. El número de animales empleados fue dos conejos.

*2.7.2.-Preparación de la solución de FDP.*

Se recogen 5 gramos del envase de la sal sódica de fructosa 1-6 difosfato, se pesan en la balanza de precisión Sartorius 2842, y a continuación se disuelven hasta 100 ml en matraz aforado con agua bidestilada estéril y apirógena, para preparar una solución acuosa al

5% (50 mg/ml), con una osmolaridad de 321 mOsm/l compatible con la de la sangre del conejo (329 mOsm/l), y un pH de 6.2. Esta solución se esterilizó por filtración esterilizante con filtros Millex-GS de 0.22 m, y se envasó en viales estériles de 20 ml, veinticuatro horas antes del procedimiento experimental, para cada uno de los animales, a razón de 350 mg/kg de peso, guardándose a temperatura inferior de 0ºC hasta el momento del tratamiento.

Una vez que el animal correspondiente era premedicado para ser sometido a la experiencia quirúrgica, el frasco se descongelaba al baño maría, a 37ºC, hasta que el contenido se transforma totalmente en líquido a temperatura ambiente, lo cual se lograba entre 7 y 10 minutos.

Con la metódica similar se preparó también la solución de fructosa 1-6 difosfato al 2.8% (28 mg/ml) disuelta en cloruro sódico al 0.9%, con una osmolaridad de 450 mOsm/l y un ph de 6, que fue utilizada en los ensayos preliminares.

También previamente se preparó una solución de Fructosa 1-6 difosfato al 10% (100 mg/ml) disuelta en agua destilada, pero con una osmolaridad de 660 mOsm/l, la cual fue desechada por la gran diferencia de osmolaridad con la sangre del conejo.

2.7.3.-*Técnica de preparación del sistema con FDP.*

Seleccionado el sistema de perfusión para goteo, se

introduce manualmente el punzón del mismo en la luz del frasco preparado con FDP, para después proceder a rellenar todo el sistema de venoclisis con la sustancia preparada para el tratamiento, después de girar adecuadamente la rueda del sistema, con cuidado de no perder ninguna gota del producto por el otro extremo de dicho sistema. Golpeando intermitentemente aquellas zonas del sistema que poseían burbujas con una pinza, se conseguía purgar todo el aire, transportándolo a la cámara de aire del sistema, el cual se mantenía cerrado hasta realizar la conexión posterior con el abbocath colocado en la oreja del animal.

2.7.4.-*Técnica de perfusión de la solución de FDP.*

El abbocath utilizado para inducir la anestesia, a través de la vena marginal de la oreja (descrito en el apartado 2.4.3), era mantenido para conectarlo al sistema de perfusión de la FDP (descrito en el apartado 2.7.3), siendo necesario dar un punto de seda en la oreja que se anudaba en el ranura circular de dicho abbocath, para mantenerlo fijo y evitar posibles extravasaciones (fig. 19). Manipulando debidamente la rueda del sistema, se regulaba el número de gotas por minuto, a razón de 5 mg/kg/min., hasta hacer pasar la solución correspondiente durante el tiempo que transcurría desde la anestesia hasta el final de la isquemia, que era de 70 minutos. La cantidad de solución de Fructosa 1-6 difosfato al 5% (50

mg/ml) perfundida a cada animal, era la correspondiente a 350 mg/Kg de peso. Mientras se mantenía el goteo de perfusión, era necesario revisar periódicamente el contaje de las gotas, para corregir pequeñas desviaciones que se hubieran podido producir, así como vigilar que no se había producido extravasación del producto. Al final del período isquémico, inmediatamente antes de desclampar la AMS, se retiraba el sistema de venoclisis y el abbocath de la oreja del conejo, siendo necesario ejercer una presión manual en la zona del pinchazo para evitar pérdidas hemorrágicas.

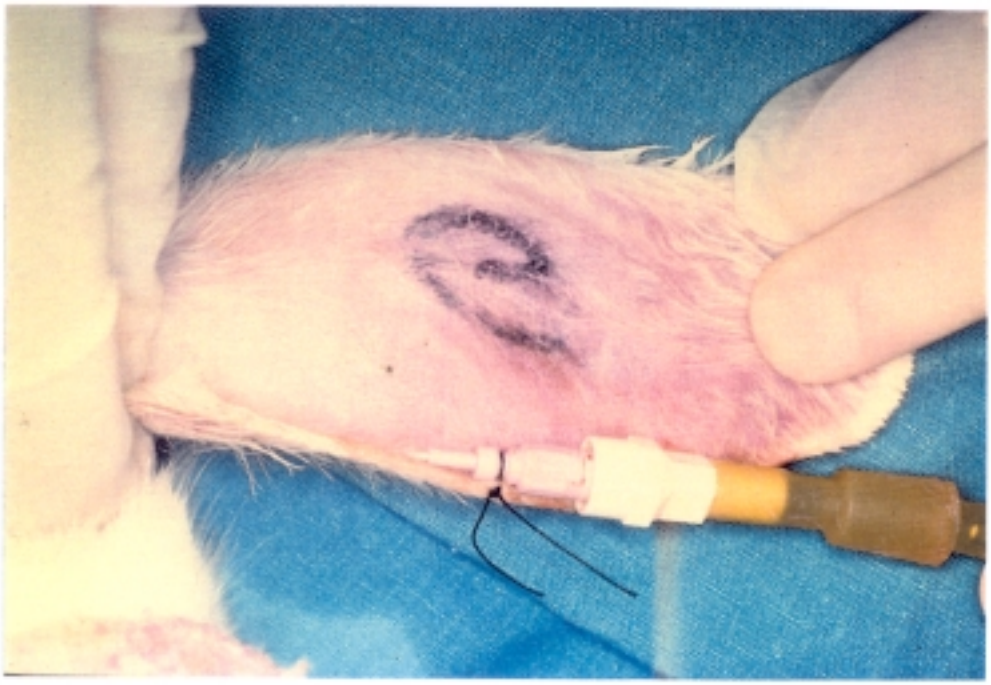


**Fig. 19.** En la imagen se observa el abbocath-T (24G x 19 mm) con el sistema utilizado para administrar la Fructosa 1-6 difosfato vía intravenosa, y el nudo de seda realizado para sujetar dicho abbocath en la oreja.

## 2.8.-METODOLOGIA DEL SACRIFICIO.

Tras los 84 días fijados para la observación, se procedió a practicar el sacrificio de los animales que no habían fallecido espontáneamente después del proceso quirúrgico experimental.
A través de una vena marginal de la oreja se inyectaba una dosis letal de tiopental sódico (90 mg/kg de peso), produciéndose la muerte en unos pocos segundos.
Los conejos que murieron durante el postoperatorio ó antes de los tres meses fueron congelados, practicándoseles en un segundo tiempo la necropsia, para tratar de encontrar la causa última de la muerte.

## 2.9.-METODOLOGIA DE LA RECOGIDA DE SANGRE.

La recogida de sangre fue realizada solamente en las series V, VI, y VII mencionadas en el apartado 2.2.

### 2.9.1.-*Premedicación.*

Media hora antes de la extracción sanguinea, se aplicaba al animal una inyección intramuscular de clorpromazina (5 mg/kg).

### 2.9.2.-*Inmovilización.*

Una vez que el animal se encontraba sedado, se colocaba en la caja de madera de sujección (descrita en el apartado 2.3.6.2) con la cabeza sobresaliendo por el agujero lateral.

### 2.9.3.-*Aplicación de citrosol.*

Sujetando la cabeza por la raíz de ambas orejas, se aplicaba el citrosol empapado en una torunda de algodón a lo largo de toda la superficie dorsal de la oreja seleccionada para la extracción sanguínea, produciéndose en pocos segundos una vasodilatación generalizada del área tratada.

### 2.9.3.-*Punción venosa.*

Al mismo tiempo que se aplica una presión suave con el

dedo pulgar sobre la vena marginal en la raíz de la oreja, evitando no ocluírla, se pincha la pared vascular de dicha vena con una aguja intramuscular de 0.8 x 0.25 mm, permitiendo que espontáneamente salga la sangre por la cabeza de la aguja para ser recogida (fig. 20).

### 2.9.4.-*Recogida de la sangre.*

El total de sangre extraída fue de 4 cc por animal. En un tubo de ensayo con EDTA tripotásico, se recogían 0.5 cc para la determinación de fórmula sanguínea y recuento leucocitario. Se procedía a mover el tubo de ensayo para evitar la coagulación de la muestra. El resto de la sangre

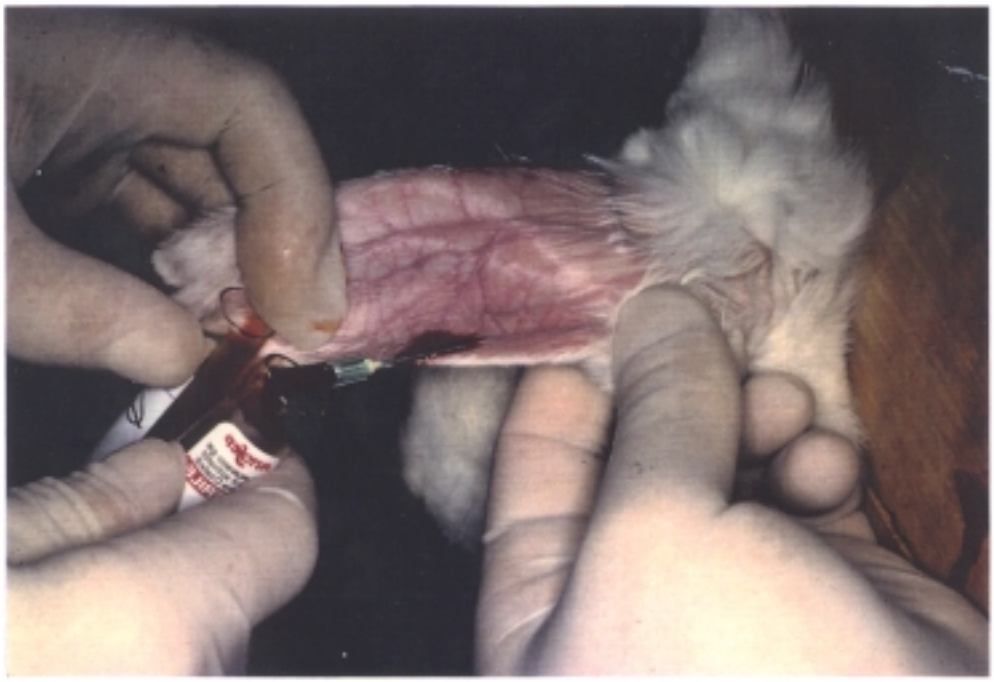


**Fig. 20.** Imagen que muestra las maniobras de extracción sanguínea a partir de la vena marginal de la oreja. También se observa la presión suave que el dedo pulgar del ayudante ejerce en la raíz de la oreja sobre la vena puncionada y la forma de recoger la sangre por medio de los tubos de ensayo.

se tomaba en otro tubo de ensayo, el cual se tapaba con un tapón de caucho y se dejaba enfriar a temperatura ambiente durante 5 ó 10 minutos, para provocar la retracción del coágulo. Posteriormente se practicaba centrifugación de la sangre con la siguiente pauta: 5 minutos a baja velocidad (500 revoluciones) y 5 minutos a alta velocidad (2000 revoluciones).

Obtenido el suero de esta forma, se apartaba en un tubo de ensayo cerrado con tapones de caucho y se enviaba al laboratorio de bioquímica.

Las determinaciones de parámetros realizados, incluyendo las abreviaturas y las unidades de medida utilizadas, fueron:

a) Fórmula y recuento.- Brittin GM, Brecher G, Johnson CA., 1969; Hamilton PJ, Dainson RL., 1973:

-Fórmula leucocitaria:

* Segmentados (SEG), en %

* Linfocitos (LINF), en %.

-Recuento:

* Hematíes (RCB), en millones/$mm^3$.

* Leucocitos (WBC), en miles/$mm^3$.

* Hemoglobina (HGB), en gramos/100

* Hematocrito (HCT), en %.

* Plaquetas (PLT), en miles/$mm^3$.

b) DAX:

* Albúmina (ALB) en gr/dl. Método según Doumas BT, Biggs HG., 1971.

* Proteinas totales (PROT.T) en gr/dl. Método según Gornall AG, Bardawill CJ, David MM., 1949.

* Glucosa (GLUC) en mg/dl. Método según Slein MW, Cori GT, Cori CF., 1950.

* Urea (BUN) en mg/dl. Método según Tiffany TO, Jansen JM, Burtis CA, Overton JB, Scott CD, 1972., 1965.

* Creatinina (CREAT) en mg/dl. Método según Rossignol B, Rossignol D, Petit Clerc C., 1984.

* Colesterol (CHOL) en mg/dl. Método según Allain CC, Poons LS, Chan CSG, Richmond W, Fu PC., 1974.

* Triglicéridos (TRIG) en mg/dl. Método según Fossati P, Prencipe L., 1982.

* Aspártico-aminotransferrasa (AST) en U/l. Método según Bergmeyer HU, Scheibe P, Wahlefeld AW., 1978.

* Alanina-Aminotransferrasa (ALT) en U/l. Método según Bergmeyer HU, Scheibe P, Wahlefeld AW., 1978.

* Gamma-glutamiltranspeptidasa (GGT) en U/l. Método según Szasz GA., 1969.

* Amilasa (AMY) en U/l. Método según Sarber RL, Livshin L, Rasmussen J, Blair HE., 1986.

* Lactodeshidrogenasa (LD) en U/l. Método según Richards AH, Lubinski RM, Vanderlinde RE., 1975.

* Fosfatasa alcalina (ALP) en U/l. Método según Bessey OA, Lowry OH, Brock MJ., 1946.

* Hierro (FE) en uG/dl. Método según Artiss JB, Inogradov S, Zak B., 1981.

* Calcio (CA) en mg/dl. Método según Gitelman HJ., 1967.

* Fósforo inorgánico (IP) en mg/dl. Método según Amador E, Urban J., 1972.

* Sódio (Na) en mEq/L. Método según Eisenman G., 1967.

* Potasio (K) en mEq/L. Método según Eisenman G, 1967.

No se han conseguido todas las muestras sanguíneas de todos los animales, dada la dificultad técnica que entraña realizar tantos pinchazos en el mismo animal; se ha tratado de que el número de tomas sanguíneas para cada animal fuera lo más elevado posible para darle la mayor significación estadística.

## 2.10.-METODOLOGIA DE ESTUDIO DE LAS HEMORRAGIAS INTESTINALES OCULTAS.

La determinación de las hemorragias ocultas se realizó en los animales de las series descritas en el apartado 2.2 (excepto para la serie I), a las 24 horas del procedimiento quirúrgico experimental (postoperatorio).

### 2.10.1.-*Recogida de muestras:*

Los animales que habían sido operados, y se encontraban en su jaula correspondiente, con la bandeja de recogida de excrementos previamente limpia, a las 24 horas de haber sufrido el proceso quirúrgico, se les recogía las heces depositadas en dicha bandeja, de forma manual, protegiéndose la mano con un guante estéril, y colocando las muestras en un tubo de ensayo, que se tapaba con un tapón de goma, y se marcaba con un rotulador negro.

### 2.10.2.-*Técnica de tinción:*

De cada tubo de ensayo se tomaba con una espátula de madera, una pequeña porción de heces ó contenido intestinal y se colocaba en cada uno de los orificios del estuche (descrito en el apartado 2.3.9.1), después de abrirlo por la cara que se lee "patient sample". A

continuación se abre dicho estuche por el lado en que aparece la palabra "Laboratory", y se ponen dos gotas del reactivo (descrito en el apartado 2.3.9.2) en cada una de las dos manchas que aparecen por humedad de los contenidos de los agujeros, a través del papel filtro. A los 45 ó 60 segundos se lee el resultado, siendo el análisis positivo si se observa una coloración azulada en el papel de filtro (fig. 21), y negativo, en el caso de no aparecer la tinción azulada (fig. 22).

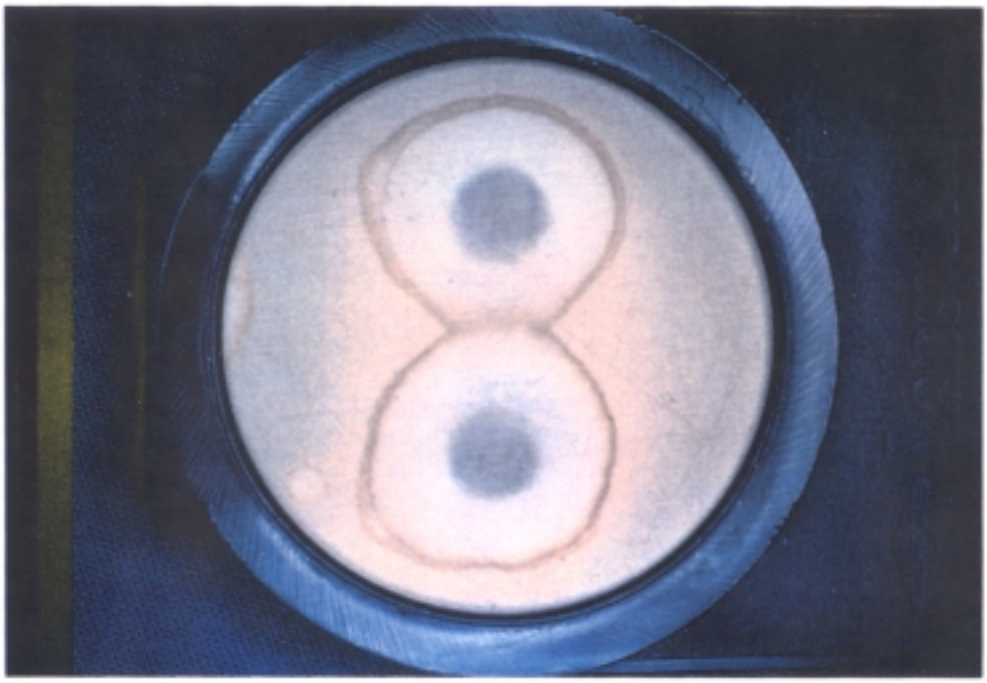


**Fig. 21.** Se observa la coloración azulada en el papel de filtro del estuche de Fecatwin, en el caso de ser positivas las hemorragias ocultas.

## 2.11.-METODOLOGIA DE LA NECROPSIA.

### 2.11.1.-*Modo de realización de las disecciones*:

a) Se abrió la piel y la musculatura de los rectos del abdomen, continuando con la incisión por el esternón en la caja torácica. Inmediatamente se introdujeron las visceras en aldehido fórmico al 10%, para la determinación posterior del estado macroscópico y del peso de los órganos.

b) La metodología anatomopatológica para la

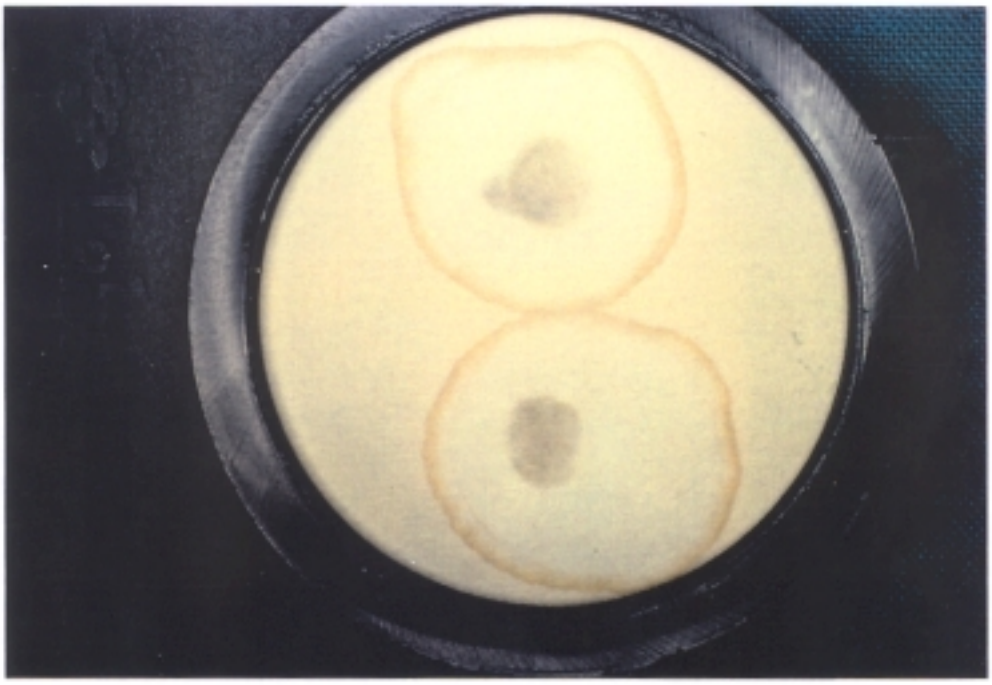


**Fig. 22.** Esta imagen muestra la ausencia de coloración en el papel de filtro del estuche de Fecatwin, en el caso de ser las hemorragias ocultas negativas.

realización de la extracción de órganos se realizó abriendo las cavidades torácica y abdominal.

c) Se practicó un corte a nivel de la laringe supraglótica y se realizó la disección roma (digital) del paquete visceral toraco-abdominal, desinsertando el diafragma.

d) A nivel inferior se cortan recto, vagina y se separaron los mismos de las distintas visceras a la cavidad abdominal.

e) Así mismo se liberaban las vísceras retroperitoneales y se lavaba el paquete vísceral con suero.

2.11.2.-*Sistemática de la disección*:

* Tráquea y pulmones: se separaban la tráquea y los pulmones del esófago, timo y corazón. Para separar el esófago, se cortó la unión entre ambos y se traccionaba progresivamente. Con las tijeras de Metzenbaum se abría longitudinalmente la tráquea, y se cortaban el paquete vascular pulmonar y bronquial de cada pulmón, para separarlos del timo y corazón.

* Timo y corazón: Con el bisturí se separaban el

timo y el corazón.

* Hígado y vesícula: Se liberó primero el lóbulo hepático caudal adyacente a estómago y se separó todo el hígado practicando un corte a nivel del hilio.

* Esófago y estómago: Se cortaba el esófago a nivel del cardias, para aislarlo del estómago. El estómago se cortaba a nivel del píloro y se abría siguiendo la curvadura mayor para extraer el contendido digestivo y proceder al lavado.

* Intestino delgado: Se aislaban cada una de las porciones del intestino delgado, y se abrían longitudinalmente. Dichos segmentos eran lavados con suero fisiológico antes de ser incluídos en formol.

* Apéndice: Se aislaba el apéndice cecal y se abría longitudinalmente.

* Ciego: Se aislaba y se abría longitudinalmente.

* Colón: Se aislaba y se abría longitudinalmente.

* Recto: Se aislaba y se abría longitudinalmente.

* Riñones: Se liberaban cortando los vasos y la pelvis renal, eliminando la grasa perirrenal y obteniendo la víscera con la cápsula propia del órgano.

* Bazo: Se cortaban los vasos del hilio quedando de esta forma liberado.

* Pancreas: Se aisló de su lecho duodeno peritoneal.

* Aparato genital: En las hembras se practicaba liberación de los cuernos uterinos de su mesosalpinx, cortando a nivel vaginal, y en los machos se liberaban los conductos deferentes y los epidídimos.

Se pesaban los órganos y se clasificaban atendiendo a la cavidad a partir de la cual se obtenían. Las abreviaturas correspondientes utilizadas para los órganos pesados han sido las siguientes:

-Torax:

* Pulmones (PULM DHO Y PULM IZQ).
* Corazón (COR).
* Timo (TIM).

-Abdomen:

* Estómago (EST).
* Bazo (BAZ).
* Hígado (HIG).
* Riñones (RIÑ DHO. y RIÑ IZQ.).

No se pesan algunos órganos, por ser trozos aleatorios que no son comparables estadísticamente, como son los siguientes:

* El esófago
* El intestino delgado
* El intestino grueso (apéndice cecal)
* Ciego

También se midió la longitud de los siguientes órganos huecos:

* Intestino delgado
* Intestino grueso
* Apéndice
* Ciego

## 2.12.-METODOLOGIA HISTOLOGICA.

Para el estudio de las piezas mediante microscopia óptica se practican los siguientes pasos:

* Tallado de piezas
* Inclusión en parafina
* Realización de cortes histológicos con un espesor de 5 micras mediante un microtomo rotatorio.
* Desparafinación y manteniemiento en estufa a 100º C, durante 30 minutos.

A continuación se utilizaron las técnicas de tinción siguientes:

A) *Técnica de tinción con Hematoxilina-Eosina:*

- *Reactivos*:

Hematoxilina de Harris:

* Hematoxilina (5 grs).
* Alcohol absoluto (50 ml).
* Agua destilada (1000 ml).
* Oxido de mercurio (2.5 grs).
* Alumbre potásico (100 grs).

Eosina:

* Eosina (1 gr).
* Agua destilada (100 ml).

- *Batería*:

* 3 pases por xilol (3 cubetas).
* 2 pases por alcohol de 100 grados (2 cubetas).
* 2 pases por alcohol de 96 grados (2 cubetas).
* Lavado en agua corriente durante 2 min.

- *Técnica*:

* Tinción con Hematoxilina ( de 3 a 5 min.).
* Lavado en agua corriente durante 2 min.
* Tinción con Eosina (1/2 min.). Si no tiñe mucho se le agrega 1 gota de ácido acético para que tiña lo necesario.
* Deshidratación:
    - 2 pases por alcohol de 96 grados (2 cubetas).
    - 2 pases por alcohol de 100 grados (2 cubetas).

- 3 pases por xilol (3 cubetas).

* Montaje con bálsamo (EUKIT).

B) *Técnica de tinción con GIEMSA. Se utilizó para tejidos hematopoyéticos y linfoides:*

- *Reactivos*:

* Solución Giemsa:

- Giemsa Merck (20 ml).
- Agua destilada (80 ml).

* 100 ml de agua destilada con 2 ó 3 gotas de ácido acético glacial.
* Alcohol isopropílico.

- *Técnica*:

* Desparafinar e introducir en agua destilada.
* Colocar en la solución de Giemsa diluida durante 1 hora.
* Se sacan los cortes de la solución de Giemsa y se ponen en la solución de agua con ácido acético unos segundos.
* Se pasan directamente por alcohol de 96º, dejándolos hasta obtener el color deseado y se

controla después al microscópio óptico.

* Se detiene la diferenciación sumergiéndolos en isopropanol 3 veces, 2 minutos cada vez.
* Se pasan por xilol 3 veces.
* Se montan en EUKITT.

- *Giemsa para piezas normales*:

* Solución de Giemsa: por cada cc de agua añadir 1 gota de Giemsa.
* Técnica:

* * Desparafinar e hidratar.
* * Si la pieza proviene de Zenker pasar por lugol e hiposulfito.
* * Poner los cortes en la solución de Giemsa durante 1/2 hora.
* * Deshidratar y montar.

C) *Técnica de tinción con P.A.S (para aldehidos de Schiff).*

- *Reactivos*:

* Solución de Alcian Blue: pH= 2.5

    * * Alcian Blue (0.5 grs).
    * * Acido acético al 3% (100 ml).

* Acido peryódico al 0.5%.
* Sulfuro de Ruisseus ó bisulfíto sódico al 2%:

    * * Metabisulfíto sódico al 10% (6 ml).
    * * ClH normal (5 ml):

        Agua destilada (hasta 100 ml.).
        ClH (8.4 ml.).

    * * Agua destilada (hasta 100 ml.).

* Reactivo de Schiff:

    * * Pararosaniline Hydrochloride (1 gr.).
    * * Bisulfíto sódico anhidro (1 gr.).
    * * ClH normal (20 ml).
    * * Agua destilada (200 ml.).

Hervir 200 ml. de agua destilada, añadir con cuidado la pararosaniline, y disolver. Enfriar hasta 50ºC y añadir el bisulfíto sódico, agitar muy bien. Volver a enfriar hasta 25ºC y agregarle el ácido clorhídrico normal; agitar

bien. Guardar en la oscuridad en frascos ámbar; si al día siguiente la solución no está completamente transparente, agragarle carbón activo y filtrarlo; si aún no queda transparente, la solución no sirve.

- *Técnica*:

* Hidratar los cortes.
* Acido peryódico al 0.05%, durante 10 minutos.
* Lavar durante 10 minutos.
* Reactivo de Schiff, de 15 a 30 minutos.
* Sin lavar se coloca el bisulfíto sódico ó sulfuro de Ruisseus durante 10 minutos.
* Lavar y contrastar con hematoxilina. Lavar, deshidratar y montar.

- *Resultados*:

La tinción con P.A.S. es el mejor colorante de mucopolisacáridos ácidos, se muestran los hidratos de carbono en púrpura, los núcleos en azul, los citoplasmas amarillos y las membranas basales en púrpura más rojizo.

D) *Técnica de tinción TRICROMICA DE MASSON.*

- *Reactivos*:

* Sulfato amonio-férrico al 5% (sal ácida de alumbre férrico).
* Hematoxilina de Weigert (solu. "A" más "B"):
* Solución de ácido pícrico:

    * * Acido pícrico a saturación en alcohol de 96° (2 partes).
    * * Alcohol de 96° (1 parte).

* Solución de fucsina ácida-acético, sol. "A":

    * * Fucsina ácida (1 gr.)
    * * Acido acético glacial (1 ml.).
    * * Agua destilada (100 ml.).

* Solución de Pouceau-xilidina, sol. "B":

    * * Pouceau-xilidina (1 gr.).
    * * Acido acético glacial (1 ml.).
    * * Agua destilada (100 ml.).

* Se mezcla 1 parte de solución de fucsina y 2 partes de xilidina.
* Acido fosfomolíbdico al 1%.
* Solución Verde Luz (Gurr's):

    * * Verde Luz (1 gr.).

* * Acido acético glacial (1 ml.).

* * Agua destilada (100 ml.).

* * Se puede reemplazar por: ácido acético al 25% y azul de anilina hasta la saturación.

- *Técnica*:

* Hidratar los cortes.

* Alumbre férrico a 60º C, durante 20 a 30 minutos.

* Agua destilada, lavar muy bien.

* Hematoxilina de Weigert, durante 4 minutos.

* Lavar muy bien.

* Diferenciar con ácido pícrico hasta que sòlo los núcleos esten teñidos y los glóbulos rojos hayan perdido la coloración, 10 minutos.

* Lavar muy bien durante 10 minutos, hasta que no salga más ácido pícrico.

* Teñir los citoplasmas con sol. "A" más "B" de fucsina-xilidina durante 5 minutos.

* Lavar en agua.

* Diferenciar en fosfomolíbdico que decolora los colágenos, tiñe glóbulos rojos y citoplasmas; duración 5 minutos.

* Sin lavar, teñir la colágena con Verde Luz, 10 minutos.

* Deshidratar y montar.

- *Resultados:*

Conjuntivo y moco en verde ó azulado, músculos rosa, citoplasmas naranja ó rojizos, necrósis fibrinoide naranja y núcleos en pardo.

## 2.13.-METODOLOGIA ESTADISTICA.

Para el análisis de datos se ha utilizado un ordenador personal tipo PC-386 SX con 4Mb de RAM y 120 Mb de memoria en disco.
Se han utilizado como productos de software el paquete integrado FRAMEWORK XE fundamentalmente su hoja de cálculo, y el lenguaje de programación BASIC.
Todos los datos se grabaron en diferentes hojas de cálculo y la elaboración de tablas y datos estadísticos primarios se ejecutaron con los recursos de dichas hojas de cálculo.
Para el análisis de datos de la analítica clínica, dichos datos se exportaron en ficheros ASCii con formato de acceso aleatorio, legibles por programa BASIC desarrollados "ad hoc". Dichos programas ejecutaron de forma iterativa el cálculo de los test de homogeneidad para medias.
Para el análisis de supervivencia se aplicó el test de homogeneidad Chi cuadrado enfrentando dos a dos las diferentes series tanto respecto a las horas reales de supervivencia como al número de animales sobrevivientes en cada intervalo de tiempo. Se utilizó para este cálculo la hoja de cálculo, aplicando sobre ella las funciones correspondientes para el cálculo del test Chi cuadrado.
Para el análisis de los pesos se aplicó el test de homogeneidad de medias, enfrentando el incremento porcentual de peso de la serie control con las otras series, respecto al peso basal, y respecto al peso precedente ó de la semana anterior.
La masiva cantidad de datos a analizar hizo que se considerase

conveniente la utilización de herramientas que permitiesen la repetición iterativa del cálculo, que un paquete estadístico, más orientado a aplicar test complejos referidos a una base de datos. La necesidad de calcular test de homogeneidad y parámetros estadísticos miles de veces obligó a una solución "ad hoc" en el análisis de datos.

# RESULTADOS

3.1. RESULTADOS . . . . . 349

3.1. RESULTADOS DE LA SERIE CONTROL DE PESOS (SERIE I) 354

3.2. RESULTADOS DE LA SERIE SHAM OPERATION (SERIE II) . 356

3.2.1. Observaciones intraoperatorias . . . . . 356

3.2.2. Observaciones clínicas del postoperatorio . 356

3.2.3. Peso total de los animales . . . . . 358

3.2.4. Alteraciones macroscópicas . . . . . 359

3.2.5. Alteraciones microscópicas . . . . . 362

3.2.6. Análisis de la supervivencia . . . . . 367

3.3. RESULTADOS DE LA SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 30 MINUTOS (SERIE III) . . . . . 375

3.3.1. Observaciones intraoperatorias . . . . . 375

3.3.2. Observaciones clínicas del postoperatorio . 375

3.3.3. Peso total de los animales . . . . . 378

3.3.4. Alteraciones macroscópicas . . . . . 379

3.3.5. Alteraciones microscópicas . . . . . 385

3.3.6. Análisis de la supervivencia . . . . . 396

**3.4. RESULTADOS DE LA SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS (SERIE IV) . . . . . 404**

3.4.1. Observaciones intraoperatorias . . . . . 404

3.4.2. Observaciones clínicas del postoperatorio . 404

3.4.3. Peso total de los animales . . . . . 407

3.4.4. Alteraciones macroscópicas . . . . . 408

3.4.5. Alteraciones microscópicas . . . . . 415

3.4.6. Análisis de la supervivencia . . . . . 429

**3.5. RESULTADOS DE LA SERIE SHAM OPERATION MAS ANALITICA (SERIE V) . . . . . 436**

3.5.1. Observaciones intraoperatorias . . . . . 436

3.5.2. Observaciones clínicas del postoperatorio . 436

3.5.3.-Peso total de los animales . . . . . 437

3.5.4. Alteraciones macroscópicas . . . . . 439

3.5.5. Alteraciones microscópicas . . . . . 443

3.5.6. Análisis de la supervivencia . . . . . 448

3.5.7. Valoración analítica . . . . . 452

**3.6. RESULTADOS DE LA SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS MAS ANALITICA (SERIE VI) . . . . . 453**

3.6.1. Observaciones intraoperatorias . . . . . 453

3.6.2. Observaciones clínicas del postoperatorio . 453

3.6.3. Peso total de los animales . . . . . 455

3.6.4. Alteraciones macroscópicas . . . . . 457

3.6.5. Alteraciones microscópicas . . . . . 464

3.6.6. Análisis de la supervivencia . . . . . 478

3.6.7. Valoración analítica . . . . . 482

**3.7. RESULTADOS DE LA SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS MAS ANALITICA Y TRATAMIENTO CON FDP (SERIE VII) . . . . . 483**

3.7.1. Observaciones intraoperatorias . . . . . 483

3.7.2. Observaciones clínicas del postoperatorio 483

3.7.3. Peso total de los animales . . . . . 485

3.7.4. Alteraciones macroscópicas . . . . . 487

3.7.5. Alteraciones microscópicas . . . . . 492

3.7.6. Análisis de la supervivencia . . . . . 502

3.7.7. Valoración analítica . . . . . 506

## 3.1.RESULTADOS DE LA SERIE CONTROL DE PESOS (SERIE I).

Los pesos con sus medias y desviaciones standard semanales de los animales de experimentación utilizados en esta serie, se encuentran reflejados en las TABLAS Nº 1 y 1 Bis. Al estudiar la evolución del peso total en esta serie, solamente valoramos un tiempo de observación de 11 semanas, porque el primer peso lo consideramos peso basal, ya que los animales de esta serie no fueron sometidos a ningún procedimiento quirúrgico.

Para una mejor comprensión de la evolución de los pesos, hemos reflejado, por un lado la evolución del peso de la serie con respecto al peso basal durante 11 semanas, y en otro caso, la evolución del peso de la serie con respecto a la semana precedente durante el mismo tiempo de observación.

Hemos porcentuado las distintas medias de los pesos durante las 11 semanas de observación, para una visualización más completa al compararla con las otras series.

Al estudiar la evolución del peso semanal con respecto al basal, se observa un aumento progresivo del mismo, hasta llegar a conseguir una ganancia del 60% al final de las 11 semanas de observación (Gráfico nº 1). Al estudiar la evolución del peso semanal con respecto al peso de la semana precedente, no se observan variaciones significativas en el peso semanal con respecto al peso

precedente, durante las 11 semanas de observación (Gráfico nº 9).

## 3.2.RESULTADOS DE LA SERIE SHAM OPERATION (SERIE II).

### 3.2.1.-OBSERVACIONES INTRAOPERATORIAS.

Los 20 animales (100%) al final de los 60 minutos de la laparotomía xifopubiana, conservaron el peristaltismo, sin cianosis ni palidez, así como ausencia de hemorragias en la pared intestinal y mesenterio.

### 3.2.2.-OBSERVACIONES CLINICAS DEL POSTOPERATORIO.

Una vez que a los animales se les cerraba la cavidad abdominal, eran trasladados a su jaula correspondiente para vigilar y observar los parámetros siguientes:

A) **Despertar de la anestesia.**

Los 20 animales despertaron en el postoperatorio según la siguiente cronología:

- 18 animales (90%) estaban despiertos a las cinco horas de finalizada la operación.
- 2 animales (10%) despertaron entre las seis y diez horas de finalizada la operación.

B) **Reflejos.**

La evolución cronológica de los reflejos para los 20 animales durante el postoperatorio fue la siguiente:

- A las 24 horas, los 20 animales (100%) tenían los

reflejos normalizados.

C) **Ingesta de agua.**

La evolución cronológica de la ingesta de agua para los 20 animales durante el postoperatorio fue la siguiente:

- A las 24 horas bebieron agua 18 animales (90%).
- Entre las 24 y 48 horas bebieron agua 2 animales (10%).

D) **Ingesta de alimento.**

La evolución cronológica de la ingesta de alimentos para los animales durante el postoperatorio fue la siguiente:

- Entre 24 y 48 horas probaron el alimento 8 animales (40%).
- Entre 48 y 72 horas probaron el alimento 12 animales (60%).

E) **Hemorragias ocultas.**

La prueba de la hemorragia intestinal oculta (apartado 2.10) dio el siguiente resultado:

- En los 20 animales (100%) fue negativa.

## 3.2.3.-PESO TOTAL DE LOS ANIMALES.

Los pesos con sus medias y desviaciones standard semanales de los animales de experimentación utilizados en esta serie, se encuentran reflejados en las TABLAS Nº 2 y 2 BIS. Al estudiar la evolución del peso total en esta serie, solamente valoramos un tiempo de observación de 11 semanas, para coincidir en el tiempo con la serie control de pesos.

Para una mejor comprensión de la evolución de los pesos, hemos reflejado, por un lado la evolución del peso de la serie con respecto al peso basal durante 11 semanas, y en otro caso, la evolución del peso de la serie con respecto a la semana precedente durante el mismo tiempo de observación.

Hemos porcentuado las distintas medias de los pesos durante las 11 semanas de observación, para una visualización más completa al compararla con la serie control de pesos.

Al estudiar la evolución del peso semanal con respecto al basal, se observa un aumento progresivo del mismo, hasta llegar a conseguir una ganancia del 42% al final de las 11 semanas de observación (Gráfico nº 2). Al estudiar la evolución del peso semanal con respecto al peso de la semana precedente, se observa una disminución significativa ($p < 0.001$) del peso en la primera semana con

respecto a la segunda semana, a partir de la cual no hay variaciones significativas en el peso semanal con respecto al peso precedente durante las 11 semanas de observación (Gráfico nº 10).

Al comparar el peso semanal con respecto al basal, de esta serie (Serie II) con la serie control de pesos (Serie I), encontramos que había una diferencia significativa ($p< 0.001$) en los pesos semanales durante cada una de las 11 semanas, favorable a la serie control de pesos (Gráfico nº 8).

Al comparar el peso semanal con respecto a la semana precedente de esta serie con la serie control de pesos, encontramos que en la primera semana se producía una disminución significativa ($p< 0.001$) en el peso de la serie II con respecto a la serie I, y que esta diferencia desaparecía a partir de la segunda semana, manteniéndose durante las 11 semanas de observación (Gráfico nº 16).

### 3.2.5.-ALTERACIONES MACROSCOPICAS.

A) CUELLO:

-TRAQUEA: Los 20 animales (100%) tenían la mucosa de aspecto normal.

-TIMO: Los 20 animales (100%) tenían el aspecto normal.

B) TORAX:

-ESOFAGO: Los 20 animales (100%) tenían la mucosa de aspecto normal.

-AORTA: Los 20 animales (100%) tenían la íntima de aspecto normal.

-PULMON DERECHO: En 19 animales (95%) el aspecto era sonrosado. En 1 animal (5%) el aspecto fue edematoso y hepatizado.

-PULMON IZQUIERDO: En 19 animales (95%) el aspecto era sonrosado. En 1 animal (5%) el aspecto fue edematoso y hepatizado.

-CAVIDAD PLEURAL: Los 20 animales (100%) estuvieron libres de derrame pleural.

-CORAZON: En 19 animales (95%) el aspecto era normal, estaba parado en sístole y las cavidades aparecían vacías de contenido. En 1 animal (5%) el aspecto fue congestivo, estaba parado en diástole y las cavidades estaban ocupadas de contenido.

-CAVIDAD PERICARDICA: Los 20 animales (100%) estuvieron libres de derrame pericárdico.

C) ABDOMEN:

-CAVIDAD ABDOMINAL: Los 20 animales (100%) estuvieron libres de derrame abdominal.

-DIAFRAGMA: En los 20 animales (100%) el aspecto fue normal.

-ESTOMAGO: Los 20 animales (100%) tenían la mucosa

de aspecto normal.

-HIGADO: En 19 animales (95%) el aspecto era normal, y en 1 animal (5%) congestivo. En 4 animales (20%) aparecieron adherencias al peritoneo parietal.

-VESICULA: En 19 animales (95%) el aspecto fue normal con contenido biliar verde claro y flúido. En 1 animal (5%) el aspecto fue normal con contenido verde oscuro y espeso.

-INTESTINO DELGADO:

* DUODENO: En los 20 animales (100%) la mucosa tenía aspecto rosado, conservándose la figura vellositaria, el grosor y la tensión parietal.

* YEYUNO: En los 20 animales (100%) la mucosa tenía aspecto rosado, conservándose la figura vellositaria, el grosor y la tensión parietal.

* ILEON: En los 20 animales (100%) la mucosa tenía aspecto rosado, conservándose la figura vellositaria, el grosor y la tensión parietal.

-INTESTINO GRUESO:

* COLON: En los 20 animales (100%) la mucosa tenía aspecto normal, conservándose el grosor y la tensión parietal. En 1 animal (5%) se observaron adherencias con el bazo.

* CIEGO: En los 20 animales (100%) la mucosa tenía aspecto normal, conservándose el grosor y la tensión parietal.

* APENDICE: En los 20 animales (100%) la mucosa

tenía aspecto normal, conservándose el grosor y la tensión parietal.

* RECTO: En los 20 animales (100%) la mucosa tenía aspecto normal, conservándose el grosor y la tensión parietal.

-BAZO: En los 20 animales (100%) el aspecto era normal. En 12 animales (60%) se observaron adherencias (en diez casos al peritoneo parietal, en un caso con el colon, y en otro con el riñón izquierdo).

-PANCREAS: En los 20 animales (100%) el aspecto era normal.

-RIÑON DERECHO: En los 20 animales (100%) el aspecto era normal, conservándose la diferenciación córtico medular.

-RIÑON IZQUIERDO: En los 20 animales (100%) el aspecto era normal, conservándose la diferenciación córtico medular. En 1 animal (5%) se observaron adherencias al bazo.

-VASOS ABDOMINALES: En los 20 animales (100%) la íntima tenía aspecto normal.

-APARATO GENITAL: En los 20 animales (100%) el aspecto era normal.

3.2.6.-ALTERACIONES MICROSCOPICAS.

Se ha efectuado una separación entre los animales muertos

(1 animal) y los que sobrevivieron (19 animales) durante el período de observación.

3.2.6.1.- *ANIMALES MUERTOS* (1 animal):

A) CUELLO:

-TRAQUEA: En 1 animal (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

-TIMO: En 1 animal (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

B) TORAX:

-ESOFAGO: En 1 animal (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

-AORTA: En 1 animal (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

-PULMON DERECHO: En 1 animal (100%) hubo hemorragia alveolar e intersticial. En 1 animal (100%) se encontró edema agudo de pulmón. En 1 animal (100%) se observaron focos de bronconeumonía. En 1 animal (100%) la luz bronquial estaba ocupada por abundante infiltrado inflamatorio supurado.

-PULMON IZQUIERDO: En 1 animal (100%) hubo hemorragia alveolar e intersticial. En 1 animal (100%) se encontró edema agudo de pulmón. En 1 animal (100%) se observaron focos de bronconeumonía. En 1 animal (100%) la luz bronquial estaba ocupada

por abundante infiltrado inflamatorio supurado.

-CORAZON: En 1 animal (100%) había congestión vascular. y cavidades ocupadas por sangre coagulada y fibrina.

C) ABDOMEN:

-DIAFRAGMA: En un 1 animal (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

-ESTOMAGO: En un 1 animal (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

-HIGADO: En 1 animal (100%) se observó congestión vascular.

-VESICULA: En un 1 animal (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

-INTESTINO DELGADO:

* DUODENO: En un 1 animal (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

* YEUNO: En un 1 animal (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

* ILEON: En un 1 animal (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

-INTESTINO GRUESO:

* COLON: En un 1 animal (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

* CIEGO: En un 1 animal (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

* APENDICE: En un 1 animal (100%) el aspecto

histológico estaba mantenido.

* RECTO: En un 1 animal (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

-BAZO: En un 1 animal (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

-PANCREAS: En un 1 animal (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

-RIÑON DERECHO: En 1 animal (100%) se observó congestión vascular.

-RIÑON IZQUIERDO: En 1 animal (100%) se observó congestión vascular.

-VASOS ABDOMINALES: En un 1 animal (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

-APARATO GENITAL: En un 1 animal (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

3.2.6.2.-*ANIMALES VIVOS* (19 animales):

A) CUELLO:

-TRAQUEA: En los 19 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

-TIMO: En los 19 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

B) TORAX:

-ESOFAGO: En los 19 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

-AORTA: En los 19 animales (100%) el aspecto

histológico estaba mantenido.

-PULMON DERECHO: En los 19 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

-PULMON IZQUIERDO: En los 19 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

-CORAZON: En los 19 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

B) ABDOMEN:

-DIAFRAGMA: En los 19 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

-ESTOMAGO: En los 19 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

-HIGADO: En los 19 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

-VESICULA: En los 19 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

-INTESTINO DELGADO:

* DUODENO: En los 19 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

* YEYUNO: En los 19 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

* ILEON: En los 19 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

-INTESTINO GRUESO:

* COLON: En los 19 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

* CIEGO: En los 19 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

* APENDICE: En los 19 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

* RECTO: En los 19 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

-BAZO: En los 19 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

-PANCREAS: En los 19 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

-RIÑON DERECHO: En los 19 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

-RIÑON IZQUIERDO: En los 19 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

-VASOS ABDOMINALES: En los 19 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

-APARATO GENITAL: En los 19 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

3.2.7.-ANALISIS DE LA SUPERVIVENCIA.

El estudio de la supervivencia se realizó para conocer el número de animales que sobrevivieron en cada momento del estudio realizado durante el tiempo de observación, y para saber el tiempo medio de sobrevivencia en horas de cada una de las series, en cada momento del tiempo estudiado

durante el mismo período de observación. También hemos efectuado un estudio comparativo de la supervivencia entre los animales de esta serie (S-II), con el resto de las series experimentales (III, IV, V, VI Y VII) (Gráficos nº 33 y 40).

Debido a que la variabilidad del fenómeno (mortalidad) presentaba su mayor densidad en las primeras 48 horas del conjunto de todas las series estudiadas (CUADRO Nº 1) se utilizó la hora como unidad de medida en el tiempo. A partir de las 48 horas, la densidad del suceso disminuyó, lo que permitió un mayor alargamiento del estudio en el tiempo y una traducción ó equivalencia de las horas en días y semanas para una mejor comprensión del mismo (Gráficos nº 24 y 33).

3.2.7.1.-**Perfil del número de animales sobrevivientes:** Permite conocer el **número de animales sobrevivientes** de la serie en valores absolutos, en cada uno de los momentos estudiados durante el tiempo de observación (CUADRO Nº 1):

> A las 2 horas de producirse el procedimiento quirúrgico, la supervivencia fue de 20 animales (100%), prolongándose esta situación en el tiempo hasta las 1512 horas (63 días; 9 semanas). A las 1848 horas (77 días; 11 semanas) de producirse el procedimiento quirúrgico, la supervivencia fue de 19 animales (95%), que se mantuvo hasta las 2016 horas

(84 días; 12 semanas), momento final del tiempo de observación (Gráfico nº 17 y 25).

3.2.7.2.-**Perfil del tiempo medio de sobrevivencia en horas:**

Permite conocer el **número medio de horas de sobrevivencia** de la serie en cada uno de los momentos estudiados durante el tiempo de observación, eliminando las fracciones horarias y tomando el número inmediatamente superior cuando la fracción fuera superior a 0'5 e inmediatamente inferior cuando la fracción fuese inferior a 0'5 (CUADRO Nº 18):

Desde las 2 horas hasta las 1512 horas (63 días; 9 semanas) de finalización del procedimiento quirúrgico, el tiempo medio de sobrevivencia de la serie no varió con respecto al tiempo real del período de observación. A las 1848 horas (77 días; 11 semanas) el tiempo medio de sobrevivencia fue del 99'09% (1831 horas), y a las 2016 horas (84 días; 12 semanas) fue del 98'75% (1991 horas) con respecto al tiempo real de observación (Gráfico nº 34).

3.2.7.3.-**Estudio comparativo de la supervivencia de la serie sham operation (II) con las diferentes series (III, IV, V, VI, VII):** Permite conocer la significancia en el número de animales sobrevivientes y en el tiempo medio de

sobrevivencia en horas de cada serie frente a otra, en cada momento del tiempo estudiado durante el período de observación:

a) Serie sham operation versus serie isquemia de la AMS durante 30 minutos:

$a_1$) *Perfil del número de animales sobrevivientes:* El número de animales sobrevivientes fue significativamente mayor en la serie *sham operation* a partir de las 30 y 31 horas de realizarse el procedimiento quirúrgico para $p< 0.05$ y $p< 0.01$ (CUADRO Nº 2) respectivamente, manteniéndose la significancia hasta las 2016 horas (84 días; 12 semanas), momento final del tiempo de observación.

$a_2$) *Perfil del tiempo medio de sobrevivencia en horas:* El número de horas de sobrevivencia fue significativamente mayor en la serie *sham operation* que en la serie isquemia de la AMS durante 30 minutos, a partir de las 48 horas (2 días) de realizarse el procedimiento quirúrgico, para $p< 0.05$ y $p< 0.01$ (CUADRO Nº 19), manteniéndose la significancia hasta las 2016 horas (84 días; 12 semanas), momento final del período de observación.

b) *Serie sham operation versus serie isquemia de la AMS durante 60 minutos:*

$b_1$) *Perfil del número de animales sobrevivientes:* El número de animales sobrevivientes fue significativamente mayor en la serie *sham operation* a partir de las 8 y 16 horas de realizarse el procedimiento quirúrgico para $p< 0.05$ y $p< 0.01$ (CUADRO Nº 3) respectivamente, manteniéndose la significancia hasta las 2016 horas (84 días; 12 semanas), momento final del tiempo de observación.

$b_2$) *Perfil del tiempo medio de sobrevivencia en horas:* El número de horas de sobrevivencia fue significativamente mayor en la serie *sham operation* que en la serie isquemia de la AMS durante 60 minutos, a partir de las 19 y 25 horas de realizarse el procedimiento quirúrgico, para $p< 0.05$ y $p< 0.01$ (CUADRO Nº 20) respectivamente, manteniéndose la significancia hasta las 2016 horas (84 días; 12 semanas), momento final del período de observación.

c) *Serie sham operation versus serie sham operation más analítica:*

$c_1$) *Perfil del número de animales sobrevivientes:*

No se han encontrado diferencias significativas de animales sobrevivientes entre las dos series en ningún momento del tiempo de observación para $p<0.05$ y $p<0.01$ (CUADRO N° 5).

$c_2$) *Perfil del tiempo medio de sobrevivencia en horas:*

No se han encontrado diferencias significativas para el número de horas de sobrevivencia entre las dos series en ningún momento del tiempo de observación para $p<0.05$ y $p<0.01$ (CUADRO N° 21).

d) *Serie sham operation versus serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica:*

$d_1$) *Perfil del número de animales sobrevivientes:*

El número de animales sobrevivientes fue significativamente mayor en la serie *sham* operation a partir de las 7 y 8 horas de realizarse el procedimiento quirúrgico para $p< 0.05$ y $p< 0.01$ (CUADRO N° 5) respectivamente, manteniéndose la significancia hasta las 2016 horas (84 días; 12 semanas), momento final del

tiempo de observación.

$d_2$) *Perfil del tiempo medio de sobrevivencia en horas:* El número de horas de sobrevivencia fue significativamente mayor en la serie *sham operation* que en la serie isquemia de la AMS durante 60 minutos, a partir de las 15 y 20 horas de realizarse el procedimiento quirúrgico, para $p< 0.05$ y $p< 0.01$ (CUADRO Nº 22) respectivamente, manteniéndose la significancia hasta las 2016 horas (84 días; 12 semanas), momento final del período de observación.

e) *Serie sham operation versus serie isquemia de la AMS durante 60 minutos, más analítica y tratamiento con FDP:*

$e_1$) *Perfil del número de animales sobrevivientes:*

El número de animales sobrevivientes fue significativamente mayor en la serie *sham operation* a partir de las 19 y 1320 horas (55 días; 8 semanas) de realizarse el procedimiento quirúrgico para $p< 0.05$ y $p< 0.01$ (CUADRO Nº 6) respectivamente, manteniéndose la significancia hasta las 1512 horas (63 días; 9 semanas) para

$p < 0.01$, y hasta las 2016 horas (84 días; 12 semanas) para $p<0.05$, momento final del tiempo de observación.

$e_2$) *Perfil del tiempo medio de sobrevivencia en horas:* El número de horas de sobrevivencia fue significativamente mayor en la serie *sham operation* que en la serie isquemia de la AMS durante 60 minutos, a partir de las 48 horas (2 días) de realizarse el procedimiento quirúrgico, para $p < 0.05$ y $p < 0.01$ (CUADRO Nº 23), manteniéndose la significancia hasta las 2016 horas (84 días; 12 semanas), momento final del período de observación.

## 3.3.-RESULTADOS DE LA SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 30 MINUTOS (SERIE III).

### 3.3.1.-OBSERVACIONES INTRAOPERATORIAS.

Los 20 animales (100%) al final de los 30 minutos de isquemia aguda de la AMS, conservaron el peristaltismo y mostraron una ligera cianosis y palidez intestinal. No se observó hemorragia en el mesenterio y pared intestinal en ningún animal de la serie.

### 3.3.2.-OBSERVACIONES CLINICAS DEL POSTOPERATORIO.

Una vez que a los animales se les cerraba la cavidad abdominal, eran trasladados a su jaula correspondiente para vigilar y observar los parámetros siguientes:

A) **Despertar de la anestesia.**

Los 20 animales despertaron según la siguiente cronología:

- 8 animales (40%) estaban despiertos a las cinco horas de finalizada la operación.
- 10 animales (50%) despertaron entre las seis y diez horas de finalizada la operación.
- 2 animales (10%) no llegaron a despertarse (coma anestésico).

B) **Reflejos.**

La evolución cronológica de los reflejos para los 20 animales fue la siguiente:

- A las 24 horas 11 animales (55%) tenían los reflejos disminuidos, y 6 animales (30%) los tenían normalizados.
- Entre las 24 y 48 horas 2 animales (10%) normalizaron sus reflejos, 5 animales (25%) los tenían disminuidos, y 4 animales (20%) fallecieron.
- Entre las 48 y 72 horas 5 animales (25%) normalizaron sus reflejos.
- En los 3 animales restantes (15%) no fue posible valorar el estado de sus reflejos porque en dos casos no llegaron a despertarse (coma anestésico) y en otro caso no sobrevivió lo suficiente (menos de 24 horas) para valorar su estado sensomotor.

C) **Ingesta de agua.**

La evolución cronológica de la ingesta de agua para los 20 animales fue la siguiente:

- Entre las 24 y 48 horas bebieron agua 7 animales (35%).
- Entre las 48 y 72 horas bebieron agua 6 animales (30%).
- En los 7 animales restantes (35%) no fue posible

valorar la ingesta de agua porque no sobrevivieron lo suficiente.

D) **Ingesta de alimento.**

La evolución cronológica de la ingesta de alimentos para los animales fue la siguiente:

- Entre 24 y 48 horas probó el alimento 1 animal (5%).
- Entre 48 y 72 horas probaron el alimento 10 animales (50%).
- Entre las 72 y 96 horas probó el alimento 1 animal (5%).
- En los 8 animales restantes (40%) no fue posible valorar la ingesta de alimentos porque no sobrevivieron lo suficiente.

E) **Hemorragias ocultas.**

La prueba de la hemorragia intestinal oculta (apartado 2.10) dio el siguiente resultado:

- En 13 animales (65%) fue negativa.
- En 7 animales (35%) no se pudo realizar la prueba porque no sobrevivieron lo suficiente (menos de 24 horas).

### 3.3.3.-PESO TOTAL DE LOS ANIMALES.

Los pesos con sus medias y desviaciones standards semanales de los animales de experimentación utilizados en esta serie, se encuentran reflejados en las TABLAS Nº 3 y 3 Bis. Al estudiar la evolución del peso total en esta serie, solamente valoramos un tiempo de observación de 11 semanas, para coincidir en el tiempo con la serie control de pesos.

Para una mejor comprensión de la evolución de los pesos, hemos reflejado, por un lado la evolución del peso de la serie con respecto al peso basal durante 11 semanas, y en otro caso, la evolución del peso de la serie con respecto a la semana precedente durante el mismo tiempo de observación.

Hemos porcentuado las distintas medias de los pesos durante las 11 semanas de observación, para una visualización más completa al compararla con la serie control de pesos.

Al estudiar la evolución del peso semanal con respecto al basal, se observa un aumento progresivo del mismo, hasta llegar a conseguir una ganancia del 32% al final de las 11 semanas de observación (Gráfico nº 3). Al estudiar la evolución del peso semanal con respecto al peso de la semana precedente, se observa una disminución significativa ($p< 0.001$) del peso en la primera semana con respecto a la segunda semana, a partir de la cual no hay

variaciones significativas en el peso semanal con respecto al peso precedente durante las 11 semanas de observación (Gráfico 11).

Al comparar el peso semanal con respecto al basal de esta serie (Serie III) con la serie control de pesos (Serie I), encontramos que había una diferencia significativa ($p< 0.001$) en los pesos semanales durante cada una de las 11 semanas, favorable a la serie control de pesos (Gráfico nº 8).

Al comparar el peso semanal con respecto a la semana precedente de esta serie con la serie control de pesos, encontramos que en la primera semana se producía una disminución significativa ($p< 0.001$) en el peso de la serie III con respecto a la serie I, y que esta diferencia desaparecía a partir de la segunda semana, manteniéndose durante las 11 semanas de observación (Gráfico nº 16).

## 3.3.5.-ALTERACIONES MACROSCOPICAS.

A) CUELLO:

-TRAQUEA: La mucosa de 19 animales (95%) era de aspecto normal, y en 1 animal (5%) de aspecto congestivo.

-TIMO: Los 20 animales (100%) tenían el aspecto normal.

B) TORAX:

-ESOFAGO: En 19 animales (95%) la mucosa era de aspecto normal, y en 1 animal (5%) de aspecto congestivo.

-AORTA: Los 20 animales (100%) tenían el aspecto normal.

-PULMON DERECHO: En 10 animales (50%) el aspecto era sonrosado. Se encontró aspecto congestivo en 9 animales (45%). En 1 animal (5%) el aspecto fue congestivo y hepatizado.

-PULMON IZQUIERDO: En 10 animales (50%) el aspecto era sonrosado. Se encontró aspecto congestivo en 9 animales (45%). En 1 animal (5%) el aspecto era congestivo y hepatizado.

-CAVIDAD PLEURAL: Los 20 animales (100%) estuvieron libres de derrame pleural.

-CORAZON: En 10 animales (50%) el aspecto fue congestivo, estaba parado en diástole y las cavidades estaban ocupadas de contenido hemático coagulado. En 10 animales (50%) el aspecto era normal, estaba parado en sístole y las cavidades aparecían vacías de contenido.

-CAVIDAD PERICARDICA: Los 20 animales (100%) estuvieron libres de derrame pericárdico.

C) ABDOMEN:

-CAVIDAD ABDOMINAL: En 18 animales (90%) no hubo

derrame abdominal. En 1 animal (5%) se encontró contenido gástrico, y en otro animal (5%) líquido claro no maloliente (15 cc).

-DIAFRAGMA: En 20 animales (100%) el aspecto fue normal.

-ESTOMAGO: La mucosa de 17 animales (85%) tenía aspecto normal. En 2 animales (10%) se encontraron puntos hemorrágicos. En 1 animal (5%) hubo una perforación gástrica. En 3 animales (15%) aparecieron adherencias (un caso con el bazo, otro caso con el peritoneo parietal, y en otro con el mesenterio).

-HIGADO: En 15 animales (75%) el aspecto era normal, y en 5 animales (25%) congestivo. En 4 animales (10%) aparecieron adherencias (dos casos al peritoneo parietal, un caso interlobular, y en otro caso al diafragma).

-VESICULA: En 11 animales (55%) el aspecto fue normal con contenido biliar verde claro y flúido. En 8 animales (40%) el aspecto fue normal con contenido verde oscuro y espeso. En 1 animal (5%) la vesícula estaba vacía.

-INTESTINO DELGADO:

* DUODENO: La mucosa de 10 animales (50%) tenía aspecto rosado, de 9 animales (45%) aspecto grisáceo, y de 1 animal (5%) aspecto congestivo. En 11 animales (55%) la figura

vellositaria estaba conservada, y en 9 animales (45%) disminuida. En 11 animales (55%) el grosor parietal estaba conservado, y en 9 animales (45%) disminuido. En 10 animales (50%) había pérdida de la tensión parietal, y en 10 animales (50%) estaba conservada.

* YEYUNO: La mucosa de 10 animales (50%) tenía aspecto rosado, de 7 animales (35%) aspecto grisáceo y de 3 animales (15%) aspecto congestivo. En 11 animales (55%) la figura vellositaria estaba conservada y en 9 animales (45%) disminuida. En 10 animales (50%) el grosor parietal estaba conservado y en 10 animales (50%) estaba reducido. En 10 animales (50%) había pérdida de la tensión parietal, y en 10 animales (50%) estaba conservado. En 2 animales (10%) se observaron adherencias (en un caso al estómago, y en otro al mesenterio).

* ILEON: La mucosa de 10 animales (50%) tenía aspecto rosado, de 7 animales (35%) aspecto grisáceo, y de 3 animales (15%) aspecto congestivo. En 11 animales (55%) la figura vellositaria estaba conservada y en 9 animales (35%) estaba disminuida. En 11 animales (55%) el grosor parietal estaba conservado y en 9 animales (45%) estaba reducido. En 10 animales (50%) había pérdida de la tensión parietal, y

en 10 animales (50%) estaba conservada.

-INTESTINO GRUESO:

* COLON: La mucosa de 18 animales (90%) tenía aspecto normal, y en 2 animales (10%) aspecto congestivo. En 18 animales (90%) el grosor parietal estaba conservado, y en otros 2 animales (10%) el grosor estaba disminuido. En 18 animales (90%) no hubo pérdida de la tensión parietal, y en 2 animales (10%) se perdió la tensión parietal. En 2 animales (10%) se observaron adherencias (en un caso al mesenterio y en otro caso al peritoneo parietal).

* CIEGO: La mucosa de 18 animales (90%) tenía aspecto normal, y de 2 animales (10%) aspecto congestivo. En 18 animales (90%) el grosor parietal estaba conservado, y en 2 animales (10%) reducido. En 18 animales (90%) no hubo pérdida de la tensión parietal, y en 2 animales (10%) se perdió la tensión parietal. En 2 animales (10%) se observaron adherencias al peritoneo parietal.

* APENDICE: La mucosa de 18 animales (90%) tenía aspecto normal, y de 2 animales (10%) aspecto congestivo. En 17 animales (85%) el grosor parietal estaba conservado, y en 3 animales (15%) disminuido. En 17 animales (85%)

la tensión parietal se había mantenido, y en 3 animales (15%) se había perdido.

* RECTO: La mucosa de 18 animales (90%) tenían aspecto normal, en 1 animal (5%) aspecto congestivo, y en otro animal (5%) congestivo y hemorrágico. En 17 animales (85%) el grosor parietal estaba conservado, y en 3 animales (15%) reducido. En 17 animales (85%) la tensión parietal se había mantenido, y en 3 animales (15%) se había perdido.

-BAZO: El aspecto era normal en 15 animales (75%), y en 5 animales (25%) congestivo. En 10 animales (50%) se observaron adherencias (en seis casos al peritoneo parietal, en dos casos al páncreas, en un caso al mesenterio, y en un caso al estómago).

-PANCREAS: Los 20 animales (100%) tenían el aspecto conservado. En 2 animales (10%) se observaron adherencias al bazo.

-RIÑON DERECHO: El aspecto era normal en 15 animales (75%), congestivo en 3 animales (15%), congestivo y edematoso en 2 animales (10%). En 15 animales (75%) la diferenciación córtico medular estaba mantenida, y en 5 animales (25%) estaba borrada. En los 20 animales (100%) presentaron fácil decapsulación.

-RIÑON IZQUIERDO: El aspecto era normal en 15 animales (75%), congestivo en 3 animales (15%), congestivo y edematoso en 2 animales (10%). En 15

animales (75%) la diferenciación córtico medular estaba mantenida, y en 5 animales (25%) estaba borrada. Los 20 animales (100%) presentaron fácil decapsulación. En 1 animal (5%) se observó una adherencia al mesenterio.

-VASOS ABDOMINALES: Los 20 animales (100%) tenían el aspecto conservado.

-APARATO GENITAL: Los 20 animales (100%) tenían el aspecto conservado.

3.3.6.-ALTERACIONES MICROSCOPICAS.

Se ha efectuado una separación entre los animales muertos (10 animales) durante el período de observación y los que sobrevivieron (10 animales).

3.3.6.1.- *ANIMALES MUERTOS* (10 animales):

A) CUELLO:

-TRAQUEA: En 8 animales (80%) el aspecto histológico estaba mantenido. En 2 animales (20%) se observó congestión vascular en la submucosa. En 1 animal (10%) había descamación del epitelio de revestimiento superficial de la mucosa.

-TIMO: Los 10 animales (100%) tenían el aspecto histológico conservado.

B) TORAX:

-ESOFAGO: En 8 animales (80%) el aspecto histológico estaba mantenido. En 2 animales (20%) se observó congestión vascular en la sumucosa.

-AORTA: Los 10 animales (100%) tenían el aspecto histológico conservado.

-PULMON DERECHO: En 10 animales (100%) había congestión vascular (en dos casos intensa, y en ocho casos moderada). En 10 animales (100%) hubo hemorragia alveolar e intersticial moderada. En 10 animales (100%) se encontró edema agudo de pulmón (en siete casos masivo y en tres casos focales). En 5 animales (50%) la luz bronquial estaba ocupada por derrame proteninaceo de tipo fibrinoso con elementos inflamatorios y descamativos en proporción variable. En 4 animales (40%) se encontró denudación del epitelio de revestimiento superficial bronquial. En 4 animales (40%) había trombos e infiltrado granulocítico a nivel de los vasos venosos pulmonares. En 3 animales (30%) hubo atelectasias.

-PULMON IZQUIERDO: En 10 animales (100%) había congestión vascular (en dos casos intensa, y en ocho moderada). En 10 animales (100%) hubo hemorragia alveolar e intersticial moderada. En 10 animales (100%) se encontró edema agudo de pulmón (en siete casos masivo y en tres casos focales).En 5 animales (50%) la luz bronquial estaba ocupada por derrame proteninaceo de tipo fibrinoso con elementos

inflamatorios y descamativos en proporción variable. En 4 animales (40%) se encontró denudación del epitelio de revestimiento superficial bronquial. En 4 animales (40%) había trombos e infiltrado granulocítico a nivel de los vasos venosos pulmonares. En 3 animales (30%) hubo atelectasias. En 1 animal (10%) se encontró inflamación subpleural.

-CORAZON: En 10 animales (100%) había congestión vascular. En 10 animales (100%) se encontraron las cavidades derechas ocupadas por sangre coagulada y fibrina. En 2 animales (20%) hubo infiltrado por PMN.

C) ABDOMEN:

-DIAFRAGMA: Los 10 animales (100%) tenían el aspecto histológico mantenido.

-ESTOMAGO: En 8 animales (80%) se observó necrosis de coagulación del epitelio de revestimiento superficial. En 2 animales (20%) había edema. En 1 animal (10%) se encontró fibrosis, en otro animal (10%) úlcera de stress, y en otro (10%) infiltrado inflamatorio.

-HIGADO: En 8 animales (80%) se observó congestión vascular moderada. En 2 animales (20%) necrosis hepatocitaria periportal. En 1 animal (10%) había prolongación de los espacios porta por tejido

fibroso con infiltrado inflamatorio linfohistiocitario.

-VESICULA: En 2 animales (20%) se observó desvitalización del epitelio de revestimiento. En 2 animales (20%) había contenido biliar coagulado. En 2 animales (16'6%) se encontró necrosis de coagulación en la pared vesical.

-INTESTINO DELGADO:

* DUODENO: En 10 animales (100%) se observó denudación del epitelio de revestimiento superficial vellositario. En 9 animales (90%) había denudación del epitelio de revestimiento glandular. En 7 animales (70%) había necrosis de coagulación de la mucosa. En 7 animales (70%) se encontró necrosis degenerativa en el plexo mioentérico. En 5 animales (50%) se observó congestión vascular. En 4 animales (40%) se observó pérdida de los núcleos en las células estromales y linfoides de las vellosidades. En 4 animales (40%) se encontró infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario. En 1 animal (10%) hubo epitelio de revestimiento glandular regenerativo, en otro animal (10%) restos alimenticos en la serosa y peritoneo, en otro animal (10%) fibrosis en la serosa, en otro animal (10%) infiltrado inflamatorio PMN neutrófilo, en otro animal (10%) edema de la

serosa, y en otro animal (10%) había colonias micronodulares de flora cocácea en toda la pared.

* YEYUNO: En 10 animales (100%) se observó denudación del epitelio de revestimiento superficial vellositario. En 9 animales (90%) se encontró denudación del epitelio de revestimiento glandular. En 7 animales (70%) había necrosis de coagulación de la mucosa. En 7 animales (70%) se apreció necrosis degenerativa en el plexo mioentérico. En 7 animales (70%) se observó infiltrado inflamatorio PMN neutrófilo. En 5 animales (50%) apareció había congestión vascular. En 3 animales (30%) se observó pérdida de los núcleos en las células estromales y linfoides de las vellosidades. En 3 animales (30%) hubo fibrosis en la grasa peritoneal. En 2 animales (20%) había epitelio de revestimiento glandular regenerativo. En 2 animales (20%) apareció edema en la serosa. En 1 animal (10%) se encontró restos alimenticios, en otro animal (10%) colonias micronodulares de flora cocácea.

* ILEON: En 10 animales (100%) se observó denudación del epitelio de revestimiento superficial vellositario. En 9 animales (90%) había denudación del epitelio de revestimiento

glandular en la lámina propia. En 7 animales (70%) había congestión vascular. En 7 animales (70%) se encontró necrosis de coagulación de la mucosa. En 6 animales (60%) hubo necrosis degenerativa en el plexo mioentérico. En 5 animales (50%) se observó infiltrado inflamatorio PMN neutrófilo. En 3 animales (30%) se encontró pérdida de los núcleos en las células estromales y linfoides de las vellosidades. En 2 animales (20%) aparecieron restos alimenticios en serosa y peritoneo. En 2 animales (20%) se observó fibrosis. En 1 animal (10%) había epitelio de revestimiento glandular regenerativo, en otro animal (10%) colonias micronodulares de flora cocácea en la pared.

-INTESTINO GRUESO:

* COLON: En 8 animales (80%) se observó denudación del epitelio de revestimiento superficial. En 6 animales (60%) había denudación del epitelio glandular en la lámina propia. En 6 animales (60%) se encontró edema. En 5 animales (50%) hubo infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario. En 3 animales (30%) apareció marginación leucocitaria sobre todo de PMN. En 1 animal (10%) se encontraron cambios regenerativos en las glándulas de la

lámina propia, en otro animal (10%) pérdida de los núcleos en las células estromales y linfoides de las vellosidades, y en otro (10%) se observaron adherencias.

* CIEGO: En 8 animales (80%) se observó denudación del epitelio de revestimiento superficial. En 2 animales (20%) se encontró denudación del epitelio glandular en la lámina propia. En 2 animales (20%) había congestión vascular. En 1 animal (10%) hubo necrosis de coagulación de la mucosa, en otro animal (10%) se encontró infiltrado inflamatorio linfoplasmático.

* APENDICE: En 9 animales (90%) se observó denudación del epitelio de revestimiento superficial. En 4 animales (40%) había denudación del epitelio glandular de la lámina propia. En 4 animales (40%) se encontró congestión vascular. En 4 animales (40%) hubo necrosis de coagulación de la mucosa. En 2 animales (20%) apareció infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario. En 1 animal (10%) se observó marginación leucocitaria, en otro (10%) hemorragia, en otro (10%) crecimientos micronodulares de colonias cocáceas, en otro (10%) cambios regenerativos en el epitelio de revestimiento superficial, en otro (10%)

pérdida del componente linfoide, y en otro animal (10%) fibrosis.

* RECTO: En 8 animales (80%) se observó denudación del epitelio de revestimiento superficial vellositario. En 3 animales (30%) se encontró denudación del epitelio glandular de la lámina propia. En 1 animal (10%) apareció edema, en otro (10%) fibrosis, en otro (10%) necrosis de coagulación de la mucosa, en otro (10%) infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario, y en otro congestión vascular.

-BAZO: En 6 animales (60%) se observó congestión vascular. En 3 animales (30%) se encontraron adherencias. En 2 animales (20%) se apreciaron hemorragias.

-PANCREAS: En 2 animales (20%) se observó necrosis de coagulación. En 2 animales (20%) había fibrosis. En 1 animal (10%) se encontró saponificación grasa, y en otro adherencias.

-RIÑON DERECHO: En 6 animales (60%) se observó congestión vascular.

-RIÑON IZQUIERDO: En 6 animales (60%) se observó congestión vascular.

-VASOS ABDOMINALES: En 8 animales (80%) el aspecto

histológico estaba mantenido. En 2 animales (20%) se observó fibrosis. En 1 animal (10%) hubo adherencias.

-APARATO GENITAL: Los 10 animales (100%) tenían el aspecto histológico mantenido.

3.3.6.2.-*ANIMALES VIVOS* (10 animales):

A) CUELLO:

-TRAQUEA: Los 10 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

-TIMO: Los 10 animales (100%) tenían el aspecto histológico mantenido.

B) TORAX:

-ESOFAGO: Los 10 animales (100%) tenían el aspecto histológico mantenido.

-AORTA: Los 10 animales (100%) tenían el aspecto histológico mantenido.

-PULMON DERECHO: En 7 animales (70%) se observaron focos de atelectasias. En 3 animales (30%) se encontró congestión vascular. En 3 animales (30%) se observó enfisema compensador.

-PULMON IZQUIERDO: En 8 animales (80%) se observaron focos de atelectasias. En 3 animales (30%) se encontró congestión vascular. En 3 animales (30%) había enfisema compensador.

-CORAZON: En los 10 animales (100%) tenían el aspecto histológico mantenido.

B) ABDOMEN:

-DIAFRAGMA: En los 10 animales (100%) tenían el aspecto histológico mantenido.

-ESTOMAGO: En 1 animal (10%) se observó engrosamiento y fibrosis de la serosa, en otro animal (10%) adherencias, y en otro animal (10%) infiltrado inflamatorio.

-HIGADO: En 3 animales (30%) se observó prolongación de los espacios porta por tejido fibroso con infiltrado inflamatorio linfohistiocitario. En 2 animales (20%) había adherencias.

-VESICULA: Los 10 animales (100%) tenían el aspecto histológico mantenido.

-INTESTINO DELGADO:

* DUODENO: En 10 animales (100%) había conservación del epitelio de revestimiento vellositario con borde en cepillo. En 2 animales (20%) se observó tendencia al desprendimiento del epitelio de revestimiento superficial de su lámina basal. En 1 animal (10%) se encontró aumento del infiltrado inflamatorio linfocitario en la lámina propia.

* YEYUNO: En 10 animales (100%) había

conservación del epitelio de revestimiento vellositario con borde en cepillo. En 1 animal (10%) se observó tendencia al desprendimiento del epitelio de revestimiento superficial de su lámina basal, en otro animal (10%) se encontró aumento del infiltrado inflamatorio linfocitario en la lámina propia, y en otro animal (10%) hubo engrosamiento de las vellosidades.

* ILEON: En 10 animales (100%) había conservación del epitelio de revestimiento vellositario con borde en cepillo. En 1 animal (10%) se observó un aumento del infiltrado inflamatorio linfocitario a nivel de la lámina propia.

-INTESTINO GRUESO:

* COLON: En 10 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido. En 2 animales (20%) se encontraron adherencias. En 1 animal (10%) apareció infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario en la lámina propia, y en otro animal (10%) hubo cambios regenerativos en el epitelio de revestimiento superficial.

* CIEGO: En 10 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido. En 2 animales (20%) se observaron adherencias.

* APENDICE: En los 10 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

* RECTO: En los 10 animales (100%) tenían el aspecto histológico mantenido.

-BAZO: En los 10 animales (100%) tenían el aspecto histológico mantenido. En 8 animales (80%) se encontraron adherencias.

-PANCREAS: En los 10 animales (100%) tenían el aspecto histológico mantenido. En 1 animal (10%) se encontraron adherencias.

-RIÑON DERECHO: En 9 animales (90%) el aspecto histológico estaba mantenido. En 1 animal (10%) se observó fibrosis e infiltrado inflamatorio medular.

-RIÑON IZQUIERDO: En 9 animales (90%) el aspecto histológico estaba mantenido. En 1 animal (10%) se observó fibrosis e infiltrado inflamatorio medular.

-VASOS ABDOMINALES: En 9 animales (90%) el aspecto histológico estaba mantenido. En 1 animal (10%) se observó fibrosis subadventicial.

-APARATO GENITAL: Los 10 animales (100%) tenían el aspecto histológico mantenido.

3.3.7.-ANALISIS DE LA SUPERVIVENCIA.

El estudio de la supervivencia se realizó para conocer el número de animales que sobrevivieron en cada momento del estudio realizado durante el tiempo de observación, y para

saber el tiempo medio de sobrevivencia en horas de la serie, en cada momento del tiempo estudiado durante el mismo período de observación. También hemos efectuado un estudio comparativo de la supervivencia entre los animales de esta serie (S-III), con el resto de las series experimentales (IV, V, VI Y VII) (Gráficos nº 33 y 40). Debido a que la variabilidad del fenómeno (mortalidad) presentaba su mayor densidad en las primeras 48 horas del conjunto de todas las series estudiadas (CUADRO Nº 1), se utilizó la hora como unidad de medida en el tiempo. A partir de las 48 horas, la densidad del suceso disminuyó, lo que permitió un mayor alargamiento del estudio en el tiempo y una traducción ó equivalencia de las horas en días y semanas para una mejor comprensión del mismo (Gráficos nº 24 y 33).

3.3.7.1.-**Perfil del número de animales sobrevivientes:** Permite conocer el **número de animales sobrevivientes** de la serie en valores absolutos, en cada uno de los momentos estudiados durante el tiempo de observación (CUADRO Nº 1):

A las 2 horas de provocarse la isquemia de la AMS, la supervivencia fue de 20 animales (100%), prolongándose esta situación en el tiempo hasta las 8 horas. A las 9 horas de provocarse la isquemia de la AMS, la supervivencia fue de 19 animales (95%), a las 10 horas de 18 animales (90%), y a las 15

horas de 17 animales (85%), prolongándose esta situación en el tiempo hasta las 29 horas. A las 30 horas de provocarse la isquemia de la AMS, la supervivencia fue de 15 animales (75%), y a las 31 horas de 13 animales (65%), prolongándose esta situación en el tiempo hasta las 168 horas (7 días; 1 semana). A las 240 horas (10 días) de provocarse la isquemia de la AMS, la supervivencia fue de 11 animales (55%), prolongándose esa situación en el tiempo hasta las 336 horas (14 días; 2 semanas). A las 504 horas (21 días; 3 semanas) de provocarse la isquemia de la AMS, la supervivencia fue de 10 animales (50%), prolongándose esta situación en el tiempo hasta las 2016 horas (84 días; 12 semanas), momento final del tiempo de observación (Gráficos nº 18 y 26).

3.3.7.2.-**Perfil del tiempo medio de sobrevivencia en horas:**

Permite conocer el **número medio de horas** de sobrevivencia de la serie en cada uno de los momentos estudiados durante el tiempo de observación, eliminando las fracciones horarias y tomando el número inmediatamente superior cuando la fracción fuera superior a 0'5, e inmediatamente inferior cuando la fracción fuese inferior a 0'5 (CUADRO Nº 18):

Desde las 2 horas hasta las 8 horas de finalización del procedimiento quirúrgico, el tiempo medio de sobrevivencia de la serie no varió con respecto al tiempo real del período de observación. A las 9 horas de la isquemia, el tiempo medio de sobrevivencia fue del 99'44% (9 horas), pasando al 52'03% (1049 horas) con respecto al tiempo real de observación a las 2016 horas (84 días; 12 semanas), momento final de la observación (Gráfico nº 35).

3.3.7.3.-**Estudio comparativo de la supervivencia de la serie isquemia de la AMS durante 30 minutos (III) con las diferentes series (IV, V, VI, VII):** Permite conocer la significancia en el número de animales sobrevivientes y en el tiempo medio de sobrevivencia en horas de cada serie frente a otra, en cada momento del tiempo estudiado durante el período de observación:

a) *Serie isquemia de la AMS durante 30 minutos versus serie isquemia de la AMS durante 60 minutos:*

$a_1$) *Perfil del número de animales sobrevivientes:* El número de animales sobrevivientes fue significativamente mayor en la serie *isquemia de la AMS durante 30 minutos* a partir de las 7 horas de realizarse el procedimiento quirúrgico para $p< 0.05$ (CUADRO

Nº 7) respectivamente, manteniéndose la significancia hasta las 29 horas del tiempo de observación.

No hubo diferencias significativas para $p<0.01$ (CUADRO Nº 7).

$a_2$) *Perfil del tiempo medio de sobrevivencia en horas:* El número de horas de sobrevivencia fue significativamente mayor en la serie *isquemia de la AMS durante 30 minutos*, a partir de las 72 horas (3 días) y 120 horas (5 días) de realizarse el procedimiento quirúrgico, para $p< 0.05$ y $p< 0.01$ (CUADRO Nº 24), respectivamente, manteniéndose la significancia hasta las 2016 horas (84 días; 12 semanas), momento final del período de observación.

b) *Serie isquemia de la AMS durante 30 minutos versus serie sham operation más analítica:*

$b_1$) *Perfil del número de animales sobrevivientes:* El número de animales sobrevivientes fue significativamente mayor en la serie *sham operation* más analítica que en en la serie isquemia de la AMS durante 30 minutos, a partir de las 30 y 31 horas de realizarse el procedimiento quirúrgico para $p< 0.05$ y $p< 0.01$

(CUADRO Nº 8) respectivamente, manteniéndose la significancia hasta las 2016 horas (84 días; 12 semanas), momento final del tiempo de observación.

$b_2$) *Perfil del tiempo medio de sobrevivencia en horas:* El número de horas de sobrevivencia fue significativamente mayor en la serie *sham operation más analítica* que en la serie isquemia de la AMS durante 30 minutos, a partir de las 48 horas (2 días) de realizarse el procedimiento quirúrgico, para $p< 0.05$ y $p< 0.01$ (CUADRO Nº 25), manteniéndose la significancia hasta las 2016 horas (84 días; 12 semanas), momento final del período de observación.

c) *Serie isquemia de la AMS durante 30 minutos versus serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica:*

$c_1$) *Perfil del número de animales sobrevivientes:*

El número de animales sobrevivientes fue significativamente mayor en la serie *isquemia de la AMS durante 30 minutos*, que en la serie

isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica, a partir de las 7 horas de realizarse el procedimiento quirúrgico para $p< 0.05$ (CUADRO Nº 9), manteniéndose la significancia hasta las 29 horas del período de observación.

El número de animales fue significativamente mayor para $p<0.01$ en la serie *isquemia de la AMS durante 30 minutos* que en la serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica, solamente a las 8 horas de realizarse el procedimiento quirúrgico (CUADRO Nº 9).

$c_2$) *Perfil del tiempo medio de sobrevivencia en horas:* El número de horas de sobrevivencia fue significativamente mayor en la serie *isquemia de la AMS durante 30 minutos* que en la serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica, a partir de las 25 y 120 horas (5 días) de realizarse el procedimiento quirúrgico, para $p< 0.05$ y $p< 0.01$ respectivamente (CUADRO Nº 26), manteniéndose la significancia hasta las 2016 horas (84 días; 12 semanas), momento final del período de observación.

d) *Serie isquemia de la AMS durante 30 minutos*

*versus serie isquemia de la AMS durante 60 minutos, más analítica y tratamiento con FDP:*

$d_1$) *Perfil del número de animales sobrevivientes:*

No hubo diferencias significativas en el número de animales sobrevivientes entre las dos series para $p< 0.05$ y $p< 0.01$ (CUADRO Nº 10), en ningún momento del período de observación.

$d_2$) *Perfil del tiempo medio de sobrevivencia en horas:* El número de horas de sobrevivencia fue significativamente mayor en la serie *isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica y tratamiento con FDP* que en la serie isquemia de la AMS durante 30 minutos, a partir de las 240 horas (10 días) de realizarse el procedimiento quirúrgico, para $p< 0.05$ y $p< 0.01$ (CUADRO Nº 27), manteniéndose la significancia hasta las 2016 horas (84 días; 12 semanas), momento final del período de observación.

## 3.4.-RESULTADOS DE LA SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS (SERIE IV).

### 3.4.1.-OBSERVACIONES INTRAOPERATORIAS.

Los 20 animales (100%) al final de los 60 minutos de isquemia aguda de la AMS, conservaron el peristaltismo y mostraron una ligera cianosis y palidez intestinal. No se observó hemorragia en el mesenterio y pared intestinal en ningún animal de la serie.

### 3.4.2.-OBSERVACIONES CLINICAS DEL POSTOPERATORIO.

Una vez que a los animales se les cerraba la cavidad abdominal, eran trasladados a su jaula correspondiente para vigilar y observar los parámetros siguientes:

A) **Despertar de la anestesia.**

Los 20 animales despertaron según la siguiente cronología:

- 6 animales (30%) estaban despiertos a las cinco horas de finalizada la operación.
- 5 animales (25%) despertaron entre las seis y diez horas de finalizada la operación.
- 1 animal (5%) despertó entre las once y quince horas de finalizada la intervención.
- 8 animales (40%) no llegaron a despertarse (coma anestésico).

B) **Reflejos.**

La evolución cronológica de los reflejos para los 20 animales fue la siguiente:

- A las 24 horas 7 animales (35%) tenían los reflejos disminuidos, y 3 animales (15%) los tenían normalizados.
- Entre las 24 y 48 horas 6 animales (30%) habían normalizado sus reflejos, y 1 animal (5%) los tenía disminuidos.
- Entre las 48 y 72 horas 1 animal (5%) normalizó sus reflejos.
- En los 10 animales restantes (50%) no fue posible valorar el estado de sus reflejos porque en 8 casos no llegaron a despertarse (coma anestésico), y en 2 casos no sobrevivieron lo suficiente (menos de 24 horas) para valorar su estado sensomotor.

C) **Ingesta de agua.**

La evolución cronológica de la ingesta de agua para los 20 animales fue la siguiente:

- Entre las 24 y 48 horas bebieron agua 9 animales (45%).
- Entre las 48 y 72 horas bebió agua 1 animal (5%).
- En los 10 animales restantes (50%) no fue posible valorar la ingesta de agua porque en 8 casos no

llegaron a despertarse (coma anestésico), y en 2 casos sobrevivieron menos de 24 horas.

D) **Ingesta de alimento.**

La evolución cronológica de la ingesta de alimentos para los 20 animales fue la siguiente:

- Entre las 24 y 48 horas probó el alimento 1 animal (5%).
- Entre las 48 y 72 horas probaron el alimento 5 animales (25%).
- Entre las 72 y 96 horas probaron el alimento 2 animales (10%).
- En 10 animales (50%) no fue posible valorar la ingesta de alimento porque en 8 casos no llegaron a despertarse (coma anestésico), y en 2 casos sobrevivieron menos de 24 horas.
- Los 2 animales restantes (10%) sobrevivieron más de 24 horas pero murieron sin probar el agua.

E) **Hemorragias ocultas.**

La prueba de la hemorragia intestinal oculta (apartado 2.10) dio el siguiente resultado:

- En 10 animales (50%) fue negativa.
- En 10 animales (50%) no se pudo realizar la prueba porque no sobrevivieron lo suficiente (menos de 24

horas).

### 3.4.3.-PESO TOTAL DE LOS ANIMALES.

Los pesos con sus medias y desviaciones standards semanales de los animales de experimentación utilizados en esta serie, se encuentran reflejados en las TABLAS Nº 4 y 4 Bis. Al estudiar la evolución del peso total en esta serie, solamente valoramos un tiempo de observación de 11 semanas, para coincidir en el tiempo con la serie control de pesos.

Para una mejor comprensión de la evolución de los pesos, hemos reflejado, por un lado la evolución del peso de la serie con respecto al peso basal durante 11 semanas, y en otro caso, la evolución del peso de la serie con respecto a la semana precedente durante el mismo tiempo de observación.

Hemos porcentuado las distintas medias de los pesos durante las 11 semanas de observación, para una visualización más completa al compararla con la serie control de pesos.

Al estudiar la evolución del peso semanal con respecto al basal, se observa un aumento progresivo del mismo, hasta llegar a conseguir una ganancia del 44% al final de las 11 semanas de observación (Gráfico nº 4). Al estudiar la evolución del peso semanal con respecto al peso de la semana precedente, se observa una disminución

significativa ($p< 0.001$) del peso en la primera semana con respecto a la segunda semana, a partir de la cual no hay variaciones significativas en el peso semanal con respecto al peso precedente durante las 11 semanas de observación (Gráfico nº 12).

Al comparar el peso semanal con respecto al basal de esta serie (Serie IV) con la serie control de pesos (Serie I), encontramos que había una diferencia significativa de $p< 0.001$ durante las 5 primeras semanas y de $p< 0.01$ en la 6 últimas semanas para los pesos semanales, favorable a la serie control de pesos (Gráfico nº 8).

Al comparar el peso semanal con respecto a la semana precedente de esta serie con la serie control de pesos, encontramos que en la primera semana se producía una disminución significativa ($p< 0.001$) en el peso de la serie IV con respecto a la serie I, y que esta diferencia desaparecía a partir de la segunda semana, manteniéndose así, durante las 11 semanas de control (Gráfico nº 16).

### 3.4.4.-ALTERACIONES MACROSCOPICAS.

A) CUELLO:

-TRAQUEA: La mucosa de 6 animales (30%) era de aspecto congestiva, y en 1 animal (5%) de aspecto grisáceo.

-TIMO: Los 20 animales (100%) tenían el aspecto conservado.

B) TORAX:

-ESOFAGO: En 2 animales (10%) la mucosa era de aspecto grisáceo.

-AORTA: En los 20 animales (100%) tenía el aspecto conservado.

-PULMON DERECHO: En 8 animales (40%) el aspecto era sonrosado. Se encontró aspecto congestivo en 6 animales (30%). Para 3 animales (15%) el aspecto fue congestivo y hepatizado. En 1 animal (5%) el aspecto fue congestivo y hemorrágico. En 1 animal (5%) el aspecto era congestivo con zonas sonrosadas. En 1 animal (5%) se encontró aspecto herrumbroso.

-PULMON IZQUIERDO: En 8 animales (40%) el aspecto era sonrosado. Se encontró aspecto congestivo en 6 animales (30%). En 3 animales (15%) el aspecto fue congestivo y hepatizado. En 1 animal (5%) el aspecto fue congestivo y hemorrágico. En 1 animal (5%) el aspecto era congestivo con zonas sonrosadas. En 1 animal (5%) se encontró aspecto herrumbroso.

-CAVIDAD PLEURAL: Los 20 animales (100%) estuvieron libres de derrame pleural.

-CAVIDAD PERICARDICA: Los 20 animales (100%) estuvieron libres de derrame pericárdico.

-CORAZON: En 12 animales (60%) el aspecto fue congestivo, estaba parado en diástole y las cavidades derechas estaban ocupadas por coágulos postmorten. En 8 animales (40%) el aspecto era

normal, estaba parado en sístole y las cavidades aparecían vacías de contenido.

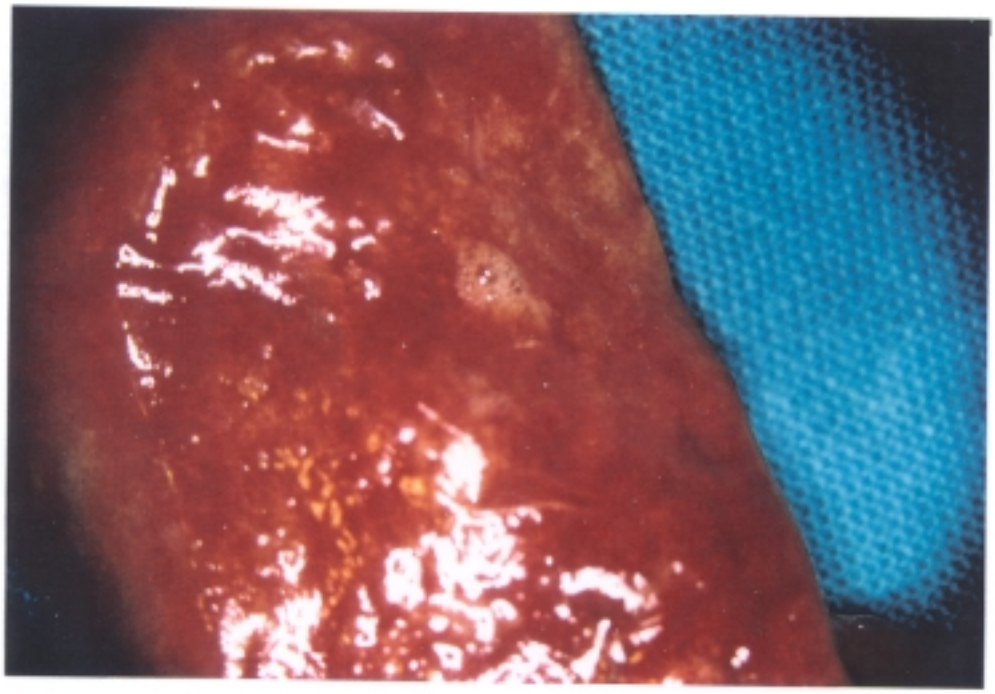


**Fig. 23.** Imagen macroscópica correspondiente a la superficie de corte de un pulmón congestivo-hemorrágico, que muestra focos espumosos con burbujas, que traducen un edema agudo de pulmón.

C) ABDOMEN:

-CAVIDAD ABDOMINAL: En 1 animal (5%) se encontró contenido gástrico. En 1 animal (5%) hubo eventración de la pared abdominal.

-DIAFRAGMA: En 2 animales (10%) se encontraron adherencias al hígado.

-ESTOMAGO: La mucosa de 5 animales (25%) tenía puntos hemorrágicos, en 4 animales (20%) era

congestiva, en 1 animal (5%) era grisácea y en 1 animal (5%) se encontró una perforación gástrica. En 5 animales (25%) aparecieron adherencias (tres casos al peritoneo parietal, un caso al hígado y otro al bazo).

-HIGADO: En 7 animales (35%) el aspecto era congestivo y en 2 animales (10%) friable. En 7 animales (35%) aparecieron adherencias (tres casos al peritoneo parietal, en dos al diafragma, en un caso al estómago, y en otro interlobular).

-VESICULA: En 11 animales (55%) el aspecto fue normal con contenido biliar verde oscuro y espeso. En 8 animales (40%) el aspecto fue normal con contenido verde claro y flúido. En 1 animal (5%) el aspecto fue normal con contenido semiverdoso y semiespeso.

-INTESTINO DELGADO:

* DUODENO: La mucosa de 12 animales (60%) tenía aspecto grisáceo y de 8 animales (40%) aspecto rosado. En 12 animales (60%) la figura vellositaria estaba disminuida. En 13 animales (65%) el grosor parietal estaba reducido. En 12 animales (60%) había pérdida de la tensión parietal.

* YEYUNO: La mucosa de 10 animales (50%) tenía aspecto grisáceo, de 8 animales (40%) aspecto rosado y de 2 animales (10%) aspecto

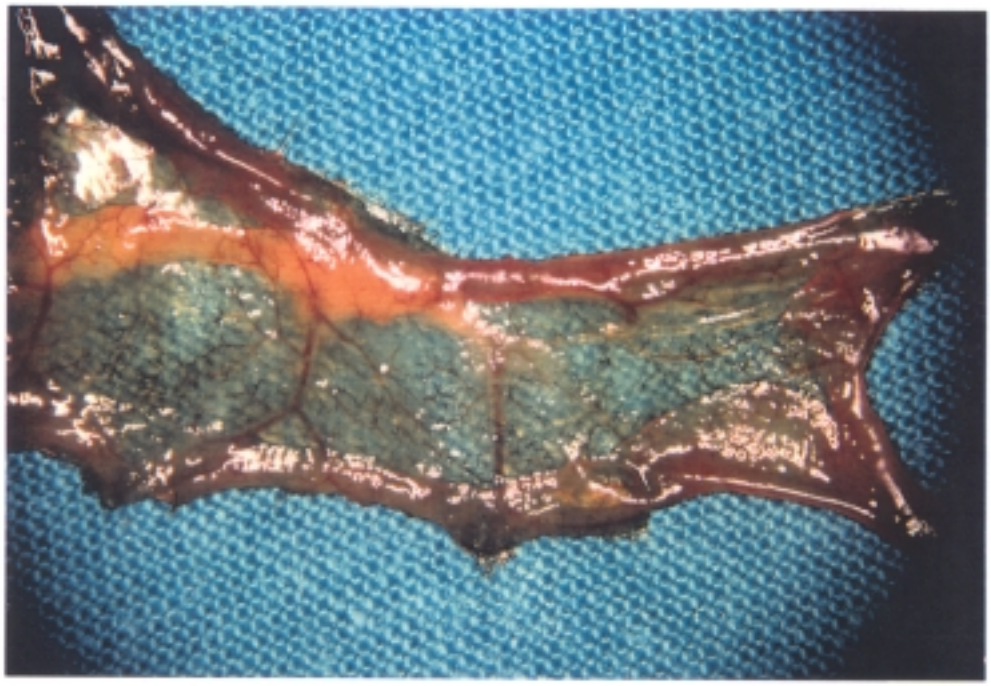


**Fig. 24.** Pared de intestino delgado correspondiente a duodeno de un animal fallecido de la serie IV, en el que ha ocurrido una necrosis masiva parietal con pérdida del dibujo vellositario y de gran parte de la mucosa y paredes musculares. Los restos de la pared y de la serosa resultan transparentes y muestran la imagen vascular arboriforme característica del órgano.

congestivo. En 12 animales (60%) la figura vellositaria estaba disminuida y en 2 animales (10%) discretamente disminuida.En 13 animales (65%) el grosor parietal estaba reducido y en 1 animal (5%) discretamente reducido. En 12 animales (60%) había pérdida de la tensión parietal, y en 1 animal (5%) discreta pérdida. En 1 animal (5%) se observó adherencias al bazo.

* ILEON: La mucosa de 12 animales (60%) tenía aspecto grisáceo, y de 8 animales (40%) aspecto

rosado. En 12 animales (60%) la figura vellositaria estaba disminuida y en 2 animales (10%) discretamente disminuida. En 13 animales (65%) el grosor parietal estaba reducido y en 1 animal (5%) discretamente reducido. En 12 animales (60%) había pérdida de la tensión parietal, y en 1 animal (5%) discreta pérdida de la misma.

-INTESTINO GRUESO:

* COLON: La mucosa de 7 animales (35%) tenía aspecto grisáceo, y de 1 animal (5%) congestivo. En 3 animales (15%) el grosor parietal estaba reducido. En 3 animales (15%) había pérdida de la tensión parietal. En 1 animal (5%) se observaron adherencias al peritoneo parietal.

* CIEGO: La mucosa de 5 animales (25%) tenía aspecto grisáceo, y en 1 animal (5%) de infarto hemorrágico. En 4 animales (20%) el grosor parietal estaba reducido. En 5 animales (25%) había pérdida de la tensión parietal. En 2 animales (10%) se observaron adherencias al peritoneo parietal.

* APENDICE: La mucosa de 4 animales (20%) tenía aspecto grisáceo, y de 1 animal (5%) aspecto hemorrágico puntiforme.

En 3 animales (15%) el grosor parietal estaba

reducido.En 3 animales (15%) había pérdida de la tensión parietal. En 1 animal (5%) se observaron adherencias al peritoneo parietal.

* RECTO: la mucosa de 4 animales (20%) tenía aspecto grisáceo. En 3 animales (15%) el grosor parietal estaba reducido. En 3 animales (15%) había pérdida de la tensión parietal.

-BAZO: El aspecto era congestivo en 5 animales (25%), y grisáceo en 1 animal (5%). En 7 animales (35%) se observaron adherencias (en dos casos a la zona operatoria, en dos casos al mesenterio, en un caso al peritoneo parietal, en un caso al epiplón del estómago y en otro caso al yeyuno).

-PANCREAS: El aspecto era grisáceo en 4 animales (20%).

-RIÑON DERECHO: El aspecto era congestivo en 10 animales (50%), y edematoso en 4 animales (20%). En 2 animales (10%) la diferenciación córtico medular estaba borrada, y en 1 animal (5%) discretamente borrada. En 1 animal (5%) se observaron cálculos pielocaliciales. En 1 animal (5%) había petequias puntiformes subcápsulares.

-RIÑON IZQUIERDO: El aspecto era congestivo en 9 animales (45%), y edematoso en 4 animales (20%). En 2 animales (10%) la diferenciación córtico medular estaba borrada, y en 1 animal (5%) discretamente borrada. En 2 animales (10%) se observaron quistes

subcapsulares. En 1 animal (5%) había petequias puntiformes subcápsulares.

-VASOS ABDOMINALES: En 2 animales (100%) tenían el aspecto conservado.

-APARATO GENITAL: En 1 animal (5%) los cuernos uterinos tenían aspecto congestivo. En 1 animal (5%) se observó un tumor quístico en ovario.

3.4.5.-ALTERACIONES MICROSCOPICAS.

Se ha efectuado una separación entre los animales muertos (12 animales) durante el período de observación y los que sobrevivieron (8 animales).

3.4.5.1.- *ANIMALES MUERTOS* (12 animales):

A) CUELLO:

-TRAQUEA: En 6 animales (50%) se observó congestión vascular en la submucosa. En 2 animales (16'6%) había descamación del epitelio de revestimiento superficial de la mucosa.

-TIMO: En los 12 animales (100%) tenía el aspecto histológico conservado.

B) TORAX:

-ESOFAGO: En los 12 animales (100%) tenía el aspecto histológico conservado.

-AORTA: En los 12 animales (100%) tenía el aspecto

histológico conservado.

-PULMON DERECHO: En 12 animales (100%) se observó edema agudo de pulmón (en siete casos masivo, y en cinco casos focos aislados). En 12 animales (100%) había congestión vascular (en dos casos intensa, y en diez casos moderada). En 12 animales (100%) se encontró hemorragia alveolar e intersticial (en dos casos intensa, y en diez casos moderada). En 7 animales (58'3%) apareció denudación del epitelio de revestimiento superficial bronquial. En 5 animales (41'6%) la luz bronquial estaba ocupada por derrame proteináceo de tipo fibrinoso con elementos inflamatorios y descamativos (en un caso el infiltrado inflamatorio era relevante). En 3 animales (25%) se observaron focos de atelectasias. En 1 animal (8'3%) se encontró enfisema compensador, en otro (8'3%), un área inflamatoria necrótica, y en otro (8'3%), trombos a nivel de vasos venosos.

-PULMON IZQUIERDO: En 12 animales (100%) se observó edema agudo de pulmón (en siete casos masivo, y en cinco casos focos aislados). En 12 animales (100%) había congestión vascular (en dos casos intensa, y en diez casos moderada). En 12 animales (100%) se encontró hemorragia alveolar e intersticial (en dos casos intensa, y en diez casos moderada). En 7 animales (58'3%) apareció denudación del epitelio de revestimiento superficial bronquial. En 5 animales

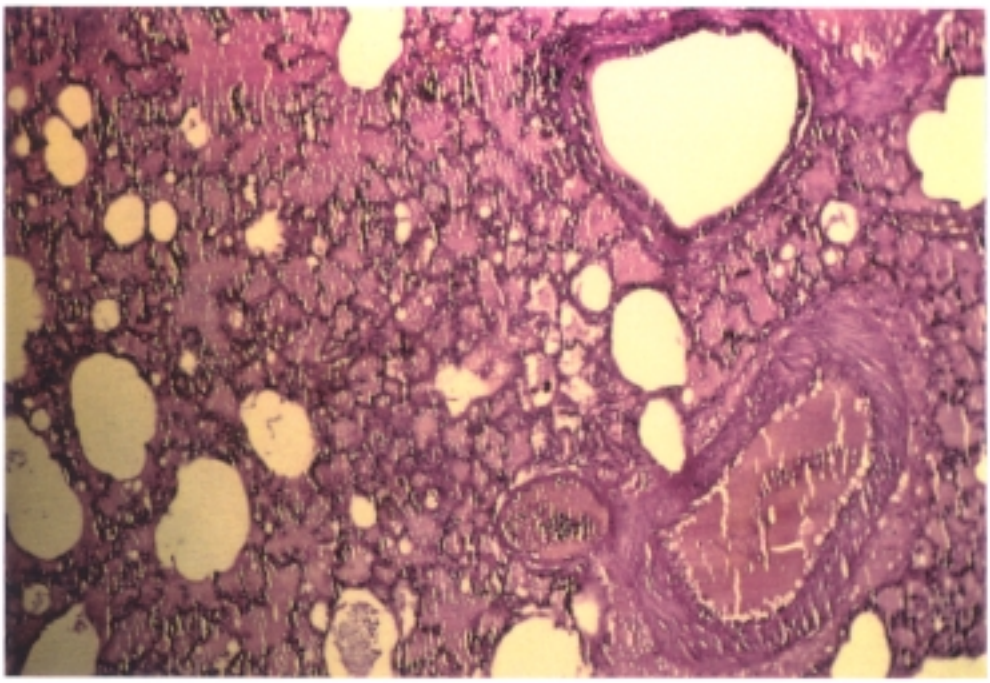


**Fig. 25.** Imagen microscópica correspondiente a pulmón de un animal fallecido de la serie IV. Se observa una imagen de derrame agudo de pulmón; los alveolos están ocupados por una sustancia hialina homogénea finamente granulosa y eosinófila que corresponde a exudado serofibrinoso. En el tercio superior se observa una luz bronquiolar no afecta y en la parte inferior se ven vasos congestivos. H y E x 150.

(41'6%) la luz bronquial estaba ocupada por derrame proteináceo de tipo fibrinoso con elementos inflamatorios y descamativos (en un caso el infiltrado inflamatorio era relevante). En 2 animales (16'6%) se observaron focos de atelectasias. En 1 animal (8'3%) se encontró enfisema compensador.

-CORAZON: En 12 animales (100%) había congestión vascular. En 12 animales (100%) se encontraron las cavidades derechas ocupadas por sangre coagulada y fibrina. En 1 animal (8'3%) se observó necrosis en

el tabique interventricular.

C) ABDOMEN:

-DIAFRAGMA: Los 12 animales (100%) tenían el aspecto histológico conservado.

-ESTOMAGO: En 12 animales (100%) se observó necrosis de coagulación del epitelio de revestimiento superficial. En 4 animales (33'3%) había congestión vascular, y en otros 4 (33'3%), hemorragias. En 2 animales (16'6%) se encontró pigmento de coloración ocre. En 1 animal (8'3%) apareció infiltrado inflamatorio, en otro necrosis a nivel de los bordes de una perforación, y finalmente en otro (8'3%), colonias microbianas fúngicas.

-HIGADO: En 8 animales (66'6%) se observó congestión vascular ( en un caso intensa). En 7 animales (58'3%) se encontraron tumefacción turbia en los hepatocitos de predominio centrolobulillar. En 1 animal (8'3%) había necrosis de predominio centrolobulillar, en otro, necrosis hepatocitaria periportal, en otro prolongación de los espacios porta por tejido fibroso con infiltrado inflamatorio linfohistiocitario, y por último en otro, proliferación de células de Kupffer y regeneración hepatocitaria.

-VESICULA: En 10 animales (83'3%) se observó desvitalización del epitelio de revestimiento, y

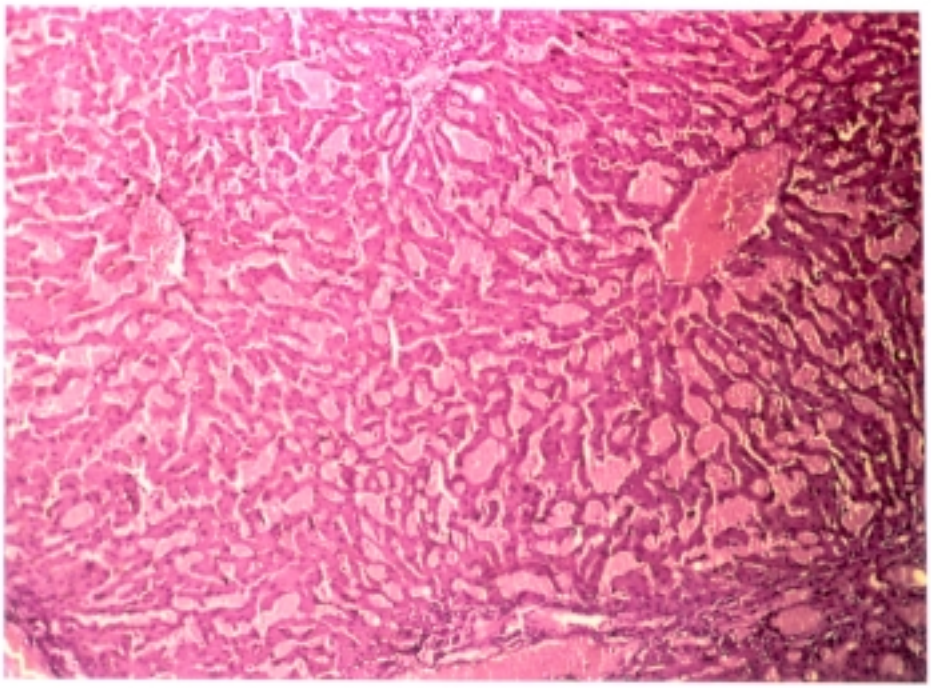


**Fig. 26.** Corte histológico correspondiente a hígado que muestra éstasis sinusoidal y venas centrolobulillares congestivas. Corresponde a un animal fallecido de la serie IV. H y E x 400.

contenido biliar coagulado. En 2 animales (16'6%) se encontró necrosis de coagulación en la pared vesical.

-INTESTINO DELGADO:

* DUODENO: En 12 animales (100%) se observó denudación del epitelio de revestimiento superficial vellositario. En 12 animales (100%) se encontró denudación del epitelio de revestimiento glandular. En 7 animales (58'3%) había necrosis de coagulación de la mucosa. En 5 animales (41'6%) apareció congestión

vascular. En 4 animales (33'3%) se apreció degeneración necrótica neuronalen el plexo mioentérico. En 3 animales (25%) se observó pérdida de los núcleos en las células estromales y linfoides de las vellosidades. En 1 animal (8'3%) hubo espacios intervellositarios ocupados por masas celulares de aspecto epitelial, y en otro (8'3%), infiltrado inflamatorio aumentado de los ejes vellositarios.

* YEYUNO: En 12 animales (100%) se observó denudación del epitelio de revestimiento superficial vellositario. En 12 animales (100%) se encontró denudación del epitelio de revestimiento glandular. En 9 animales (75%) apareció congestión vascular. En 7 animales (58'3%) había necrosis de coagulación de la mucosa. En 6 animales (50%) se apreció necrosis neuronal en el plexo mioentérico. En 4 animales (33'3%) apareció edema en la submucosa. En 3 animales (25%) se observó pérdida de los núcleos en las células estromales y linfoides de las vellosidades. En 2 animales (16'6%) había infiltrado inflamatorio linfocitario aumentado en los ejes vellositarios, y en otros dos (16'6%), hemorragia vellositaria. En 1 animal (8'3%) hubo epitelio de revestimiento

glandular regenerativo, y en otro (8'3%), necrosis grasa, infiltrado granulocítico agudo y exudado serofibrinoso en la grasa peritoneal.

* ILEON: En 12 animales (100%) se observó denudación del epitelio de revestimiento superficial vellositario. En 12 animales (100%) se encontró denudación del epitelio de revestimiento glandular. En 7 animales (58'3%) había congestión vascular, en otros 7 (58'3%), necrosis de coagulación de la mucosa, y en otros 7 (58'3%), degeneración necrótica neuronal en el plexo mioentérico. En 3 animales (25%) apareció edema en la submucosa, en otros 3 (25%), pérdida de los núcleos en las células estromales y linfoides de las vellosidades. En 2 animales (16'6%) se encontró infiltrado inflamatorio linfocitario aumentado en los ejes vellositarios, y en otros dos, necrosis total de la mucosa. En 1 animal (8'3%) había necrosis grasa, infiltrado granulocítico agudo y exudado serofibrinoso en la grasa peritoneal, y en otro (8'3%), marginación leucocitaria neutrófila en los vasos venosos.

-INTESTINO GRUESO:

* COLON: En 11 animales (91'6%) se observó denudación del epitelio de revestimiento

superficial, y del epitelio glandular en la lámina propia. En 4 animales (33'3%) se encontró congestión vascular. En 3 animales (25%) había aumento del infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario. En 2 animales (16'6%) se observó hemorragias, en otros 2 (16'6%) pérdida de los núcleos en las células estromales y linfoides de las vellosidades, y edema en otros 2 (16'6%). En 1 animal (8'3%) se encontró marginación leucocitaria sobre todo PMN en la submucosa, en otro (8'3%) necrosis isquémica en las capas musculares, y en otro animal (8'3%) degeneración necrótica neuronal en el plexo mioentérico.

* CIEGO: En 12 animales (100%) se observó denudación del epitelio de revestimiento superficial. En 8 animales (66'6%) se encontró denudación del epitelio glandular en la lámina propia, y en otros 8 (66'6%) necrosis de coagulación de la mucosa. En 7 animales (58'3%) había congestión vascular. En 2 animales (16'6%) se observó degeneración necrótica neuronal en el plexo mioentérico. En 1 animal (8'3%) había pérdida de los núcleos de las células estromales y linfoides de las vellosidades, en otro (8'3%), cambios regenerativos en la lámina propia, en otro

animal (8'3%), edema, en otro (8'3%), hemorragia, y por último, en otro animal (8'3%), infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario.

* APENDICE: En 12 animales (100%) se observó denudación del epitelio de revestimiento superficial. En 7 animales (58'3%) se encontró congestión vascular. En 6 animales (50%) había denudación del epitelio glandular de la lámina propia. En 4 animales (33'3%) se observó edema, y en otros 4 (33'3%), necrosis de coagulación de la mucosa.

* RECTO: En 8 animales (66'6%) se observó denudación del epitelio de revestimiento superficial vellositario. En 4 animales (33'3%) se encontró denudación del epitelio glandular de la lámina propia.

-BAZO: En 11 animales (91'6%) se observó congestión vascular. En 2 animales (16'6%) se encontraron hemorragias. En 1 animal (8'3%) se apreció desvitalización.

- PANCREAS: En 4 animales (33'3%) se observó necrosis de coagulación.

-RIÑON DERECHO: En 6 animales (50%) se observó congestión vascular. En 2 animales (16'6%) se encontró necrosis de coagulación. En 1 animal (8'3%) había cilindros tubulares y en otro (8'3%),

vacuolización tubular.

-RIÑON IZQUIERDO: En 6 animales (50%) se observó congestión vascular. En 2 animales (16'6%) se encontró necrosis de coagulación. En 1 animal (8'3%) había cilindros tubulares y en otro (8'3%), vacuolización tubular.

-VASOS ABDOMINALES: En los 12 animales (100%) tenían el aspecto histológico conservado.

-APARATO GENITAL: En los 12 animales (100%) tenían el aspecto histológico conservado.

3.4.5.2.-*ANIMALES VIVOS* (8 animales):

A) CUELLO:

-TRAQUEA: En 1 animal (12'5%) se observó congestión vascular en la submucosa.

-TIMO: Los 8 animales (100%) tenían el aspecto histológico conservado.

B) TORAX:

-ESOFAGO: En los 8 animales (100%) tenían el aspecto histológico conservado.

-AORTA: En los 8 animales (100%) tenían el aspecto histológico conservado.

-PULMON DERECHO: En 8 animales (100%) se observaron focos de atelectasias, y en otros 8 (100%), focos de proliferación celular intersticial. En 4 animales

(50%) se encontró congestión vascular. En 3 animales (37'5%) había engrosamiento de los tabiques alveolares. En 1 animal (12'5%) se observaron zonas de hemorragias, en otro (12'5%), zonas de edema agudo de pulmón, en otro (12'5%), focos de enfisema, y en otro (12'5%), focos de inflamación subpleural.

-PULMON IZQUIERDO: En 8 animales (100%) se observaron focos de atelectasias, y en otros 8 (100%), focos de proliferación celular intersticial. En 4 animales (50%) se encontró congestión vascular. En 3 animales (37'5%) había engrosamiento de los tabiques alveolares. En 1 animal (12'5%) se observaron zonas de hemorragias, en otro (12'5%), zonas de edema agudo de pulmón, en otro (12'5%), focos de enfisema, y en otro (12'5%), focos de inflamación subpleural.

-CORAZON: En 1 animal (12'5%) se observó congestión vascular, y en otro (12'5%), involución grasa.

B) ABDOMEN:

-DIAFRAGMA: En los 8 animales (100%) tenían el aspecto histológico conservado.

-ESTOMAGO: En 2 animales (25%) se observó engrosamiento y fibrosis de la serosa. En 1 animal (12'5%) había adherencias.

-HIGADO: En 4 animales (50%) se observó congestión vascular, y en otros 4 (50%), prolongación de los

espacios porta por tejido fibroso con infiltrado inflamatorio linfohistiocitario. En 2 animales (25%) había adherencias (en un caso interlobulares). En 1 animal (12'5%) se encontraron focos de micronodulillos histiocitarios.

-VESICULA: En los 8 animales (100%) tenían el aspecto histológico conservado.

-INTESTINO DELGADO:

* DUODENO: En 8 animales (100%) se observó un aumento del infiltrado inflamatorio linfocitario. En 4 animales (50%) se encontró epitelio de revestimiento glandular regenerativo, en otros 4 (50%), espacios intervellositarios ocupados por células regenerativas, y en otros 4 (50%), estaba aumentado el grosor de las vellosidades. En 3 animales (37'5%) había tendencia al desprendimiento del epitelio de revestimiento superficial vellositario de su lámina basal. En 2 animales (25%) se observó denudación del epitelio vellositario con borde en cepillo (en un caso total y en otro parcial). En 1 animal (12'5%) estaba aumentado el grosor de la lámina propia, y en otro (12'5%), se encontró abundante infiltrado inflamatorio linfocitario en los ejes conectivo vellositarios.

* YEYUNO: En 7 animales (85%) se observó

aumento del infiltrado inflamatorio linfocitario. En 3 animales (37'5%) se encontró epitelio de revestimiento glandular regenerativo en la lámina propia. En 2 animales (25%) había denudación del epitelio vellositario con borde en cepillo, en otros 2 (25%), tendencia al desprendimiento del epitelio de revestimiento superficial de su lámina basal, en otros 2 (25%), espacios intervellositarios ocupados por células descamativas, en otros 2 (25%), aumentado el grosor de las vellosidades, y en otros 2 (25%), engrosada la lámina propia.

* ILEON: En 8 animales (100%) se observó un aumento del infiltrado inflamatorio linfocitario a nivel de la lámina propia. En 4 animales (50%) había denudación del epitelio de revestimiento superficial con borde en cepillo. En 2 animales (25%) se encontró denudación del epitelio de revestimiento glandular de la lámina propia, y en otros 2 (25%) epitelio de revestimiento glandular regenerativo en la lámina propia. En 1 animal (12'5%) se encontraron espacios intervellositarios ocupados por células descamativas, en otro (12'5%), tendencia al desprendimiento del epitelio de revestimiento superficial de su

lámina basal, y en otro (12'5%), adherencias.

-INTESTINO GRUESO:

* COLON: En 3 animales (37'5%) se observó aumento del infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario en la lámina propia. En 2 animales (25%) había tendencia al desprendimiento del epitelio de revestimiento superficial. En 1 animal (12'5%) se encontraron cambios regenerativos en el epitelio de revestimiento superficial.

* CIEGO: En 7 animales (87'5%) se observó aumento del infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario en la lámina propia. En 2 animales (25%) había tendencia al desprendimiento del epitelio de revestimiento superficial. En 1 animal (12'5%) se encontraron adherencias.

* APENDICE: En 2 animales (25%) se observó aumento del infiltrado linfoplasmocitario. En 1 animal (12'5%) había denudación del epitelio de revestimiento superficial.

* RECTO: Los 8 animales (100%) tenían el aspecto histológico conservado.

-BAZO: En 6 animales (75%) se observó congestión. En 5 animales (62'5%) se encontraron adherencias.

-PANCREAS: Los 8 animales (100%) tenían el aspecto histológico conservado.

-RIÑON DERECHO: En 1 animal (8'3%) se observaron microcálculos, en otro (8'3%), fibrosis intersticial, en otro (8'3%), infiltrado inflamatorio linfocitario, en otro (8'3%), proliferación vascular, y en otro (8'3%), fibrosis glomerular.

-RIÑON IZQUIERDO: Los 8 animales (100%) tenían el aspecto histológico conservado.

-VASOS ABDOMINALES: En 1 animal (8'3%) se observó aumento del grosor de la capa subintimal.

-APARATO GENITAL: En 1 animal (8'3%) se observó un absceso.

3.4.6.-ANALISIS DE LA SUPERVIVENCIA.

El estudio de la supervivencia se realizó para conocer el número de animales que sobrevivieron en cada momento del estudio realizado durante el tiempo de observación, y para saber el tiempo medio de sobrevivencia en horas de la serie, en cada momento del tiempo estudiado durante el mismo período de observación. También hemos efectuado un estudio comparativo de la supervivencia entre los animales de esta serie (IV), con el resto de las series experimentales (V, VI Y VII) (Gráficos nº 33 y 40).

Debido a que la variabilidad del fenómeno (mortalidad) presentaba su mayor densidad en las primeras 48 horas del conjunto de todas las series estudiadas (CUADRO Nº 1), se utilizó la hora como unidad de medida en el tiempo. A

partir de las 48 horas, la densidad del suceso disminuyó, lo que permitió un mayor alargamiento del estudio en el tiempo y una traducción ó equivalencia de las horas en días y semanas para una mejor comprensión del mismo (Gráficos nº 24 y 33).

3.4.6.1.-**Perfil del número de animales sobrevivientes:** Permite conocer el **número de animales sobrevivientes** de la serie en valores absolutos, en cada uno de los momentos estudiados durante el tiempo de observación (CUADRO Nº 1):

A las 2 horas de provocarse la isquemia de la AMS, la supervivencia fue de 20 animales (100%), a las 5 y 6 horas de 19 animales (95%), a las 7 horas de 18 animales (90%), a las 8 horas de 16 animales (80%), prolongándose esta situación en el tiempo hasta las 15 horas. A las 16 horas de provocarse la isquemia, la supervivencia fue de 11 animales (55%), prolongándose esta situación en el tiempo hasta las 20 horas. A las 25 horas de provocarse la isquemia, la supervivencia fue de 10 animales (50%), prolongándose esta situación en el tiempo hasta las 72 horas (3 días). A las 96 horas (4 días) de provocarse la isquemia, la supervivencia fue de 9 animales (45%), y a las 120 horas (5 días), de 8 animales (40%), prolongándose esta situación el el tiempo hasta las 2016 horas (84 días; 12 semanas), momento final del tiempo de observación (Gráficos nº 19 y 27).

3.4.6.2.-**Perfil del tiempo medio de sobrevivencia en horas:**

Permite conocer el **número medio de horas** de sobrevivencia de la serie en cada uno de los momentos estudiados durante el tiempo de observación, eliminando las fracciones horarias y tomando el número inmediatamente superior cuando la fracción fuera superior a 0'5 e inmediatamente inferior cuando la fracción fuese inferior a 0'5 (CUADRO Nº 18):

A las 2 horas de la finalización del procedimiento quirúrgico, el tiempo medio de sobrevivencia fue del 100% (2 horas). A las 5 horas de la isquemia, el tiempo medio de sobrevivencia fue del 97% (5 horas), pasando al 40'71% (821 horas) con respecto al tiempo real de observación a las 2016 horas (84 días; 12 semanas), momento final de la observación (Gráfico nº 36).

3.4.6.3.-**Estudio comparativo de la supervivencia de la serie isquemia de la AMS durante 60 minutos (IV) con las diferentes series (V, VI, VII):** Permite conocer la significancia en el número de animales sobrevivientes y en el tiempo medio de sobrevivencia en horas de cada serie frente a otra, en cada momento del tiempo estudiado durante el período de observación:

a) *Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos versus serie sham operation más analítica:*

$a_1$) *Perfil del número de animales sobrevivientes:* El número de animales sobrevivientes fue significativamente mayor en la serie *sham operation más analítica* que en la serie isquemia de la AMS durante 60 minutos a partir de las 8 y 16 horas de realizarse el procedimiento quirúrgico para $p< 0.05$ y $p<0.01$ respectivamente (CUADRO Nº 11), manteniéndose la significancia hasta las 2016 horas (84 días; 12 semanas) del tiempo de observación.

$a_2$) *Perfil del tiempo medio de sobrevivencia en horas:* El número de horas de sobrevivencia fue significativamente mayor en la serie *sham operation más analítica* que en la serie isquemia de la AMS durante 60 minutos, a partir de las 19 y 25 horas de realizarse el procedimiento quirúrgico, para $p< 0.05$ y $p< 0.01$, respectivamente (CUADRO Nº 28), manteniéndose la significancia hasta las 2016 horas (84 días; 12 semanas), momento final del período de observación.

b) *Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos*

*versus serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica:*

$b_1$) *Perfil del número de animales sobrevivientes:* No hubo diferencias significativas para el número de animales sobrevivientes entre las dos series para $p< 0.05$ y $p< 0.01$ (CUADRO N° 12) en ningún momento del período de observación.

$b_2$) *Perfil del tiempo medio de sobrevivencia en horas:* El número de horas de sobrevivencia fue significativamente mayor en la serie *isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica,* que en la serie isquemia de la AMS durante 60 minutos, a partir de las 504 horas (21 días; 3 semanas) y 1008 horas (42 días; 6 semanas) de realizarse el procedimiento quirúrgico, para $p< 0.05$ y $p< 0.01$, respectivamente (CUADRO N° 29), manteniéndose la significancia hasta las 2016 horas (84 días; 12 semanas), momento final del período de observación.

c) *Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos versus serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica y tratamiento con FDP:*

$c_1$) *Perfil del número de animales sobrevivientes:*

El número de animales sobrevivientes fue significativamente mayor para $p< 0.05$ en la serie *isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica y tratamiento con FDP*, que en la serie isquemia de la AMS durante 60 minutos, durante los siguientes períodos temporales e intermitentes comprendidos, entre 8 y 9 horas, entre 16 y 18 horas, entre 25 y 48 horas (2 días) y entre 120 horas (5 días) y 1176 horas (49 días; 7 semanas) de realizarse el procedimiento quirúrgico (CUADRO Nº 13).

El número de animales fue significativamente mayor para $p<0.01$ en la serie *isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica y tratamiento con FDP* que en la serie isquemia de la AMS durante 60 minutos, entre las 16 y 18 horas de realizarse el procedimiento quirúrgico (CUADRO Nº 13).

$c_2$) *Perfil del tiempo medio de sobrevivencia en horas:* El número de horas de sobrevivencia fue significativamente mayor en la serie *isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica y tratamiento con FDP* que en la serie isquemia de la AMS durante 60 minutos, a partir de las 30

y 48 horas (2 días) de realizarse el procedimiento quirúrgico, para $p< 0.05$ y $p< 0.01$ respectivamente (CUADRO N° 30), manteniéndose la significancia hasta las 2016 horas (84 días; 12 semanas), momento final del período de observación.

## 3.5.-RESULTADOS DE LA SERIE SHAM OPERATION MAS ANALITICA (SERIE V).

### 3.5.1.-OBSERVACIONES INTRAOPERATORIAS.

Los 20 animales (100%) al final de los 60 minutos de la laparotomía xifopubiana, conservaron el peristaltismo, sin cianosis ni palidez, así como ausencia de hemorragias en la pared intestinal y mesenterio.

### 3.5.2.-OBSERVACIONES CLINICAS DEL POSTOPERATORIO.

Una vez que a los animales se les cerraba la cavidad abdominal, eran trasladados a su jaula correspondiente para vigilar y observar los parámetros siguientes:

A) **Despertar de la anestesia.**

Los 20 animales despertaron en el postoperatorio según la siguiente cronología:

- Los 20 animales (100%) habían despertado a las cinco horas de finalizada la operación.

B) **Reflejos.**

La evolución cronológica de los reflejos para los 20 animales durante el postoperatorio fue la siguiente:

- A las 24 horas, los 20 animales (100%) tenían los reflejos normalizados.

C) **Ingesta de agua.**

La evolución cronológica de la ingesta de agua para los 20 animales durante el postoperatorio fue la siguiente:

- A las 24 horas bebieron agua 17 animales (85%).
- Entre las 24 y 48 horas bebieron agua 3 animales (15%).

D) **Ingesta de alimento.**

La evolución cronológica de la ingesta de alimentos para los animales durante el postoperatorio fue la siguiente:

- Entre 24 y 48 horas probaron el alimento 11 animales (55%).
- Entre 48 y 72 horas probaron el alimento 9 animales (45%).

E) **Hemorragias ocultas.**

La prueba de la hemorragia intestinal oculta (apartado 2.10) dio el siguiente resultado:

- En los 20 animales (100%) fue negativa.

3.5.3.-PESO TOTAL DE LOS ANIMALES.

Los pesos con sus medias y desviaciones standards semanales de los animales de experimentación utilizados en esta serie, se encuentran reflejados en las TABLAS Nº 5 y 5 BIS. Al estudiar la evolución del peso total en esta serie, solamente valoramos un tiempo de observación de 11 semanas, para coincidir en el tiempo con la serie control de pesos.

Para una mejor comprensión de la evolución de los pesos, hemos reflejado, por un lado la evolución del peso de la serie con respecto al peso basal durante 11 semanas, y en otro caso, la evolución del peso de la serie con respecto a la semana precedente durante el mismo tiempo de observación.

Hemos porcentuado las distintas medias de los pesos durante las 11 semanas de observación, para una visualización más completa al compararla con la serie control de pesos.

Al estudiar la evolución del peso semanal con respecto al basal, se observa un aumento progresivo del mismo, hasta llegar a conseguir una ganancia del 32% al final de las 11 semanas de observación (Gráfico nº 5). Al estudiar la evolución del peso semanal con respecto al peso de la semana precedente, se observa una disminución significativa ($p < 0.001$) del peso en la primera semana con respecto a la segunda semana, a partir de la cual no hay variaciones significativas en el peso semanal con respecto

al peso precedente durante las 11 semanas de observación (Gráfico nº 13).

Al comparar el peso semanal con respecto al basal de esta serie (Serie V) con la serie control de pesos (Serie I), encontramos que había una diferencia significativa ($p< 0.001$) en los pesos semanales durante cada una de las 11 semanas, favorable a la serie control de pesos (Gráfico nº 8).

Al comparar el peso semanal con respecto a la semana precedente de esta serie con la serie control de pesos, encontramos que en la primera semana se producía una disminución significativa ($p< 0.001$) en el peso de la serie V con respecto a la serie I, y que esta diferencia desaparecía a partir de la segunda semana, manteniéndose así durante las 11 semanas de observación (Gráfico nº 16).

### 3.5.4.-ALTERACIONES MACROSCOPICAS.

A) CUELLO:

-TRAQUEA: Los 20 animales (100%) tenían la mucosa de aspecto normal.

-TIMO: Los 19 animales (95%) tenían el aspecto normal.

En 1 animal (5%) el aspecto era congestivo.

B) TORAX:

-ESOFAGO: Los 20 animales (100%) tenían la mucosa de

aspecto normal.

-AORTA: Los 20 animales (100%) tenían la íntima de aspecto normal.

-PULMON DERECHO: En 18 animales (90%) el aspecto era sonrosado. En 1 animal (5%) el aspecto fue congestivo. En 1 animal (5%) el aspecto apareció congestivo y hepatizado.

-PULMON IZQUIERDO: En 19 animales (95%) el aspecto era sonrosado. En 1 animal (5%) el aspecto fue congestivo y hepatizado.

-CAVIDAD PLEURAL: Los 20 animales (100%) estuvieron libres de derrame pleural.

-CORAZON: En 18 animales (90%) el aspecto era normal, estaba parado en sístole y las cavidades aparecían vacías de contenido. En 2 animales (10%) el aspecto fue congestivo, estaba parado en diástole y las cavidades estaban ocupadas por coágulos postmorten.

-CAVIDAD PERICARDICA: Los 20 animales (100%) estuvieron libres de derrame pericárdico.

C) ABDOMEN:

-CAVIDAD ABDOMINAL: Los 20 animales (100%) estuvieron libres de derrame abdominal.

-DIAFRAGMA: En los 20 animales (100%) el aspecto fue normal.

-ESTOMAGO: Los 20 animales (100%) tenían la mucosa

de aspecto normal. En 7 animales (35%) se observaron adherencias (en tres casos con el bazo, en dos casos con el hígado y en otros dos casos con el peritoneo parietal).

-HIGADO: En 18 animales (90%) el aspecto era normal. En 2 animales (10%) fue congestivo. En 5 animales (25%) se observaron adherencias (en dos casos con el peritoneo parietal, en otros dos con el estómago y en un caso interlobular).

-VESICULA: En 19 animales (95%) el aspecto fue normal con contenido biliar verde claro y flúido. En 1 animal (5%) el aspecto fue normal con contenido verde oscuro y espeso.

-INTESTINO DELGADO:

* DUODENO: En los 20 animales (100%) la mucosa tenía aspecto rosado, conservándose la figura vellositaria, el grosor y la tensión parietal.

* YEYUNO: En los 20 animales (100%) la mucosa tenía aspecto rosado, conservándose la figura vellositaria, el grosor y la tensión parietal.

* ILEON: En los 20 animales (100%) la mucosa tenía aspecto rosado, conservándose la figura vellositaria, el grosor y la tensión parietal.

-INTESTINO GRUESO:

* COLON: En los 20 animales (100%) la mucosa tenía aspecto normal, conservándose el grosor y la tensión parietal. En 2 animales (10%) se observaron

adherencias (en un caso con el bazo, y en otro con el riñón izquierdo).

* CIEGO: En los 20 animales (100%) la mucosa tenía aspecto normal, conservándose el grosor y la tensión parietal.

* APENDICE: En los 20 animales (100%) la mucosa tenía aspecto normal, conservándose el grosor y la tensión parietal.

* RECTO: En los 20 animales (100%) la mucosa tenía aspecto normal, conservándose el grosor y la tensión parietal.

-BAZO: En los 20 animales (100%) el aspecto era normal. En 14 animales (70%) se observaron adherencias (en cuatro casos al estómago, en cuatro casos al colon, en dos casos al riñón izquierdo, en dos casos a la zona operatoria, en un caso al mesenterio, y en otro caso al yeyuno).

-PANCREAS: En los 20 animales (100%) el aspecto era normal.

-RIÑON DERECHO: En los 20 animales (100%) el aspecto era normal, conservándose la diferenciación córtico medular.

-RIÑON IZQUIERDO: En los 20 animales (100%) el aspecto era normal, conservándose la diferenciación córtico medular. En 3 animales (15%) se observaron adherencias (en dos casos al bazo, y en un caso al colon).

-VASOS ABDOMINALES: En los 20 animales (100%) la íntima tenía aspecto normal.

-APARATO GENITAL: En los 20 animales (100%) el aspecto era normal.

3.5.5.-ALTERACIONES MICROSCOPICAS.

Se ha efectuado una separación entre los animales muertos (2 animales) y los que sobrevivieron (18 animales) durante el período de observación.

3.5.5.1.- *ANIMALES MUERTOS* (2 animales):

A) CUELLO:

-TRAQUEA: En 1 animal (50%) el aspecto histológico estaba mantenido. En 1 animal (50%) se observó congestión vascular en la submucosa.

-TIMO: En 2 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

B) TORAX:

-ESOFAGO: En 2 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

-AORTA: En 1 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

-PULMON DERECHO: En 2 animales (100%) se observó congestión vascular. En 1 animal (50%) hubo hemorragia intraalveolar. En 1 animal (50%) se

encontró edema agudo de pulmón. En 1 animal (50%) la luz bronquial estaba ocupada por infiltrado inflamatorio supurado. En una animal (50%) había infiltrado intraalveolar leucocitario.

-PULMON IZQUIERDO: En 2 animales (100%) se observó congestión vascular. En 1 animal (50%) hubo hemorragia intraalveolar. En 1 animal (50%) se encontró edema agudo de pulmón. En 1 animal (50%) la luz bronquial estaba ocupada por infiltrado inflamatorio supurado. En una animal (50%) había infiltrado intraalveolar leucocitario.

-CORAZON: En 2 animales (100%) había congestión vascular.

C) ABDOMEN:

-DIAFRAGMA: En 2 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

-ESTOMAGO: En un 2 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

-HIGADO: En 2 animales (100%) se observó congestión vascular.

-VESICULA: En 2 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

-INTESTINO DELGADO:

* DUODENO: En 2 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

* YEYUNO: En 2 animales (100%) el aspecto

histológico estaba mantenido.

* ILEON: En 2 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

-INTESTINO GRUESO:

* COLON: En 2 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

* CIEGO: En 2 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

* APENDICE: En 2 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

* RECTO: En 2 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

-BAZO: En 2 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

-PANCREAS: En 2 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

-RIÑON DERECHO: En 2 animales (100%) se observó congestión vascular.

-RIÑON IZQUIERDO: En 2 animales (100%) se observó congestión vascular.

-VASOS ABDOMINALES: En 2 animal (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

-APARATO GENITAL: En 2 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

3.5.5.2.-*ANIMALES VIVOS* (18 animales):

A) CUELLO:

-TRAQUEA: En los 18 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

-TIMO: En los 18 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

B) TORAX:

-ESOFAGO: En los 18 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

-AORTA: En los 18 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

-PULMON DERECHO: En los 18 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

-PULMON IZQUIERDO: En los 18 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

-CORAZON: En los 18 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

B) ABDOMEN:

-DIAFRAGMA: En los 18 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

-ESTOMAGO: En los 18 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

-HIGADO: En los 18 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

-VESICULA: En los 18 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

-INTESTINO DELGADO:

* DUODENO: En los 18 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

* YEYUNO: En los 18 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

* ILEON: En los 18 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

-INTESTINO GRUESO:

* COLON: En los 18 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

* CIEGO: En los 18 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

* APENDICE: En los 18 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

* RECTO: En los 18 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

-BAZO: En los 18 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

-PANCREAS: En los 18 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

-RIÑON DERECHO: En los 18 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

-RIÑON IZQUIERDO: En los 18 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

-VASOS ABDOMINALES: En los 18 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

-APARATO GENITAL: En los 18 animales (100%) el

aspecto histológico estaba mantenido.

3.5.6.-ANALISIS DE LA SUPERVIVENCIA.

El estudio de la supervivencia se realizó para conocer el número de animales que sobrevivieron en cada momento del estudio realizado durante el tiempo de observación, y para saber el tiempo medio de sobrevivencia en horas de la serie, en cada momento del tiempo estudiado durante el mismo período de observación. También hemos efectuado un estudio comparativo de la supervivencia entre los animales de esta serie (V), con el resto de las series experimentales (VI Y VII) (Gráficos nº 33 y 40).

Debido a que la variabilidad del fenómeno (mortalidad) presentaba su mayor densidad en las primeras 48 horas del conjunto de todas las series estudiadas (CUADRO Nº 1), se utilizó la hora como unidad de medida en el tiempo. A partir de las 48 horas, la densidad del suceso disminuyó, lo que permitió un mayor alargamiento del estudio en el tiempo y una traducción ó equivalencia de las horas en días y semanas para una mejor comprensión del mismo (Gráficos nº 24 y 33).

3.5.6.1.-**Perfil del número de animales sobrevivientes:**

Permite conocer el **número de animales sobrevivientes** de la serie en valores absolutos, en cada uno de los momentos estudiados durante el tiempo de observación (CUADRO Nº 1):

A las 2 horas de producirse el procedimiento quirúrgico, la supervivencia fue de 20 animales (100%), prolongándose esta situación en el tiempo hasta las 1008 horas (42 días, 6 semanas). A las 1176 horas (49 días; 7 semanas) de producirse el procedimiento quirúrgico, la supervivencia fue de 19 animales (95%), prolongándose esta situación en el tiempo hasta las 1512 horas (63 días; 9 semanas). A las 1848 horas (77 días; 11 semanas) de producirse el procedimiento quirúrgico, la supervivencia fue de 18 animales (90%), que se mantuvo hasta las 2016 horas (84 días; 12 semanas), momento final del tiempo de observación (Gráficos nº 20 y 28).

3.5.6.2.-**Perfil del tiempo medio de sobrevivencia en horas:**

Permite conocer el **número medio de horas** de sobrevivencia de la serie en cada uno de los momentos estudiados durante el tiempo de observación, eliminando las fracciones horarias y tomando el número inmediatamente superior cuando la fracción fuera superior a 0'5 e inmediatamente inferior cuando la fracción fuese inferior a 0'5 (CUADRO Nº 18):

Desde las 2 horas hasta las 1008 horas (42 días; 6 semanas) de finalización del procedimiento quirúrgico, el tiempo medio de sobrevivencia de la

serie no varió con respecto al tiempo real del periodo de observación. A las 1176 horas (49 días; 7 semanas) el tiempo medio de sobrevivencia fue de 99'29 % (1168 horas), pasando al 96'25% (1940 horas) a las 2016 horas (84 días; 12 semanas) con respecto al momento final del tiempo real de observación (Gráfico nº 37).

3.5.6.3.-**Estudio comparativo de la supervivencia de la serie sham operation más analítica (V) con las diferentes series (VI, VII):** Permite conocer la significancia en el número de animales sobrevivientes y en el tiempo medio de sobrevivencia en horas de cada serie frente a otra, en cada momento del tiempo estudiado durante el período de observación:

a) *Serie sham operation más analítica versus serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica*:

$a_1$) *Perfil del número de animales sobrevivientes:* El número de animales sobrevivientes fue significativamente mayor en la serie *sham operation mas analítica* que en la serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica partir de las 7 y 8 horas de realizarse el procedimiento quirúrgico para $p< 0.05$ y $p<0.01$ respectivamente (CUADRO Nº 14),

manteniéndose la significancia hasta las 2016 horas (84 días; 12 semanas) del tiempo de observación.

$a_2$) *Perfil del tiempo medio de sobrevivencia en horas:* El número de horas de sobrevivencia fue significativamente mayor en la serie *sham operation más analítica* que en la serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica, a partir de las 15 y 20 horas de realizarse el procedimiento quirúrgico, para $p< 0.05$ y $p< 0.01$, respectivamente (CUADRO Nº 31), manteniéndose la significancia hasta las 2016 horas (84 días; 12 semanas), momento final del periodo de observación.

b) *Serie sham operation más analítica versus serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica y tratamiento con FDP:*

$b_1$) *Perfil del número de animales sobrevivientes:* El número de animales sobrevivientes fue significativamente mayor para $p< 0.05$ en la serie sham operation más analítica que en la serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica y tratamiento con FDP, durante los siguientes períodos

temporales e intermitentes comprendidos entre las 19 y 1008 horas (42 días; 6 semanas), y entre 1320 horas (55 días; 8 semanas) y 1512 horas (63 días; 9 semanas) (CUADRO Nº 15) de realizarse el procedimiento quirúrgico.

$b_2$) *Perfil del tiempo medio de sobrevivencia en horas:* El número de horas de sobrevivencia fue significativamente mayor en la serie *sham operation más analítica,* que en la serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica y tratamiento con FDP, a partir de las 48 horas (2 días) de realizarse el procedimiento quirúrgico, para $p< 0.05$ y $p< 0.01$ (CUADRO Nº 32), manteniéndose la significancia hasta las 2016 horas (84 días; 12 semanas), momento final del período de observación.

3.5.7.-PARAMETROS SANGUINEOS.

Los resultados analíticos son recogidos en las TABLAS Nº 8 a la 32 BIS, junto con los resultados de la estadística descriptiva.

## 3.6.-RESULTADOS DE LA SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS MAS ANALITICA (SERIE VI).

### 3.6.1.-OBSERVACIONES INTRAOPERATORIAS.

Los 20 animales (100%) al final de los 60 minutos de isquemia aguda de la AMS, conservaron el peristaltismo y mostraron una ligera cianosis y palidez intestinal. No se observó hemorragia en el mesenterio y pared intestinal en ningún animal de la serie.

### 3.4.2.-OBSERVACIONES CLINICAS DEL POSTOPERATORIO.

Una vez que a los animales se les cerraba la cavidad abdominal, eran trasladados a su jaula correspondiente para vigilar y observar los parámetros siguientes:

A) **Despertar de la anestesia.**

Los 20 animales despertaron según la siguiente cronología:

- 9 animales (45%) estaban despiertos a las cinco horas de finalizada la operación.
- 2 animales (10%) despertaron entre las seis y diez horas de finalizada la operación.
- 9 animales (45%) no llegaron a despertarse (coma anestésico).

B) **Reflejos.**

La evolución cronológica de los reflejos para los 20

animales fue la siguiente:

- A las 24 horas 6 animales (30%) tenían los reflejos disminuidos, y 5 animales (25%) los tenían normalizados.
- Entre las 24 y 48 horas 5 animales (25%) habían normalizado sus reflejos, y 1 animal (5%) los tenía disminuidos.
- Entre las 48 y 72 horas 1 animal (5%) normalizó sus reflejos.
- En los 9 animales restantes (45%) no fue posible valorar el estado de sus reflejos porque no llegaron a despertarse (coma anestésico).

C) **Ingesta de agua.**

La evolución cronológica de la ingesta de agua para los 20 animales fue la siguiente:

- A las 24 horas bebieron agua 4 animales (20%).
- Entre las 24 y 48 horas bebieron agua 5 animales (25%).
- Entre las 48 y 72 horas bebieron 2 animales (10%).
- En los 9 animales restantes (45%) no fue posible valorar la ingesta de agua porque no llegaron a despertarse (coma anestésico).

D) **Ingesta de alimento.**

La evolución cronológica de la ingesta de alimentos para los 20 animales fue la siguiente:

- Entre las 48 y 72 horas probaron el alimento 9 animales (45%).
- Entre las 72 y 96 horas probó el alimento 1 animal (5%).
- En los 10 animales restantes (50%) no fue posible valorar la ingesta del alimento porque en 9 casos no llegaron a despertarse (coma anestésico), y en un caso murió sin probar el alimento.

E) **Hemorragias ocultas.**

La prueba de la hemorragia intestinal oculta (apartado 2.10) dió el siguiente resultado:

- En 11 animales (55%) fue negativa.
- En 9 animales (45%) no se pudo realizar la prueba porque no llegaron a despertarse.

3.6.3.-PESO TOTAL DE LOS ANIMALES.

Los pesos con sus medias y desviaciones standards semanales de los animales de experimentación utilizados en esta serie, se encuentran reflejados en las TABLAS Nº 6 y 6 Bis. Al estudiar la evolución del peso total en esta serie, solamente valoramos un tiempo de observación de 11

semanas, para coincidir en el tiempo con la serie control de pesos.

Para una mejor comprensión de la evolución de los pesos, hemos reflejado, por un lado la evolución del peso de la serie con respecto al peso basal durante 11 semanas, y en otro caso, la evolución del peso de la serie con respecto a la semana precedente durante el mismo tiempo de observación.

Hemos porcentuado las distintas medias de los pesos durante las 11 semanas de observación, para una visualización más completa al compararla con la serie control de pesos.

Al estudiar la evolución del peso semanal con respecto al basal, se observa un aumento progresivo del mismo, hasta llegar a conseguir una ganancia del 33% al final de las 11 semanas de observación (Gráfico nº 6). Al estudiar la evolución del peso semanal con respecto al peso de la semana precedente, se observa una disminución significativa ($p< 0.001$) del peso en la primera semana con respecto a la segunda semana, a partir de la cual no hay variaciones significativas en el peso semanal con respecto al peso precedente durante las 11 semanas de observación (Gráfico nº 14).

Al comparar el peso semanal con respecto al basal de esta serie (Serie VI) con la serie control de pesos (Serie I), encontramos que había una diferencia significativa de $p< 0.001$ durante las 8 primeras semanas y de $p< 0.01$ en la

3 últimas semanas para los pesos semanales, favorable a la serie control de pesos (Gráfico nº 8).

Al comparar el peso semanal con respecto a la semana precedente de esta serie con la serie control de pesos, encontramos que en la primera semana se producía una disminución significativa ($p< 0.001$) en el peso de la serie VI con respecto a la serie I, y que esta diferencia desaparecía a partir de la segunda semana, manteniéndose durante las 11 semanas de observación (Gráfico nº 16).

### 3.6.4.-ALTERACIONES MACROSCOPICAS

A) CUELLO:

-TRAQUEA: La mucosa en 9 animales (45%) era de aspecto normal, en 8 animales (40%) de aspecto congestivo, en 2 animales (10%) de aspecto congestivo hemorrágico, y en 1 animal (5%) de aspecto edematoso.

-TIMO: En 16 animales (80%) el aspecto era normal, en 3 animales (15%) el aspecto fue congestivo, y en 1 animal (5%) no fue localizado.

B) TORAX:

-ESOFAGO: En 13 animales (65%) la mucosa era de aspecto normal, en 5 animales (25%) de aspecto congestivo, y en 2 animales (10%) de aspecto grisáceo.

-AORTA: Los 20 animales (100%) tenían el aspecto conservado.

-PULMON DERECHO: En 11 animales (55%) el aspecto era sonrosado. Se encontró aspecto congestivo en 6 animales (30%). En 2 animales (10%) el aspecto fue congestivo y hemorrágico. En 1 animal (5%) el aspecto fue congestivo y hepatizado.

-PULMON IZQUIERDO: En 12 animales (60%) el aspecto era sonrosado. Se encontró aspecto congestivo en 5 animales (25%). Para 2 animales (10%) el aspecto fue congestivo y hemorrágico. En 1 animal (5%) el aspecto era congestivo y hepatizado.

-CAVIDAD PLEURAL: Los 20 animales (100%) estuvieron libres de derrame pleural.

-CORAZON: En 11 animales (55%) el aspecto fue congestivo, estaba parado en diástole y las cavidades derechas estaban ocupadas de contenido. En 9 animales (45%) el aspecto era normal, estaba parado en sístole y las cavidades aparecían vacías de contenido.

-CAVIDAD PERICARDICA: Los 20 animales (100%) estuvieron libres de derrame pericárdico.

C) ABDOMEN:

-CAVIDAD ABDOMINAL: En 19 animales (95%) no hubo derrame. En 1 animal (5%) se encontró contenido de fibrina.

**Fig. 27.** Imagen macroscópica correspondiente a corte horizontal de corazón. Se observa gran congestión en cavidades cardíacas, especialmente en corazón derecho, que muestra una cavidad ventricular dilatada, adelgazada y ocupada por un coágulo sanguíneo postmorten.

-DIAFRAGMA: En 20 animales (100%) el aspecto fue normal.

-ESTOMAGO: La mucosa de 10 animales (50%) tenía puntos hemorrágicos, en 9 animales (45%) era normal, y en 1 animal (5%) era grisácea. En 3 animales (15%) aparecieron adherencias al peritoneo parietal.

-HIGADO: En 18 animales (90%) el aspecto era normal y en 2 animales (10%) era congestivo. En 6 animales (30%) aparecieron adherencias (tres casos al peritoneo parietal, dos casos interlobulares, y un caso al diafragma).

-VESICULA: En 10 animales (50%) el aspecto fue normal con contenido biliar verde claro y flúido. En 9 animales (45%) el aspecto fue normal con contenido verde oscuro y espeso. En 1 animal (5%) no se visualizó.

-INTESTINO DELGADO:

* DUODENO: La mucosa de 7 animales (35%) tenía aspecto grisáceo, de 7 animales (35%) aspecto rosado, y de 6 animales (30%) aspecto congestivo. En 13 animales (65%) la figura

**Fig. 28.** Imagen macroscópica correspondiente a mucosa gástrica de animal fallecido de la serie VI. Se han perdido parcialmente los pliegues de la mucosa y se observan sufusiones hemorrágicas puntiformes en la mucosa. Esto puede estar en relación con el shock perimortal.

vellositaria estaba disminuida, y en 7 animales (35%) conservada. En 13 animales (65%) el grosor parietal estaba reducido, y en 7 animales (35%) conservado. En 13 animales (65%) había pérdida de la tensión parietal, y en 7 animales (35%) estaba conservado.

* YEYUNO: La mucosa de 8 animales (40%) tenían aspecto rosado, de 7 animales (35%) aspecto grisáceo y de 5 animales (25%) aspecto congestivo. En 13 animales (65%) la figura vellositaria estaba disminuida y en 7 animales (10%) conservada. En 13 animales (65%) el grosor parietal estaba reducido y en 7 animales (35%) estaba conservado. En 13 animales (65%) había pérdida de la tensión parietal, y en 7 animales (35%) estaba conservado. En 1 animal (5%) se observó adherencias al bazo.

* ILEON: La mucosa de 8 animales (40%) tenía aspecto rosado, de 7 animales (35%) aspecto congestivo, y de 5 animales (25%) aspecto grisáceo. En 13 animales (65%) la figura vellositaria estaba disminuida y en 7 animales (35%) estaba conservada. En 13 animales (65%) el grosor parietal estaba reducido y en 7 animales (35%) estaba conservado. En 13 animales (65%) había pérdida de la tensión parietal, y en 7 animales (35%) estaba

conservada.

-INTESTINO GRUESO:

* COLON: La mucosa de 10 animales (50%) tenían aspecto normal, de 6 animales (30%) aspecto grisáceo, y de 4 animales (20%) aspecto congestivo. En 10 animales (50%) el grosor parietal estaba reducido, y en otros 10 animales (50%) el grosor estaba mantenido. En 12 animales (60%) no hubo pérdida de la tensión parietal, y en 8 animales (40%) se perdió la tensión parietal. En 4 animales (20%) se observaron adherencias (tres casos con el bazo y en un caso con el páncreas).

* CIEGO: La mucosa de 10 animales (50%) tenían aspecto normal, de 7 animales (35%) aspecto grisáceo, y de 3 animales (15%) aspecto congestivo. En 10 animales (50%) el grosor parietal estaba reducido, y en 10 animales (50%) conservado. En 10 animales (50%) había pérdida de la tensión parietal, y en 10 animales (50%) estaba mantenida. En 2 animales (10%) se observaron adherencias al yeyuno.

* APENDICE: La mucosa de 16 animales (80%) tenían aspecto normal, y de 4 animales (20%) aspecto grisáceo. En 16 animales (80%) el grosor parietal estaba conservado, y en 4 animales (20%) reducido. En 16 animales (80%)

la tensión parietal se había mantenido, y en 4 animales (20%) se había perdido.

* RECTO: La mucosa de 13 animales (65%) tenían aspecto normal, de 6 animales (30%) aspecto grisáceo, y 1 animal (5%) aspecto congestivo. En 11 animales (55%) el grosor parietal estaba conservado, y en 9 animales (45%) reducido. En 12 animales (60%) la tensión parietal se había mantenido, y en 8 animales (40%) se había perdido.

-BAZO: El aspecto era normal en 17 animales (85%), en 1 animal (5%) congestivo, en 1 animal (5%) grisáceo, y no localizado en otro animal (5%). En 6 animales (30%) se observaron adherencias (en tres casos al colon, en tres casos al yeyuno, en tres casos a la zona operatoria, en dos casos al mesenterio, en dos casos al páncreas, y en dos casos al riñón izquierdo.

-PANCREAS: El aspecto era normal en 15 animales (75%), grisáceo en 5 animales (20%), y no localizado en 1 animal (5%). En 7 animales (35%) se observaron adherencias (en cinco casos al bazo y en dos casos al colon).

-RIÑON DERECHO: El aspecto era normal en 14 animales (70%), congestivo en 3 animales (15%), congestivo y edematoso en 2 animales (10%), y edematoso en 1 animal (5%). En 15 animales (75%) la diferenciación

córtico medular estaba mantenida, y en 5 animales (25%) estaba borrada.

-RIÑON IZQUIERDO: El aspecto era normal en 14 animales (70%), congestivo en 3 animales (15%), congestivo y edematoso en 2 animales (10%), y edematoso en 1 animal (5%). En 15 animales (75%) la diferenciación córtico medular estaba mantenida, y en 5 animales (25%) estaba borrada.

-VASOS ABDOMINALES: Los 20 animales (100%) tenían el aspecto conservado.

-APARATO GENITAL: En 17 animales (85%) el aspecto era normal, en 1 animal (5%) tenía aspecto congestivo, y en 1 animal (5%) los ovarios presentaban quistes foliculares.

3.6.5.-ALTERACIONES MICROSCOPICAS.

Se ha efectuado una separación entre los animales muertos (11 animales) durante el período de observación y los que sobrevivieron (9 animales).

3.6.5.1.- *ANIMALES MUERTOS* (11 animales):

A) CUELLO:

-TRAQUEA: En 8 animales (72'7%) se observó congestión vascular en la submucosa (en dos casos casos había descamación del epitelio de revestimiento superficial de la mucosa), y en 3

animales (27'2%) el aspecto histológico estaba mantenido.

-TIMO: Los 11 animales (100%) tenían el aspecto histológico mantenido.

B) TORAX:

-ESOFAGO: Los 11 animales (100%) tenían el aspecto histológico mantenido.

-AORTA: Los 12 animales (100%) tenían el aspecto histológico mantenido.

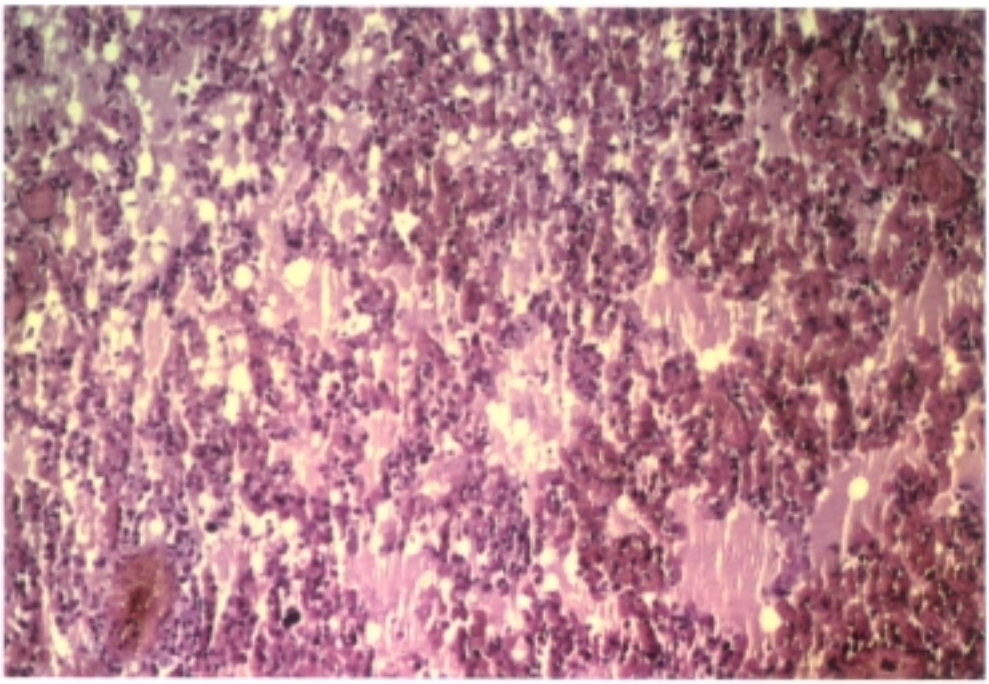


**Fig. 29.** Imagen microscópica pulmonar correspondiente a animal fallecido de la serie VI. En la mitad derecha se observa gran congestión vascular intersticial y derrame agudo de pulmón y hemorragias intraalveolares iniciales. En la parte izquierda predomina sobre todo el edema agudo de pulmón, aunque también se observa congestión vascular en los tabiques interalveolares. H y E x 250.

-PULMON DERECHO: En 11 animales (100%) había congestión vascular (en dos casos intensa, y en nueve casos moderada). En 11 animales (100%) se encontró hemorragia alveolar e intersticial (en dos casos intensa, y en nueve casos moderada). En 11 animales (100%) se observó edema agudo de pulmón (en seis casos intenso, y en cinco casos focos aislados). En 3 animales (27'2%) apareció denudación del epitelio de revestimiento superficial bronquial. En 3 animales (27'2%) se observaron focos de atelectasias. En 1 animal (9'9%) la luz bronquial estaba ocupada por derrame proteináceo de tipo fibrinoso con elementos inflamatorios y descamativos. En 1 animal (9'9%) se observaron trombos a nivel de los vasos venosos.

-PULMON IZQUIERDO: En 11 animales (100%) había congestión vascular (en un caso intensa, y en diez casos moderada). En 11 animales (100%) se encontró hemorragia alveolar e intersticial (en dos casos intensa, y en nueve casos moderada). En 11 animales (100%) edema agudo de pulmón (en un caso intenso, y en diez casos moderado). En 3 animales (27'2%) aparecio denudación del epitelio de revestimiento superficial bronquial. En 3 animales (27'2%) se observaron focos de atelectasias. En 1 animal (9'9%) la luz bronquial estaba ocupada por derrame proteináceo de tipo fibrinoso con elementos

inflamatorios y descamativos. En 1 animal (9'9%) se observaron trombos a nivel de los vasos venosos.

-CORAZON: En 11 animales (100%) había congestión vascular. En 11 animales (100%) se encontraron las cavidades derechas ocupadas por sangre coagulada y fibrina.

C) ABDOMEN:

-DIAFRAGMA: Los 11 animales (100%) tenían el aspecto histológico mantenido.

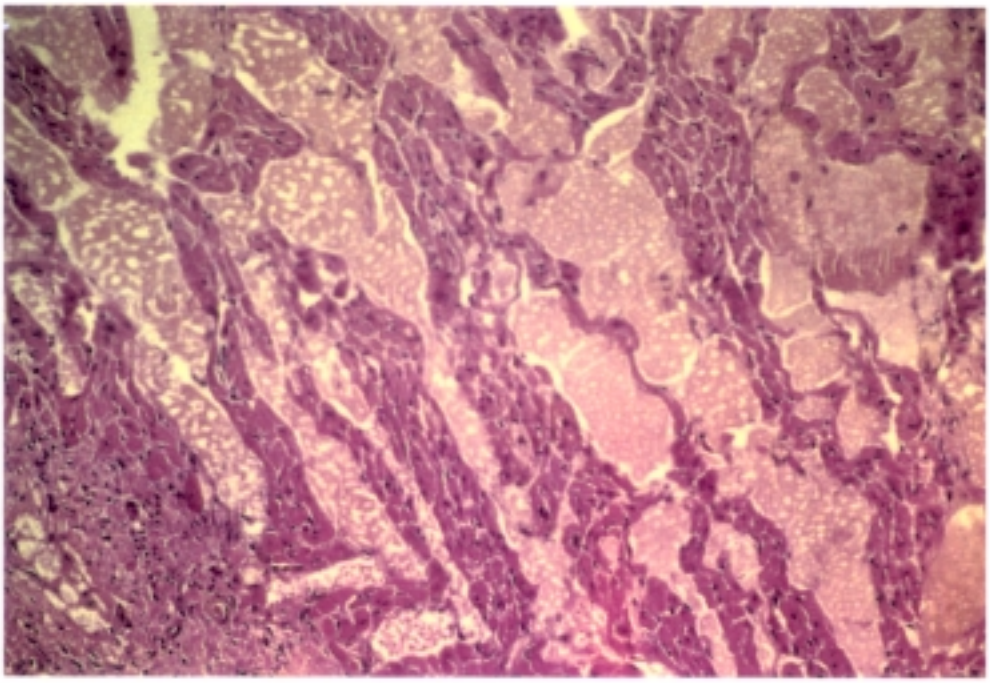


**Fig. 30.** Imagen microscópica de miocardio, correspondiente a corazón de animal fallecido de la serie VI. Se observa una gran congestión vascular de pequeños vasos de tipo venoso situados entre los haces de miocardiocitos, que quedan separados entre sí. H y E x 600.

-ESTOMAGO: En 11 animales (100%) se observó necrosis de coagulación del epitelio de revestimiento superficial. En 5 animales (45'4%) había congestión vascular. En 1 animal (9'9%) apareció hemorragia, en otro animal (9'9%) se encontró pigmento de coloración ocre, en otro animal (9'9%) infiltrado inflamatorio, y en otro animal (9'9%) fibrosis y edema en la serosa.

-HIGADO: En 7 animales (63'6%) se observó congestión vascular. En 2 animales (18'1%) se encontraron tumefacción turbia en los hepatocitos de predominio centrolobulillar.

-VESICULA: En 8 animales (72'7%) se observó desvitalización del epitelio de revestimiento, y contenido biliar coagulado. En 2 animales (18'1%) el aspecto histológico estaba mantenido.

-INTESTINO DELGADO:

* DUODENO: En 11 animales (100%) se observó denudación del epitelio de revestimiento superficial vellositario. En 11 animales (100%) se encontró denudación del epitelio de revestimiento glandular. En 9 animales (81'8%) había necrosis de coagulación de la mucosa. En 7 animales (63'6%) se observó pérdida de los núcleos en las células estromales y linfoides de las vellosidades. En 5 animales (45'4%) apareció congestión vascular. En 5 animales

(45'4%) se apreció necrosis neuronal en el plexo mioentérico. En 2 animales (18'1%) hubo infiltrado inflamatorio aumentado de los ejes vellositarios. En 1 animal (9'9%) se observó dehiscencia de la membrana basal, y en otro animal (9'9%) proliferación fibrosa de la serosa.

* YEYUNO: En 11 animales (100%) se observó denudación del epitelio de revestimiento superficial vellositario. En 11 animales (100%)

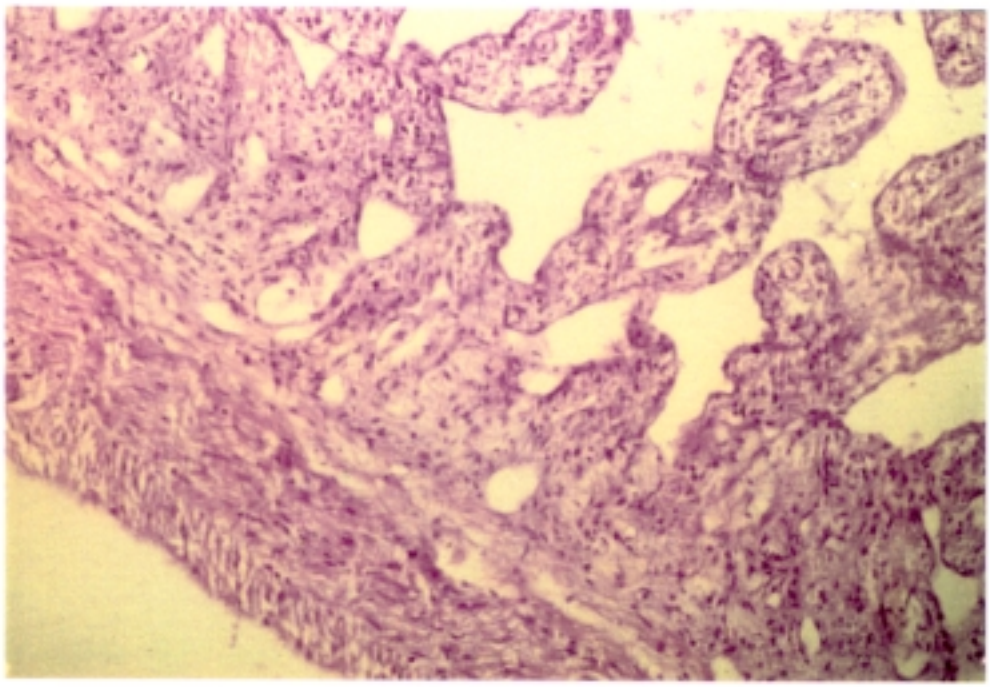


**Fig. 31.** Imagen microscópica de intestino delgado correspondiente a corte trasversal de la pared duodenal y perteneciente a animal fallecido de la serie VI. Se observa una desvitalización transparietal que afecta a todas las capas. Las vellosidades al igual que las glándulas de la lámina propia han perdido su revestimiento epitelial por completo. H y E x 200.

se encontró denudación del epitelio de revestimiento glandular. En 8 animales (72'7%) había necrosis de coagulación de la mucosa. En 7 animales (63'6%) se apreció necrosis degenerativa en el plexo mioentérico. En 4 animales (36'4%) apareció congestión vascular. En 2 animales (18'3%) se observó pérdida de los núcleos en las células estromales y linfoides de las vellosidades. En 2 animales (18'3%) había infiltrado inflamatorio linfocitario aumentado en los ejes vellositarios. En 1 animal (9'9%) apareció edema en la submucosa. En 1 animal (9'9%) hubo epitelio de revestimiento glandular regenerativo. En 1 animal (9'9%) se encontraron cambios de fibrosis y áreas de infiltrado inflamatorio supurado.

* ILEON: En 11 animales (100%) se observó denudación del epitelio de revestimiento superficial vellositario. En 11 animales (100%), denudación del epitelio de revestimiento glandular. En 8 animales (72'7%) había necrosis de coagulación de la mucosa. En 8 animales (72'7%) se apreció necrosis degenerativa en el plexo mioentérico. En 7 animales (63'6%) había congestión vascular. En 6 animales (54'5%), apareció pérdida de los

núcleos en las células estromales y linfoides de las vellosidades. En 1 animal (9'9%) había epitelio de revestimiento glandular regenerativo, y en otro animal (9'9%) proliferación fibrosa en la serosa.

-INTESTINO GRUESO:

* COLON: En 10 animales (90'9%) se observó denudación del epitelio de revestimiento superficial. En 9 animales (81'8%) se apreció denudación del epitelio glandular en la lámina propia. En 4 animales (36'3%) se encontró necrosis isquémica de la mucosa. En 4 animales (36'3) había degeneración necrótica neuronal en el plexo mioentérico. En 2 animales (18'1%) se encontró congestión vascular. En 1 animal (9'9%) se observó pérdida de los núcleos en las células estromales y linfoides de las vellosidades. En 1 animal (9'9%) se encontró marginación leucocitaria, en otro animal (9'9%) regeneración del epitelio glandular, y en otro animal (9'9%) proliferación fibrosa de la serosa.

* CIEGO: En 11 animales (100%) se observó denudación del epitelio de revestimiento superficial. En 11 animales (100%) se encontró denudación del epitelio glandular en la lámina propia, En 10 animales (90'9%) había necrosis

de coagulación de la mucosa. En 5 animales (45'4%) apareció congestión vascular. En 1 animal (9'9%) se observó marginación leucocitaria, en otro animal (9'9%) epitelio glandular regenerativo, y en otro animal (9'9%) proliferación fibrosa de la serosa.

* APENDICE: En 11 animales (100%) se observó denudación del epitelio de revestimiento superficial. En 9 animales (81'8%) se encontró necrosis de coagulación de la mucosa. En 6 animales (54'5%) hubo congestión vascular. En 5 animales (45'4%) se apreció denudación del epitelio glandular de la lámina propia.

* RECTO: En 9 animales (81'8%) se observó denudación del epitelio de revestimiento superficial vellositario. En 6 animales (54'5%) se encontró denudación del epitelio glandular de la lámina propia. En 1 animal (9'9%) hubo necrosis de coagulación de la mucosa, en otro animal (9'9%) degeneración necrótica neuronal del plexo mioentérico, y en otro animal (9'9%) proliferación fibrosa de la serosa.

-BAZO: En 8 animales (72'7%) se observó congestión vascular. En 3 animales (27'2%) el aspecto histológico estaba mantenido.

- PANCREAS: En 6 animales (54'5%) se observó necrosis de coagulación. En 5 animales (45'4%) el

aspecto histológico estaba mantenido.

-RIÑON DERECHO: En 8 animales (72'7%) se observó congestión vascular. En 3 animales (27'2%) se encontró necrosis de coagulación.

-RIÑON IZQUIERDO: En 8 animales (72'7%) se observó congestión vascular. En 3 animales (27'2%) se encontró necrosis de coagulación.

-VASOS ABDOMINALES: Los 11 animales (100%) tenían el aspecto histológico conservado.

-APARATO GENITAL: Los 11 animales (100%) tenían el aspecto histológico conservado.

3.6.5.2.-*ANIMALES VIVOS* (9 animales):

A) CUELLO:

-TRAQUEA: En 2 animales (22'2%) se observó congestión vascular en la submucosa. En 7 animales (77'7%) el aspecto histológico estaba mantenido.

-TIMO: Los 9 animales (100%) tenían el aspecto histológico mantenido.

B) TORAX:

-ESOFAGO: Los 9 animales (100%) tenían el aspecto histológico mantenido.

-AORTA: Los 9 animales (100%) tenían el aspecto histológico mantenido.

-PULMON DERECHO: En 9 animales (100%) se observaron

focos de atelectasias. En 6 animales (64'4%) se encontraron focos de proliferación celular intersticial. En 2 animales (22'2%) había engrosamiento de los tabiques alveolares. En 1 animal (11'1%) se observó congestión vascular.

-PULMON IZQUIERDO: En 9 animales (100%) se observaron focos de atelectasias. En 6 animales (64'4%) se encontraron focos de proliferación celular intersticial. En 2 animales (22'2%) había engrosamiento de los tabiques alveolares. En 1 animal (11'1%) se observó congestión vascular.

-CORAZON: Los 9 animales (100%) tenían el aspecto histológico mantenido.

B) ABDOMEN:

-DIAFRAGMA: Los 9 animales (100%) tenían el aspecto histológico mantenido.

-ESTOMAGO: En 7 animales (77'7%) el aspecto histológico estaba mantenido. En 2 animales (22'2%) se observó engrosamiento y fibrosis de la serosa.

-HIGADO: En 5 animales (55'5%) se observó prolongación de los espacios porta por tejido fibroso con infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario. En 4 animales (44'4%) el aspecto histológico estaba mantenido. En 2 animales (22'2%) se encontraron adherencias.

-VESICULA: En 8 animales (88'8%) el aspecto

histológico esta mantenido. En 1 animal (11'1%) se encontró un epitelio de revestimiento reactivo, y en otro animal (11'1%) adherencias.

-INTESTINO DELGADO:

* DUODENO: En 9 animales (100%) se observó aumento del infiltrado inflamatorio linfocitario. En 5 animales (55'5%) había conservación del epitelio de revestimiento vellositario con borde en cepillo. En 5 animales (55'5%) se encontró epitelio de revestimiento glandular regenerativo. En 5 animales (55'5%) había tendencia al desprendimiento del epitelio de revestimiento superficial de su lámina basal. En 4 animales (44'4%) estaba aumentado el grosor de las vellosidades. En 3 animales (33'3%) se apreciaron los espacios intervellositarios ocupados por células regenerativas. En 3 animales (33'3%) se observó denudación del epitelio vellositario con borde en cepillo.

* YEYUNO: En 9 animales (100%) se observó aumento del infiltrado inflamatorio linfocitario. En 7 animales (77'7%) había conservación del epitelio de revestimiento con borde en cepillo. En 4 animales (44'4%) se encontró epitelio de revestimiento glandular regenerativo. En 3 animales (33'3%) estaba

aumentado el grosor de las vellosidades. En 2 animales (22'2%) se apreciaron espacios intervellositarios ocupados por células regenerativas. En 2 animales (22'2%) se observó tendencia al desprendimiento del epitelio de revestimiento superficial de su lámina basal. En 2 animales (22'2%) apareció denudación del epitelio vellositario con borde en cepillo. En 2 animales (22'2%) aumentó el grosor de la lámina propia.

* ILEON: En 9 animales (100%) se observó aumento del infiltrado inflamatorio linfocitario. En 8 animales (88'8%) había conservación del epitelio de revestimiento vellositario con borde en cepillo. En 3 animales (33'3%) se observó tendencia al desprendimiento del epitelio de revestimiento superficial de su lámina basal. En 1 animal (11'1%) se apreciaron espacios intervellositarios ocupados por células regenerativas epiteliales, en 1 animal (11'1%) aumentó el grosor de las vellosidades, en otro animal (11'1%) había denudación del epitelio vellositario con borde en cepillo, y en otro animal (11'1%) aumento del grosor de la serosa.

-INTESTINO GRUESO:

* COLON: En 9 animales (100%) el aspecto

histológico estaba mantenido. En 3 animales (33'3%) había aumento del infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario en la lámina propia. En 1 animal (11'1%) se encontraron adherencias.

* CIEGO: En 9 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido. En 9 animales (100%) había aumento del infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario en la lámina propia. En 2 animales (22'2%) se encontró tendencia al desprendimiento del epitelio de revestimiento superficial.

* APENDICE: En 9 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

* RECTO: En 9 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

-BAZO: En 9 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido. En 7 animales (77'7%) había adherencias.

-PANCREAS: En 9 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido. En 2 animales (22'2%) había adherencias.

-RIÑON DERECHO: En 9 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido. En 1 animal (11'1%) había vacuolización cortical, y en otro animal (11'1%) cilindros hialinos.

-RIÑON IZQUIERDO: En 9 animales (100%) el aspecto

histológico estaba mantenido. En 1 animal (11'1%) había vacuolización cortical, y en otro animal (11'1%) cilindros hialinos.

-VASOS ABDOMINALES: En 9 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

-APARATO GENITAL: En 9 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

3.6.6.-ANALISIS DE LA SUPERVIVENCIA.

El estudio de la supervivencia se realizó para conocer el número de animales que sobrevivieron en cada momento del estudio realizado durante el tiempo de observación, y para saber el tiempo medio de sobrevivencia en horas de la serie, en cada momento del tiempo estudiado durante el mismo período de observación. También hemos efectuado un estudio comparativo de la supervivencia entre los animales de esta serie (VI), con la serie VII (Gráficos nº 33 y 40).

Debido a que la variabilidad del fenómeno (mortalidad) presentaba su mayor densidad en las primeras 48 horas del conjunto de todas las series estudiadas (CUADRO Nº 1), se utilizó la hora como unidad de medida en el tiempo. A partir de las 48 horas, la densidad del suceso disminuyó, lo que permitió un mayor alargamiento del estudio en el tiempo y una traducción ó equivalencia de las horas en días y semanas para una mejor comprensión del mismo (Gráficos nº 24 y 33).

3.6.6.1.-**Perfil del número de animales sobrevivientes:** Permite conocer el **número de animales sobrevivientes** de la serie en valores absolutos, en cada uno de los momentos estudiados durante el tiempo de observación (CUADRO Nº 1):

A las 2 horas de provocarse la isquemia, la supervivencia fue de 20 animales (100%), a las 5 horas de 19 animales (95%), a las 6 horas de 17 animales (85%), a las 7 horas de 15 animales (75%), a las 8 horas de 14 animales (70%), prolongándose esta situación en el tiempo hasta las 10 horas. A las 15 horas de provocarse la isquemia, la supervivencia fue de 11 animales (55%), prolongándose esta situación en el tiempo hasta las 48 horas (2 días). A las 72 horas (3 días) de provocarse la isquemia, la supervivencia fue de 10 animales (50%), que se mantuvo hasta las 336 horas (14 días; 2 semanas). A las 504 horas (21 días; 3 semanas) de provocarse la isquemia, la supervivencia fue de 9 animales (45%) prolongándose esta situación en el tiempo hasta las 2016 horas (84 días; 12 semanas), momento final del tiempo de observación (Gráficos nº 21 y 29).

3.6.6.2.-**Perfil del tiempo medio de sobrevivencia en horas:**

Permite conocer el **número medio de horas** de sobrevivencia de la serie en cada uno de los momentos estudiados durante el tiempo de observación, eliminando las fracciones horarias y tomando el número inmediatamente superior cuando la fracción fuera superior a 0'5 e inmediatamente inferior cuando la fracción fuese inferior a 0'5 (CUADRO Nº 18):

A las 2 horas de la finalización del procedimiento quirúrgico, el tiempo medio de sobrevivencia fue del 100% (2 horas). A las 5 horas de la isquemia, el tiempo medio de sobrevivencia fue del 97% (5 horas), pasando al 46'10% (929 horas) con respecto al tiempo real de observación a las 2016 horas (84 días; 12 semanas), momento final de la observación (Gráfico nº 38).

3.6.6.3.-**Estudio comparativo de la supervivencia de la serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica (VI) con la serie VII:** Permite conocer la significancia en el número de animales sobrevivientes y en el tiempo medio de sobrevivencia en horas de cada serie frente a otra, en cada momento del tiempo estudiado durante el período de observación:

a) *Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica versus serie isquemia de la AMS durante 60*

*minutos más analítica y tratamiento con FDP*:

$a_1$) *Perfil del número de animales sobrevivientes:* El número de animales sobrevivientes fue significativamente mayor en la serie *isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica y tratamiento con FDP* que en la serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica a partir de las 7 y 8 horas de realizarse el procedimiento quirúrgico para $p< 0.05$ y $p<0.01$ respectivamente (CUADRO Nº 16), manteniéndose la significancia hasta las 18 horas del período de observación.

$a_2$) *Perfil del tiempo medio de sobrevivencia en horas:* El número de horas de sobrevivencia fue significativamente mayor en la serie *isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica y tratamiento con FDP* que en la serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica, a partir de las 17 y 48 horas (2 días) de realizarse el procedimiento quirúrgico, para $p< 0.05$ y $p< 0.01$, respectivamente (CUADRO Nº 33), manteniéndose la significancia hasta las 2016 horas (84 días; 12 semanas), momento final del período de observación.

3.6.7.-PARAMETROS SANGUINEOS.

Los resultados analíticos son recogidos en las TABLAS Nº 33 a la 57 BIS, junto con los resultados de la estadística descriptiva.

## 3.7.-RESULTADOS DE LA SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS MAS ANALITICA Y TRATAMIENTO CON FDP (SERIE VII).

### 3.7.1.-OBSERVACIONES INTRAOPERATORIAS.

Los 20 animales (100%) al final de los 60 minutos de isquemia aguda de la AMS, conservaron el peristaltismo y mostraron una ligera cianosis y palidez intestinal. No se observó hemorragia en el mesenterio y pared intestinal en ningún animal de la serie.

### 3.7.2.-OBSERVACIONES CLINICAS DEL POSTOPERATORIO.

Una vez que a los animales se les cerraba la cavidad abdominal, eran trasladados a su jaula correspondiente para vigilar y observar los parámetros siguientes:

A) **Despertar de la anestesia.**

Los 20 animales (100%) estaban despiertos a las cinco horas de finalizada la operación.

B) **Reflejos.**

La evolución cronológica de los reflejos para los 20 animales fue la siguiente:

- A las 24 horas 16 animales (80%) tenían los reflejos normalizados.
- En 4 animales (20%) no fue posible valorar el estado de sus reflejos porque no sobrevivieron lo

suficiente (menos de 24 horas) para valorar su estado sensomotor.

C) **Ingesta de agua.**

La evolución cronológica de la ingesta de agua para los 20 animales fue la siguiente:

- A las 24 horas habían bebido agua 16 animales (80%).
- En 4 animales (20%) no fue posible valorar la ingesta de agua porque no sobrevivieron lo suficiente (menos de 24 horas).

D) **Ingesta de alimento.**

La evolución cronológica de la ingesta de alimentos para los 20 animales fue la siguiente:

- Entre 24 y 48 horas probaron el alimento 11 animales (55%).
- Entre 48 y 72 horas probaron el alimento 4 animales (20%).
- En 5 animales (25%) no fue posible valorar la ingesta de alimentos porque en cuatro casos no sobrevivieron lo suficiente (menos de 24 horas), y en otro caso el animal falleció posteriormente sin tomar alimento.

E) **Hemorragias ocultas.**

La prueba de la hemorragia intestinal oculta (apartado 2.10) dió el siguiente resultado:

- En 15 animales (75%) fue negativa.
- En 1 animal (5%) fue positiva.
- En 4 animales (20%) no se pudo realizar la prueba porque no sobrevivieron lo suficiente (menos de 24 horas).

### 3.7.3.-PESO TOTAL DE LOS ANIMALES.

Los pesos con sus medias y desviaciones standards semanales de los animales de experimentación utilizados en esta serie, se encuentran reflejados en las TABLAS Nº 7 y 7 Bis. Al estudiar la evolución del peso total en esta serie, solamente valoramos un tiempo de observación de 11 semanas, para coincidir en el tiempo con la serie control de pesos.

Para una mejor comprensión de la evolución de los pesos, hemos reflejado, por un lado la evolución del peso de la serie con respecto al peso basal durante 11 semanas, y en otro caso, la evolución del peso de la serie con respecto a la semana precedente durante el mismo tiempo de observación.

Hemos porcentuado las distintas medias de los pesos durante las 11 semanas de observación, para una

visualización más completa al compararla con la serie control de pesos.

Al estudiar la evolución del peso semanal con respecto al basal, se observa un aumento progresivo del mismo, hasta llegar a conseguir una ganancia del 40% al final de las 11 semanas de observación (Gráfico nº 7). Al estudiar la evolución del peso semanal con respecto al peso de la semana precedente, se observa una disminución significativa ($p< 0.001$) del peso en la primera semana con respecto a la segunda semana, a partir de la cual no hay variaciones significativas en el peso semanal con respecto al peso precedente durante las 11 semanas de observación (Gráfico nº 15).

Al comparar el peso semanal con respecto al basal de esta serie (Serie VII) con la serie control de pesos (Serie I), encontramos que había una diferencia significativa de $p< 0.001$ durante las 5 primeras semanas y de $p< 0.05$ en la 6 últimas semanas para los pesos semanales, favorable a la serie control de pesos (Gráfico nº 8).

Al comparar el peso semanal con respecto a la semana precedente de esta serie con la serie control de pesos, encontramos que en la primera semana se producía una disminución significativa ($p< 0.001$) en el peso de la serie VII con respecto a la serie I, y que esta diferencia desaparecía a partir de la segunda semana, manteniéndose así durante las 11 semanas de observación (Gráfico nº 16).

3.7.4.-ALTERACIONES MACROSCOPICAS.

A) CUELLO:

-TRAQUEA: La mucosa de 15 animales (75%) era de aspecto normal, y en 5 animales (25%) de aspecto congestivo.

-TIMO: En 18 animales (90%) el aspecto era normal, y en 2 animales (10%) congestivo.

B) TORAX:

-ESOFAGO: En 18 animales (90%) la mucosa era de aspecto normal, y en 2 animales (10%) de aspecto congestivo.

-AORTA: En los 20 animales (100%) la íntima tenía el aspecto normal.

-PULMON DERECHO: En 16 animales (80%) el aspecto era sonrosado. Se encontró aspecto congestivo en 2 animales (10%). En 2 animales (10%) el aspecto fue congestivo y hepatizado.

-PULMON IZQUIERDO: En 15 animales (75%) el aspecto era sonrosado. Se encontró aspecto congestivo en 3 animales (15%). En 2 animales (10%) el aspecto era congestivo y hepatizado.

-CAVIDAD PLEURAL: En 19 animales (95%) no hubo derrame pleural. En 1 animal (5%) había derrame.

-CORAZON: En 14 animales (70%) el aspecto era normal, estaba parado en sístole y las cavidades

aparecían vacías de contenido. En 6 animales (30%) el aspecto era congestivo, estaba parado en diástole y las cavidades derechas estaban ocupadas por coágulos sanguíneos.

-CAVIDAD PERICARDICA: Los 20 animales (100%) estuvieron libres de derrame pericárdico.

C) ABDOMEN:

-CAVIDAD ABDOMINAL: En 18 animales (90%) no hubo derrame abdominal. En 2 animales (10%) se encontró derrame abdominal.

-DIAFRAGMA: En los 20 animales (100%) el aspecto fue normal.

-ESTOMAGO: La mucosa de 14 animales (70%) tenía aspecto normal. En 4 animales (20%) se encontraron puntos hemorrágicos. En 2 animales (10%) hubo una perforación gástrica. En 10 animales (50%) aparecieron adherencias (en cinco casos con el peritoneo parietal, en dos casos al hígado, en un caso al yeyuno, en un caso al ciego y en otro caso al bazo).

-HIGADO: En 15 animales (75%) el aspecto era normal, y en 5 animales (25%) congestivo. En 4 animales (10%) aparecieron adherencias (en tres casos al peritoneo parietal, y en un caso al estómago).

-VESICULA: En 12 animales (60%) el aspecto fue normal con contenido biliar verde claro y flúido. En

6 animales (30%) el aspecto fue normal con contenido verde oscuro y espeso. En 2 animales (10%) no se visualizó la vesícula.

-INTESTINO DELGADO:

* DUODENO: La mucosa de 13 animales (65%) tenía aspecto rosado, de 5 animales (25%) aspecto grisáceo, y de 2 animales (10%) aspecto congestivo. En 13 animales (65%) la figura vellositaria estaba conservada, y en 7 animales (35%) disminuida. En 13 animales (65%) el grosor parietal estaba conservado, y en 7 animales (35%) disminuido. En 13 animales (65%) la tensión parietal estaba conservada, y en 7 animales (35%) se había perdido. En 1 animal (5%) se encontró una adherencia con el ciego.

* YEYUNO: La mucosa de 13 animales (65%) tenía aspecto rosado, de 5 animales (25%) aspecto grisáceo, y de 2 animales (10%) aspecto congestivo. En 13 animales (65%) la figura vellositaria estaba conservada, y en 7 animales (35%) disminuida. En 13 animales (65%) el grosor parietal estaba conservado, y en 7 animales (35%) disminuido. En 13 animales (65%) la tensión parietal estaba conservada, y en 7 animales (35%) se había perdido. En 1 animal (5%) se encontró una adherencia con el estómago.

* ILEON: La mucosa de 13 animales (65%) tenía aspecto rosado, de 5 animales (25%) aspecto grisáceo, y de 2 animales (10%) aspecto congestivo.

En 13 animales (65%) la figura vellositaria estaba conservada, y en 7 animales (35%) disminuida. En 13 animales (65%) el grosor parietal estaba conservado, y en 7 animales (35%) disminuido. En 13 animales (65%) la tensión parietal estaba conservada, y en 7 animales (35%) se había perdido. En 2 animales (10%) se encontraron adherencias (en un caso con el bazo y en otro con el peritoneo parietal).

-INTESTINO GRUESO:

* COLON: En 16 animales (80%) la mucosa tenía aspecto normal, en 2 animales (10%) aspecto grisáceo, y en otros 2 animales (10%) aspecto congestivo. En 16 animales (80%) el grosor parietal estaba conservado, y en 4 animales (20%) el grosor estaba disminuido. En 16 animales (80%) no hubo pérdida de la tensión parietal, y en 4 animales (20%) se perdió la tensión parietal. En 6 animales (30%) se observaron adherencias (en tres casos con el peritoneo parietal, en dos casos con el bazo y en un caso con el riñón izquierdo).

* CIEGO: En 16 animales (80%) la mucosa tenía aspecto normal, en 2 animales (10%) aspecto grisáceo, y en otros 2 animales (10%) aspecto congestivo. En 16 animales (80%) el grosor parietal estaba conservado, y en 4 animales (20%) el grosor estaba disminuido. En 16 animales (80%) no hubo pérdida de la tensión parietal, y en 4 animales

(20%) se perdió la tensión parietal. En 3 animales (15%) se observaron adherencias al peritoneo parietal.

* APENDICE: En 16 animales (80%) la mucosa tenía aspecto normal, y en 4 animales (20%) aspecto grisáceo. En 16 animales (80%) el grosor parietal estaba conservado, y en 4 animales (20%) el grosor estaba disminuido. En 16 animales (80%) no hubo pérdida de la tensión parietal, y en 4 animales (20%) se perdió la tensión parietal.

* RECTO: En 15 animales (75%) la mucosa tenía aspecto normal, en 3 animales (15%) aspecto congestivo, y en otros 2 animales (10%) aspecto grisáceo. En 15 animales (75%) el grosor parietal estaba conservado, y en 5 animales (25%) el grosor estaba disminuido. En 15 animales (75%) no hubo pérdida de la tensión parietal, y en 5 animales (25%) se perdió la tensión parietal.

-BAZO: El aspecto era normal en 18 animales (90%), y en 2 animales (10%) lardáceo. En 12 animales (60%) se observaron adherencias (en tres casos con el mesenterio, en tres casos con el riñón izquierdo, en dos casos con la zona operatoria, en dos casos con el colon, en un caso con el estómago, y en un caso con el íleon).

-PANCREAS: En 17 animales (85%) el aspecto era normal, en 2 animales (10%) grisáceo y en 1 animal

(5%) congestivo.

-RIÑON DERECHO: En 18 animales (90%) el aspecto era normal, y en 2 animales (10%), congestivo. En 20 animales (100%) la diferenciación córtico medular estaba mantenida.

-RIÑON IZQUIERDO: En 18 animales (90%) el aspecto era normal, y en 2 animales (10%), congestivo. En 20 animales (100%) la diferenciación córtico medular estaba mantenida. En 3 animales (15%) se observaron adherencias con el bazo.

-VASOS ABDOMINALES: En los 20 animales (100%) la íntima tenía el aspecto normal. En 1 animal (5%) se observaron adherencias grasas.

-APARATO GENITAL: En 18 animales (90%) el aspecto era normal, en 1 animal (5%) congestivo, y en otro animal (5%) estaba atrofiado.

3.7.5.-ALTERACIONES MICROSCOPICAS.

Se ha efectuado una separación entre los animales muertos (7 animales) durante el período de observación y los que sobrevivieron (13 animales).

3.7.5.1.- *ANIMALES MUERTOS* (7 animales):

A) CUELLO:

-TRAQUEA: En 5 animales (71'4%) se observó congestión vascular (en un caso había descamación

del epitelio de revestimiento superficial de la mucosa). En 2 animales (28'5%) el aspecto histológico estaba mantenido.

-TIMO: En 6 animales (85'7%) el aspecto histológico estaba mantenido. En 1 animal (14'2%) el aspecto era congestivo.

B) TORAX:

-ESOFAGO: En 6 animales (85'7%) el aspecto histológico estaba mantenido. En 1 animal (14'2%) se observó congestión vascular en la sumucosa.

-AORTA: Los 7 animales (100%) tenían el aspecto histológico mantenido.

-PULMON DERECHO: En 4 animales (57'1%) había congestión vascular moderada. En 4 animales (57'1%) se observaron focos de atelectasias. En 3 animales (42'8%) se encontró hemorragia alveolar e intersticial moderada. En 1 animal (14'2%) se observó edema agudo de pulmón. En 1 animal (14'2%) se encontraron focos de bronconeumonía supurada. En un animal (14'2%) la luz bronquial estaba ocupada por derrame proteináceo de tipo fibrinoso. En 1 animal había trombos a nivel de los vasos venosos.

-PULMON IZQUIERDO: En 4 animales (57'1%) había congestión vascular moderada. En 4 animales (57'1%) se observaron focos de atelectasias. En 4 animales

(57'1'8%) se encontró hemorragia alveolar e intersticial moderada. En 1 animal (14'2%) se observó edema agudo de pulmón. En 1 animal (14'2%) se encontraron focos de bronconeumonía supurada. En un animal (14'2%) la luz bronquial estaba ocupada por derrame proteináceo de tipo fibrinoso. En 1 animal había trombos a nivel de los vasos venosos.

-CORAZON: En 7 animales (100%) había congestión vascular. En 6 animales (85'7%) se encontraron las cavidades derechas ocupadas por sangre coagulada y fibrina.

C) ABDOMEN:

-DIAFRAGMA: Los 7 animales (100%) tenían el aspecto histológico mantenido.

-ESTOMAGO: En 7 animales (100%) se observó necrosis de coagulación del epitelio de revestimiento superficial. En 1 animal (14'2%) había congestión vacular. En 1 animal (14'2%) se encontró hemorragia. En 1 animal (14'2%) se observó pigmento de coloración ocre.

-HIGADO: En 4 animales (57'1%) se observó congestión vascular. En 2 animales (28'5%) el aspecto histológico estaba mantenido. En 1 animal había edema centrolobulillar.

-VESICULA: En 5 animales (71'4%) se observó denudación del epitelio de revestimiento. En 2

animales (28'5%) el aspecto histológico estaba mantenido.

-INTESTINO DELGADO:

* DUODENO: En 7 animales (100%) se observó denudación del epitelio de revestimiento superficial vellositario. En 5 animales (71'4%) había denudación del epitelio de revestimiento glandular. En 5 animales (71'4%) había necrosis de coagulación de la mucosa. En 4 animales (57'1%) se observó pérdida de los núcleos en las células estromales y linfoides de las vellosidades. En 4 animales (57'1%) se encontró degeneración necrótica neuronal en el plexo mioentérico. En 1 animal (14'2%) apareció congestión vascular.

-YEYUNO: En 7 animales (100%) se observó denudación del epitelio de revestimiento superficial vellositario. En 5 animales (71'4%) había denudación del epitelio de revestimiento glandular. En 4 animales (57'1%) se observó pérdida de los núcleos en las células estromales y linfoides de las vellosidades. En 4 animales (57'1%) se encontró degeneración necrótica neuronal del plexo mioentérico. En 4 animales (57'1%) había necrosis de coagulación de la mucosa. En 1 animal (14'2%) apareció infiltrado inflamatorio lifocitario aumentado

en los ejes vellositarios. En 1 animal (14'2%) se observó hemorragia intestinal.

-ILEON: En 7 animales (100%) se observó denudación del epitelio de revestimiento superficial vellositario. En 5 animales (71'4%) había denudación del epitelio de revestimiento glandular. En 4 animales (57'1%) se observó pérdida de los núcleos en las células estromales y linfoides de las vellosidades. En 4 animales (57'1%) se encontró necrosis degenerativa en el plexo mioentérico. En 4 animales (57'1%) había necrosis de coagulación de la mucosa. En 1 animal (14'2%) apareció infiltrado inflamatorio lifocitario aumentado en los ejes vellositarios. En 1 animal (14'2%) se observó hemorragia intestinal

-INTESTINO GRUESO:

* COLON: En 7 animales (100%) se observó denudación del epitelio de revestimiento superficial. En 6 animales (85'7%) había denudación del epitelio glandular en la lámina propia. En 4 animales (57'1%) se encontró necrosis isquémica de la mucosa. En 3 animales (42'8%) se observó degeneración necrótica del plexo mioentérico. En 1 animal (14'2%) se encontró congestión vascular. En 1 animal (14'2%) había pérdida de los núcleos en las

células estromales y linfoides de las vellosidades. En 1 animal (14'2%) se observó hemorragia intestinal.

* CIEGO: En 7 animales (100%) se observó denudación del epitelio de revestimiento superficial. En 4 animales (57'1%) había denudación del epitelio glandular en la lámina propia. En 4 animales (57'1%) se encontró necrosis isquémica de la mucosa. En 1 animal (14'2%) se observó necrosis degenerativa del plexo mioentérico. En 1 animal (14'2%) había pérdida de los núcleos en las células estromales y linfoides de las vellosidades.

* APENDICE: En 6 animales (85'7%) se observó denudación del epitelio de revestimiento superficial. En 3 animales (42'8%) se encontró necrosis isquémica de la mucosa. En 2 animales (28'5%) había denudación del epitelio glandular en la lámina propia. En 1 animal (14'2%) se observó necrosis neuronal del plexo mioentérico. En 1 animal (14'2%) hubo congestión vascular. En 1 animal (14'2%) había pérdida de los núcleos en las células estromales y linfoides de las vellosidades.

* RECTO: En 7 animales (100%) se observó denudación del epitelio de revestimiento superficial. En 2 animales (28'5%) había

denudación del epitelio glandular en la lámina propia. En 2 animales (28'5%) se encontró necrosis isquémica de la mucosa. En 1 animales (14'2%) se observó necrosis neuronal del plexo mioentérico. En 1 animal (14'2%) había pérdida de los núcleos en las células estromales y linfoides de las vellosidades.

-BAZO: En 5 animales (71'4%) se observó congestión vascular. En 1 animal (14'2%) hubo necrosis de coagulación.

-PANCREAS: En 2 animales (28'5%) se observó necrosis de coagulación. En 1 animal (14'2%) había congestión vascular.

-RIÑON DERECHO: En 5 animales (71'4%) se observó congestión vascular.

-RIÑON IZQUIERDO: En 5 animales (71'4%) se observó congestión vascular.

-VASOS ABDOMINALES: En los 7 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

-APARATO GENITAL: En los 7 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido.

3.7.5.2.-*ANIMALES VIVOS* (13 animales):

A) CUELLO:

-TRAQUEA: En los 13 animales (100%) tenía el aspecto histológico mantenido.

-TIMO: En los 13 animales (100%) tenía el aspecto histológico mantenido.

B) TORAX:

-ESOFAGO: En los 13 animales (100%) tenía el aspecto histológico mantenido.

-AORTA: En los 13 animales (100%) tenía el aspecto histológico mantenido.

-PULMON DERECHO: En 12 animales (92'3%) se observaron focos de atelectasias. En 11 animales (84'6%) se encontró proliferación celular intersticial. En 2 animales (15'3%) había focos de enfisema pulmonar. En 1 animal (7'6%) aparecieron focos de condensación pulmonar bronconeumónicos.

-PULMON IZQUIERDO: En 12 animales (92'3%) se observaron focos de atelectasias. En 11 animales (84'6%) se encontró proliferación celular intersticial. En 2 animales (15'3%) había focos de enfisema pulmonar.

-CORAZON: En los 13 animales (100%) tenía el aspecto histológico mantenido.

B) ABDOMEN:

-DIAFRAGMA: En los 13 animales (100%) tenía el aspecto histológico estaba mantenido.

-ESTOMAGO: En Los 13 animales (100%) tenía el aspecto histológico estaba mantenido.

-HIGADO: En 2 animales (15'3%) se observó prolongación de los espacios porta por tejido fibroso con infiltrado inflamatorio linfohistiocitario.

-VESICULA: En los 13 animales (100%) tenía el aspecto histológico mantenido.

-INTESTINO DELGADO:

* DUODENO: En 13 animales (100%) había conservación del epitelio de revestimiento vellositario con borde en cepillo. En 13 animales (100%) se encontró aumento del infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario en la lámina propia. En 13 animales (100%) la submucosa y las capas musculares estaban conservadas. En 2 animales (15'3%) había tendencia al desprendimiento del epitelio de revestimiento superficial de su lámina basal.

* YEYUNO: En 13 animales (100%) había conservación del epitelio de revestimiento vellositario con borde en cepillo. En 13 animales (100%) se encontró aumento del infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario en la lámina propia. En 13 animales (100%) la submucosa y las capas musculares estaban conservadas. En 3 animales (23%) había tendencia al desprendimiento del epitelio de

revestimiento superficial de su lámina basal.

* ILEON: En 13 animales (100%) había conservación del epitelio de revestimiento vellositario con borde en cepillo. En 13 animales (100%) se encontró aumento del infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario en la lámina propia. En 13 animales (100%) la submucosa y las capas musculares estaban conservadas. En 3 animales (23%) había tendencia al desprendimiento del epitelio de revestimiento superficial de su lámina basal.

-INTESTINO GRUESO:

* COLON: En 13 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido. En 9 animal (69'2%) había aumento del infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario en la lámina propia.

* CIEGO: En 13 animales (100%) el aspecto histológico estaba mantenido. En 9 animal (69'2%) había aumento del infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario en la lámina propia.

* APENDICE: En los 13 animales (100%) tenía el aspecto histológico mantenido.

* RECTO: En los 13 animales (100%) tenía el aspecto histológico mantenido.

-BAZO: En 12 animales (92'3%) el aspecto histológico

estaba mantenido. En 1 animal (7'6%) había congestión vascular.

-PANCREAS: En los 13 animales (100%) tenía el aspecto histológico mantenido.

-RIÑON DERECHO: En los 13 animales (100%) tenía el aspecto histológico mantenido.

-RIÑON IZQUIERDO: En los 13 animales (100%) tenía el aspecto histológico mantenido.

-VASOS ABDOMINALES: En los 13 animales (100%) tenía el aspecto histológico mantenido.

-APARATO GENITAL: Los 13 animales (100%) tenían el aspecto histológico mantenido.

3.7.6.-ANALISIS DE LA SUPERVIVENCIA.

El estudio de la supervivencia se realizó para conocer el número de animales que sobrevivieron en cada momento del estudio realizado durante el tiempo de observación, y para saber el tiempo medio de sobrevivencia en horas de la serie, en cada momento del tiempo estudiado durante el mismo período de observación.

Debido a que la variabilidad del fenómeno (mortalidad) presentaba su mayor densidad en las primeras 48 horas del conjunto de todas las series estudiadas (CUADRO Nº 1), se utilizó la hora como unidad de medida en el tiempo. A partir de las 48 horas, la densidad del suceso disminuyó, lo que permitió un mayor alargamiento del estudio en el tiempo y una traducción ó equivalencia de las horas en

días y semanas para una mejor comprensión del mismo (Gráficos nº 24 y 33).

3.7.6.1.-**Perfil del número de animales sobrevivientes:** Permite conocer el **número de animales sobrevivientes** de la serie en valores absolutos, en cada uno de los momentos estudiados durante el tiempo de observación (CUADRO Nº 1):

A las 2 horas de provocarse la isquemia de la AMS, la supervivencia fue de 20 animales (100%), prolongándose esta situación en el tiempo hasta las 9 horas. A las 10 horas de provocarse la isquemia, la supervivencia fue de 19 animales (95%) prolongándose esta situación en el tiempo hasta las 18 horas. A las 19 horas de provocarse la isquemia, la supervivencia fue de 16 animales (80%), prolongándose esta situación en el tiempo hasta las 48 horas (2 días). A las 72 horas (3 días) de provocarse la isquemia, la supervivencia fue de 15 animales (75%), prolongándose esta situación en el tiempo hasta las 1176 horas (49 días; 7 semanas). A las 1320 horas (55 días; 8 semanas) de provocarse la isquemia, la supervivencia fue de 14 animales (70%). A las 1512 horas (63 días; 9 semanas) de provocarse la isquemia, la supervivencia fue de 13 animales (65%), prolongándose esta situación en el tiempo hasta las 2016 horas (84 días; 12 semanas), momento

final del período de observación (Gráficos nº 22 y 30).

3.7.6.2.-**Perfil del tiempo medio de sobrevivencia en horas:**

Permite conocer el **número medio de horas** de sobrevivencia de la serie en cada uno de los momentos estudiados durante el tiempo de observación, eliminando las fracciones horarias y tomando el número inmediatamente superior cuando la fracción fuera superior a 0'5 e inmediatamente inferior cuando la fracción fuese inferior a 0'5 (CUADRO Nº 18):

Desde las 2 horas hasta las 9 horas de la finalización del procedimiento quirúrgico, el tiempo medio de sobrevivencia de la serie no varió con respecto al tiempo real del periodo de observación. A las 10 horas de la isquemia, el tiempo medio de sobrevivencia fue del 99'50% (10 horas), pasando al 71'47% (1441 horas) con respecto al tiempo real de observación a las 2016 horas (84 días; 12 semanas), momento final de la observación (Gráfico nº 39).

3.7.6.3.-**Estudio comparativo de la supervivencia entre la serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica y tratamiento con FDP (VII) y las series isquemia de la AMS durante 60 minutos (IV) y la serie isquemia de la AMS**

**durante 60 minutos más analítica (VI):** Al no haber diferencias significativas de mortalidad entre las series IV y VI (CUADRO Nº 12) (Gráficos nº 23 y 31), las hemos agrupado en una misma serie homogénea de 40 animales para comparar sus resultados con los obtenidos en la serie VII:

a) *Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica y tratamiento con FDP versus serie isquemia de la AMS durante 60 minutos y serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica:*

El número de animales sobrevivientes fue significativamente mayor en la serie *isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica y tratamiento con FDP* que en las series isquemia de la AMS durante 60 minutos e isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica durante los siguientes periodos temporales e intermitentes conprendidos entre las 7 y 16 horas $p< 0.05$ y $p<0.01$ respectivamente; entre las 25 y 48 horas (2 días) para $p< 0.05$ y entre las 96 y 1320 horas (55 días) para $p< 0.05$ de realizarse el procedimiento quirúrgico (CUADRO Nº 17).

3.7.7.-PARAMETROS SANGUINEOS.

Los resultados analíticos son recogidos en las TABLAS Nº 58 a la 82 BIS, junto con los resultados de la estadística descriptiva.

# DISCUSION

4.- DISCUSION . . . . . 507

4.1. INTRODUCCION . . . . . 510

4.2. CREACION DE UN MODELO EXPERIMENTAL DE ISQUEMIA AGUDA DE LA ARTERIA MESENTERICA SUPERIOR EN EL CONEJO, COMO PASO PREVIO PARA STANDARIZAR LOS ESTUDIOS EXPERIMENTALES . . . . . 512

4.3. VALORES PRELIMINARES DEL ESTUDIO MICROSCOPICO . . 523

4.4. CONSIDERACIONES PRELIMINARES DEL ESTUDIO ANALITICO 544

4.5. ESTUDIO DE LA EVOLUCION DE LOS PESOS TOTALES DE LOS ANIMALES . . . . . 545

4.6. ESTUDIO DE LA SUPERVIVENCIA EN RELACION CON: . . . 549

4.6.1. Isquemia de la arteria mesentérica superior durante 30 minutos (Serie III) . . . . . 549

4.6.2. Isquemia de la arteria mesentérica superior durante 60 minutos (Serie IV) . . . . . 549

4.6.3. Isquemia de la arteria mesentérica superior durante 60 minutos más analítica (Serie VI) 551

4.6.4. Isquemia de la arteria mesentérica superior durante 60 minutos, más analítica y tratamiento con Fructosa 1-6 difosfato (FDP) (Serie VII) . . . . . 554

4.6.5. Consideraciones generales sobre el estudio de la supervivencia . . . . . 556

## 4.1.-INTRODUCCION.

Los ensayos clínicos en humanos de la isquemia mesentérica aguda, son difíciles de desarrollar y protocolizar por la dificultad que entraña llegar a diagnosticarla.

La necesidad de un modelo experimental válido, que reproduzca las características de la isquemia mesentérica aguda humana, se justifica por el desconocimiento que, aún hoy en día, rodea a su diagnóstico precoz, pronóstico y tratamiento. Además, interesa que la lesión se obtenga de forma rápida y fácilmente reproducible por cualquier investigador.

Las alteraciones vasculares intestinales no pueden equipararse a las de otros órganos, por las peculiaridades estructurales especiales que ofrecen (Desa DJ., 1976). Si en general, la gravedad de un trastorno vascular depende de varios factores, como la sensibilidad tisular a la anoxia, capacidad regenerativa de los tejidos, forma de instauración del trastorno vascular etc, en el intestino, la circulación mesentérica establece un índice de mayor variabilidad, por cuanto está regulada por complejos mecanismos centrales y periféricos. Por otra parte, las enfermedades isquémicas del intestino comprenden un amplio espectro de cambios anatompatológicos, con afectación mayor ó menor en dependencia con el grado de isquemia y de la invasión bacteriana por rotura de la barrera epitelial (Norris HT., 1977). Pero, además de esta dependencia multifactorial, en los estudios experimentales, consideramos que pueden intervenir el tipo de

animal utilizado y el procedimiento quirúrgico empleado a la hora de estudiar las isquemias mesentéricas.

Con el fin de poder hacer una valoración de estos resultados no sólo con ellos mismos, sino con los conseguidos por otros autores que hubiesen estudiado este mismo problema bajo enfoques similares, iniciamos la discusión de nuestro trabajo, basándonos en los objetivos previamente establecidos, haciendo la salvedad de que, el volumen de datos y resultados ha sido tan amplio, que no nos ha sido posible recoger el estudio estadístico completo de todos los objetivos marcados al principio del trabajo, quedando los mismos aplazados para futuras investigaciones.

## 4.2.-CREACION DE UN MODELO EXPERIMENTAL DE ISQUEMIA AGUDA DE LA AMS EN EL CONEJO, COMO PASO PREVIO PARA ESTANDARIZAR LOS ESTUDIOS EXPERIMENTALES.

Comenzamos la discusión justificando el por qué del empleo de los diferentes modelos, tanto del animal como del resto de los materiales y métodos empleados.

Cuando revisamos la bibliografía comprobamos que el perro había sido el animal mayoritariamente empleado en la provocación de la isquemia mesentérica aguda: Marston y Kobold en 1963, Chiu y Brow en 1970, Hashimoto en 1971, Mahonar en 1973, Carbonell en 1978, Jamielson en 1979, Perez García en 1980, Suso Alea y Gómez Alonso en 1980, Sanchez Lozano en 1983, y Rosendo en 1984. En cambio nosotros no pudimos seleccionarlo por dos circunstancias fundamentalmente:

* *Dificultad para conseguir el número tan importante de animales que nosotros necesitamos, por el alto coste en el mercado, baja capacidad de reproducción y lento crecimiento.*

* *Problemas de ubicación en el animalario, cuando se trata de mantener y controlar un número importante de animales, al utilizar series grandes en número y largas en el tiempo de observación.*

Otros autores utilizaron la rata en la provocación experimental de la isquemia aguda mesentérica: Carter y Einheben en 1966, Grosfeld en 1983, Boorstein y García García en 1988, Holgado Madruga en 1989, Ortiz Lacorzana y Sun en 1990, y Moya Riera en 1991. A pesar de ser un animal con características favorables para trabajar en un centro experimental, no lo elegimos por:

* *Las limitaciones que ofrecía el animal para realizar extracciones sanguínea frecuentes y suficientes.*

* *Dificultad técnica para realizar perfusiones intravenosas continuas.*

Aunque el gato, fue un animal empleado por algunos autores: Ahren en 1973, Granger en 1981, Shoenbergen en 1984 y Dale en 1986, nosotros no lo consideramos adecuado por:

* *Enorme dificultad para conseguir estos animales.*

* *Dificultades de mantenimiento y control durante periodos largos, derivados de las características intrínsecas del animal.*

Finalmente, en la revisión de la literatura, encontramos el conejo Nueva Zelanda, como otro animal frecuentemente empleado en la experimentación animal, para estudiar la isquemia

mesentérica aguda: Shapiro en 1958, Caridis en 1972 y Risueño en 1991.

De todos los animales valorados, decidimos seleccionar el conejo Nueva Zelanda por las siguientes características:

* *Facilidad de conseguir en un animalario, por su capacidad de reproducción y crecimiento, así como su bajo coste económico en el mercado en relación con otras especies mencionadas.*

* *Debido a su tamaño, resulta fácil ubicar en el animalario un número importante de animales, para su control y mantenimiento, a pesar de utilizar series grandes en número y largas en el tiempo de observación, para dar cumplimiento al Convenio Europeo sobre protección de los animales vertebrados utilizados con fines experimentales y otros fines científicos, hecho en Estrasburgo en 1986 y firmado por España en 1988.*

* *Posibilidad de realizar extracciones sanguíneas frecuentes, y colocar perfusión intravenosa continua.*

* *Debido a su tamaño, resultaba fácil el manejo de cualquier modelo experimental que se fuera a realizar.*

Los animales han sido seleccionados totalmente al azar, procurando únicamente que el peso fuera lo más homogéneo

posible, dentro del rango comprendido entre 1600 y 2400 gramos.

Después de seleccionar el conejo como animal de experimentación, nos planteamos cual sería el tamaño muestral mínimo por serie a realizar, para que las diferencias en los resultados que pudieramos obtener entre las diferentes series fueran estadísticamente significativas.

Revisando los trabajos de otros autores nos encontramos con series máximas en perros de 30 animales: Chiu en 1970, y mínimas de 5 animales: Kobold en 1963, Hashimoto en 1971 y Carbonell en 1978.

Respecto a las ratas, el número máximo encontrado por serie fue de 80 animales: Grosfeld en 1983, y el mínimo de 4 animales: Clark y Gewetz en 1991.

Para el gato, el número máximo encontrado por serie fue de 21 animales: Schoenbergen en 1984 y el mínimo de 5 animales: Granger en 1981.

Referente al conejo, el número máximo encontrado por serie fue de 37 animales: Shapiro en 1958, y el mínimo de 6 animales: Risueño en 1991.

Con estos datos nos decidimos a utilizar series de 20 conejos, porque era un número de animales intermedio de las series revisadas en la literatura, y porque era una cifra comparable con las series de otros autores. Al finalizar nuestro trabajo pudimos comprobar que era un número de animales suficiente, porque no encontramos diferencias significativas de mortalidad entre la serie sham operation y la serie sham operation más analítica.

Una vez que habíamos seleccionado el conejo como animal de experimentación para la isquemia mesentérica aguda, pasamos a decidir cual seria el modelo quirúrgico a utilizar.
Revisando la literatura comprobamos que el primer intento de provocar una isquemia mesentérica aguda, la protagonizó Litten en 1875 (Litten, 1875) colocando una ligadura en la AMS de un perro.
Años más tarde fue el método más utilizado en los trabajos realizados en el perro sobre isquemia intestinal aguda: Jamielson en 1979, Perez García en 1980, Sanchez Alonso en 1983, Rosendo en 1984 y Suso Alea y Gómez Alonso en 1989. A pesar de que este método es fiable y sencillo para provocar una isquemia aguda, no lo consideramos útil por las siguientes razones:

* *La ligadura no nos garantiza que la arteria ocluida, conserve la viabilidad completa del flujo al retirar dicha ligadura durante la repermeabilización.*

* *Pensamos que la ligadura provoca lesión en la pared arterial durante la isquemia.*

Otros autores prefirieron utilizar en el perro un clamp vascular del tipo de Satinsky en unos casos: Chiu y Brown en 1970, y en otros, un clamp torácico tipo Mixter: Hashimoto en 1971. Aunque el uso del clamp vascular, lo consideramos más apropiado que la ligadura para provocar una isquemia

mesentérica aguda, el tipo Satinsky y torácico de Mixter, por su tamaño no son los adecuados para su aplicación en el animal que nosotros hemos seleccionado, porque resultaría dificil su manejo en la cavidad abdominal y provocaría lesiones en la pared arterial durante el tiempo del clampaje.

Los métodos quirúrgicos experimentales de provocación de isquemia mesentérica aguda en el gato, utilizados por: Ahren en 1973, Granger en 1981, Schoemberg en 1984 y Dale en 1986, eran tan complejos en su elaboración por la gran cantidad de variables que había que controlar, que lo desestimamos desde un principio por su dificil credibilidad.

Para el estudio de la isquemia mesentérica aguda experimental en ratas, todos los autores revisados en la literatura: Grosfeld en 1983, Boorstein en 1988, Holgado Madruga en 1989, Ortiz Lacorzano y Sun en 1990, y Moya Riera en 1991, utilizaron el clamp vascular atraumático para provocar la oclusión de la AMS. Este método fue valorado favorablemente porque permite colocar y retirar el clamp de la AMS, con la seguridad de restaurar el flujo intestinal completamente sin haber provocado lesión en la pared vascular.

La primera experiencia de provocación de isquemia mesentérica aguda en el conejo Nueva Zelanda, fue realizada por Shapiro en 1958 (Shapiro PB, Bronsther B, Frank ED, Fine J., 1958), utilizando una ligadura de seda en el origen de la AMS, la cual era ocluída en un segundo tiempo quirúrgico por la compresión de los cabos de seda exteriorizados fuera de la cavidad abdominal por un cilindro de plástico.

Catorce años más tarde, Caridis utilizó en el conejo el mismo método que Shapiro en su trabajo experimental, pero con la modificación de provocar la isquemia mesentérica en un sólo acto quirúrgico (Caridis T, Cuevas P, Fine J., 1972). Este método no lo consideramos válido porque tenía el grave inconveniente de que se cierra la cavidad abdominal, y no se observan "in situ" el clampaje de la AMS y las asas intestinales durante el tiempo de isquemia.

Risueño en 1991, también en el conejo, utilizó el clamp vascular atraumático para ocluir la AMS, pero al cerrar la cavidad abdominal durante el tiempo de isquemia, tenía que reabrirla para retirar dicho clamp. Este método tiene las ventajas de:

* *Clampar y desclampar con facilidad sin provocar lesión de la pared arterial.*

* *Evitar la pérdida de líquidos de la cavidad abdominal por evaporación al cerrar el abdomen.*

Pero nosotros no lo consideramos fiable, al no poder observar durante el tiempo de isquemia el clamp vascular y las asas intestinales que están sufriendo dicha isquemia.

De todos los métodos de oclusión enumerados en nuestra revisión, nos inclinamos a utilizar el clamp vascular atraumático, como lo utilizó Risueño en su trabajo, pero con las variantes de apoyarnos en una cinta de vesseloop para

controlar la AMS, y no cerrar la cavidad abdominal mientras dura el tiempo de oclusión mesentérica.

Una vez finalizado nuestro trabajo, confirmamos que nuestro modelo tiene una serie de ventajas sobre otros, que lo hacen idóneo para la provocación de una isquemia mesentérica:

* *Facilidad para conseguir un número importante de animales, por su alta capacidad de reproducción, rápido crecimiento y bajo coste en el mercado.*

* *Mantenimiento de la anestesia con mascarilla, lo cual evita tener una persona cualificada para dormir y despertar a los animales.*

* *No precisa limpieza intestinal previa a la intervención quirúrgica.*

* *Abordaje fácil de la AMS, ayudándonos con una cinta de vesseloop sin necesidad de tener que exteriorizar el bazo.*

* *Tiempo quirúrgico corto, lo que facilita realizar el trabajo en un tiempo prudencial, dado el número tan elevado de animales empleados.*

* *Tamaño del animal adecuado para realizar las necropsias de forma completa y numerosas.*

* *Protección de la pérdida de liquidos por evaporación a través de las asas intestinales mientras dura el tiempo de isquemia, por medio de compresas húmedas colocadas en la superficie de las mismas.*

En lo que respecta a la anestesia del animal, se ha empleado el pentobarbital sódico al igual que lo han hecho otros autores (William VL, Wynn J., 1983) porque permite la recuperación rápida del animal después de la anestesia y por su bajo coste económico; la dosis utilizada (22 mg/kg) se aproxima a la recomendada por Pandeya NK y cols. (Pandeya Nk, Lemon HM., 1965).

Para la extracción sanguínea de los animales, hemos utilizado la vena marginal de la oreja ya que es el sitio recomendado por diversos autores para la toma de sangre (Saiz Moreno L, García de Osua JL, Compaire Fernandez C., 1983). La aplicación del citrosol en la superficie de la oreja y la inmovilización del conejo en la caja de madera (apartado 2.3.6) permite extraer sangre del animal con facilidad y rapidez.

Tras las revisiones de otros trabajos, y partiendo del hecho de que lo que más nos interesaba era conocer las consecuencias morfofuncionales y de supervivencia a largo plazo, de la isquemia mesentérica aguda en el conejo por la oclusión temporal de la AMS, así como los efectos morfofuncionales y de supervivencia de la fructosa 1-6 difosfato a lo largo de dicho periodo, decidimos diseñar un estudio que nos informase sobre la mortalidad de la isquemia mesentérica en dos tiempos de

isquemia, 30 y 60 minutos de oclusión de la AMS. También nos interesó conocer la influencia que podían tener las sucesivas extracciones sanguíneas en la mortalidad, y la repercusión durante el tiempo de observación, en el peso total de los animales de las diferentes series. Para todo ello estimamos necesario tabular siete series con 20 animales cada una:

a) *Serie control de pesos (Serie I).*

b) *Serie Sham operation (Serie II).*

c) *Serie isquemia de la AMS durante 30 minutos (Serie III).*

d) *Serie isquemia de la AMD durante 60 minutos (Serie IV).*

e) *Serie Sham operation más analítica (Serie V).*

f) *Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica (Serie VI).*

g) *Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos, más analítica y tratamiento con fructosa 1-6 difosfato (Serie VII).*

El número de animales empleados por nosotros en cada serie, es

comparable al utilizado pos Shapiro (26 animales de media por serie), y el doble del número empleado por Caridis y Risueño (10 animales por serie).

En nuestras revisiones no hemos encontrado ningún trabajo experimental que haga un control del postoperatorio, tras una isquemia mesentérica aguda, equivalente a 12 semanas. El motivo fundamental, hay que buscarlo en la dificultad que se tiene en estos estudios a largo plazo para el cuidado de los animales, el coste económico tan importante que esto supone en la experimentación actual y la complejidad de los métodos experimentales realizados por algunos autores.

## 4.3.-VALORES PRELIMINARES DEL ESTUDIO MICROSCOPICO.

Con el propósito de conocer las causas que han provocado la muerte de los animales que han sufrido un proceso de isquemia (60 minutos) - repermeabilización, y de aquellos que además han sido tratados con FDP, nos decidimos a exponer las lesiones histológicas más sobresalientes observadas en el aparato gastrointestinal y en órganos parenquimatosos, sin profundizar en el análisis estadístico de dichas lesiones, lo cual constituye parte de otro trabajo.

### 4.3.1.-Aparato Respiratorio:

Los animales muertos de la serie isquemia de la AMS durante 60 minutos (Serie IV) presentaron en un 58'3% edema pulmonar masivo y en un 41'7% focos aislados de edema agudo de pulmon. El 16'6% presentó congestión vascular y hemorragia alveolar e intersticial intensas, y en el 83'4% moderadas (CUADRO Nº 34).

Los animales muertos de la serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica (Serie VI) presentaron en un 54'5% edema pulmonar masivo, y en un 45'5% focos aislados de edema agudo de pulmon. El 18'1% presentó congestión vascular y hemorragia alveolar e intersticial intensas, y en el 81'9% moderadas (CUADRO Nº 36).

Los animales muertos de la serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica y tratamiento con FDP (Serie VII) presentaron en un 14'2% edema agudo de pulmón y en otro 14'2% focos de bronconeumonía supurada. El 57'1% congestión vascular y focos de atelectásias. En el 42'8% se encontró hemorragia alveolar e intersticial moderada (CUADRO Nº 38).

Efectuado el estudio estadístico comparativo entre las alteraciones histológicas presentadas por los animales muertos de las tres series estudiadas (Series IV, VI y VII), comprobamos que las series IV y VI presentaban un desplazamiento hacia la gravedad de la afectación con un porcentaje superior estadísticamente significativo, de presentación de lesiones más graves. En la serie VII se observa un efecto significativamente beneficioso posiblemente atribuible a la administración de la FDP.

Creemos que los hallazgos de focos generalizados de edema agudo de pulmón de los animales muertos va en consonancia con la posible causa última de la muerte que ha podido ser por un shock.

En estudio realizado por Hashimoto y cols. en 1971 (Hashimoto E, Thal AP., 1971) en perros que habían sufrido una isquemia aguda de la AMS durante 30 minutos, y se les perfundió sangre venosa postisquémica recogida de la VMS, comprobaron que en un 60% de los animales utilizados presentaron edema

agudo de pulmón, congestión vascular, hemorragia alveolar e intersticial y ligera infiltración de neutrófilos.

Anner H. y cols. en 1987 comprobaron que tras la provocación de una isquemia aguda durante 4 horas en las patas traseras de ratas por medio de un torniquete colocado a nivel del muslo, se provocaban lesiones pulmonares con acumulación de PMN en el lecho vascular a través del parénquima pulmonar, después de 4 horas de repermeabilización (Anner H, Kaufman RP, Kobzik L, Valeri CR, Shepro D, Hechtman HB., 1987).

Goldman y cols. en 1990 trabajando en conejos Nueva Zelanda y tras provocarles una isquemia aguda de 3 horas en las patas traseras por medio de un torniquete, comprobaron que cuando se inyectaba plasma de un animal que había sufrido la isquemia, a otro animal con isquemia, se produce un incremento de la actividad y la adhesión de los neutrófilos que aumentan la permeabilidad vascular y pueden conducir a la lesión pulmonar (Goldman G, Welbourn R, Klausner J., 1990. Esto equivale al síndrome de isquemia-reperfusión, lo cual indicaría, que se genera un factor en el plasma sanguíneo, que activa el metabolismo oxidativo de los PMN y su adhesión a la microcirculación, siendo capaces de provocar lesiones pulmonares.

En 1989 Klausner y cols. comprobaron que al provocar en ovejas una isquemia en las patas traseras por medio de un torniquete, se producían lesiones pulmonares puestas de manifiesto por un incremento de la permeabilidad vascular e hipertensión pulmonar. El examen histológico de los pulmones puso de manifiesto la presencia de PMN dentro de los capilares alveolares a través del parénquima pulmonar (Klausner JM, Paterson IS, Kobzik L, Valeri CR, Shepro D, Hechtman HB., 1989).

Para Welbourn y cols. en 1991, la isquemia repermeabilización provoca un aumento de la permeabilidad capilar en la microcirculación pulmonar, mediada por los neutrófilos, que conduciría a un edema pulmonar no cardiogénico. Si el área del tejido isquémico es amplia, los neutrófilos quedan también secuestrados en los pulmones (Welbourn CRB, Goldman G, Paterson IS, Valeri CR, Shepro D, Hechtman HB., 1991).

En un trabajo de clínica humana, Paterson y cols. en 1989 en una serie de 20 pacientes consecutivos, a los que se practicó una reparación de un aneurisma aórtico abdominal, se produjeron signos clínicos y radiológicos de edema agudo pulmonar en todos los casos (Paterson IS, Klausner JM, Pugatch R., 1989).

**4.3.2.-Aparato circulatorio:**

En lo que al corazón se refiere, nuestro estudio ha demostrado congestión vascular en el 100% de los animales muertos para las series: isquemia de la AMS durante 60 minutos (Serie IV) (CUADRO Nº 34), isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica (Serie VI) (CUADRO Nº 36) e isquemia de la AMS durante 60 minutos, más analítica y tratamiento con FDP (Serie VII) (CUADRO Nº 38).

También destacamos en el corazón la presencia de coágulos y fibrina sólo en las cavidades derechas para el 100% de los animales muertos de las series IV (CUADRO Nº 34) y VI (CUADRO Nº 36) y del 85'7% para la serie VII (CUADRO Nº 38), lo cual va a favor de una hipertensión pulmonar junto a una hipodinamia cardiaca posiblemente provocada por el factor depresivo de miocardio, que conduciría a una parada cardíaca y a un éstasis sanguíneo en el corazón derecho.

**4.3.3.-Aparato digestivo:**

4.3.3.1.-*Estómago*:

El 100% de los animales muertos de las series IV (CUADRO Nº 34), VI (CUADRO Nº 36) y VII (CUADRO Nº 38) presentaron necrosis de coagulación del epitelio de revestimiento

superficial, no existiendo por tanto diferencias significativas.

En 1985 Itoh y cols. comprobaron histológicamente la presencia de erosiones en la mucosa gástrica de ratas al ser sometidas a una isquemia hipotensiva, por reducción de la presión sistémica entre 20-30 mmHg durante 20 minutos (Itoh M, Guth Ph., 1985).

En 1986 Perry y cols. determinaron que al provocar en gatos una isquemia del tronco celíaco durante 1 hora y 30 minutos, se producían lesiones ulcerosas, teniendo lugar únicamente durante la fase de reperfusión (Perry MA, Wadhwa S, Parks DA, Pickard W, Granger N., 1986).

Estudios experimentales muestran que la úlcera de stress está relacionada con una reducción significativa del flujo sanguíneo en la mucosa gástrica (Itoh M, Guth Ph., 1984). También trabajos recientes indican que los RLO juegan un papel importante en el desarrollo de la úlcera de stress (Granger DN; Hollwarth ME, Parks DA., 1986),

Estudios experimentales muestran que la úlcera de stress está relacionada con una reducción significativa del flujo sanguíneo en la mucosa gástrica (Itoh M, Guth Ph., 1984). También

estudios recientes indican que los RLO juegan un papel importante en el desarrollo de la úlcera gástrica de stress (Granger DN, Höllwarth ME, Parks DA., 1986).

4.3.3.2.-*Hígado*:

Los animales muertos de la serie isquemia de la AMS durante 60 minutos (Serie IV) presentaron en un 66'6% signos de congestión vascular con dilatación de las venas centrolobulillares (CUADRO Nº 34).

En la serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica (Serie VI) la congestión vascular con dilatación centrolobulillar fue de un 100% (CUADRO Nº 36), y en la serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica y tratamiento con FDP (Serie VII) de un 57'1% de los animales muertos (CUADRO Nº 38).

Efectuado el estudio estadístico comparativo de las lesiones histológicas presentadas por los animales muertos de las tres series estudiadas, no existían diferencias significativas en cuanto a la presencia de congestión vascular con dilatación centrolobulillar.

Marston y cols. en 1965 comprobaron que la ligadura de la AMS induce una serie de cambios

hemodinámicos destinados a proteger la oxigenación del hepatocito, siendo uno de ellos el aumento del aporte sanguíneo a través de la arteria hepática, motivado por la caída del flujo venoso mesentérico y portal (Marston A., 1965).

En 1988 Suso Alea trabajando en perros comprobó que la isquemia de la AMS durante 3 horas provocaba una disminución del flujo portal por caída del flujo sanguíneo en una de sus colaterales principales (VMS) y un aumento del flujo en la arteria hepática.

Por lo tanto, pensamos que un aumento del flujo sanguíneo en la arteria hepática y el éstasis sanguíneo provocado en las cavidades cardíacas derechas pueden ser la consecuencia de la congestión vascular con dilatación centrolobulillar observada en el hígado.

4.3.3.3.-*Intestino delgado*:

En el intestino delgado los animales muertos de la serie isquemia de la AMS durante 60 minutos (Serie IV) presentaron en un 100% denudación del epitelio de revestimiento superficial vellositario y del epitelio de revestimiento glandular, y en un 58'3% necrosis de

coagulación de la mucosa, para el duodeno, yeyuno e íleon. También encontramos congestión vascular de un 41'6% para el duodeno, de un 75% para el yeyuno y de un 58'3% para el íleon (CUADRO Nº 35).

En el intestino delgado los animales muertos de la serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica (Serie VI) presentaron para duodeno, yeyuno e íleon en un 100% denudación del epitelio de revestimiento superficial vellositario y del epitelio de revestimiento glandular, y necrosis de coagulación de la mucosa en un 81'8% para el duodeno y en un 72'7% para el yeyuno e íleon. También encontramos congestión vascular de un 45'4% para el duodeno, de un 36'4% para el yeyuno y de un 63'6% para el íleon (CUADRO Nº 37).

En el intestino delgado, los animale muertos de la serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica y tratamiento con FDP (Serie VII) presentaron en un 100% denudación del epitelio de revestimiento superficial vellositario, y en un 71'4% denudación del epitelio de revestimiento glandular para el duodeno, yeuno e íleon. También encontramos necrosis de coagulación de la mucosa en un 71'4% para el duodeno, y en un 57'1% para el yeyuno e íleon.

La congestión vascular se observó en un 14'2% solamente en el duodeno (CUADRO Nº 39).

Saphiro y cols. en 1958 estudiando la isquemia mesentérica de la AMS durante 60 minutos en conejos Nueva Zelanda, encontraron la presencia de hemorragia intramural en la pared intestinal (Shapiro PB, Bronsther B, Frank ED, Fine J., 1958).

Marston en 1963 al estudiar la isquemia mesentérica en perros, comprobó la presencia de denudación vellositaria en la mucosa intestinal al cabo de 60 minutos de clampaje de la AMS (Marston BM., 1963).

Aho y cols. en 1973 comprobaron al estudiar la isquemia en perros por oclusión de la AMS durante 2 horas, que el patrón de la mucosa intestinal se mantiene durante la primera hora, y que es al cabo de las 2 horas de isquemia cuando aparecen algunas zonas con denudación del epitelio de revestimiento superficial vellositario (Aho AJ, Arstila AV, Ahonen J, Inberg MV, Scheinin TM., 1973).

Ahren y cols. en 1973 al estudiar la isquemia intestinal en gatos por disminución de la presión de la AMS hasta 30 mm Hg durante 2 horas y 30 minutos, encontraron en el 75% de los animales, lesiones tipo 3 (denudación

masiva del epitelio de revestimiento superficial vellositario) y 4 (denudación del epitelio vellositario con presencia de lámina propia, capilares dilatados y celularidad en la lámina propia) de la clasificación de Chiu y cols. (Chiu CJ, Mccardle AH, Brown R, Scott HJ, Gurd FN., 1970).

Carbonell y cols. en 1978 al estudiar la isquemia intestinal en perros por oclusión de la AMS durante 2 horas, comprobaron que las alteraciones histológicas intestinales son importantes, apareciendo denudación del epitelio de revestimiento superficial, y además que estas lesiones proseguían después de producirse la repermeabilización, pero conservando porciones glandulares que son las que tienen capacidad regenerativa y por lo tanto la restitución de la mucosa tras el período isquémico (Carbonell CC, Peydro A, Parrilla P, Carbonell CA., 1978). Estos hechos están en sintonía con lo que había señalado Bounous en 1965 (Bounous G., 1965), pero no coincide con otros autores como Aho y cols. (Aho AJ, Arstila AV, Ahonen J, Inberg MV, Scheinin TM., 1973) que consideran escasas e inconstantes las lesiones intestinales al cabo de 2 horas de oclusión mesentérica.

En 1980 Pérez García y cols. al estudiar la isquemia intestinal aguda por oclusión de la AMS, comprobaron que las alteraciones intestinales histológicas son mínimas durante la primera hora, y que es a partir de la tercera hora cuando aquellas se hacen más ostensibles. También piensan que la instauración y la evolución de las lesiones pueden estar condicionadas por el tipo de animal y procedimiento quirúrgico empleados (Perez García M, Perez García A, Santos BA, Miron JT, Gómez AA., 1980).

En 1984 Shoenberg y cols. (Schoenberg MH, Muhl E, Sellin D, Younes M, Schilderg FW, Haglund U., 1984) al valorar la IIA por reducción de la presión de la AMS a 25-30 mmHg en gatos durante 2 horas, encontraron los siguientes grados de lesiónes en la mucosa intestinal según la clasificación de Chiu y cols. (Chiu CJ, Mccardle AH, Brown R, Scott HJ, Gurd FN., 1970): grado 2 (ampliación del despegamiento a nivel apical del epitelio vellositario) y 3 (separación del epitelio de revestimiento superficial con algunos puntos de la vellosidades denudados) en el 85'6% y grado 4 (denudación del epitelio vellositario con presencia de lámina propia, capilares dilatados

y celularidad en la lámina propia) y 5 (desintegración de la lámina propia. Presencia de hemorragia y ulceración). A los 10 minutos de la reperfusión, la lesión se agrava significativamente, encontrando un 57'1% de lesiones en grado 2-3, y un 42'8% en grado 4-5. A los 60 minutos de la reperfusión aparecen un empeoramiento significativamente mayor con un 14'4% de lesion en grado 2-3 y en un 85'6% en grado 4-5.

Dale y cols. en 1986 (Dale A, Parks DA, Granger DN., 1986) después de provocar en gatos una reducción de la presión de la AMS a 25-35 mmHg durante 3 horas, comprobaron que inmediatamente antes de soltar el clamp, el intestino tenía lesión grado 2-3 , y a los 60 minutos de la reperfusión, grado 4-5 de la clasificación de Chiu y cols. (Chiu CJ, Mccardle AH, Brown R, Scott HJ, Gurd FN., 1970).

Sun y cols. en 1990 al valorar la IIA en ratas que habían sufrido una oclusión de 30 minutos de la AMS, comprobaron que de todas las ratas que murieron antes del quinto día del postoperatorio y fueron tratadas con placebo, el 78'5% presentaron necrosis transmural del intestino delgado, mientras que el 21'5% restante tenía necrosis parcial intestinal.

También encontraron que el 16'6% de los animales sobrevivientes que habían sido tratados con FDP, presentaban necrosis parcial intestinal al ser sacrificados (Sun J, Farias LA, Markov AK., 1990).

En 1990 Hernández Antequera y cols. (Hernández AE, De Miguel E, Santamaría L, Rodriguez-Montes JA, García Sancho L., 1990) al estudiar en ratas la IIA por oclusión de 30 minutos de la AMS, comprobaron que al final de la isquemia había lesión grado 2-3, y a los 60 minutos de la reperfusión se pasaba a grado 4-5 de la clasificación de Chiu y cols. (Chiu CJ, Mccardle AH, Brown R, Scott HJ, Gurd FN., 1970).

En 1991 Clark y Gewertz (Clark TE, Gewertz BT., 1991) en ratas con isquemia de la AMS durante 30 minutos, comprobaron que las lesiones a los 30 y 45 minutos de isquemia eran similares, correspondiendo a un grado 2-3 de Chiu y cols. (Chiu CJ, Mccardle AH, Brown R, Scott HJ, Gurd FN., 1970).

En 1991 Moya Riera y cols. (Riera JM, Alonso AF, Rodriguez BM., 1991) al estudiar la isquemia intestinal en ratas después de provocar una isquemia de 60 minutos, comprobaron a las 24 horas de la

repermeabilización que el 60% de los animales tenían lesión grado 3, el 20% grado 4, el 10% grado 5 y el 10% restante grado 2 de Chiu (Chiu CJ, Mcardle AH, Brown R, Scott HJ, Gurd FN., 1970).

Desde Granger y cols. en 1981 se sabe que los radicales libres son responsables del aumento de la permeabilidad vascular intestinal. También conocemos que la fuente principal de los RLO en el intestino delgado isquémico es la xantina oxidasa (Granger DN, Rutili G, McCord JM., 1981), y ello está basado en los siguientes hechos:

a) La xantina oxidasa es la fuente biológica de los RL (McCord JM, Fridovich I., 1968).

b) El intestino es la fuente más rica del enzima xantina oxidasa (Battelli MG, Della Corte E, Stirpe E., 1972).

c) El alopurinol, un inhibidor competitivo de la XO proporciona protección contra la lesión de los tejidos que sufren shock hemorrágico (Crowell JW, Jones CE, Smith EE., 1969), isquemia renal (Chatterjee SW,

Berne TV., 1976), e isquemia miocárdica (Dewall RA, Vasko KA, Stanley EL, Kezdi P., 1971).

Basados en estos trabajos, Granger y cols. en 1986 proponen el siguiente mecanismo para explicar la formación de RLO durante la reperfusión del intestino delgado (Granger DN, Höllwarth ME, Parks DA., 1986): Durante el período isquémico, el ATP es catabolizado a hipoxantina, la cual se acumula en los tejidos. Como consecuencia de un estado de baja energía, hay una entrada de $Ca^{++}$ al interior de la célula. El $Ca^{++}$ intracelular desencadena la conversión de la XD a XO por una proteasa. Cuando el intestino es reperfundido, el oxígeno molecular es reintroducido a los tejidos y reacciona con la hipoxantina y xantina oxidasa para producir anión superóxido, peróxido de hidrógeno y radical hidroxilo. Estos RLO altamente reactivos y citotóxicos, después causan lesiones tisulares a través de la peroxidación lipídica de los componente de la membrana celular y degradación del ácido hialurónico y colágeno (Fridovich I., 1978).
La actividad de la XO en el intestino es extremadamente alta en la mucosa, con un

incremento de gradiente en la actividad de la misma desde la base de las vellosidades hasta la punta de las mismas (Auscher C, Amory M, Pasquier C, Delbarre F., 1977). Esto es consistente con la observación de que la punta de las vellosidades es más sensible a la lesión isquémica que a la base. Hay también un gradiente de actividad para la XO entre la mucosa del duodeno (10 U/gr proteina) que para el íleon (3 U/gr proteina) (Roy RS., 1984).

Estudios de Roy en 1984, también indican que la actividad total de la XO en el intestino delgado de la rata es aproximadamente 10 veces más grande que en los tejidos fuera del tracto gastrointestinal.

Otra característica importante de la XO es la rapidez con que la XD es convertida en XO durante la hipoxia. A nivel intestinal es extremadamente rápida, donde solo un minuto de isquemia es necesario para completar la conversión. En cambio el corazón requiere 15 minutos, y otros órganos requieren más de 1 hora para la transformación completa (Roy RS, McCord JM., 1983).

Del Maestro y cols. en 1981 han demostrado que los radicales libres generados por la reacción hipoxantina XO, aumentan la permeabilidad

vascular en el hamster (Del Maestro RF, Björk J, Arforske., 1981).

Parks y cols. en 1984 comprobaron que los niveles de XO y de hipoxantina medidos en el intestino isquémico son suficientes como para provocar radicales libres que aumenten significativamente la permeabilidad microvascular con respecto a un intestino normal (Parks DA, Granger DN., 1984).

Aunque el papel de los RLO para producir lesiones isquémicas en el intestino delgado ha sido aclarado, sin embargo el mecanismo por el cual los RLO incrementan la permeabilidad vascular no está del todo aclarado. Los efectos citotóxicos de los RLO pueden estar relacionados con la peroxidación lipídica de las membranas celular y mitocondrial (Fridovich I., 1978). Por tanto el aumento de la permeabilidad vascular asociado a la isquemia reperfusión resultaría de la peroxidación lipídica de las células endoteliales capilares. El efecto de los RLO en cuanto a la integridad vascular puede también estar en relación con la degradación por los radicales hidroxilos del ácido hialurónico y del colágeno, elementos constituyentes de la membranas basales y matrices extracelulares (Brawn K, Fridovich I.,

1980). La degradación del colágeno y del ácido hialurónico en la membrana basal capilar estaría relacionado con el aumento de la permeabilidad producido por el intestino isquémico.

Los RLO generados por la reacción de la hipoxantina con la XO puede también estimular a los leucocitos, los cuales liberan una serie de sustancias (leucotrienos) que pueden ser las causantes del aumento de la permeabilidad vascular y del edema intersticial producidos en la isquemia-reperfusión. Hay evidencias de que la infiltración de leucocitos no ocurre en los estadíos precoces de la isquemia intestinal (Marston A., 1977).

La severidad de las lesiones mucosas dependen del grado y del tiempo de isquemia según Chiu y cols. (Chiu CJ, Mcardle AH, Brown R, Scott HJ, Gurd FN., 1970). Los cambios funcionales y estructurales en la mucosa intestinal han sido observados a los 5-15 minutos de la oclusión de la AMS, empeorando a medida que aumenta el tiempo de clampaje (Granger DN, Höllwarth ME, Parks DA, 1986). A los 30 minutos de la isquemia se produce despegamiento de las células epiteliales de la membrana basal. Oclusiones arteriales de dos ó más horas,

provocan denudación completa de las vellosidades y desintegración de la lámina propia (Parks DA, Grogaard B, Granger DN., 1982).

Grogaard y cols. en 1982 han comprobado que la permeabilidad de la barrera mucosa intestinal está aumentada significativamente después de 1-2 horas de oclusión de la AMS (Grogaard B, Parks DA, Granger DN, McCord JM, Forsberg J., 1982).

Los cambios estructurales y funcionales en la mucosa producidos por una isquemia parcial (reducción de presión de la AMS a 30 mmHg) son comparables a los causados por una isquemia completa; sin embargo la isquemia parcial de la AMS, requiere más tiempo para producir la misma lesión en la mucosa que con la oclusión total. Así, 4 horas de isquemia parcial son necesarios para producir la misma lesión mucosa que la oclusión total de 1 hora (Chiu CJ, McArdle AH, Brown R, Scott HJ, Gurd FN., 1970).

Los trabajos realizados por Schoenberg y cols. en 1984 indican que la mayoría de las lesiones de la mucosa intestinal producidas por la isquemia, ocurren durante la reperfusión (Schoenberg MH, Muhl E, Sellin D, Younes M, Schildberg FW, Haglund V., 1984).

Los trabajos de Dalsing (Dalsing MC, Grosfeld JL, Shiffler MA, Vane DW, Hull M, Beher RL., 1983) y Schoenberg y cols.(Schoenberg MH, Muhl E, Sellin D, Younes M, Schildberg FW, Haglund V., 1984) sirven para mantener la hipotesis de que los RLO contribuyen al desarrollo de las lesiones de la mucosa intestinal durante la isquemia-reperfusión, al comprobar el efecto protector proporcionado por la administración de la SOD.

## 4.4.-CONSIDERACIONES PRELIMINARES DEL ESTUDIO ANALITICO.

Los resultados recogidos en las TABLAS Nº 8 - 8 BIS Y Nº 82 - 82 BIS) comprenden el estudio estadístico descriptivo de los parámetros sanguíneos estudiados. El estudio de estadística analítica referido a estos parámetros sanguíneos valorados, no se recogen en este trabajo porque supone un incremento exagerado del volumen del mismo, y se producen aislados hallazgos incongruentes referido a la confrontación estadística de las diferentes series.

A pesar del número de tomas sanguíneas realizadas a lo largo del tiempo de observación y de los numerosos parámetros considerados, el estudio estadístico analítico de los mismos, no arroja resultados significativamente diferentes entre unas series y otras para los parámetros considerados. Estos resultados nos hacen pensar que al igual que sucede en la clínica humana con las isquemias mesentéricas, los valores analíticos son de poca utilidad para el diagnóstico y pronóstico evolutivo de las lesiones, lo que apoyaría los intentos de considerar otros métodos para el diagnóstico y evolución del cuadro clínico señalado.

## 4.5.-ESTUDIO DE LA EVOLUCION DE LOS PESOS TOTALES DE LOS ANIMALES.

Al revisar la literatura no hemos encontrado ningún trabajo que relacione la evolución del peso total de los animales en el tiempo sin ser sometidos a ningún tipo de agresión quirúrgica, y/o analítica y tratamiento intravenoso (IV), con los que han sufrido un proceso de isquemia repermeabilización y/o extracciones sanguíneas y tratamiento IV con FDP. Esto puede ser atribuido a que los autores revisados, no han hecho controles de la supervivencia a largo plazo en los trabajos experimentales sobre isquemia mesentérica.

Para una visualización más homogénea de las series, se ha reducido a un valor arbitrario de "100" el primer "Peso", mostrando de esta forma las respuestas semanales del mismo a lo largo del periodo de observación.

No debemos olvidar que los cambios en las costumbres del animal estudiado, de su habitat, condiciones ambientales etc, pueden influir en las variaciones del peso orgánico del animal.

Como para Kinghan y cols. tras la R.C.T las alteraciones que provocan las radiaciones ionizantes sobre la pared intestinal son similares a las producidas en los primeros estadíos de la isquemia intestinal (Kinghan JL, Lochry GA., 1976), nosotros hemos tomado referencias de aquellos trabajos que estudian las variaciones en el peso total de los animales y que han sido sometidos a un síndrome de radiación.

En la evolución porcentual del peso con respecto a la semana

precedente de la serie control de pesos, que fue desde 100% en el peso basal hasta 101'75% al final de la semana 11 del periodo de observación, no hemos observado variaciones significativas de unas semanas con otras, lo cual puede ser justificado por la ausencia de agresiones quirúrgicas y de manipulaciones en los animales de experimentación (excepto el pesaje), durante el tiempo de observación que pudieran provocar situaciones de ansiedad ó de otro tipo que desembocasen en un estado de malnutrición y consecuentemente en una pérdida de peso.

En cambio las otras seis series, sufren en forma homogenea una pérdida de peso significativa para $p< 0.001$ con respecto a la serie control de pesos en la primera semana de observación, lo cual puede ser atribuído a un estado de malnutrición provocado por una causa común inespecífica relacionada con la agresión quirúrgica y las manipulaciones analíticas. Esta suposición puede ser reforzada por el hecho de que todas las series tratadas quirúrgicamente, a partir de la segunda semana del evento quirúrgico, se produce una recuperación del peso de todas ellas, no apreciándose diferencias significativas en las variaciones del peso semanal entre la serie control de pesos y el resto de las series, desde la segunda semana hasta el final del tiempo de observación.

Por lo tanto estos resultados indicarían que la variación del peso durante la primera semana del procedimiento quirúrgico, no se debería exclusivamente al síndrome de isquemia-repermeabilización, sino que habría otros factores que

repercutirian en dicha variación, como son los procedimientos anestésicos, quirúrgicos, analíticos y de tratamiento. Lo mismo se puede pensar del síndrome de radiación, ya que Pospisil y cols.(Pospisil M, Pipalova I, Novacek L., 1986) encuentran una disminución significativa del peso tras R.C.T utilizando ratones, y Geraci y cols. en ratas (Geraci JP, Jackson KL, Mariano MS., 1987), mientras que Bhatia y cols. presentan resultados en los que no existe disminución del peso tras la R.C.T (Bhatia AL, Saraswat A., 1988).

Al estudiar en la serie control de pesos, la evolución del peso con respecto al peso basal, hemos encontrado un incremento lineal que va desde el 100% para el peso basal hasta 160'40% al final de la semana 11 del periodo de observación, lo cual puede atribuirse al crecimiento normal de los animales. El resto de las series aunque al final del período de observación, también experimentan un incremento del peso que oscila entre 132'27% para la serie V (serie sham operation más analítica) y 144'26% para la serie IV (serie isquemia de la AMS durante 60 minutos) con respecto a su peso basal, sin embargo mantienen la diferencia significativa del peso con respecto a la serie control del pesos, lo cual puede ser debido a que por un lado el síndrome de isquemia - repermeabilización ha creado una intolerancia digestiva por la denudación vellositaria intestinal en las series que sufren la isquemia mesentérica, y por otra parte las manipulaciones quirúrgicas y/o analíticas y terapeúticas han provocado en los animales un estado de ansiedad que se traduce en una malnutrición, que los animales

son incapaces de superar por sí mismos.

## 4.6.-ESTUDIO DE LA SUPERVIVENCIA EN RELACION CON:

### 4.6.1.-Isquemia de la AMS durante 30 minutos (Serie III):

Nosotros al estudiar la supervivencia en la serie III, encontramos que a las 48 horas de provocarse la isquemia repermeabilización, se produjo una supervivencia del 65% (13/20). Al revisar la literatura, solamente encontramos un trabajo experimental en perros semejante al nuestro, realizado en 1971 por Hashimoto (Hashimoto E, Thal AP., 1971), el cual al provocar una isquemia aguda de 30 minutos por oclusión de la AMS, encontró una supervivencia del 100% (5/5) a las 48 horas de la provocación isquémica. Esta diferencia puede ser debido por un lado a la diferente naturaleza del animal, y por otro, al escaso número de animales utilizados por Hashimoto en la serie (5 perros), con respecto al nuestro (20 animales).

### 4.6.2.-Isquemia de la AMS durante 60 minutos (Serie IV):

Al estudiar la supervivencia en la serie IV, obtuvimos a las 3 horas de provocarse la isquemia aguda mesentérica por oclusión de la AMS durante 60 minutos, una supervivencia del 100% (20/20) para nosotros y en cambio Caridis y cols. (Caridis T, Cuevas P, Fine J., 1972) encontraron una mortalidad del 100% (6/6), lo cual podía ser atribuído a que en el trabajo de Caridis, los animales

habían sufrido extracciones sanguíneas repetidas y precoces durante el experimento, y también, al escaso número de animales empleados en la serie (6 conejos), lo que da poca significancia a los datos obtenidos por este autor.

Cuando nosotros estudiamos la supervivencia en la serie IV, a las 7 horas de producirse la isquemia, encontramos que la supervivencia fue de un 100% (20/20) para nosotros y de un 11% (4/37) para Shapiro y cols. después de provocar en conejos una isquemia aguda de la AMS durante 60 minutos. Esta diferencia tan significativa puede ser debida por un lado, a que un número importante de animales de la serie (12 conejos) en el trabajo de Shapiro, tuvieron cateterizada la arteria femoral durante todo el estudio hasta una hora antes de su muerte, y por otro lado, otro grupo de animales (16 conejos) fueron sometidos a varias extracciones sanguíneas.

En cambio a las 24 horas de haberse provocado la isquemia mesentérica, nosotros obtuvimos una supervivencia de un 55% (11/20) para nosotros y de un 80% (8/10) para Moya Riera y cols. después de provocar una isquemia aguda en ratas durante 60 minutos, diferencia que no fue significativa.

Lo mismo podemos decir a las 48 horas de haberse provocado la isquemia, donde nosotros encontramos una supervivencia de un 50% (10/20), y Carter y Einheben que obtuvieron un 80% (8/10) después de provocar una isquemia mesentérica

durante 60 minutos en ratas, no siendo tampoco una diferencia significativa.

Al comparar la supervivencia con la serie III (Serie isquemia de la AMS durante 30 minutos) encontramos una diferencia significativa ($p<0.05$) del número de animales sobrevivientes a favor de la serie III solamente a las 29 horas de haberse provocado la isquemia. También el número de horas de sobrevivencia fue significativamente mayor ($p<0.05$) en la serie III, desde las 72 horas hasta el final del periodo de observación, lo cual puede estar relacionado con una menor gravedad de las lesiones en los animales que sufren menor tiempo de isquemia.

Al final del periodo de observación (12 semanas) la supervivencia fue de un 40% (8/20) para la serie IV.

**4.6.3.-Isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica (Serie VI).**

Al realizar nuestro trabajo experimental, teníamos dudas sobre la repercusión que las extracciones sanguíneas realizadas a las 24 horas y semanalmente durante las 12 semanas de observación, podían producir en la mortalidad de los conejos Nueva Zelanda que habían sufrido 60 minutos de isquemia aguda de la AMS.

Hashimoto y cols. (Hashimoto E, Thal AP., 1971) después de provocar una isquemia aguda durante 30 minutos en la AMS en perros, y realizar extracciones sanguíneas a los

20 minutos, 24, 48, 72 y 96 horas después de realizar la isquemia, obtuvieron una supervivencia no significativamente diferente del 80% (4/5) frente al 55% (11/20) obtenida por nosotros a las 24 horas de producida la isquemia. A las 72 horas de la isquemia repermeabilización Hashimoto y cols. encontraron una supervivencia del 60% (3/5) y nosotros del 50% (11/20) sin que tampoco era significativa la diferencia.

Chiu y cols. después de provocar una isquemia aguda durante 3 horas en la AMS en perros, y realizar extracciones sanguíneas antes de desclampar, a las 4, 24 y 48 horas de la revascularización, obtuvieron una supervivencia del 11% (1/9) frente al 50% (10/20) obtenida por nosotros a las 72 horas de provocarse la isquemia, siendo significativamente diferente para $p< 0.05$. Esta diferencia puede ser debida a la diferente naturaleza de la especie animal, y al mayor número de extracciones sanguíneas y tiempo de isquemia empleado por Chiu y cols.(Chiu CJ, Scott HJ, Gurd FN., 1972).

Caridis y cols. después de provocar una isquemia aguda de la AMS durante 60 minutos en conejos, y realizar extracciones sanguíneas antes de la oclusión y repermeabilización de la AMS y cada hora en los animales supervivientes, obtuvieron una mortalidad del 100% (6/6), mientras que nosotros encontramos una supervivencia del 100% (20/20) a las 3 horas haberse provocado la isquemia. Esta diferencia significativa de la supervivencia puede

ser debido al elevado número de extracciones sanguíneas, así como el escaso número de animales utilizados en la serie por Caridis y cols. (Caridis T, Cuevas P, Fine J., 1972).

Mahornar y cols. (Mahonar, Tyagy., 1973) después de provocar una isquemia aguda durante 2 horas en la AMS en perros y realizar extracciones sanguíneas al cabo de 1, 2, 4, y 6 horas de desclampar la AMS, obtuvieron una mortalidad del 100% (11/11) a las 48 horas de haberse provocado la isquemia, significativamente diferente ($p< 0.01$) a los resultados conseguidos por nosotros, que fueron de 45% (9/20). Esta diferencia puede ser debida al mayor tiempo de isquemia, menor número de animales empleados en la serie, diferente especie animal y frecuentes extracciones sanguíneas en el trabajo de Mahonar y cols.

Cuando Mahonar y cols. (Mahonar, Tyagy., 1973) provocaron una isquemia aguda durante 90 minutos, obtuvieron una supervivencia del 87'5% (7/8), significativamente diferente ($p< 0.05$) a la obtenida por nosotros que fue del 55% (11/20), a las 36 horas de provocarse la isquemia. Esta diferencia puede ser debida también al menor número de animales empleados en la serie, diferente especie animal y frecuentes extracciones sanguíneas. Sin embargo Mahonar y cols. obtuvieron una supervivencia del 75% (6/8) frente al 55% (11/20) obtenida por nosotros a las 48 horas de provocarse los 90 minutos de isquemia, que no son

significativamente diferentes.

Holgado Madruga y cols. (Holgado Madruga M, Refoyo Enríquez A, Mariño Hernández E, Martin Rollan C, García J, Macías Nuñez JF., 1989) después de provocar una isquemia aguda durante 90 minutos en la AMS de las ratas, y realizar extracciones sanguíneas unos minutos antes y después de la repermeabilización, obtuvieron una supervivencia no significativamente diferente del 32% (8/25) frente al 55% (11/20) conseguida por nosotros, a las 48 horas de haberse provocado la isquemia.

Moya Riera y cols. (Riera JM, Alonso AF, Rodriguez BM., 1991) después de provocar una isquemia aguda durante 60 minutos en la AMS de las ratas, y realizar una extracción sanguínea a las 24 horas de la provocación isquémica, obtuvieron una supervivencia del 80% (8/10) no diferente significativamente a los resultados encontrados por nosotros a las 24 horas de la isquemia, que fue de 55% (11/20).

Al final del período de observación (12 semanas) la supervivencia fue de un 45% (9/20), no diferente significativamente de la serie IV, lo que nos permite considerar las dos series iguales y estudiar ambas series como una serie conjunta de 40 animales.

**4.6.4.-Isquemia de la AMS durante 60 minutos, más analítica y tratamiento con FDP.**

Nosotros al estudiar la supervivencia después de provocar

en conejos una isquemia aguda de la AMS durante 60 minutos y sometiéndoles a una dosis única de tratamiento con FDP durante 10 minutos previamente a la oclusión y durante el tiempo de clampaje de la AMS, además de ser sometidos a extracciones sanguíneas a las 24 horas y semanalmente durante las 12 semanas de observación, nos encontramos con una supervivencia del 80% (16/20) a las 48 horas de la isquemia, y del 75% (15/20) a las 120 horas (5 días) después de la provocación isquémica. Al comparar estos resultados con los obtenidos por Sun y cols. (Sun J, Farias LA, Markov AK., 1990) quienes después de provocar una isquemia aguda de la AMS en ratas durante 30 minutos, y ser sometidas a tratamiento con FDP durante 3 días previos a la isquemia y 5 días posteriores a la repermeabilización, además de realizarles extracciones sanguíneas antes de provocar la oclusión mesentérica, a las 5 horas de la repermeabilización y diariamente durante 5 días, obtuvieron una supervivencia del 100% (7/7) a las 48 horas de la isquemia y del 86% (6/7) a las 120 horas (5 días), unos resultados no diferentemente significativos a los obtenidos por nosotros. Cuando Sun y cols. estudiaron la supervivencia en ratas que sufrieron una isquemia aguda durante 30 minutos, (Sun J, Farias LA, Markov AK., 1990) y fueron tratadas con FDP sólo después de la isquemia durante 5 días, además de ser sometidos a extracciones sanguíneas antes de provocar la oclusión mesentérica, a las 5 horas de la repermeabilización y

diariamente durante 5 días, obtuvieron una supervivencia del 100% (7/7) a las 48 horas y a las 120 horas (5 días) de la repermeabilización, unos resultados no significativamente diferentes a los encontrados por nosotros.

En la serie VII, el número de horas de sobrevivencia fue significativamente mayor ($p<0.05$) que en la serie VI (Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica), desde las 7 horas de haberse provocado la isquemia, hasta el final del período de observación, lo cual puede estar relacionado con una menor gravedad de las lesiones en los animales que son tratados con FDP.

También comprobamos que el número de animales supervivientes en la serie VII fue significativamente mayor ($p<0.05$) que en las series IV y VI estudiadas conjuntamente, desde las 7 horas de haberse provocado la isquemia hasta los 55 días del período de observación, lo cual nos determina un efecto favorable a la supervivencia en aquellos animales que son tratados con FDP.

### 4.6.5.-Consideraciones generales sobre el estudio de la supervivencia.

Hoy en día es un hecho aceptado, que la oclusión temporal de los vasos mesentéricos, da lugar al llamado síndrome de revascularización intestinal (Sánchez Lozano J., 1980), con la aparición de dos fenómenos fisiopatológicos

(Winninger A., 1972):

*a) Alteración general ó sistémica en forma de shock.*

*b) Alteraciones anatomopatológicas ó estructurales de la pared intestinal.*

Respondiendo a esta situación, nosotros hemos hecho en el síndrome de isquemia repermeabilización, por un lado una valoración de la supervivencia-mortalidad, y por otra parte, una valoración preliminar morfológico funcional, que valoran los dos tipos de alteraciones provocadas.
Cuando nosotros estudiamos la supervivencia durante 12 semanas después de provocar una oclusión mesentérica en la serie III (serie isquemia 30 minutos de la AMS), observamos que el 70% de la mortalidad total de la serie (7/10) producida a lo largo de las 12 semanas desde la provocación de la isquemia reperfusión, se había producido dentro de las primeras 48 horas del síndrome de revascularización intestinal (CUADRO Nº 1. Ver pag. 559). También estudiamos la supervivencia en la serie IV (serie isquemia 60 minutos de la AMS), durante las 12 semanas posteriores al sindrome isquemia reperfusión, observando que el 83'3% de la mortalidad total de la serie (10/12) producida a las 12 semanas de provocarse la isquemia repermeabilización, se había producido también en las primeras 48 horas del sindrome de revascularización

intestinal (CUADRO Nº 1).

Con el propósito de comparar la mortalidad obtenida por otros autores a las 48 horas de haberse provocado la isquemia - repermeabilización mesentérica, hicimos una revisión de la literatura, encontrando que Carter y Einheber en 1966 habían obtenido a las 48 horas de haber provocado una isquemia aguda de la AMS durante 90 minutos en ratas, una mortalidad del 80% (8/10) para la serie "libre de germenes", y del 57% (4/7) y 50% (7/14) para las series "convencional" y "ex-libre de germenes" respectivamente, sin diferencias significativas con la mortalidad obtenida por nosotros en la serie IV (CUADRO Nº 1).

En 1986 Sawchuk y cols. encontraron a las 48 horas de haber provocado una isquemia de la AMS durante 90 minutos en ratas, una mortalidad del 85% (17/20), una cifra muy proxima a nuestros resultados en la serie IV.

En 1988, Boorstein y cols. obtuvieron a las 48 horas de la provocación de isquemia mesentérica durante 85 minutos, una mortalidad del 78'5% (11/14), un resultado semejante al nuestro en la serie IV.

Sun y cols. en 1990 al estudiar la supervivencia durante 5 días después de provocar una oclusión mesentérica de 30 minutos en ratas tratadas con *glucosa*, observaron que el 80% (4/5) de la mortalidad total producida a los 5 días de la provocación de la isquemia, se había concentrado en las primeras 48 horas de la isquemia - repermeabilización,

CUADRO Nº 1:

**TEST DE HOMOGENEIDAD ($\chi 2$) DEL NUMERO DE ANIMALES SUPERVIVIENTES EN LAS SERIES II, III, IV, V, VI Y VII.**

| TIEMPO DE OBSERVACION | | | NUMERO DE ANIMALES SUPERVIVIENTES EN LAS SERIES II,III,IV,V,VI y VII | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| HORAS | DIAS | SEMANAS | II | III | IV | V | VI | VII |
| 2 | 0,08 | 0,01 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| 5 | 0,21 | 0,03 | 20 | 20 | 19 | 20 | 19 | 20 |
| 6 | 0,25 | 0,04 | 20 | 20 | 19 | 20 | 17 | 20 |
| 7 | 0,29 | 0,04 | 20 | 20 | 18 | 20 | 15 | 20 |
| 8 | 0,33 | 0,05 | 20 | 20 | 16 | 20 | 14 | 20 |
| 9 | 0,38 | 0,05 | 20 | 19 | 16 | 20 | 14 | 20 |
| 10 | 0,42 | 0,06 | 20 | 18 | 16 | 20 | 14 | 19 |
| 15 | 0,63 | 0,09 | 20 | 17 | 16 | 20 | 11 | 19 |
| 16 | 0,67 | 0,10 | 20 | 17 | 11 | 20 | 11 | 19 |
| 17 | 0,71 | 0,10 | 20 | 17 | 11 | 20 | 11 | 19 |
| 18 | 0,75 | 0,11 | 20 | 17 | 11 | 20 | 11 | 19 |
| 19 | 0,79 | 0,11 | 20 | 17 | 11 | 20 | 11 | 16 |
| 20 | 0,83 | 0,12 | 20 | 17 | 11 | 20 | 11 | 16 |
| 25 | 1,04 | 0,15 | 20 | 17 | 10 | 20 | 11 | 16 |
| 26 | 1,08 | 0,15 | 20 | 17 | 10 | 20 | 11 | 16 |
| 27 | 1,13 | 0,16 | 20 | 17 | 10 | 20 | 11 | 16 |
| 28 | 1,17 | 0,17 | 20 | 17 | 10 | 20 | 11 | 16 |
| 29 | 1,21 | 0,17 | 20 | 17 | 10 | 20 | 11 | 16 |
| 30 | 1,25 | 0,18 | 20 | 15 | 10 | 20 | 11 | 16 |
| 31 | 1,29 | 0,18 | 20 | 13 | 10 | 20 | 11 | 16 |
| 48 | 2 | 0,29 | 20 | 13 | 10 | 20 | 11 | 16 |
| 72 | 3 | 0,43 | 20 | 13 | 10 | 20 | 10 | 15 |
| 96 | 4 | 0,57 | 20 | 13 | 9 | 20 | 10 | 15 |
| 120 | 5 | 0,71 | 20 | 13 | 8 | 20 | 10 | 15 |
| 144 | 6 | 0,86 | 20 | 13 | 8 | 20 | 10 | 15 |
| 168 | 7 | 1 | 20 | 13 | 8 | 20 | 10 | 15 |
| 240 | 10 | 1,43 | 20 | 11 | 8 | 20 | 10 | 15 |
| 288 | 12 | 1,71 | 20 | 11 | 8 | 20 | 10 | 15 |
| 336 | 14 | 2 | 20 | 11 | 8 | 20 | 10 | 15 |
| 504 | 21 | 3 | 20 | 10 | 8 | 20 | 9 | 15 |
| 672 | 28 | 4 | 20 | 10 | 8 | 20 | 9 | 15 |
| 840 | 35 | 5 | 20 | 10 | 8 | 20 | 9 | 15 |
| 1008 | 42 | 6 | 20 | 10 | 8 | 20 | 9 | 15 |
| 1176 | 49 | 7 | 20 | 10 | 8 | 19 | 9 | 15 |
| 1320 | 55 | 7,86 | 20 | 10 | 8 | 19 | 9 | 14 |
| 1512 | 63 | 9 | 20 | 10 | 8 | 19 | 9 | 13 |
| 1848 | 77 | 11 | 19 | 10 | 8 | 18 | 9 | 13 |
| 2016 | 84 | 12 | 19 | 10 | 8 | 18 | 9 | 13 |

RESULTADOS OBTENIDOS MEDIANTE EL TEST DE HOMOGENEIDAD ($\chi 2$), PARA EL ESTUDIO DEL NUMERO DE ANIMALES SUPERVIVIENTES EN DIFERENTES INTERVALOS DE TIEMPO EN TODAS LAS SERIES, DURANTE EL PERIODO DE OBSERVACION.

(Sun J, Farias LA, Markov AK., 1990) al igual que en nuestro trabajo, y con resultados de mortalidad para las 48 horas, no significativamente diferentes a los nuestros en la serie III. Cuando Sun y cols. estudian la supervivencia en ratas que sufren una isquemia mesentérica aguda de 30 minutos, y son tratadas con *suero salino*, encontraron que el 66'6% (4/6) de la mortalidad total de la serie producida a los 5 días de provocarse la isquemia, se había concentrado en las primeras 48 horas de la isquemia repermeabilización, siendo un resultado muy parecido al obtenido por nosotros en la serie III.

Fue Hashimoto y cols. en 1970 el único autor que no obtuvo mortalidad a las 48 horas de haber provocado una isquemia mesentérica aguda de 30 minutos en perros (Hashimoto E, Thal AP., 1971). Esta diferencia significativa con nuestros resultados pueden ser atribuidos, por un lado al escaso número de animales utilizados en la serie por Hashimoto (7 perros), frente a los 20 animales empleados por nosotros, y de otra parte, la diferente especie animal utilizada en sus trabajos experimentales.

Cuando revisamos el trabajo experimental en ratas de Grosfeld y cols. nos llamó la atención, que la mortalidad conseguida después de 1 minuto de isquemia mesentérica aguda, fue de 82% (66/80) a los 7 días de haber provocado la isquemia repermeabilización, una cifra muy alta en comparación con el tiempo de isquema provocado.

Ante esta situación, resultaba dificil explicar que

Grosfeld y cols. obtengan después de 1 minuto de isquemia aguda de la AMS, una mortalidad similar a la obtenida por nosotros después de 30 y 60 minutos de isquemia, a la de Sawchuk y cols. después de 90 minutos de isquemia, a la Boortein y cols. después de 85 minutos de isquemia y a la de Sun y cols. después de 30 minutos de isquemia mesentérica. Por tanto los resultados de Grosfel y cols. no son congruentes por las siguientes razones:

a) Sabemos que el músculo cardíaco puede tolerar en condiciones de normotermia hasta 45 minutos de isquemia antes de que aparezcan cambios morfológicos irreversibles, y por otro lado, el cerebro puede tolerar hasta 5 minutos de isquemia en normotermia, por todo lo cual parece poco probable que 1 minuto de isquemia aguda de la AMS pueda causar los mismos efectos que 30, 60 y 90 minutos de isquemia.

b) También sabemos desde los trabajos de Granger y cols. (Granger DN, Tutili G, McCord JM., 1982) y Parks y cols. (Parks DA, Bulkey GB, Granger DN, Hamilton SR, McCord JM., 1982) que los radicales libres están involucrados en la patogenia de las lesiones producidas en el síndrome de isquemia - repermeabilización.

Por lo tanto es dificil de entender que en el trabajo de

Grosfeld y cols., 1 minuto de oclusión de la AMS, sea capaz de producir suficiente cantidad de radicales libres, sin que sean neutralizados por el sistema de detoxificación del organismo (SOD, catalasas, glutatión peroxidasas).

Con el propósito de conocer las causas de la alta mortalidad que hemos obtenido a las 48 horas de haberse provocado la isquemia aguda en las series III y IV, revisamos los modelos experimentales semejantes a los nuestros, con la pretensión de conocer los factores que podían haber provocado dicha mortalidad, pero sin la pretensión de conocer la etiopatogenia del shock irreversible:

**1) Proliferación bacteriana y producción de toxinas:**

Fine en 1959 atribuyó al crecimiento bacteriano producido durante la isquemia intestinal experimetal, la causa principal desencadenante del shock intestinal (Fine J., 1959). Este crecimiento bacteriano fue confirmado en 1978 por Carbonell y cols. al demostrar que al clampar temporalmente la AMS, el número de colonias bacterianas aumenta significativamente a partir de la primera hora de isquemia, y que durante la revascularización, el crecimiento bacteriano, no sólo no se detiene, sino que aumenta de forma geométrica (Carbonell C, Borrar

E, García G, Campo V, Carbonell A., 1978).

Shapiro y cols. (Shapiro PB, Bronsther B, Frank ED, Fine J., 1958) y Cuevas y cols. en 1972 ponen de manifiesto la presencia de toxinas en la sangre, producidas durante la isquemia reperfusión, al provocar 60 minutos de oclusión aguda de la AMS en conejos, y comprobar un aumento significativo de la supervivencia con la administración de antibióticos previamente a la isquemia con respecto a los animales no tratados con antibioterapia (Cuevas P, De la Maza LM, Gilbert J, Fine J., 1972).

Caridis y cols. determinaron la presencia de toxinas en sangre, producidas durante la isquemia reperfusión al provocar 60 minutos de oclusión aguda de la AMS en conejos, y comprobar un aumento significativo de la supervivencia al realizar lavados peritoneales intermitentes con respecto a los animales no tratados con lavados peritoneales (Caridis T, Cuevas P, Fine J., 1972).

Sánchez Lozano en 1983 determinó que el factor tóxico originado en la isquemia reperfusión, no es de origen bacteriano, sino fermentativo por rotura de membrana lisosómica, ya que los cultivos reiterados de linfa y sangre fueron negativos.

Lefer y cols. (Lefer AM, Martin J., 1970) y Wangsteen y cols. (Wangsteens SL, Geissinger WT, Lowett WL, Gleen TM, Lefer AM., 1971) detectaron en

sangre en el síndrome isquemia repermeabilización, un factor depresivo del miocardio de naturaleza polipeptídica y con suficiente entidad para provocar un shock cardiogénico (Kailash Prasad, Jawahar Kalra, Lalita Bharadwaj., 1993).

Por lo tanto sin entrar a valorar los mecanismos etiopatogénicos que provocan la mortalidad obtenida por nosotros durante las primeras 48 horas desde la provocación de la isquemia mesentérica, consideramos que la presencia de las toxinas en la sangre, pueden ser suficientemente importantes como para ser uno de los factores (aunque no el único) desencadenante de la alta mortalidad 83'3% (10/12) de la mortalidad total, obtenida por nosotros en los dos primeros días desde la isquemia repermeabilización, observando además de las lesiones gastrointestinales propias de la isquemia, otras lesiones en órganos a distancia, como son los pulmones (Henry JN., 1968).

Y además podemos justificar esa alta mortalidad obtenida por nosotros a las 48 horas, al igual que otros autores revisados, quizá en que el paso de toxinas desde la mucosa intestinal a la sangre se produce mientras permanece desintegrada la barrera intestinal, la cual tarda en recuperarse al menos dos días (Milliken J, Nahor A, Fine JA., 1965).

**2) Activación de neutrófilos y producción de**

**radicales libres:**

Aunque se han barajado diversos mecanismos para explicar el origen de las lesiones que ocurren en el tracto gastrointestinal y en órganos lejanos, durante la isquemia repermeabilización, una de las hipótesis más barajadas es la participación de los radicales libres y activación de neutrófilos.

Desde los trabajos de Granger y cols. en 1981, se sabe que en los casos de isquemia reperfusión, tiene lugar una gran producción de radicales libres (Granger DN, Rutili G, McCord JM., 1981) seguramente acompañado de una disminución de los mecanismos de detoxificación fisiológicos, como comprobó García García y cols. en 1988 al demostrar una disminución significativa de la SOD en la pared intestinal durante la isquemia (García García J, Martín Rullán C, Holgado M, Suso FJ, Cuadrado Ydoyaga, Gómez Alonso A., 1988).

La lesión que se produce durante la isquemia repermeabilización se origina por la producción de metabolitos reactivos del oxígeno, tales como el anión superóxido, peróxido de hidrógeno, radical hidroxilo y ácido hipocloroso (Granger DN., 1988).

Aunque el origen de los radicales libres puede ser diverso, parece ser que en el síndrome isquemia repermeabilización intestinal, proceden

fundamentalmente del sistema xantina oxidasa (Granger D, McCord J, Parks D, Hollwarth, 1986) y de los neutrófilos (Ronson JL, Kook BS, Kunkel Sl, Abrams GD, Schorks MA, Luchessi BR., 1983).

Durante el período de isquemia se produce una deplección de las reservas energéticas (ATP) intracelulares, siendo degradadas a hipoxantina. En condiciones normales la hipoxantina es oxidada por la enzima xantina deshidrogenasa, para dar lugar a xantina y ácido úrico, utilizando el NAD (dinucleótido de nicotinamida adenina) en una reacción en que el NAD es convertido en NADH. Sin embargo, durante la isquemia, la xantina deshidrogenasa es convertida a xantina oxidasa (McCord JM, Roy RS., 1982). Esta conversión enzimática cumple un papel clave en la hipótesis de la lesión de la reperfusión mediada por los radicales libres de oxígeno.

Otro hecho importante durante la isquemia, es que se almacenan grandes cantidades de hipoxantina en los tejidos. Esta acumulación se produce por las siguientes circunstancias:

* *Degradación del ATP.*

* *Ausencia de xantina deshidrogenasa, debido a que durante la isquemia, se convierte en*

*xantina oxidasa y esta enzima como necesita oxígeno y este no está disponible, se produce una acumulación de hipoxantina.*

Pero las elevadas concentraciones de xantina oxidasa y de hipoxantina, no tienen un efecto desfavorable sobre los organismos, hasta que se produce la repermeabilización intestinal. Cuando se reintroduce el oxígeno con la reperfusión, la xantina oxidasa convierte la hipoxantina en xantina, generando gran cantidad de anión superóxido, el cual genera una cascada de reacciones que liberan peróxido de hidrógeno y radical hidroxilo en el interior de las células. Los productos activos del oxígeno producen su acción tóxica en los organismos vivos, modificando los ácidos nucleicos (Brawn F, Fridovich I., 1980), despolimerizando el ácido hialurónico de los mucopolisacáridos y del colágeno (Matsumara G, Herp A, Pigman W., 1966), desintegrando las membranas celulares (Allen JE, Guodman DEP, Besarab A, Rasmusen H., 1973), y alterando las funciones de orgánulos subcelulares como las mitocondrias (Pryor WA., 1976).

Los neutrófilos que penetran en un tejido que acaba de ser repermeabilizado, son activados para dar lugar a la producción de RLO, al igual que enzimas proteolíticos, tales como la elastasa y proteinasas

(Linas S, Shanley P, Vhitten Berg D., 1988).

Aunque la presencia de los neutrófilos en el compartimento vascular es importante, se cree que es necesario que se produzca la adhesión endotelial de las mismos para que se genere la lesión microvascular (Hernandez LA, Grisman MB, Twohig B, Arfors KE, Granger DN., 1987). La adhesión de los leucocitos a las células endoteliales durante la reperfusión puede ser un proceso reversible (Engler R, Schmid-Schonbein G, Pavalec R., 1983). Además existe un progresivo secuestro de leucocitos no solo a lo largo de las primeras horas, sino durante las primeras 48 horas de la reperfusión "in vivo" (Taylor LlM, Moneta GL., 1991).

De igual manera la activación de los neutrófilos puede producir una lesión en órganos remotos, particularmente a nivel de parenquima pulmonar (Goldman G, Welbourn R, Klausner J., 1990; Schemeling DJ, Caty MG, Oldham KT, Guiceks, Hinshaw DB., 1989). No se sabe el mecanismo por el cual los neutrófilos se acumulan en los pulmones para causar una lesión, pero es problable que intervengan otros mediadores como las citoquinas, que en situaciones experimentales estimulan la adherencia de los neutrófilos al endotelio pulmonar (Stephens K, Ishizaka A, Larrick JW, Raffin TA., 1988).

No hay pruebas de que los productos de degradación

del ácido araquidónico provoquen lesión endotelial en la secuencia isquemia repermeabilización. Sin embargo hay mecanismos que relacionan a los neutrófilos con los eicosanoides para inducir lesión endotelial durante la repermeabilización:

* *El leucotrieno $B_4$ y el tromboxano $A_2$ generados en la peroxidación lipídica, son capaces de inducir la diapédesis de los neutrófilos (Welbourn R, Goldman G, Kobzik L., 1990).*

* *Los metabolitos del ácido araquidónico pueden activar a los neutrófilos para producir más RLO y enzimas proteolíticos.*

**3) Pérdida de líquidos y liberación de sustancias vasoactivas:**

También hemos comprobado en la revisión de los modelos experimentales, que la reposición de líquidos en animales que han sufrido un síndrome de isquemia repermeabilización por oclusión durante 60 minutos de la AMS, no ha influido significativamente en la supervivencia de los mismos (Shapiro PB, Bronsther B, FranK ED, Fine J., 1958; Caridis T, Cuevas P, Fine J., 1972; Chiu CJ, Scott HJ, Grud FN., 1972), lo cual nos viene a demostrar que en

nuestras condiciones experimentales, la hipovolemia no ha tenido suficiente entidad para provocar un shock irreversible.

De la misma manera, si sabemos que el intestino es rico en histamina, serotonina y catecolaminas, hicimos una revisión en modelos experimentales con diferente tiempo de isquemia mesentérica al nuestro, para determinar la influencia que podían tener las sustancias vasoactivas liberadas en el síndrome isquemia reperfusión sobre el shock, comprobando que dichas sustancias no contribuían significativamente por sí solas al agravamiento del shock, y por tanto en la supervivencia (Kobol EE, Thal AP., 1963).

Es evidente que al evitarse períodos prolongados de isquemia, se limitan las probabilidades de que se acumulen grandes cantidades de hipoxantina y xantina oxidasa en el tejido isquémico. Sin embargo existen situaciones clínicas, tales como, aneurismas, embolectomías etc (en Cirugía Cardiovascular), transplantes de órganos, colgajos musculares etc, y todas aquellas operaciones en las que se utilizan torniquetes y pinzas arteriales, en las cuales las posibilidades de que se produzca una lesión por isquemia-repermeabilización son muchas. Por todo ello nosotros nos preguntamos, ¿ Cómo podría limitarse esta lesión ?.

A la hora de plantearnos el enfoque de nuestra Tesis,

aceptamos como hecho fundamental sobre el cual después desarrollaríamos nuestro trabajo experimental, que la isquemia-repermeabilización es el eslabón generador de una cascada de sucesos que va a conducir fundamentalmente a la generación de radicales libres.

Aceptando como válida esta premisa, sobre cuyos aspectos fundamentales han venido trabajando diferentes equipos experimentales desde hace años, pensamos, que en el enfoque de nuestro trabajo, aceptando la utilidad de las sustancias antioxidantes (SOD, Alopurinol, Tocoferol etc), las cuales a través de multiples trabajos, y habiendo demostrado su utilidad a la hora de aumentar la supervivencia en estudios experimentales, que debiamos iniciar la búsqueda de una nueva sustancia que pudiese obviar las aspectos que otras moléculas cubrían en su acción terapeútica (García García J, Martín Rollán C, Ludeña Cruz MD, Gómez Alonso., 1993).

La fructosa 1-6 difosfato (FDP) que es un producto intermedio de la glucólisis (ciclo de Embden-Meyerhof) pensamos que pudiese ser la sustancia más apropiada que cubriese en parte nuestros objetivos.

Por todo ello un aspecto importante de nuestro trabajo fue estudiar la supervivencia durante 12 semanas después de administrar fructosa 1-6 difosfato (FDP) a la serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica (Serie VII).

Sabiendo que la FDP bloquea la deplección del ATP, actua

como sustrato energético en la glucólisis por activación de la enzima fosfofructoquinasa (PFK), y bloquea la formación de los RL generados por los neutrófilos (Jones JW, Gionis TA, Nichols RL, Markov A, Webb WR., 1980; Rinaldo EJ, Rogers RM., 1982; Tate RM, Repine TE., 1983), decidimos aprovechar sus propiedades para conocer el efecto terapeútico que la administración de la FDP produce en la supervivencia de la serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica y tratamiento con FDP (Serie VII).

Si nosotros sabemos que al estudiar de forma conjunta las series isquemia de la AMS durante 60 minutos (Serie IV) e isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica (Serie VI), obtenemos a las 48 horas de haberse provocado la isquemia mesentérica, el 82'6% (19/23) de la mortalidad total de ambas series producida a las 12 semanas de provocarse la isquemia, queríamos comprobar en que manera la administración de FDP a una serie semejante, como la serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica, podía influir en la mortalidad de la misma a las 48 horas de la provocación isquémica, aumentando ó disminuyendo significativamente la supervivencia con respecto a la serie que no había sido tratada con FDP. Ello nos llevó a constituir la serie isquemia de la AMS durante 60 minutos, más analítica y tratamiento con FDP (Serie VII).

Para ello nosotros administramos la FDP a una

concentración de 350 mg/kg, semejante a la utilizada por la mayoría de autores (Didlake R, Kirchner KA, Lewin J, Bower JD, Markov AK., 1985; Sun J, Farias LA, Markov AK., 1990), en una única dosis que se administró vía intravenosa de forma continua desde la finalización de la inducción anestésica hasta el final de la isquemia mesentérica, en un tiempo total de 70 minutos.

Decidimos emplear una sola dosis de FDP (11'2 -16'8 ml), porque queríamos comprobar el efecto exclusivo de la FDP sobre la supervivencia en las primeras 48 horas, sin las influencias que se podían producir sobre los parámetros hemodinámicos durante el postoperatorio immediato en el caso de suministrar un exceso de líquido proporcionado por las diferentes dosis de FDP.

Cuando estudiamos la supervivencia en las series conjuntas de isquemia de la AMS durante 60 minutos y la serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica (Serie IV y VI), en las 12 semanas posteriores a la provocación isquémica, observamos una supervivencia de 52'5% (21/40) a las 48 horas de haberse producido la isquemia-repermeabilización, mientras que para la serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica y tratamiento con FDP (Serie VII), la supervivencia fue de un 80% (16/20) también a las 48 horas de la provocación isquémica, lo cual reflejaba una cifra de supervivencia significativamente más alta (para $p< 0.05$) para la serie tratada con FDP, que para las series conjuntas (Series IV

y VI) que no recibieron FDP durante las primeras 48 horas de provocarse la isquemia repermeabilización.

En 1986 Sawchuk A. y cols. en ratas que recibieron FDP, obtuvieron una supervivencia no significativamente diferente a la nuestra, siendo para ellos del 60% (12/20) a las 48 horas de haber provocado 90 minutos de oclusión mesentérica (Sawchuk A, Canal D, Slaughter M, Bearman D, O'Connor T, Grosfeld JL., 1986). Hay que tener presente por un lado, el diferente tiempo de isquemia y por otro, la diferente especie animal utilizada.

Sun y cols. en ratas encontraron una supervivencia del 100% (7 animales) a las 48 horas de provocarse la isquemia mesentérica durante 30 minutos, en las dos series tratadas con FDP (una de ellas durante 3 días previos a la isquemia y 5 días postisquemia, y otra durante 5 días postisquemia), también similar a la encontrada por nosotros. Las pequeña diferencias observadas pueden ser atribuidas a que Sun y cols. (Sun J, Farias LA, Markov AK., 1990) utilizan:

* Mayor número de dosis y de días de tratamiento con FDP.
* Escaso número de animales por serie.
* Diferente especie animal.

También Sun y cols. en ratas encontraron una supervivencia del 85'5% (6/7) a las 120 horas (5 días) de haberse

provocado 30 minutos de isquemia mesentérica en la serie tratada con FDP durante los 3 días preisquemia y 5 días postisquemia. Nosotros obtuvimos una supervivencia no significativamente diferente, que fue del 75% (15/20). Cuando Sun y cols. realizan el tratamiento con FDP de la serie de isquemia mesentérica durante 30 minutos solamente durante los 5 días del periodo postisquémico, la supervivencia alcanza el 100% (7), una cifra no diferente significativamente a la nuestra, que fue del 75% (15/20). Las diferencias observadas pueden ser debidas, además de las causas mencionadas previamente, al diferente momento de la administración de la FDP.

Markov y cols. en 1981 obtuvieron una supervivencia del 90% (9/10) a las 120 horas (5 días) de haber provocado un shock séptico en perros (entidad similar al síndrome de isquemia repermeabilización) y haber recibido FDP inmediatamente después de haberse provocado el shock (Markov AK, Turner MD, Oglethorpe N, Neely W, Hellems HK., 1981).

Markov y cols. en 1983 obtuvieron una supervivencia del 85% (17/20) y del 66% (13/20) a las 120 horas (5 días) de haberse provocado un shock traumático (Markov AK, Oglethorpe N, Grillis M, Neely WA, Hellems HK., 1983) (entidad semejante al síndrome isquemia repermeabilización) en ratas y haber recibido tratamiento con FDP antes y después del traumatismo, y solamente después del traumatismo respectivamente, resultados que

no son diferentes significativamente a los nuestros.
Markov y cols. en 1987, tras provocar un shock hemorrágico en perros (entidad similar al síndrome isquemia repermeabilización), y ser tratados con FDP, obtuvieron una supervivencia del 88'8% (32/36) a los 10 días de provocarse la exanguinotransfusión (Markov AK, Terry J, White TZ, Didlake RH, Hellems HK., 1987), que se puede considerar no diferente significativamente a la supervivencia obtenida por nosotros.
Así pues, el aumento de la supervivencia en animales tratados con FDP, puede ser atribuido a los siguientes mecanismos:

a) La infusión de la FDP mejora la función cardiaca y los parámetros hemodinámicos en el shock cardiogénico, endotóxico y hemorrágico, situaciones similares al síndrome de isquemia-repermeabilización provocado por nosotros. Este efecto cardiovascular es logrado por los siguientes hechos:

* Acción directa de la FDP sobre el corazón, hipótesis mantenida porque en un corazón aislado de conejo, la FDP tiene un efecto inotropo positivo y antiarrítmico(Phaffman M, Terry J, Grillis M, Markov AK., 1983).

* Porque en el shock hipovolémico hemorrágico

la FDP previene la lesión miocárdica, la deplección del ATP y el creatin fosfato en el corazón (Markov AK, Oglethorpe N, Young DB, Hellems HK., 1981).

* En pacientes que han sufrido un shock traumático se observó una mejoría en los parámetros hemodinámicos y respiratorios después de la administración de FDP (Markov AK., 1986).

b) La FDP mejora el estatus energético celular, por dos razones, una de ellas porque la FDP actua como sustrato energético, y otra porque activa la enzima PFK inactivada por la acidosis durante la isquemia.

Cuando la FDP es metabolizada (bajo condiciones aerobias ó anaerobias) 2 moléculas de ATP son generadas, por lo tanto se consume menos oxígeno. Pero la utilización de la FDP en la glucólisis produce un aumento de ácido láctico (Markov AK, Oglethorpe NC, Blake TM, Lehan PH, Hellems HK., 1980) en sangre, que no produce efectos negativos sobre las funciones hemodinámicas, neurológicas ni de supervivencia (Heckler FR, Markov AK, White TZ, Jones EW., 1983).

Por lo tanto, la razon para el uso de la FDP como

agente terapeútico en las situaciones de isquemia repermeabilización están basadas en los siguientes hechos:

* En los estados de isquemia hay un deficit de producción de energía endógena por la vía del metabolismo oxidativo.

* Un cambio a la utilización anaeróbica de los carbohidratos, lo cual se traduce en una acidemia, cuyo resultado es la inhibición de la PFK, el enzima que sintetiza la FDP.

Por lo tanto las propiedades de la FDP la hacen un agente atractivo porque aumenta la utilización anaeróbica de los carbohidratos en los tejidos isquémicos, y la FDP estimula la actividad de la PFK (Kirtley ME, McKcy M., 1977).

c) Otro mecanismo posible es por bloqueo de la formación de los RL de los neutrófilos por inactivación de la deshidrogenasa-6-fosfogluconato de la vía de las pentosas fosfato por la FDP (Dyson JED, D'Orazio RE., 1971) (Markov AK, Lovell FA, Grogan JB, Hellems HK., 1987) (Fig. 32). Es sabido, que además del catabolismo de la glucosa con el fin específico de producir energía en forma de ATP, existen en las células diversas rutas implicadas en el

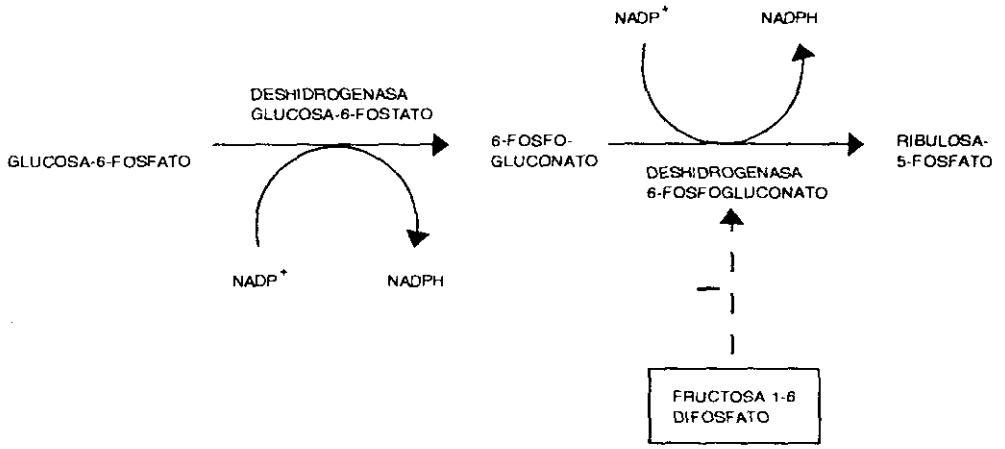



Fig. 32. Vía de las pentosas. La flecha discontínua señala el bloqueo de la deshidrogenasa -6-fosfogluconato por la fructosa 1-6 difosfato (FDP).

metabolismo de azúcares. En las células animales tiene singular importancia una de ellas, la vía de las pentosas fosfato, la cual no actua en lugar de la glucólisis y del ciclo de los ácidos tricarboxílicos, sino que funciona paralelamente para la producción de poder reductor e intermedios de las pentosas. Así, el significado metabólico de esta ruta, conocida también como la desviación de las hexosas monofosfatos ó ruta del 6-fosfogluconato, no es la de obtener energía de la oxidación de la glucosa en los tejidos animales. De hecho, empezando a partir de la glucosa- 6 -fosfato, no se genera

ni se requiere ATP. La vía de las pentosas fosfato constituye más bien una ruta multifuncional cuyo fin primordial es generar poder reductor en forma de NADPH (nicotinamida adenino dinucleótido fosfato). Sabemos que la distinción fundamental entre NADH y NADPH en muchas reacciones bioquímicas es que el NADH se oxida por la cadena respiratoria para producir ATP, mientras que el NADPH sirve de dador de hidrógeno y de electrones en reacciones biosintéticas reductoras. Los enzimas implicados en esta vía están localizados en el citosol, indicando que la oxidación no depende de la mitocondria ó del ciclo de los ácidos tricarboxílicos (Schwartz NB., 1988).

d) Atenuación de la deplección del ATP en situaciones de hipoxia, implicando una menor producción de hipoxantina durante la hipoxia que es fuente de RLO (Markov AK, Oglethorpe N, Blake TM, Lehan PH, Hellems HK., 1980; Heckler FR, Markov AK, Jones JW., 1983).

e) La FDP en el shock endotóxico previene la hemorragia intestinal, mantiene la diuresis y protege la mucosa del estómago e intestino de la necrosis hemorrágica (Markov AK, Turner MD, Oglethorpe N, Neely W, Hellems HK., 1981). Es dificil saber a que nivel actua la FDP para explicar los fenómenos descritos.

Sabiendo que en condiciones normales los azúcares fosforilados no atraviesan la membrana celular, es dificil entender las diferentes acciones de la FDP, sin embargo hay evidencias indirectas de que en condiciones isquémicas la FDP atraviesa la membrana celular en animales y en el hombre (Manani G, Galzigna L, Costa G, Tambuscio B, Alati GB, Suma V, Giovannoni G, Volpea A, Giron GP., 1977). Cuando la FDP se administra en perfusión intravenosa la contractilidad del íleon está aumentada, cuyo efecto está relacionado con el aumento del ATP, el mecanismo regulador de la FDP sobre la PFK y piruvato quinasa, y el efecto inhibidor sobre la deshidrogenasa- 6 - fosfogluconato. Por lo tanto, si estas enzimas están en el citoplasma, la FDP tiene que atravesar la membrana celular para ejercer dichos efectos. Además la incubación de hematíes con FDP aumentó significativamente su contenido de ATP y la 2-3 difosfogliceraldehído (Markov AK, Oglethorpe HC, Blake TM, Lehan PH, Hellems HK., 1980). Otras experiencias demuestran que en situaciones de isquemia, la permeabilidad de la membrana celular para la FDP está aumentada (Markov AK, Oglethorpe NC, Jones J, Young DB, Lehan PH, Hellems HK., 1980).

El mecanismo de protección de la FDP para prevenir la pérdida de líquido intestinal, hemorragias y necrosis en la mucosa gástrica en el shock endotóxico, es desconocido. Sin embargo se sabe que la FDP antagoniza el efecto hipotónico de la epinefrina en el intestino del conejo (Manani G, Rossi M, Pierri A, Pietra A., 1974). Por lo tanto es razonable asumir que la FDP antogoniza los efectos gastrointestinales de las

catecolaminas.

Seguidamente comprobamos que al hacer una revisión de la literatura, existen otras posibilidades en el tratamiento de la isquemia-repermeabilización a nivel experimental.

En primer lugar los inhibidores de los RLO pueden ser eficaces también para limitar la generación de los productos del ácido araquidónico tras la isquemia. De hecho, hemos revisado que tanto el alopurinol y ácido fólico como la SOD se han utilizado con la finalidad de disminuir los efectos nocivos de la reperfusión tisular debidos a los RLO. Sin embargo el mecanismo de acción de estas sustancias es sensiblemente diferente, mientras el alopurinol inhibe la activación de la xantina oxidasa (XO) y por tanto la producción del ion superóxido (Holgado Madruga M, Refoyo Enríquez E, Mariño Hernández E, Martín Rollán C, García García, Macías Núñez F., 1989), la SOD actua degradando este radical hacia formas menos lesivas (Dalsing M, Grosfeld J, Shiffler N., 1983).

Algunos autores han sugerido que este efecto beneficioso del alopurinol no se debe sólo a que inhibe la producción de RLO, sino que también disminuye el aumento de permeabilidad vascular y activación de la PMN que se observan en el síndrome isquemia-repermeabilización (Emerit J, Droy Lefaix M, Likforman J, Diemert M., 1989). Esto podía hacer pensar que el alopurinol actuaría tanto sobre las alteraciones sistémicas como sobre las locales. Sin embargo Shatney y cols. no encuentran utilidad al alopurinol en un modelo de shock endotóxico en el perro (Shatney C, Toledo-Pereyra L, Lillehei R., 1980).

También se ha demostrado que el ácido fólico es un potente inhibidor de la XO, dificultando por tanto la producción de RL durante la revascularización. Es una sustancia díez veces más efectiva que el alopurinol para inhibir la XO en mamíferos (Lewis A, Murphy L, McCalla C, Fleary M, Porcell S., 1984).

La eficacia de la SOD endógena en la desactivación del anión superóxido, es un hecho ampliamente constatado (Weisiger R., 1986). Sin embargo cuando esta enzima se aporta desde el exterior los resultados son más dispares, debido fundamentalmente a su escasa vida media. Por ello, los mejores resultados se han obtenido en modelos de isquemia parcial ó de bajo flujo que permiten administrar el enzima de manera continua durante el periodo de isquemia (Parks D, Bulkley G, Granger D, Hamilton R, McCord J., 1982). En su conjunto, está bien documentado que el aporte exógeno del enzima iniciado antes ó simultáneamente con la isquemia, aumenta la supervivencia de los animales de experimentación (Dalsing M, Grosfeld J, Shiffler M., 1983), disminuye las lesiones mucosas (Parks D, Bulkley G, Granger D., 1983), reduce el aumento de la permeabilidad vascular, y disminuye la peroxidación lipídica (Otamiri T, Tagessou C., 1989). Sin embargo, al igual que ocurre con el alopurinol, no hemos encontrado referencias de otros autores que hayan utilizado la SOD exclusivamente al final del periodo isquémico con intención netamente terapeútica.

También revisamos que el manitol, un eliminador de los radicales hidroxilo cuando se utiliza a una dosis de 0'29

gr/kg, reducía la permeabilidad y el edema pulmonar después de las operaciones de aneurismas aórticos por un mecanismo independiente de su capacidad de aumentar la diuresis osmótica (Paterson IS, Klausner JM, Goldman G., 1989).

De la misma manera, los inhibidores de la lipoxigenasa ó la tromboxano sintetasa (Welbourn CRB, Goldman G, Paterson IS, Valeri CR, Shepro D, Hechtman HB., 1991), podían reducir la generacion de quimioatrayentes y prevenir por lo tanto, la migración de neutrófilos hacia el tejido reperfundido, mejorando el flujo sanguíneo capilar.

En último lugar, podría utilizarse un anticuerpo monoclonal dirigido contra el complejo CD 18 de los neutrófilos para reducir la acumulación de neutrófilos en el tejido perfundido.

A pesar de los resultados de estos tratamientos a nivel experimental expuestos previamente, queda por determinar si serán beneficiosos desde el punto de vista terapeúticos para la clínica humana.

No podemos decir lo mismo de la FDP, la cual se ha aplicado con buenos resultados en voluntarios humanos, en patologías como en el infarto agudo miocardio (Mardioni N, Conti A, Alfieri De W, Bari Di Mauro Ferrucci L, Lombardi A., 1985), la insuficiencia cardiaca congestiva (Grandi AM, Muggia D, Barzizza F, Venco A, Finardi G., 1988) y en pacientes con angina estable (Marchionni) N, Moschi G., 1988) en lo referente a las aplicaciones cardiológicas.

También se ha mostrado eficaz la FDP en pacientes que han recibido múltiples transfusiones sanguíneas (Iapichino G,

Pesenti A., 1978) por la propiedad que tiene la FDP de desviar la curva de la oxihemoglobina hacia la derecha.

En pacientes que han sufrido una circulación extracorpórea, la FDP ha mejorado la resistencia del eritrocito a la hemólisis mecánica (CostriniR, Candiani A., 1980).

La situación clínica de los miembros inferiores en pacientes con isquemia crónica de los mismos, ha mejorado también con la administración de la FDP (Odero A, Kunkl E, Cugnasca A, Amicis P, Pecis C, Marchetti M., 1985).

Por todo esto pensamos que la utilización de la FDP puede ser un complemento terapeútico en el síndrome isquemia-repermeabilización, ya que puede reducir las lesiones locales y remotas, particularmente a nivel pulmonar, debido fundamentalmente al bloqueo de la actividad de los neutrófilos y a la reducción de la formación de radicales libres.

# CONCLUSIONES

## 5.-CONCLUSIONES.

### A) REFERIDAS A LOS MODELOS EXPERIMENTALES:

1.-El modelo experimental presentado, de isquemia mesentérica aguda por oclusión de la AMS, es válido porque es sencillo y fácilmente reproducible por cualquier investigador.

2.-El conejo, como animal de experimentación utilizado en numerosas experiencias quirúrgicas para la provocación de isquemias mesentéricas, resulta idóneo por ser fácil de mantener en un animalario debido a su tamaño.

3.-La selección de 20 animales por serie resultó ser un tamaño muestral suficiente, al comprobar que no había diferencias de mortalidad significativas entre las series sham operation (Serie II) y la sham operation más analítica (Serie V).

4.-La fiabilidad del método experimental de provocación de isquemia mesentérica aguda de la arteria mesentérica superior en nuestras condiciones experimentales fue demostrada al comprobar que no había diferencias significativas de mortalidad entre la serie isquemia de la AMS durante 60 minutos (Serie IV) y la serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica (Serie VI).

5.-El modelo de extracción sanguínea en el animal experimental es válido porque es sencillo y fácilmente reproducible por el investigador.

**B) REFERIDAS A LA SUPERVIVENCIA:**

6.-El tiempo de isquemia aguda de la AMS durante 30 y 60 minutos no modifica significativamente la mortalidad absoluta, pero sí, el tiempo medio de sobrevivencia entre las dos series, siendo significativamente mayor para 30 minutos de isquemia.

7.-Las extracciones sanguíneas realizadas a las 24 horas y semanalmente durante las doce semanas de observación en el postoperatorio de la serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica (Serie VI), no modifica significativamente la mortalidad con respecto a la serie isquemia de la AMS durante 60 minutos (Serie IV).

8.-En todas las series que sufren una isquemia mesentérica aguda (Series III, IV y VI), hemos obtenido durante las primeras 48 horas de haberse provocado la isquemia mesentérica, la mayor densidad de mortalidad que oscila, entre el 70% para la serie III y el 83'3% para la serie IV, con respecto a la mortalidad total obtenida al final del período de observación.

9.-En la serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica y tratada con FDP (Serie VII), la supervivencia tras las 48 horas de haberse provocado la isquemia, fue significativamente mayor que para las series IV (serie isquemia de la AMS durante 60 minutos) y VI (serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica) consideradas conjuntamente, proponiendo que la acción protectora de la FDP sería importante por su efecto de neutralizar la activación de los neutrófilos y la generación de los radicales libres. La significancia se ha mantenido hasta los 55 días del postoperatorio.

10.-En la serie VII en la que se aplicó tratamiento con FDP (Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos, más analítica y tratamiento con FDP), el tiempo medio de sobrevivencia en horas fue significativamente mayor que en la serie VI (Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica) donde no se utilizó FDP, durante todo el tiempo de observación.

11.-Aunque la FDP tiene un efecto favorable sobre la supervivencia en animales que sufren una isquemia mesentérica aguda, consideramos que es aconsejable para un mejor tratamiento de la misma, no solamente seleccionar las sustancias más eficaces, sino también valorar asociaciones de fármacos con mecanismos de acción complementarios para mejorar el pronóstico de la isquemia

intestinal aguda.

**C) REFERIDAS A PESOS:**

12.- La pérdida de peso porcentual de las series que sufren un síndrome de isquemia - repermeabilización, no está relacionado solamente con la isquemia mesentérica, sino con una causa común inespecífica relacionadas con las manipulaciones anestésicas, quirúrgicas, analíticas y / o terapeúticas.

13.-En las series II, III, IV, V, VI y VII, al final del período de observación, los animales alcanzan un peso porcentual significativamente inferior que el alcanzado con la serie I (Serie control de pesos). Esta diferencia significativa se mantiene durante todo el tiempo de observación.

**D) REFERIDAS A LA ANALITICA:**

14.-Los estudios analíticos realizados entre unas series y otras no han resultado ser significativamente diferentes, por lo que consideramos que son de poca utilidad para el diagnóstico y pronóstico evolutivo de las lesiones mesentéricas.

**E) REFERIDAS A LESIONES HISTOPATOLOGICAS:**

15.-Las lesiones histopatológicas pulmonares encontradas en los animales fallecidos de las series IV y VI, corresponden a edema agudo de pulmón y hemorragia alveolar e intersticial en el 100% de los animales, lo cual puede considerarse como última causa de muerte de los animales que sufren una isquemia aguda mesentérica.

16.-Destacamos en el corazón, la presencia de coágulos y fibrina en las cavidades derechas en el 100% de los animales fallecidos de las series IV y VI, lo cual va a favor de una hipertensión pulmonar que junto a una hipodinamia cardíaca conduciría a una parada cardíaca y a un éstasis sanguíneo en el corazón derecho.

17.-Todos los animales muertos de las series IV y VI presentaron denudación del epitelio de revestimiento superficial vellositario y del epitelio de revestimiento glandular.

# RESUMEN

## 6.-RESUMEN.

La isquemia intestinal aguda sigue presentando en la clínica humana, dificultades en el diagnóstico y tratamiento, siendo por todo causa de alta morbo-mortalidad.

En nuestro trabajo tratamos de estudiar a nivel experimental en animales, las alteraciones morfológicas - funcionales provocadas por la oclusión aguda de la AMS durante 30 y 60 minutos, y el posible efecto terapeútico de la FDP, así como la sobrevivencia y variaciones del peso corporal durante 11 semanas.

Para ello hemos distribuido los 140 animales en siete series de 20 animales cada una:

* Serie I. Serie control de pesos.
* Serie II. Serie sham operation.
* Serie III. Serie isquemia de la AMS durante 30 minutos.
* Serie IV. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos.
* Serie V. Serie sham operation más analítica.
* Serie VI. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica.
* Serie VII. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica y tratamiento con FDP.

De todos los animales valorados, seleccionamos el conejo Nueva Zelanda porque reunía las características adecuadas para nuestro trabajo. Todos los animales dispusieron de comida y bebida ad libitum antes de ser sometidos al procedimiento

quirúrgico.

Con el animal en decúbito supino bajo inducción anestésica con pentobarbital sódico, se practicó una laparotomía media, y después de rechazar las asas intestinales, el estómago y el bazo, tomando la glándula suprarrenal como referencia, rechazamos manualmente el colon para proceder a controlar la AMS, mediante un vessel-loop.

Para el tratamiento con FDP, se preparó una solución acuosa de FDP al 5% (50 mg/ml) con una osmolaridad compatible con la del conejo. La cantidad de FDP perfundida a cada animal, era la correspondiente a 350 mg/kg de peso, y se administró durante el tiempo que transcurría desde la anestesia hasta el final de la isquemia, que era de 70 minutos.

En los últimos años se han implicado a los RL y a la activación de los neutrófilos, como agentes inductores de importantes lesiones tisulares, a nivel local y sistémico, de tal forma que en las situaciones de isquemia repermeabilización, tendría lugar una gran producción de RL posiblemente acompañada de una disminución de los sistemas de detoxificación fisiológicos que serían los responsables, al menos en parte de la lesiones atribuidas hasta ahora a la isquemia. El origen de los RL es diverso, pero en el síndrome de isquemia-repermeabilización intestinal, proceden fundamentalmente del sistema xantina-oxidasa para Granger y cols. en 1986, y de los neutrófilos para Ronson y cols. en 1983.

Al comprobar que las extracciones sanguíneas realizadas en la serie VI, no variaba significativamente la mortalidad con

respecto a la serie IV, decidimos estudiar la supervivencia de forma conjunta con las dos series. Comprobamos que durante las primeras 48 horas de haberse provocado la isquemia mesentérica, se produce la mayor densidad de mortalidad con respecto a la mortalidad obtenida durante todo el período de observación, equivalente a 12 semanas.

Aceptando como hecho fundamental que la isquemia - repermeabilización es el eslabón generador de una cascada de sucesos que va a conducir fundamentalmente a la generación de RL, pensamos que deberíamos utilizar un nuevo fármaco que obviase los aspectos terapeúticos que otras moléculas tenían, como son las sustancias antioxidantes (SOD, Alopurinol etc). La FDP, que es un producto intermedio de la glucólisis, pensamos que podría ser la sustancia más apropiada que cubriese nuestros objetivos, sabiendo que:

* Bloquea la deplección del ATP.

* Actua como sustrato energético en la glucólisis por activación de la enzima PFK.

* Bloquea la formación de los RL generados por los neutrófilos.

Cuando comparamos la supervivencia entre la serie VII, y las series conjuntas IV y VI, observamos un aumento significativamente mayor para la serie VII durante las primeras

48 horas de haberse provocado la isquemia, manteniéndose hasta el día 55 del período de observación.

Al realizar el estudio histopatológico de los animales fallecidos con isquemia mesentérica, comprobamos que todos presentaban edema agudo de pulmón que podía ser la causa última de la muerte, y cavidades cardíacas derechas ocupadas por fibrina y coágulos, lo cual va a favor de la presencia de un éstasis sanguíneo en corazón derecho por hipertensión pulmonar.

Al estudiar la evolución porcentual del peso de las series con respecto al peso basal (peso prequirúrgico), hemos encontrado durante todo el período de observación, un incremento lineal porcentual significativamente mayor en la serie I (Serie control de pesos) que en el resto de las series estudiadas.

También hemos comprobado que a pesar del número de tomas sanguíneas realizadas a lo largo del tiempo de observación y de los numerosos parámetros considerados, el estudio realizado de los mismos, no arroja resultados significativamente diferentes entre unas series y otras para los parámetros considerados.

# BIBLIOGRAFIA

## 7.-BIBLIOGRAFIA


* Adrian Marston BM. Causes of death in mesenteric arterial oclusion: I. Local and general effects of devascularization of the bowel. Annals of surgery 1963; 156(6): 952-959.

* Aho AJ, Arstila AV, Ahonen J, Inberg MV, Scheinin TM. Ultrastructural alterations in ischaemic lesion of small intestinal mucosa in experimental superior mesenteric artery occlusion. Scand. J. Gastroent. 1973; 8: 439-447.

* Ahren C, Haglund U. Mucosal lesions in the small intestine of the cat during low flow. Acta physiol. 1973; 88: 541-550.

* Alvarez Represa J. Afecciones vasculares intestinales. En: Tratado de patología y clínica quirúrgica. Edit. Interamericana 1983: 1754-1761.

* Alvira R, Villalba Martín MP, Amiguet García JA, Irurzun PL, Gómez JB. Radicales libres y especies activadas del oxígeno. Quimíca, biología e implicaciones en patología médica. Sistemas defensivos ante los radicales libres. Sistemas antioxidantes enzimáticos (3ª de tres partes). An Med Intern. 1988; 3(5): 146-151.

* Alvira RD, Villacampa MM, Martín VMP, Navarro GL, Velázquez FM, Lamban CF, y cols. Prooxidación y antioxidación en

gastroenterología. Importancia de los radicales libres. Rev. Esp. Enf. digest. 1990; 77(1): 64-72.

* Allain CC, Poon LS, Chan CSG, Richmond W, and Fu PC. Enzymatic determination of total serum cholesterol. Clin Chem 1974; 20: 470.

* Allen JE, Guodman DEP, Besarab A, Rasmusen H. Studies on biochemical basis of oxygen toxicity. Biochem. Biopshys Acta 1973; 320: 334-40.

* Amador E, Urban J. Simplified serum phosphorus analyses by continuous flow spectrophometer. Clin Chem 1972; 18: 601-604.

* Anane-Sefan JC, Blair E, Recler S. Primary mesenteric venous oclusive disease. Surg Gynecol. Obstet 1975; 141: 740.

* Anner H, Kaufman RP, Kobzik L, Valeri CR, Shepro D, Hechtman HB. Pulmonary Leukosequestration induced by hind limb ischemia. Ann Surg 1987; 206: 642-8.

* Anton AH, Sayre DF. J. Pharmacol. Exp. Ther 1962; 138: 360.

* Arfors KE, Lundberg C, Lindbom L, Lundberg K, Beatty PG, Harlan JM. A monoclonal antibody to the membrane glycoprotein complex CD 18 inhibits polymorphonuclear leukocyte accumulation and plasma leakage in vivo. Blood 1987; 69: 338-40.

* Arilla E, López Rúiz MP, Guijarro IG, Prieto JC, Gomez PA, Hirst B. Characterization of somatostatin binding sites in cytosolic fraction of rat intestinal mucosa. Biochem Biophys Acta 1984; 802: 203-208.

* Artiss JB, Inogradov S, Zak B. Espectrophometric study of several sensitivity reagent for serum iron. Clin Biochem 1981; 14(6): 311-315.

* Atwell RB. Superior mesenteric artery embolectomy. Surg Gynecol Obstet 1961; 112: 257.

* Aurand LW, Boone NH, Giddings GG. Superoxide and singlet oxygen in milk peroxidation. J. Dairy Sc. 1977; 60 (3): 363-369.

* Auscher C, Amory M, Pasquier C, Delbarre F. Localization of xanthine oxidase activity in hepatic tissue. A new histochemical method. Adv Exp Med Biol 1977; 76: 605-609.

* Barberis L, Brisighella A. Impiego del fruttosio 1-6 difosfato durante circolazione extracorporea. Minerva Cardioangiologica 1983; 4: 187).

* Barone R, Pavaux C, Blin PC, Cup P. Angiología. En: Atlas D'anatomie du Lapin. Masson y Cie, Paris, 1973; 115-144.

* Barroso-Aranda J, Schmid-Schonbein GW, Zweifach BW, Engler RL. Granulocytes and no reflow phenomenon in irreversible hemorragic shock. Cir Res 1988; 63: 437-47.

* Barton JP, Parker JE. The radiolysis of oxigenated cysteine solutions at neutral ph. The role of RSSSR and $O_2$. Int. J. Radiat. Phys. Chem. 1970; 2: 159-166.

* Battelli MG, Della Corte E, Stirpe E. Xanthine oxidase tupe D (deshydrogenase) in the intestine and other organs of the rat. Biochem J 1972; 126: 747.

* Bave AE, Austen WG. Superior mesenteric artery embolism. Surg. Gynecol Obstet 1963; 116: 474.

* Behar D, Czapski G, Rabami J, y cols. The acid dissociation constant and decay kinetics of perhydroxyl radical. J. Phys. Chem 1970; 74: 3-209.

* Bergan JJ, Dean RH, Conn J, Yao JST. Revascularization in treatment of mesenteric infarction. Ann Surg 1975; 182: 430-8.

* Bergan J. Acute intestinal infarction. En: Underwood R. Vascular Surgery. Philadelphia: Saunders 1970.

* Bergan JJ, Dry L, Conn J, Trippel OH. Intestinal ischemic syndrome. Ann Surg 1969; 169: 120-6.

* Bergan JJ, Yao JST. Acute intestinal ischemic. En: Rutherford RB, editor. Vascular surgery. Philadelphia: Saunders, 1977: 825-42.

* Bergan JJ, Dean RH, Conn J, Yao JST. Revascularization in treatment of mesenteric infarction. Ann Surg 1975; 182: 430-8.

* Bergan J. Acute intestinal infarction. En: Underwood R. Vascular Surgery. Philadelphia: Saunders 1970.

* Bergmeyer HU, Scheibe P, Wahlefeld AW. Optimization of methods for aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase. Clin Chem 1978; 24: 58-73.

* Bessey OA, Lowry OH, Brock MJ. A method for the rapid determination of alkaline phosphatase with five cubic milimeters of serum. J Bio Chem 1946; 164: 321-329.

* Bhatia AL, Saraswat A. Tritium toxicity in postnatally developing brain: Effects of single administration on nucleic acids and protein. Stranlenter Onkol. 164(6): 363-7; 1988.

* Bilbao J, García Alonso I, Portugal V, Barceló P, Apecechea A, Méndez A. Eficacia de tratamientos antioxidantes (ácido fólico y alfatocoferol) en las lesiones intestinales inducidas por reperfusión. Cirugía Española 1992; 51(4): 262-265.

* Binder HJ, Lemp GF, Gardner JD. Receptors for vasoactive intestinal peptide and secretin on small intestinal epithelial cells. Am J Physiol 1980; 238: G190-G198.

* Bitensky L, Chayer J, Cunningham GJ. Bahaviour of lysosomes in hemorragic shock. Nature 1963; 199: 493-494.

* Black-Schaffer B, Gall EP, Shimizu RT. Pathogenesis of the intestinal lesion of deep hypothermia and proposed relationship to that of irreversible shock, including a note on a mechanism for normal turnover of intestinal epithelium: Surgery 1967; 61: 904-914.

* Blom SR, Polack JM. Gut hormones (2ª ed.). Churchill Livingstone, Inc. New York 1981.

* Blum H, Summers J, Schnall M. Acute occlusive intestinal ischemia sutudied by phosphorus-31 nuclear magnetic resonance. Curr Surg 1986; 43: 482-485.

* Blum H, Summers J, Schnall M. Acute intestinal ischemia studies by phosphorus nuclear magnetic resonance spectroscopy. Ann Surg 1986; 204: 83-88.

* Boley J, Ronald Feinstein F, Sammartano R, Brandt J, Sprayregen S. Management of emboli of superior mesenteric artery. Surg Gynecol Obstet.1981; 153: 561-569.

* Boley SJ, Siegelman SS. Experimental and clinical non oclussive mesenteric ischemia: Pathophysiology, diagnosis and management. En: Small vessel angiography. Sadek CV Mosbt Co editores. St Louis 1973.

* Boorstein JM, Dacey LJ, Cronenwett JL. Pharmacologic treatment of occlusive mesenteric ischemia in rats. Journal of surgical research 1988; 44: 555-560.

* Boundus G. Abolition of tryptic enteritis in the shocked dog. Arch Surg 1965; 91: 371-376.

* Bounous G, McArdle AH, Hodges DM. Biosynthesis of intestinal mucin in shock: relationship to tryptic hemorragic enteritis and permeability to curare. Ann Surg 1966; 164: 13-22.

* Bounous G. Metabolic changes in intestinal mucosa during hemorragic shock. Canad J Surg 1965; 8 ,332.

* Bounus G. Acute necrosis of the intestinal mucosa. Gastroenterology 1982; 82: 1457-1467.

* Boyd JA, Sherman AI, Saibil GF, Mamelak M. Gastroenterology 1990; 99: 860-862.

* Brawn K, Fridovich I. Superoxide radical and superoxide dismutase. Threat and defense. Acta Physiol. Scand. 1980; 492:

9-18.

* Brittin GM, Brecher G, Johnson CA. Evaluation of the Coulter Counter (R) Model S. Am J Clin Path 1969; 52: 679-689.

* Brown RA, Chiu CJ, Scott HJ, Gurd FN. Ultrastructural changes in the canine ileal mucosal cell after mesenteric arterial occlusion. Arch Surg 1970; 101: 290-297.

* Brown RA. Ultrastructural changes in the canine mucosal cell after mesenteric arterial occlusion. Arch Surg 1970; 101-290.

* Buell MG, Dinda PK, Beck IT. Effect of ethanol on morphology and total, capillary, and shunted blood flow of different anatomical layers of the dog jejunum. Dig Dis Sci 1983; 28: 1005-1017.

* Bunyan J, Green J, Diplok AT. Lysosomal enzymes and vitamin E deficiency muscular dystrophy, encephalomacia and exudative diatesis in the chick. Br J. Nutr 1967; 2: 127-136.

* Cacioli D, Clivati A. Haemorheological effects of fructose 1-6 diphosphate in patients with lower extremity ischemia. Current Med Res Opin 1988; 10: 668.

* Carbonell CC, Borras M, García Granero E, Camps VB, Carbonell AC. Estudio experimental de la isquémia aguda intestinal y su

revascularización. Cirugía Española 1978; 32(2): 99-104.

* Carden DL, Korthuis RJ. Role of neutrophilic elastase in postischemia granulocyte extravasation and microvascular dysfunction in skeletal muscle. Faseb J. 1990; 49: A 1248.

* Caridis DT. Treatment of acute ischemia of the intestine by peritoneal lavage in the rabbit. Surg Gynecol Obstet. 1973; 35: 199-202.

* Carlos de Blas Beorlequi. Alimentación del conejo. En : Coprofagia. Ediciones Mundi Prensa 2ª edición 1989; 15-27.

* Clark TE, Gewrtz LB. Intermittent ischemia potentiates intestinal reperfusion injury. Journal of Vascular Surgery 1991; 13(5): 601-606.

* Cohen G, Cederbaum. Chemical evidence for production of hydroxyl radicals during microsomal electron transfer. Sciencie 1979; 204: 66-68.

* Cook BH, Wilson ER, Taylor AE. Intestinal fluid loss in hemorragic shock. Am J. Physiol 1971; 22: 1494-1498.

* Cooke M, Sande MA. Diagnosis and outcome of bowel infarction on an acute medical service. Am J Med 1983; 75(6): 984-992.

* Cooke HJ. Neural and humoral regulation of small intestinal electrolyte transport. En: Physiology of the gastrointestinal tract (2ª ed.). L.Johnson (Ed.). Raven Press, New York 1987; 1307-1350.

* Costrini R, Candiani A. Protective action of fructose 1-6 diphosphate sodium salt towards erythrocytic fragility in patients undergoing extracorporeal circulation. IRCS Med Sci 1980; 8: 257.

* Cotran RC, Kumar V, Robbins SL. Lesion y adaptación. En: Patología estructural y funcional, 4ª edicion Española. Interamericana de España SA. 1990; 1-38.

* Coulcilman WT. Three cases of oclusion of the superior mesenteric artery. Boston Med Surg J 1894; 130:4.

* Crane RK. The physiology of the intestinal absorption of sugars. En: physiological effects of food carbohydrates. Jeanes A, Hodges J. (Eds). Am Chem Soc Washington DC 1975.

* Crawford ES, Morris GC, Myhre HO. Celiac axis, superior mesenteric artery, and inferior mesenteric artery occlusion: surgical considerations. Surgery 1977; 82(6): 856-866.

* Crowell JW, Jones CE, Smith EE. Effect of allopurinol on hemorrhagic shock. Am J Physiol 1969; 216: 774-748.

* Cuevas P, De la Maza LM, Gilbert J, Fine J. The lung lesion in four different types of shock in rabbits. Arch Surg 1972; 104, 309).

* Cunninghan SK, Keavenny TV. Splanchnic organ adenine nucleotidase and their metabolites in hemorragic shock. Ir. J. Med. Sci. 1977; 146: 136-43.

* Chang EB, Field M, Miller RJ. Enterocyte Ó-adrenergic receptors: Yohimbine and p-aminoclonidine binding relative to ion transport. Am J Physiol 1983; 244: 676-682.

* Chatterjee SW, Berne TV. Protective effect of allopurinol in renal ischemia. Am J Surg 1976; 131: 658-660.

Chiene J. Complete obliteration of celiac and mesenteric arteries. J. Anat. Physiol. 1869; 3: 65.

* Chiu CJ, Scott HJ, Gurd FN. Volume deficit toxic absorption: a study of canine shock after mesenteric arterial occlusion. Ann Surg 1972; 175(4): 479-488.

* Chiu CJ, McArle AH, Brown R, Scott HJ, Gurd FN. Intestinal mucosal lesions in low-flow states I. A morphological, hemodynamic and metabolic reappraisal. Arch. Surg. 1970; 101: 478-483.

* Dale A, Parks DA, Granger DN. Contributions of ischemia and reperfusion to mucosal lesion formation. Am J. Physiol 1986; 250: G749-G753.

* Dalsing MC, Grosfeld JL, Shiffler MA, Vane DW, Hull M, Beher RL. Superoxide dismutase: A cellular protective enzyme in bowel ischemia. J Surg Res 1983; 34: 589-596.

* Dayal Y, Delellis RA. El tubo digestivo: Intestino delgado. En: Patología estructural y funcional. Robbins SL, Ramzi SC, Vinay K editores. Interamericana McGraw-Hill 1990: 873-1032.

* De La Sierra SL. Isquemia mesentérica aguda. Revascularización. Gastrum 1988; 26: 47-52.

* DeDuve C. The lysosome concept, in the Reuck AVS, Cameron MP (eds.): Lysosomes. London J y A Churchill Ltd (eds.), 1963, p 1.

* Del Maestro RF, Björk J, Arforske. Increase in microvascular permeability induced by enzymatically generated free radicals. I. In vivo study. Microvas Res 1981; 22: 239-254.

* Desa DJ. The spectrum of ischemic bowel disease in the newborn. Perspectives in Pediatric Pathology. Ed. Year Book, Chicago. 3: 273. 1976.

* Dewall RA, Vasko KA, Stanley EL, Kezdi P. Responses of the ischemic myocardium to allopurinol. Am Heat J 1971; 82: 362-370.

* Dick AP, Graff R. An arteriographic study of mesenteric arterial disease. Gut 1967; 8: 206-12.

* Didlake R, Kirchner KA, Lewin J, Bower JD, Markov AK. Attenuation of ischemic renal injury with fructose 1-6 diphosphate. Journal of Surgical Research 1989; 47: 220-226)

* Didlake R, Kirchener KA, Lewin J, Bower JD, Markov AK. Protection from ischemic renal injury by fructose 1-6 diphosphate in the rat. Circ. Shock 1985; 16: 205.

* Dierdrich DF. Competitive inhibition of intestinal glucose transport by phlorizin analogs. Arch Biochem. Biophys 1966; 117: 248-256.

* Donaldson JK, Stout BF. Mesenteric thrombosis. Am. J. Surg. 1935; 29: 208-17.

* Dormandy TL. Free radicals oxidation and antioxidants. Lancet 1978; I: 674-650.

* Doumas BT, Biggs HG. Albumin standards and the measurement of serum albumin with bromcresol green. Clin Chim Acta 1971;

31: 87-96.

* Dumont AE, Weissman G. Lymphatic transporte of beta-glucuronidase during hemorragic shock. Nature 1964; 201: 1231-1232.

* Dunphy SE. Abdominal pain of vascular origin. Am J med Sci 1936; 192: 109.

Dunphy SE. Abdominal pain of vascular origin. Am J med Sci 1936; 192: 109.

* Dyson JED, D'Orazio RE. 6-phosphogluconate dehydrogenase from sheep liver: inhibition of the catalytic activity by fructose 1-6 diphosphate. Biochem Biophys Res Commun 1971; 43: 183-8.

* Eisenman G. Glass Electrodes for Hydrogen and other cations. Principles and practice. New York. Marcel Dekker Inc.1972; pp 2.

* Koubi Ph. Les radicaux libres. J. Chir. 1986; 123 (3): 188-196.

* Elliot JJ. Arterial embolization. Problems of source, multiplicity, recurrence and delayed treatmen. Surgery 1980; 88: 833.

* Elliot JW. Operative relief of gangrene of intestine due to oclusion of mesenteric vessels. Ann Surg 1895; 21: 9-23.

* Emerit J, Droy Lefaix M, Likforman J, Diemert M. Le radicaux libres oxigenes (RLO) et maladies inflamatoires de l'intestine. J Chir 1989; 126: 287-293.

* Engerson TD, McKelvey TG, Rhune DB. Conversion of xantine dehydrogenase to oxidase in ischemic rats tissues. J. Clin. Invest. 1987; 79: 1564-70.

* Engler RL, Dahlgren MD, Morris DD, Peterson MA, Schmid-Schonbeing GW. Role of leukocytes in response to acute myocardial ischemia and reflow in dogs. Am J. Physiol. 1986; 251: H 314-22.

* Engler RL, Schmid-Schonbein G, Pavalec R. Leukicyte capillary plugging in myocardial ischemia and reperfusion in the dog. Am J. Pathol 1983; 111: 98-111).

* Ernster L. Biochemistry of reoxigenation injury. Crit Care Med. 1988; 16: 947-53.

* Farias LA, Willis M, Gregory GA. Effects of fructose 1-6 diphosphate, glucose and saline on cardiac resuscitation. Anesthesiology 1986; 65: 595-601.

* Fernández Cruz L, Astudillo E, Pera C. Bases anatómicas para el diagnóstico y tratamiento de las afecciones vasculares del abdomen. Rev. Quir. Esp. 1974; 1(2): 118-126.

* Fine J. The bacterial factor in traumatic shock. New Eng J. Med 1959; 214; 260).

* Forman HJ, Kennedy JA. Role of superoxide radical and mitochondrial dehydrogenasa reactions. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1974; 60: 1044-1050.

* Forsberg JO, Jung B, Larson B. Mucosal protection durin irradiation of exteriorized rat ileum. Effect of hypoxia induced by starch microspheres. Acta Radiol. (Oncol) 1978; 17: 485-500.

* Forsberg JO, Jung B, Larsson B. Transient ischemia for radioprotection. Acta Univ. Upsaliensis 1978. Suppl 30.

* Forstrom JW, Zahowski JJ, Tappel AL. Identification of the catalytic site of rat liver glutathione peroxidase as selenocysteine.

* Fossati P, Prencipe L. Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide. Clin Chem 1982; 28(10): 2077.

* Fox RB, Parad RB, Demiling RH, Merrigan MJ.Permeability of isolated rats lungs perfused with purine and xantine oxidase under constant perfusing pressure. En: Taylor AE, Ward PA, editores. Physiology of oxygen radicals. Clinical physiology series. American physiological society 1986; pp: 163-69.

* Freeman BA, Crapo JD. Free radicals and tissue injury. Lab. Invest 1982; 12: 797-808.

* Freiden E. Ceruloplasmin a link between copper and iron metabolism. Adv Chem Ser. 1971; 100: 292-331.

* Fridovich I. The biology of oxygen radicals. Science 1978; 201: 875-880.

* Fridovich I. Oxygen radicals, hydrogen peroxide and oxygen toxicity. En: Pryor WA, editor. Free radicals en biology. Vol 1. Academic Press. New York, 1986; pp: 239.

* Friеld HP, Smith DJ, Till GO, Thomson PD, Louis DS, Ward PA. Ischemia reperfusion in humans. Am J. Pathol. 1990; 136: 491-5.

* García GJ, Martín RC, Holgado M, Suso FJ, Cuadrado YF, Gómez AA. Efecto del alopurinol en la isquémia intestinal aguda experimental. Cirugía Española 1988; 44(6): 897-901.

* García García J, Gómez Alonso A. Radicales libres en

patología digestiva. Rev. Esp. Enf. Ap. Digest. 1988; 73(6): 729-734.

* García García J, Martín Rollan C, Ludeña Cruz MD, Gómez Alonso A. Isquemia revascularización intestinal y producción de radicales libres de oxígeno (RLO). Cirugía Española. 1993; 54(1): 68.

* Geraci JP, Jackson KL, Mariano MS. Fluid and sodium loss in whole-body-irradiated rats. Radiat Res 111(3): 518-532; 1987.

* Gerber GB, Gerber C, Koszalka TR, Emmel WM. Creatine metabolism in vitamin E deficiency in the rat. Am J. Physiol. 1962; 202: 453-460.

* Gimbrone MA, Brock AF, Schafer AI. Leukotriene $B^4$ stimulates polimorphonuclear leukocyte adhesion to cultured vascular endothelial cells. J. Clin. Invest. 1984; 74: 1552-5.

* Gitelman HJ. An improved automated procedure for the determination of calcium in biochemical specimens. Anal Biochem 1967; 18: 521-531.

* Goldstein IM, Kaplan HB, Edelson HS, Weissman G. Ceruloplasmin, a scavenger of superoxide anion radicals. J. Biol. Chem. 1979; 254: 4040-4045.

* Gómez JA, Ponce Marco JL, Martín Lorenzo JG, Sánchez BF, Martínez de Haro L, Ortuño PG y cols. Cirugía Española 1985; 39 (1): 103-109.

* González Morales MA, Iñiguez RA, Ramón JR, Zarco P. Bioquímica de la isquemia miocárdica. Parte I: Alteraciones en el metabolismo de los principios inmediatos. Cardiovascular & Repport 1988; 245-256.

* Gornall AG, Bardawill CJ, David MM. Determination of serum proteins bt means of the biuret reaction. J Biol Chem 1949; 177: 751-766.

* Graeber GM. Changes in serum total CPK and its isoenzymes caused by experimental ligation of the superior mesenteric artery. Ann. Surg 1981; 193: 499.

* Grandi AM, Muggia C, Barzizza F, Venco A, Finardi G. Improved left ventricular function after short-term treatment with fructose 1-6 diphosphate: echocardiographic study in chronic ischemic heart disease and idiopathic dilated cardiomyopathy. Clin Ther 1988; 10: 372-380.

* Granger DN, Rutili G, McCord JM. Superoxide radicals in feline intestinal ischemia. Gastroenterology 1981; 81(1): 22-9.

* Granger DN, Taylor AE. Permeability of intestinal capillaries

to endogenous macromolecules. Am J Physiol 1980; 238: H457-64.

* Granger DN, McCord JM, Parks DA, Hollwarth ME. Xanthine oxidase inhibitors attenuate ischemia-induced vascular permeability changes in the cat intestine. Gastroenterology 1986; 90(1): 80-4.

* Granger DN. Role of xanthine oxidase and granulocytes in ischemia reperfusion injury. Am J. Physiol. 1988; 255: H 1269-75.

* Granger DN, Taylor AE. Permeability of intestinal capillaries to endogenous macromolecules. Am J Physiol 1980; 238: H457-64.

* Granger DN, McCord JM, Parks DA, Hollwarth ME. Xanthine oxidase inhibitors attenuate ischemia-induced vascular permeability changes in the cat intestine. Gastroenterology 1986; 90(1): 80-4.

* Granger DN, Höllwarth ME, Parks DA. Ischemia reperfusion injury: role of oxygen derived free radicals. Acta physiol Scand 1986; 548: 47-63.

* Greenwald RA. Handbook of methods for oxygen radical research. CRC Press, Florida 3ª edit, 1987.

* Grisham MB, McCord JM. Chemistry and cytotoxicity of reactive

oxigen radicals. Clinical physiology series. American physiological society. Bethesda. Maryland 1986; pp: 1-18.

* Grogaard DN, Parks DA, Granger DN, McCord JM, Forsberg J. Effects of ischemia and superoxide radicals on mucosal albumin clearance in the dog intestine. Am J. Physiol 1982; 5: 448-454.

* Grosfeld JL, Kamman K, Gross K, Cikrit D, Ross D, Wolfe M, y cols. Comparative effects of indomethacin, prostaglandin $E_1$, and ibuprofen on bowel ischemia. J. Pediatr. Surg. 1983; 18(6): 738-42.

* Gunstone FD. Determination of the structure of fatty acids. En: Galliard T, Mercer EI, editores. Recent advances in the chemistry of plant lipids. Academic Press, New York 1975; pp: 34-35.

* Gutteridge JMC, Rowley DA, Hallowell B, Westermark T. Increased no protein-bound-iron and decreased protection against superoxide radical damage in cerebral fluid from patients with neuronal ceroid lipofucsinosis. Lancet 1982; ii: 459-460.

* Haglund U, Lundgren O. Reactions within consecutive vascular sections of the small intestine of the cat during prolonged hypotension. Acta physiol.Scand 1972; 84: 151-163.

* Halliwel B. Oxidants and human disease: some new concepts. Faseb J. 1987; 1: 358.

* Halliwell B. Free radicals, oxygen toxicity and aging. En Sohal RS editores. Age pigments. Amsterdam. Elsevier, 1981: 1-62.

* Hamilton PJ, Davinson RL. The interrelationships and stability of Couter Counter (R) Model S determined blood indices. J Clin Path 1973; 26: 700-705.

* Hammond GL. Boilogical versus mechanical valves. Analysis of 1.116 valves inserted into 1.012 adult patients with 4.818 patient year and 5.327 valve-year follow-up. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1987; 93: 182.

* Hashimoto E, Thal AP. The lung lesion produced by materials released from the superior mesenteric vein after superior mesenteric arterial oclusion. Japanese Circulation Journal 1971; 35: 1071-1080.

* Heath. Pulmonary hypertension due to myxoma of the right atrium, with special reference to the behaviour of embolism of myxoma in the lung. Am Heart J 1964; 68: 227.

* Heckler FR, Markov AK, White TZ, Jones EW. Effects of fructose 1-6 diphosphate on canine hind limbs subjected to

tourniquet ischemia. J Hand Surg 1983; 8: 622-3.

* Hernández AE, De Miguel E, Santamaría L, Rodriguez-Montes JA, García Sancho L. Research in Surgery 1990; 2(2): 68-71.

* Hernández LA, Grisman MB, Twohig B, Arfors KE, Granger DN. Role of neutrophils in ischemia reperfusion induced microvascular injury. Am J. Physiol. 1978; 253: H 699-H 703.

* Hernández AE, De Miguel E, Santamaría L, Rodriguez-Montes JA, García Sancho L. Research in Surgery 1990; 2(2): 68-71.

* Hidalgo PM, Moreno GE, Gándara AN, Mansilla MD. Resecciones intestinales en la isquémia mesentérica aguda. Gastrum 1988; 26: 54-60.

* Hoffman M, Stevens JB, Auto AP. Adaptation to hyperoxia in the neonatal rats. Kinetic parameters of the oxigen mediated induction of long superoxyde dismutase, catalase and glutathione peroxidase. Toxicology 1980; 215-25.

* Hogstrom H, Haglund U. Postoperative decrease in suture holding capacity in laparotomy wound and anastomosis. Acta Chir. Scand 1985; 151: 533-35.

* Hogstrom H, Haglund U. Neutropenia prevents decrease in strenth of rat intestinal anastomoses. Partial effect of oxygen

free radicals scavengers and allopurinol. Surgery 1986; 99: 716-20.

* Holgado Madruga M, Refoyo Enríquez A, Mariño Hernández E, Martín Rollán C, García García J, Macías Nuñez JF. An Med Intern, 1989; 6(4): 177-182.

* Hopfer V, Nelson K, Perroto J, Isselbacher KJ. Glucose transport in isolated brush border membrane form rat small intestine. J. Biol. Chem 1973; 248: 25-32.

* Hopfer V. Isolated membranes vesicules as tools for analysis of epithelial transport. Am J Physiol 1977; 233: E445- E449.

* Horgan MJ, Wright SD, Malik AB. Protective effect of monoclonal antibody IB4 directed against leukocyte adhesion glycoprotein CD 18 in reperfusion lung injury. Am Respir Dis. 1989; 139: A 303.

* Huber W, Saifer MGP. Orgotein a drug version of bovine Cu Zn superoxide dismutase. A summary account of safety and pharmacology in laboratory animals. En: Superoxide and superoxide dismitase. Edit Michelson AM, McCord JM, Fridovich I. Academia Press, New York 1977; pp 517.

* Iapichino G, Pesenti A. 2,3 diphosphoglycerate (DPG) blood levels after infusion of fructose 1-6 diphosphate (FDP) in

polytransfused patients. IRCS Med Sci 1978; 6: 157.

* Isaacs PET, Whitehead JS, Kim YS. Muscarnic acetylcholine receptors of the small intestine and pancreas of the rat: Distribution and effect of vagotomy. Clin Sci 1982; 62: 203-207.

* Itoh M, Guth PH.Role of oxygen derived free radicals in hemorrhagic shock induced gastric lesions in the rat. Gastroenterology 1985; 88: 1162-7).

* Jamal A, Kellet GL. The effect of starvation on the control of phosphofructokinase activity in the epithelial cells of the rat small intestine. Biochem J 1983; 210: 129-135.

* Jamal A, Kellet GL, Robertson JP. The effect of glucosa on the activity of phosphofructokinase in the mucosa of rat small intestine. Biochem J 1984; 218: 459-464.

* Jamal A, Kellet GL. Regulation of mucosal phosphofructokinase in the small intestine of the streptozotocindiabetic rat. Diabetologia 1983; 25: 355-359.

* Janz T, Olson J, Leasure J. The effects of Esafosfina on limiting the size of acute myocardial infarction. Circul Res (en prensa).

* Johnson CF. Disacharidase: Localization in hamster intestine brush borders. Science 1967; 155: 1670-1672.

* Jones JW, Gionis TA, Nichols RL, Markov A, Webb WR. Myocardial preservation using diphosphofructose: energy without oxigen. Surg. Forum 1980; 31: 307-9.

* Jones JW, Gionis TA, Nichols RL, Markov A, Webb WR. Myocardial preservation using diphosphofructose: energy without oxigen. Surg. Forum 1980; 31: 307-9.

* Kailash Prasad, Jawahar Kalra, Lalita Bharadwaj. Cardiac depressant effects of oxygen free radicals. Angiology 1993; 44 (4): 257-269.

* Kanner J, Kinsella JF. Initiation of lipid peroxidation by a peroxidase - hydrogen peroxide/halide system. Lipids 1983; 18: 204-210.

* Kaufman S, Harrongton DP. Superior mesenteric artery embolization: An angiographic emergency. Radiology 1977; 124: 625-630.

* Kazmers A, Zwolak R, Appelman H, Whitehons WM, Wu SH, Zelenock GB. Pharmacologic interventions in acute mesenteric ischemia. Improved survival with intravenous glucagon, methylprednisolone and prostacyclin. J. Vasc. Surg. 1984; 1:

472-81.

* Kessler G, Wolfman M. An automated procedure for the determination of calcium and phosphorus. Clin Chem 1964; 10: 686-703.

* Khan AM, Rubinstein PL. Ischemic bowl disease: diagnosis and prognosis. Geriatrics 1984; 89: 63-74.

* Kingham JG, Whorwell PJ, Loehry CA. Small intestinal permeability I. Effects of ischemia and exposure to acetyl salicylate. Gut 1976; 17: 354-361.

* Kinghan JL, Lochry GA. Permeability to the small intestine after intraarterial injection of hystamine type mediators and irradiation. Gut 1976; 17: 517-26.

* Kinsella TJ, Bloomer WD. Tolerance of the intestine to radiation therapy. Surg. Gynec and Obstet. 1980; 151: 273-84.

* Kirtley ME, Mckcy M. Fructose 1-6 diphosphate: a regulator of metabolism. Mol Cell Biochem 1977; 18:141.

* Klass AA. Embolectomy in acute mesenteric oclusion. Ann Surg 1951; 134: 913.

* Klausner JM, Paterson IS, Valeri CR, Shepro D, Hechtman HB.

Limb ischemia-induced increase in permeability is mediated by leukocytes and leukotrienes. Ann Surg. 1988; 208: 755-60.

* Klausner JM, Paterson IS, Kobzik L, Valeri CR, Shepro D, Hechtman HB. Oxygen free radicals mediate ischemia-induced lung injury. Surgery 1989; 104: 192-199.

* Klausner JM, Paterson IS, Goldman G. Post-ischemia renal injury es mediated by neutrophils and leukotrienes. Am J. Physiol. 1989; 256: F 794- F 802.

* Klein E. Embolism and trombosis of the superior mesenteric artery. Surg Gynecol Obstet 1921; 33: 385-405.

* Klock M, Maller K, Stepkowski S. Superoxide dismutase decrease in cardiac transplants. Transplantation 1986; 41: 794-7.

* Kobold EE, Thal AP. Quantitation and identification of vasoactive substances liberated during various types of experimental and clinical intestinal ischemia. Surgery, Gynecology, Obstetrics 1963; 315-322.

* Koryckadahl M, Richardson T. Initiation of oxidative changes in foods. Symposium: oxidative changes in milk. J. Dairy Sci. 1981; 63: 1181-1208.

* Kubler W, Spieckermann PG. Regulation of glycolysis in the ischemic and anoxic myocardium. J. Mol Cell Cardiol 1970; 1: 351.

* Laplace JP. Ann. Zootech 1978; 27,225.

* Lappenbush WL. On the mechanism of radioprotective action of dimethylsulfoxide. Radiat. Res. 1971; 46: 279-89.

* Lazzarino G, Viola AR. Prevention by fructose 1-6 biphosphate of cardiac oxidative damage induced in mice by subchronic doxorubicin treatment. Cancer Res 1987; 47: 6511.

* Leboulanger J. Las vitaminas. Bioquimica. Mecanismo de acción. Interés terapeútico. Servicio Científico Roche 1981; pp: 66-67.

* Lefer AM, Martín J. Relationship of plasma peptidos to the myocardial depresant factor in hemorragic shock in cat. Circ. Res 1970; 26: 59.

* Lewis A, Murphy L, McCalla C, Fleary M, Porcell S. Folic acids a potent inhibitor of xantine oxidase. J. Biol Chem 1984; 259: 12-15.

* Linas S, Shanley P, Whitten Berg D. Neutrophils accentuate ischemia/reperfusion injury in isolated perfused rat kidneys.

Am J. Physiol 1988; 255 (24): F728-F735.

* Litten M. Veber die folgen desverschhusses der Arteria Mesanoica Superior. Wirchwos. Arch. Path Anat. 1875; 63: 289.

* Luchessi BR, Mullane KM. Leukocytes and ischemia induced myocardial injury. Ann. Rev Pharmacol. Toxicol. 1986; 26: 201-24.

* Lundgren O, Haglund U. The pathophysiology of the intestinal countercurrent exchanger. Life Sci 1978; 23: 1411-1422.

* Lureti FG, Longostrevi G. Miglioramento della prestazione mucolare dopo fruttosio 1-6 difosfato in pazienti affettida cardiopatia in pazienti affettida cardiopatia ischemica. Eur Rev Med Pharm Sci 1988; 10: 479-485.

* Lleonart F, Valls R, Costa P, Campo JL, Castelló JA, Pontes M. Tratado de Cunicultura. Tomo 1. Principios básicos, mejora y selección. Alimentación. En: Aparato respiratorio, circulatorio y urinario. 1980; 85-96.

* Lleonart F, Valls R, Costa P, Campo JL, Castelló JA, Pontes M. Tratado de Cunicultura. Tomo 1. Principios básicos, mejora y selección. Alimentación. En: Aparato respiratorio, circulatorio y urinario. 1980; 85-96.

* Maestro RF. An approach to free radicals in Medecine and Biology. Acta Physiol Scand 1980; 492: 153-68.

* Mahonar M, Tyagi RP. Experimental intestinal ischemic shock in dogs. Am. J. Physiol. 1973; 4: 887-91.

* Malusardi R, Oddone A. Il fruttosio 1-6 difosfato (FDP) nell'ischemia miocardica transitoria indotta da pacing atriale. Min Cardioangiol 1988; 36: 439-444.

* Manani G, Galzigna L, Costa G, Tambuscio B, Alati GB, Suma V, Giovannoni G, Volpea A, Giron GP. Clinical use of fructose 1-6 diphosphate. Agressologie 1977; 18: 207-12.

* Manani G, Rossi M, Pierri A, Pietra A. L'orientamento metabolico de fruttosio 1-6 difosfato: studio chimografico. Acta Anaesthesiol 1974; IT 25: 593.

* Manson KE, Telford IR. Some manifestation of vitamin E deficiency in the monkey. Arch. Path. 1974; 43: 363-373.

* Marcionni N, Conti A. Hemodynamic and electrocardiographic effects of fructose 1-6 diphosphate in acute myocardial infarction. Am J. Cardiol 1985; 56: 266-269.

* Marchionni N, Moschi G. Improved exercise tolerance by iv fructose 1-6 diphosphate in chronic, stable angina pectoris.

J Clin Pharmacol 1988; 28: 807-811.

* Markov AK, Oglethorpe NC, Blake TM, Lehan PH, Hellems H. Hemodynamic, electrocardiographic, and metabolic effects of fructose dephosphate on acute myocardial ischemia. American Heart Journal 1980; 100(5): 639-646.

* Markov AK, Terry III J, White TZ, Didlake RH, Hellens HK. Increasing survival of dogs subjected to hemorrhagic shock by administration of fructose 1-6 diphosphate. Surgery 1987; 102: 515-527.

* Markov AK, Oglethorpe N, Grillis M, Neely WA, Hellems HK. Therapeutic action of fructose 1-6 diphosphate in traumatic shock. Wold J. Surg 1983; 7: 430-436.

* Markov AK, Lovel FA, Grogan JB, Hellems HK. Inhibition of leukocyte respiratory burst in luminol and lucigenin enhanced chemiluminescence by fructose 1-6 diphosphate. In: Tsuchiya M Asano M, Mishima Y, Oda M, eds. Microcirculation: an update. Volume 1. Amsterdam: Elsevier 1987; 709-14.

* Markov AK, Oglethorpe N, Jones J, Young DB, Lehan PH, Hellems HK. Prevention of arrythmias with fructose diphosphate in acute myocardial ischemia. Circulation 1162(4): 143. 1980.

* Markov AK, Oglethorpe N, Young DB, Hellems HK. Irreversible

hemorrhagic shock-treatment and cardiac pathophysiology. Cir. Shock; 8: 9-19. 1981.

* Markov AM, Turner MD, Oglethorpe N, Neely WA, Hellems HK. Fructose 1-6 diphosphate: An agent for treatment of experimental endotoxin shock. Surgery. 482-488; 1981.

* Markov AK, Oglethorpe N, Grillis M, Neely WA, Hellems HK. Therapeutic action of fructose 1-6 diphosphate in traumatic shock. World Journal of Surgery; 430-436; 1983.

* Markov AK, Terry J, White TZ, Didlake RH, Hellems HK. Increaseng survival of dogs subjected to hemorrhagic shock by administration of fructose 1-6 diphosphate. Surgery; 515-527; 1987.

* Markov AK. Hemodynamic and metabolic effects of fructose 1-6 diphosphate in ischemia and shock experimental and clinical observations. Ann Emerg Med 1986; 15: 1471-7.

* Markov AK, Oglethorpe NC, Blake TM, Lehan PH, Hellems HK. Hemodynamic electrocardiographic and metabolic effects of fructose diphosphate on acute myocardial ischemia. Am Heart J. 1980; 100: 639-46.

* Marston A. Laboratory studies of intestinal ischemia: In: Intestinal ischemia. Yearbook Publishers Chicago 1977; pp 43-

69.

* Marston A. Causes of death in mesenteric arterial occlusion. I. Local and general affects of devascularization of the bowel. Ann Surg 1963; 15: 952-959.

* Marston A. Patterns of intestinal. Ann R. Coll Surg Engl. 1964; 35: 151-181.

* Marston A. Patterns of intestinal ischemia. Lancet 1965; 1:491-492.

* Marubayashi S, Takenata M, Dahi K, Ezaki H, Kawasaki T. Adenine nucleotide metabolism during hepatic ischemia and subsequent blood reflow periods and its relation to organ viability. Transplantation 1980; 30: 294-6.

* Matesanz JM, Acín F. Insuficiencia arterial aguda. En: Tratado de Cirugía. Ediciones Toray. Barcelona 1988: 649-657.

* Mathan H, Bernstein R, Blatt C. Mesenteric infarction. Am. J. Gastroenterol. 1970; 53: 539.

* Matsumara G, Herp A, Pigman W. Depolymerisation of hyaluronic acid by antioxidants and reduction. Radiat Res. 1966; 28:735-52.

* McArdle AH, Maurias D, Bounous G. Energy production in the dog intestine following hemorragic shock. Surg Forum 1968; 19: 8-11.

* McCord JM. The superoxide free radicals. Its biochemistry and pathophysiology. Surgery 1983; 94: 412-4.

* McCord JM, Fridovich I. Superoxide dismutase: an enzymatic function of erythrocuprein. J. Biol Can 1969; 244, 6049.

* McCord JM, Fridovich I. The reduction of cytochrome c by milk xanthine oxidase. J. Biol. Chem 1968. 243: 5753-5760.

* McCord JM, Roy RS. The pathophysiology of superoxide: role in inflamation and ischemia. Can J. Physiol Pharmacol 1982; 60: 1346-1352.

* Michelson AM, McCord JM, Fridovich I. Superoxide dismutase. Academic Press, New York, 1977.

* Mikkeksen WP, Zaro JR. Intestinal angina: Its surgical significance. Ann J Surg 1957; 94: 262-269.

* Mikkeksen WP, Zaro JR. Intestinal angina: Its surgical significance. Ann J Surg 1957; 94: 262-269.

* Milliken J, Nahor A, Fine JA. A study of the factors envolved

in the development of peripheral vascular collapse following release of the occluded superior mesenteric artery. Brit J Surg 1965; 52: 699-704.

* Mills GC. Hemoglobin catabolism I. Glutathine peroxidase, an erithrocyte enzyme which protects hemoglobin from oxidative breakdown. J Biol. Chem 1958; 229: 189-197.

* Montero Chaves JP, Valero Alvarez JA, García Castillo E, Espinosa Díaz MD, Benitez Domínguez JA, Jordán Castro JF. Isquemia intestinal aguda de origen venoso. Aportación de un nuevo caso. Cirugía Española 1988; 6: 949-953.

* Moon VH. Shock and related capillary phenomena. New York: Oxford University Press, 1938: 72-3.

* Moschetta C, Cigognetti L. Il trattamento della iperkaliemia. Studio comparativo tra approcci terapeutici diversi. Acta Anaesth It 1984; 35: 489.

* Moskowitz M, Zimmerman H, Felson B. The meandering mesenteric artery of the colon. Amer. J. Roentgenol. 1964; 92: 1088.

* Mullane KM, Read N, Salmon JA, Moncada S. Role of leukocytes in acute myocardial infarction in anesthetized dogs: relationship to myocardial salvage by anti-inflammatory drugs. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1984; 228: 510-22.

* Naitove A, Weisman RE. Primary mesenteric venous trombosis. Ann Surg 1965; 161: 516.

* Nathan H, Bernstein R, Blatt C. Mesenteric infarction. Am. J. Gastroenterology. 1970; 53: 539.

* Nathan C, Srimal S, Farber C. Cytokine-induced respiratory burst of human neutrophils: dependence on extracellular matrix proteins and CD 11/CD18 integrins. J Cell Biol. 1989; 109: 1341-9.

* Nemir P, Hawthorne HR, Cohn I, Drabkin DL. The cause of death in strangulation obstruction; an experimental study. Ann. Surg. 1949; 130: 857.

* Niwa T, Jamaguchi H, Yano K. Radioprotection by superoxide dismutase. Reduction of oxygen effect. En: Hayaishi O, y Asada K, editores. Biochemical and medical aspects of active oxygen. University of Tokyo Press, Tokyo, 1977.

* Noonan CD. Effect of timed occlusion at varius levels of mesenteric arteries and veins. Radiology 1868; 90: 99-106.

* Nordstrom CH, Dahlquist A. Quantitative distribution of some enzymes along the villi and cryptes of human small intestine. Scand J Gastroent 1973; 8: 407-416.

* Norris HT. Ischemic bowel disease: Its spectrum. The gastrointestinal tract. International Academy of Pathology Monograph. Pag. 15. Williams-Wilkins-Baltimore 1977.

* Novelli GP, Livi P, Ghinassi L, Lisi L, Brunelleschi S, Fantozzi R. Superoxide generation by granulocytes during superior mesenteric artery oclusion shock in rabbits. En: Oxigen radicals in shock. Novelli GP, Ursini F, eds. International work-shop. Basel:karger, 1986: 587-93.

* Nuñez A. Circulación vascular. Regulación. Circulación capilar. Sistema linfático. En: Fundamentos de fisiología animal. Ediciones Universidad de Navarra SA. Pamplona 1979; 271-295.

* Odero A, Kunkl E, Cugnasca M, Amicis P, Pecis C, Marchetti M. Fructose 1-6 diphosphate in peripheral vascular disease: A clinical evaluation in lower limb ischemia. Current Therapeutic Research 1985; 38(3): 396-403.

* Ogletree ML. Overview of physiological and pathological effects of thromboxane $A_2$. Faseb J. 1987; 46: 133-8.

* Ono T. Enzyme patterns and malignancy of experimental hepatomas. En: Yoshida T, editor. Biological and biochemical evaluation in experimental hepatomas. Japanese Cancer

Association Tokio 1966; pp 189.

* Ortiz LJ, García-Alonso MI, Basañez AA, López de Tejada CI, Barbera GE, Méndez MJ. Modificaciones lesionales en la revascularización intestinal experimental mediante inmunosupresión. Cirugía Española 1990; 48(3): 305-9.

* Ortiz Lacorzana J, García AI, Apecechea A, Iturburu I, Lopeza de Tejada I, Méndez J. The inmune system and oxygen-derived free radicals in small bowel reperfusion injury in the rat. Research in Surgery 1990; 2(3): 106-111.

* Otamiri T, Tagessou C. Role of phospholipasa $A_2$ and oxygenated free radicals in mucosal damage after small intestinal ischemia and reperfusion. Am J Surg 1989; 157: 562-566.

* Ottinger LW, Austen GW. A study of 136 patiens with mesenteric infarction. Surg. Gynecol. Obstet. 1967; 124: 251-261.

* Ottinger LW. The surgical management of acute occlusion of the superior mesenteric artery. Ann Surg 1978; 188: 721-731.

* Pandeya NK, Lemon HM. Paraldehyde: An anesthesia for recovery experiments in albino rabbits. Lab. Anim. Care 15, 304. 1965.

* Parks DA, Granger DN. Contributions of ischemia and reperfusion to mucosal lesion formation. Am J Physiol 1986; 250: G749-53.

* Parks DA, Bulkley GB, Granger DN. Role of oxigen derived free radicals in digestive tract diseases. Surgery 1983; 94: 415-422.

* Parks DA, Granger DN, Bulkley GB. Superoxide radicals and mucosal lesions in the ischemic small intestine. Fed Proc 1982; 41: 1742 abstrac.

* Parks DA, Bulkley GB, Granger DN, Hamilton SR, McCord JM. Ischemic injury in the rat small intestine: role of superoxide radicals. Gastroenterology 1982; 82(1): 9-15.

* Parks DA, Grogaard B, Granger DN. Comparacion of partial and complete arterial oclusion models for studying intestinal ischemia. Surgery 1982; 92: 869-901.

* Parks DA, Bulkley GB, Granger N. Role of oxygen free radicals in shock, ischemia and organ preservation. Surgery 1983; 94: 428-32.

* Parks DA, Granger DN. Contributions of ischemia and reperfusion to mucosal lesion formation. Am J Physiol 1986; 250: G749-53.

* Parks DA, Granger DN. Effects of catalase on ischemia induced vascular permeability changes in the small intestine. Gastroenterology 1984; 84: 1207.

* Pasotti C, Nicrosini S, Fiori G. Impiego del fruttosio 1-6 dofosfato in pazienti con cardiopatia ischemica cronica. Eur Rev Med Pharmacol Sci 1989; 11: 315-320.

* Paterson IS, Klausner JM, Pugatch R. Non cardiogenic pulmonary edema after abdominal aortic aneurysm surgery. Ann Surg 1989; 209: 231-6.

* Paterson IS, Klausner JM, Goldman G. Tromboxane mediates the ischemia-induced neutrophil oxidative burst. Surgery 1989; 106: 224-9.

* Paterson IS, Klausner JM, Goldman G. Pulmonary edema following aneurysm surgery is modified by manitol. Ann Surg 1989; 210: 796-801).

* Pérez García M, Perez García A, Santos BA, Miron JT, Gómez AA. Aspectos morfológicos y evolutivos de la isquémia intestinal experimental. Rev. Esp. Enf. Ap. Digest. 1980; 58: 231-240.

* Pérez GM, Gómez AA, Pérez GA, Battaner E. Función hepática e isquémia intestinal. Datos analíticos. Estudio experimental.

Cirugía Española 1980; 34(2): 93-102.

* Perry MA, Wadhwa S, Parks DA, Pickard W, Granger N. Role of oxygen radicals in ischemia induced lesions in the cat stomach. Gastroenterology 1986; 90: 363-7.

* Peters JW, Foote CS. Chemistry of superoxide ion. Reaction with hydroperoxidos. J. AM. Chem. Soc. 1976; 98: 873-5

* Petrone WE, English DF, Wong K, McCord JM. Free radicals and inflamation superoxide dependant activation of a neutrophil chemotactic factor in plasma. Proc. Natl. Acad. Sci. 1980; 77: 1159-63.

* Phaffman M, Terry J, Grillis M, Markov AK. The effect of fructose diphosphate in isolated rabbit heart. Res Commun Clin Path Pharmacol 1983; 41: 211-25.

* Pierce GE, Brockenbrough ED. The spectrum of mesenteric infarction. Am. J. Surg. 1970; 119: 233.

* Pieri P, Moscatelli G, Acito P. A radionuclide cineangiography study of the effects of fructose 1-6 diphosphate in patients with impaired left ventricular function. Adv Ther 1989; 6: 39-45.

* Pinckard RN, O'Rourke RA, Crawford MH. Complement

localization and mediation of ischemic injury in baboon myocardium. J. Clin. Invest. 1980; 66: 1050-6.

* Plumer JL, Beckwith AL, Bartin FM, Admas JF, Cousin MJ. Free radical formation in vivo and hepatotoxicity due to anesthesia with halothane. Anesthesiology 1982; 57 (16): 1-16.

* Pober JS, Gimbrone JA, Lapierre LA. Overlapping patterns of activation of human endothelial cells by interleukin 1, tumor necrosis, and inmune interferon. J. Inmunol 1986; 137: 1893-6.

* Porter FS, Fich CD, Diuming JS. Vitamin E deficiency in the monkey. Further studies of the anemia with emphases in bones marrows morphology. Blood 1962; 20: 471-477.

* Porto J, Gesto R. Etiología de la isquemia mesentérica. Gastrum 1988; 26: 26-28.

* Pospisil M, Pipalova I, Novacek L. Therapeutic efficiency of olaquindox in gamma-irradiated mice. Strahlenter Onkol 162(12): 793-797; 1986.

* Price WE, Rohrer GV, Jacobson ED. Mesenteric vascular diseases. Gastroenterology 1969; 57: 599.

* Pryor WA. The role of free radical reactions in biological systems. En: Pryor WA, editor. Free radicals in biology. Vol

1. Acad Press New York 1976; pp: 1-49.

* Reinhold R.B., Fine J.A. Technique for quantitative measurement of endotoxine in human plama. Proc. Soc. Exp. Biol Med 1971; 137: 334.

* Richards AH, Lubinski RM, Vanderlinde RE. Clin Chem 1975; 21: 1018.

* Riera JM, Alonso AF, Rodriguez BM. Efectos del alopurinol sobre la isquemia mesentérica experimental en la rata. Rev. Esp. Enf. Digest 1991; 79(1): 15-20.

* Rinaldo EJ, Rogers RM. Adult respiratory distress syndrome changing concepts of lung injury and repair. New England J Med 1982; 306: 900-9.

* Ringler DH, Dabich I. Hematology and clinical biochemistry. En : The laboratory rat. Edit por Academic Press, New York, 1979: 105-121.

* Risueño AJC, Gómez AA, Villar LE, García CE, García SJ, Corral de la Calle J. Evolución de los niveles de la actividad enzimática ß-N-acetilhexosaminidásica en el intestino isquémico. Estudio experimental. Cirugía Española 1991. 49(1): 26-28.

* Robbins SL, Kumar V, Cotran R. Trastornos hídricos y hemodinámicos. En: Patología estructural y funcional. Ed. McGraw-Hill Interamericana de España SA, 1990: 87-123.

* Romero AV, Villacampa M, Villalba Martín MP, Guerrero NL, Farrer VM, Cabeza LF, y cols. Prooxidación y antioxidación en gastroenterología. Importancia de las radicales libres. Rev. Esp. Enf. Digest. 1990; 77 (1): 64-72.

* Romero AD, Calvo RM, Villalba Martín MP, Amiguet García JA, Bueno GJ. Radicales libres y especies activadas del oxígeno. Química. Biología e implicaciones en patología médica . An. Med. Intern. 1987; 4-13 pp (1 Pt): 672-679.

* Romson JL, Hook BG, Kunkel SL, Abrams GD, Shork MA, Lucchesi BR. Reduction of the extent of ischemic myocardial injury by neutrophil depletion in the dog. Circulation 1983; 67: 1016-23.

* Rose MB. Superior mesenteric vein thrombosis and oral contraceptives. Prostgrad Med J 1972; 48: 430-3.

* Rosen H, Klebanoff SJ. Hydroxil radical generation by polymorphonuclear leukocytes measured by electron spin resonance spectroscopy. J. Clin. Invest. 1979; 64: 1725-1729.

* Rosendo A, Latorre J, Gómez F, Llort R, Loyola E, Olba L y cols. Síndrome de revascularización intestinal: Estudio

secuencial en perros. Angiología 1984; 36 (5): 207-218.

* Rossignol B, Rossignol D, Petit Clerc C. Improvement of creatinine measurement on RA-1000 Clin Biochem 1984; 17(3): 203-204.

* Rouviere H. Anatomía humana. Edi. Bailly. Bailliere, Madrid 1976.

* Roy RS, McCord JM. Superoxide and ischemia: conversion of xantine dehidrogenase to xanthine oxidase. En: Oxygen radicals and their scavenger systems. Edit por Cohen G. y Greenwald MD. New York, Elsevier, 1983(2): 143-153.

* Roy RS. Role of xantine oxidase in superoxide mediated ischemia injury. Dissertation. University of South Alabama. 1984.

* Ryvlin. Novy Khirurgichheskiy Arkh 1943; 43: 343.

* Sachs M, Morton JH, Schwartz SI. Acute mesenteric ischemia. Surgery 1982; 92(4): 646-651.

* Sadrzadeh SM, Graf E, Panter PE. Hemoglobin A biologic Fenton reagent. J. Biol. Chem. 1984; 259: 1435-1456.

* Sáiz Moreno L, García de Osua JL, Compaire Fernández C. Animales de laboratorio: cria, manejo y control sanitario. Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. Instituto Nacional de Investigaciones Agrarias (INIA). 1983; 248-250.

* Samuelson B. Leukotrienes: mediators of inmediate hypersensitivity reactions and inflammation. Sciencie 1983; 220: 568-75.

* Sanchez L. La linfa en el síndrome de revascularización intestinal. Rev. quir. Esp. 1983; 10 (5): 62-70.

* Sánchez L. El síndrome de revascularización intestinal. Estudio experimental. Rev. Quir. Esp. 1980; 7: 134.

* Sarber RL, Livshin L, Rasmussen J, Blair HE. Rapid measurement of serum amylase with a stable chromogenic substrate. Clin Chem 1986; 32(6): 1136.

* Sarr MG, Bulkey GB, Cameron JL. Temporal efficacy of allopurinol durin the induction of acute pancreatitis in the ex vivo perfused canine pancreas. Surgery 1987; 101: 342-345.

* Sawchuk A, Canal D, Slaughter M, Bearman D, O'connor T, Grosfeld JL. A comparasion between fructosa 1-6 diphosphate, glucose, or normal saline infusions and species-specific blood

exchange transfusions in the treatment of bowel ischemia. Surgery 1986; 100(4): 665-670.

* Schmeling DJ, Caty MG, Oldham KT, Guice KS, Hinshaw DB. Evidence for neutrophil related acute lung injury after intestinal ischemia reperfusión. Surgery 1989; 106: 195-202.

* Schoenberg MH, Muhl E, Sellin D, Younes M, Schildberg FW, Haglund U. Posthypotensive generation of superoxide free radicals possible role in the pathogenesis of the intestinal mucosal damage. Acta Chir Scand 1984; 150: 301-309.

* Schoenberg M, Younes M, Muhl E, Sellin D, Fredholm B, Schildberg FW. Free radical involvement in ischemic damage of the small intestine. In: Proceeding of the third international conference on superoxides and superoxide dismutase (ed. R. Greenwald and G. Cohen. Elsiever North Holland Biomedical Press, New York; 1983; pp: 154-157.

* Schwartz NB. Metabolismo glucídico II: Rutas especiales. En: Bioquímica. Libro de texto con aplicaciones clínicas. Editoria Reverté S.A. Barcelona 1988. 416-443.

* Schwilden ED, Van Dongen RJAM. Angina intestinal. Med. Klin. 1977; 196: 11-23.

* Seewaldt-Becker E, Rothlein R, Dammgen JW. En: Springer T, Anderson D, Rosenthal A, Rothlein R, editores. Leukocyte adhesion molecules, structure, function and regulation. New York: Springer-Verlag, 1990; 138-48.

* Shamberger RJ. Selenium in health and disease. En: Industrial health foundation Inc, (edit). Proceeding of the Symposium on selenium-tellurium in the environment. Pittsburg 1976; pp: 253-267.

* Shandall A, William ST, Hallett MB, Young HL. Colonic healing. A role for polymorphonuclear leucocyte and oxygen radical production. Brit. J. Surg. 1986; 73: 225-28.

* Shapiro PB, Bronsther B, Frank ED, Fine J. Host resistance to hemorraghic shock. XI. Role of deficient flow through intestine in development of irreversibility. Biology of medicine 1958; 97: 372-376.

* Shatney C, Toledo-Pereyra L, Lillehei R. Experiencies with allopurinol in canine endotoxin shock. Ad Shock Res 1980; 4: 119-137)

* Shaw RS, Rutledge RH. Superior mesenteric artery embolectomy in the treatment of massive mesenteric infarction. N. Engla. 1957; 257: 595-598.

* Shlafer ML, Bolli R, Likich RF, Hartley CJ, Roberts R. Enhancement of recovery of myocardial function by oxigen-free radical scavengers after reversible region ischemia. Circulation (Suppll) 1982; 66: 85-89.

* Siegelman S, Sprayregen S, Boley S. Angiographic Radiolog 1974; 112: 533.

Siegelman S, Sprayregen S, Boley S. Angiographic Radiolog 1974; 112: 533.

* Simpson ED, Bunder G, Heid HW. Significance of xantine-oxidase in capillary endothelial cells. Acta physio. Scand (Supply) 1986; 548: 39-46.

* Simpson PJ, Todd RF, Fantone JC, MIckelson JK, Griffin JD, Luchesi BR. Reduction of experimental canine myocardial repefusion injury by a monoclonal antibody (anti CD 11b) that inhibit leukocyte adhesion. J. Clin Invest 1988; 81: 624-9.

* Slater TF. Free radicals mechanism in tissue injury. Biochem J. 1984; 222: 1.

* Slutzker DM, Pigula F. Small bowel infarction and death from primary mesenteric venous thrombosis. Am J Emerg Med 1987; 5(2): 126-129.

* Smedly LA, Tounesen MG, Sandhans RA. Neutrophil-mediated injury to endothelial cell. Enhancement by endotoxin and essential role of neutrophil elastase. J. Clin. Invest. 1986; 77: 1233-43.

* Smirniotis VE, Labrou AT, Tsiftses DD. Niveles plasmáticos de la isoenzima creatinina fosfoquinasa BB durante la isquemia intestinal experimental. Anales de Cirugía Vascular 1989; 3(1): 8-10.

* Smith SL, Tutton RH, Ochsner SF. Roentgenografic aspect of intestinal ischemia. Am J Roentg 1972; 116: 249.

* Sobregrau RC, Viver E, Jiménez Cossio JA, Castromil E, Rodríguez Mori A. Insuficiencia vascular abdominal crónica. Medicina Clínica 1973; 60(4): 203-207.

* Southard JH, Marsh DL, McAnulthy JF, Belzer FD. Oxygen-derived free radical damage in organ preservation: activity of superoxide dismutase and xantine oxidase. Surgery 1987; 101: 566-70.

* Staehelin LA. Futher observations on the fine structure of freeze cleaved tight functions. J. Cell Sci 1973; 13: 763-786.

* Stanton PE, Hollier PA, Seidel TW. Chronic intestinal ischemia: diagnosis and therapy. J. Vascular Surg. 1986; 4(4):

338-344.

* Stephens KE, Ishizaka A, Larrick JW, Raffin TA. Tumor necrosis factor causes increased pulmonary permeability and edema. Am Rev. Respir. Dis. !988; 137: 1364-70.

* Stewart GD, Sweetman WR, Westphal K, Wise RA. Superior mesenteric artery embolectomy. Ann Surg 1951; 151: 274-278.

* Stocks J, Gutteridge JMC, Sharp RJ, Dormandy TL. Assay using brain homogenate for measurgin antioxidant activity in biological fluids. Clin Sci. Mol. Med. 1974; 47: 223-233.

* Suminoto K, Inagaki K, Ito H. Ischemic damage prevention by coenzyme Q 10 treatmen of the donor before orthotopic liver trasplantation. Biochemical and hystologic findings. Surgery 1987; 102: 821-27.

* Suso Alea FJ, Gómez AA, González Orus JM, García GJ, Cuadrado IF, Ramos HA. Repercusión hepática de la isquemia intestinal aguda. Estudio experimental. Rev. Esp. Enf. Digest 1988; 748(3): 219-224.

* Suso Alea FJ, Gómez AA, Sánchez FJ, García GJ, Ramos HA, Cuadrado IF y cols. Modificaciones en la perfusión del hígado por ligadura de la arteria mesentérica superior. Estudio

experimental. Cirugía Española 1988; 44(4): 566-571.

* Szasz G. Reaction rate method for gamma-glutamil transferase activity on serum. Clin Chem 1976; 22: 2051-2055.

* Takehige K, Takayanagi K, Minakami J. Reduced coenzyme $Q_{10}$ an antioxidant of lipid peroxidation in bovine heart mutichondria. En: Yamanura Y, Folkers K, Ito Y, editores. Biomedical and clinical aspects of coenzyme Q. Vol 2. Amsterdam, Elsevier/ North Holland Biomedical Press 1980; 15-26.

* Tarsi R, Mulieri L, Venturi F, Simoneti N. Reticuloendothelial system activated by fructose 1-6 diphosphate in mice. J. LeuK Biology 1985; 37: 45.

* Tate RM, Repine TE. Neutrophils and adult respiratory distress syndrome. Am Rev Resp Dis 1983; 128: 552-9.

* Tatsuhitu TO, y cols. Chemiluminiscence of whole blood. I.A. Simple and rapid method for the estimation of phagocytic function of granulocytic and opsonic activity in vhole blood. Clin Inmunol Inmunopathol 1983; 26: 66-75.

* Taylor LlM, Moneta GL. Lesión por isquemia reperfusión en el músculo esquelético. Annales de Cirugía Vascular 1991; 5(4): 396-403.

* Tejwani GA, Ramaian A. Propertics of phosphofructokinase from the mucosa of rat jejunum and their relation to the lack os Pasteur effect. Biochem J 1971; 125: 507-514.

* Temes RT, Kauten RJ, Schwartz MZ. Nuclear magnetic resonance as a noninvasive method of diagnosing intestinal ischenia: Technique and preliminary results. Journal of pediatric surgery 1991; 26(7): 775-779.

* Tiffany TO, Jansen JM, Burtis CA, Overton JB, y Scott CD. Clin Chem 1972; 18: 829.

* Tolmasoff JM, Ono T, Cutler RG. Superoxide dismutase. Correlation with life span and specific metabolic rate in primate species. Proct. Natl. Acad. Sci. 1980; 77: 2777-81.

* Trier JS, Rubin CE. Electron microscopy of the small intestine: A review. Gastroenterology 1965; 49: 574-603.

* Trier JS. Structure of the mucosa of the small intestine as it relates to intestinal function. Fed. Proc 1967; 26: 1391-1404.

* Troter LBC. Embolism and trombosis of mesenteric vessels. New York, Cambridge University Press 1943.

* Tufano R, Ortolani O. Effeti della sominstrazione di

fruttosio 1-6 difosfato sulla deformabilita eritrocitaria in seguito ad intervento chirurgico con circolazione extracorporea. Anest. Rianim. 1984; 25: 169.

* Vacca C, Mazzeo V. fructose 1-6 diphosphate and cellular and lysosomal membranes. Eur Rev Med y Pharm Sci 1983; 5: 514.

* Varela G, Mataix J. Digestión. En: Fundamentos de fisiología animal. Ediciones Universidad de Navarra SA. Pamplona 1979: 341-372.

* Vedder NB, Fouty BW, Winn RK, Harlam JM. Role of neurophils in generalized reperfusion injury associated with resuscitation from shock. Surgery 1989; 106: 509-16.

* Voetman AA, Loos JA, Roos D. Changes in the levels of glutatione in phagocyting human neutrophils. Blood 1980; 55: 741-747.

* Waltman AC, Wittenberg J. Intestinal ischemic. En: Radiology diagnosis imaging intervention. Lippincott JB editor. Philadelphia 1987.

* Walling CH. Fenton's Reagent Revisited. Acc Chem Res 1975; 8: 125-131.

* Wangsteen SL, Geissinger WT, Lowett WL, Gleen TM, Lefer AM.

Relations hip betwen splacnic blood flow and myocardial depressant factor in endotoxin shock. Surgery 1971; 69: 410.

* Warner BW, Hasselgreh PO, James HO. Superoxide dismutase in rats with sepsis. Arch Surg. 1987; 122: 1142-46.

* Watford M, Lund P, Krebs HA. Isolation and metabolic characteristics of rat and chicken enterocytes. Biochem J 1979; 178: 589-596.

* Weis J. Radiochemistry of agneous solutions. Nature, London 1944; 153: 748-750.

* Weisiger R. Oxygen radicals and ischemic tissue injury. Gastroenterology 1986; 90(2): 494-496.

* Weisinger RA, Fridovich I. Mitochondrial superóxide dismutase. Site of synthesis and intramitochondrial localization. J. Biol. Chem. 1973; 248: 4793-4796.

* Welbourn CRB, Goldman G, Kobzik L. Neutrophil adherence receptors (CD18) in ischemia. Dissociation between quantitative cell surface expression and diapedesis mediated by leukotriene $B^4$. J. Inmunol. 1990; 145: 1906-11.

* Welbourn CRB, Goldman G, Paterson IS, Valeri CR, Shepro D, Hechtman HB. La fisiopatología de la lesión producida durante

la secuencia isquemia-reperfusión: el papel central del neutrófilo. Br J Surg (Ed. esp.), 1991; 78: 651-655.

* Welbourn CRB, Klausner J. Ischemic activates neutrophils but inhibit their local and remote diapedesis. Ann Surg 1990; 211: 196-201.

* Werns SS, Sjea M, Luchessi B. Free radical and myocardial injury pharmacological implications. Circulation 1986; 74: 1-5.

* Wesigier RA. Oxygen radicals and ischemic tissue injury. Gastroenterology 1986; 90 (2): 494-7.

* Wickramsinghe RH, Reddy Pk, Willee CA. Superoxide anions and other components of human renal adenocarcioma. Clin Biochem 1970; 9: 24-30.

* William VL, Wynn J. Anestesia de animales de laboratorio y de zoológicos. En: Anestesia Veterianaria. Editorial CECSA. Mexico DF, 1983. 466-471.

* Williams RA, Wilson SE. A model for the study of nonocclusive intestinal ischemia. Br. J. Exp Pathol 1980; 61: 461-464.

* Williams LF, Anastasia LF, Hasiotis CA, Bosniak MA, Byrne JJ. Nonocclusive mesenteric infarction. Am J Surg 1967; 114: 376-381.

* Williams J.A., Fine J. Measurement of blood volumen with a new apparatus. N. Engl. J. Med., 1961; 264: 842.

* Williamson JR. Metabolic control in the perfused rat heart. En: Chance B, Estabrook RW, Williamson HR, editores. Control in energy metabolism. New York: Academic Press, 1965: 333-46.

* Winninger A. L'ischemie aigüe de l'intestin et sa revascularisation. J. Chir. 1972; 5: 441-450.

* Zanella E. L'infarto intestinales. ATTI della Soc. Ital. di Chir. Masson 1980; 529.

* Zhang JN, Zhang FM, Ma WS, Forrester T. Protective effect of exogenous fructose 1-6 diphosphate in cardiogenic shock. Cardiovascular Res 1988; 22: 927-932.

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGIA

AÑO 1994

# ALTERACIONES MORFOLOGICO-FUNCIONALES EN LA ISQUEMIA AGUDA DE LA ARTERIA MESENTERICA SUPERIOR. EFECTO DE LA FRUCTOSA 1-6 DIFOSFATO: ESTUDIO EXPERIMENTAL EN CONEJOS.

TOMO II

AUTOR

JOSE FRANCISCO GUIJARRO ESCRIBANO

DIRECTORES

PATROCINIO MORATINOS PALOMERO

JULIAN SANZ ESPONERA

# INDICE

# INDICE

TOMO I

CERTIFICACIONES . . . . . II

DEDICATORIA . . . . . VI

AGRADECIMIENTOS . . . . . IX

INDICE . . . . . XIV

1. INTRODUCCION. . . . . 1

1.1. JUSTIFICACION DE ESTE TRABAJO. . . . . 7

1.1.1. Isquemia intestinal: Significación actual e importancia. . . . . 7

1.1.2. Delimitación del trabajo. . . . . 10

1.2. OBJETIVOS DEL TRABAJO. . . . . 11

1.3. CONCEPTO Y GENERALIDADES DE LA ISQUEMIA MESENTERICA AGUDA. . . . . 12

1.3.1. Isquemia aguda de la arteria mesentérica

superior en la clínica humana. Recuerdo histórico. . . . . 12

1.3.2. Concepto de la isquemia mesentérica. . . . 13

1.3.3. Etiopatogenia de la isquemia mesentérica aguda.15

1.3.4. Consideraciones anatómicas. . . . . 17

1.3.4.1. Troncos arteriales principales . . 18
1.3.4.2. Circulación arterial intermedia . 19
1.3.4.3. Circulación colateral . . . . . 21

1.3.5. Consideraciones histofisiológicas de la pared del intestino delgado . . . . . 22

1.3.5.1. Anatomía de la pared del intestino delgado. Estructura de las células epiteliales . . . . . 22
1.3.5.2. Metabolismo de la célula del epitelio intestinal. Fuentes energéticas. Glucólisis y su control . . . . . 24
1.3.5.3. Modulación neuroendocrina de las funciones intestinales. Tipos de mensajeros químicos intestinales. El péptido intestinal vasoactivo . 27

1.3.6. Fisiopatología de la isquemia intestinal aguda. . . . . 29

1.3.7. Clasificación etiológica de las isquemias mesentéricas agudas . . . . . 31

1.3.8. Tratamiento de las isquemias mesentéricas agudas: . . . . . 34

1.3.9. Estado actual y consideraciones sobre el infarto intestinal . . . . . 36

**1.4. CONSIDERACIONES SOBRE EL APARATO DIGESTIVO DEL CONEJO. . . . . 39**

1.4.1. Generalidades . . . . . 39

1.4.2. Aspectos aplicados a la anatomía y fisiología digestiva en el conejo . . . . . 42

1.4.3. Vascularización intestinal en el conejo . . 44

**1.5 ISQUEMIA AGUDA DE LA ARTERIA MESENTERICA SUPERIOR EN EXPERIMENTACION ANIMAL. . . . . 49**

1.5.1. Modelos animales y sus resultados . . . . . 49

**1.6. RADICALES LIBRES. . . . . 211**

1.6.1. Generalidades. . . . . 211

1.6.2. Actuación de los radicales libres. . . . . 213

1.6.3. Química y producción de los radicales libres de oxígeno. . . . . 218

1.6.4. Bioquímica de los radicales libres de oxígeno en situación de isquemia reperfusión. . . . 225

1.6.5. Toxicidad de los radicales libres. . . . . 232

1.6.6. Neutralización (Antioxidación) de los radicales libres. . . . . 234

1.6.7. Papel de los radicales libres en la lesión de la mucosa intestinal inducida por la isquemia reperfusión. . . . . 243

1.6.8. Fisiopatología de la lesión endotelial durante la isquemia reperfusión: Importancia del neutrófilo. . . . . 251

1.6.9. Papel de los radicales libres en otros procesos de isquemia repermeabilización . . 255

1.6.10. Lesiones pulmonares tras la isquemia repermeabilización . . . . . 257

**1.7. CONSIDERACIONES SOBRE LA FRUCTOSA 1-6 DIFOSFATO . 259**

1.7.1. Introducción. Consideraciones generales . . 259

1.7.2. Estructura y propiedades físico químicas de la fructosa 1-6 difosfato . . . . . 263

1.7.3. Farmacocinética de la FDP . . . . . 265

1.7.4. Tolerancia y efectos secundarios de la fructosa 1-6 difosfato . . . . . 267

1.7.5. Toxicidad de la fructosa 1-6 difosfato Efectos teratógenos . . . . . 268

1.7.6. Perfil preclínico de la fructosa 1-6 difosfato (FDP) . . . . . 269

1.7.6.1. Bioquímica de la FDP . . . . . 269

1.7.6.2. Farmacología de la FDP . . . . . 270

1.7.6.2.1. Estudios in vitro de la FDP . . 270

1.7.6.2.2. Estudios en órganos aislados de la FDP . . . . . 271

1.7.6.2.3. Estudios de la FDP "In vivo" . . 272

1.7.7. Perfil clínico de la fructosa 1-6 difosfato (FDP) . . . . . 275
1.7.7.1. Estudios terapéuticos de la FDP . 275
1.7.7.2. Estudios cardiológicos de la FDP . 276
1.7.7.2.1. Efectos hemodinámicos de la FDP en el infarto agudo de miocardio (IAM) . . . . . 276
1.7.7.2.2. Estudios de contractilidad miocárdica en la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) con la FDP . . . . . 278
1.7.7.2.3. Estudios del rendimiento cardíaco en pacientes con angina estable con FDP . . . . . 281

**2. MATERIAL Y METODOS . . . . . 285**

**2.1. CARACTERISTICAS DE LOS ANIMALES . . . . . 290**

2.1.1. Raza, procedencia y peso . . . . . 290

2.1.2. Condiciones de vida, cuidados y alimentación . . . . . 290

**2.2. NUMERO DE ANIMALES Y SERIES EXPERIMENTALES RANDOMIZADAS . . . . . 292**

**2.3. MATERIALES UTILIZADOS** . . . . . 295

2.3.1. Animal de experimentación . . . . . 295

2.3.2. Material de anestesia . . . . . 296

2.3.3. Medicación anestésica . . . . . 297

2.3.4. Material de preparación
de campo quirúrgico . . . . . 298

2.3.5. Material quirúrgico . . . . . 299

2.3.6. Material para extracción de sangre . . . . 301

2.3.7. Material usado en el tratamiento
con fructosa 1-6 difosfato (FDP) . . . . . 303

2.3.8. Material de necropsia . . . . . 305

2.3.9. Material para el estudio de
hemorragias ocultas . . . . . 307

2.3.10. Material para control de pesos
de los animales . . . . . 307

2.3.11. Material para estudio histológico . . . . 307

**2.4. METODOLOGIA ANESTESICA . . . . . 309**

2.4.1. Medidas preoperatorias . . . . . 309

2.4.2. Premedicación . . . . . 309

2.4.3. Inducción . . . . . 309

2.4.4. Ventilación . . . . . 310

2.4.5. Mantenimiento anestésico . . . . . 310

**2.5. METODOLOGIA QUIRURGICA . . . . . 311**

2.5.1. Condiciones de asepsia . . . . . 311

2.5.2. Técnica quirúrgica . . . . . 311

**2.6. METODOLOGIA CLINICA . . . . . 315**

**2.7. METODOLOGIA PARA APLICAR EL TRATAMIENTO CON FRUCTOSA 1-6 DIFOSFATO (FDP) . . . . . 319**

2.7.1. Grupo de ensayos preliminares . . . . . 319

2.7.2. Preparación de la solución de FDP . . . . 320

2.7.3. Técnica de preparación del sistema con FDP . . . . . 321

2.7.4. Técnica de perfusión de la solución de FDP . . . . . 322

**2.8 METODOLOGIA DEL SACRIFICIO . . . . . 324**

**2.9 METODOLOGIA DE LA RECOGIDA DE SANGRE . . . . . 325**

2.9.1. Premedicación . . . . . 325

2.9.2. Inmovilización . . . . . 325

2.9.3. Aplicación de citrosol . . . . . 325

2.9.4. Punción venosa . . . . . 325

2.9.5. Recogida de sangre . . . . . 326

**2.10.METODOLOGIA DE ESTUDIO DE LAS HEMORRAGIAS INTESTINALES OCULTAS . . . . . 331**

2.10.1. Recogida de muestras . . . . . 331

2.10.2. Técnica de tinción . . . . . 331

**2.11.METODOLOGIA DE LA NECROPSIA . . . . . 333**

2.11.1. Modo de realización de las disecciones . 333

2.11.2. Sistemática de la disección . . . . . 334

**2.12.METODOLOGIA HISTOLOGICA . . . . . 338**

**2.13.METODOLOGIA ESTADISTICA . . . . . 347**

**3. RESULTADOS . . . . . 349**

**3.1. RESULTADOS DE LA SERIE CONTROL DE PESOS (SERIE I) 354**

**3.2. RESULTADOS DE LA SERIE SHAM OPERATION (SERIE II) . 356**

3.2.1. Observaciones intraoperatorias . . . . . 356

3.2.2. Observaciones clínicas del postoperatorio . 356

3.2.3. Peso total de los animales . . . . . 358

3.2.4. Alteraciones macroscópicas . . . . . 359

3.2.5. Alteraciones microscópicas . . . . . 362

3.2.6. Análisis de la supervivencia . . . . . 367

**3.3. RESULTADOS DE LA SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 30 MINUTOS (SERIE III)** . . . . . 375

3.3.1. Observaciones intraoperatorias . . . . . 375

3.3.2. Observaciones clínicas del postoperatorio . 375

3.3.3. Peso total de los animales . . . . . 378

3.3.4. Alteraciones macroscópicas . . . . . 379

3.3.5. Alteraciones microscópicas . . . . . 385

3.3.6. Análisis de la supervivencia . . . . . 396

**3.4. RESULTADOS DE LA SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS (SERIE IV)** . . . . . **404**

3.4.1. Observaciones intraoperatorias . . . . . 404

3.4.2. Observaciones clínicas del postoperatorio . 404

3.4.3. Peso total de los animales . . . . . 407

3.4.4. Alteraciones macroscópicas . . . . . 408

3.4.5. Alteraciones microscópicas . . . . . 415

3.4.6. Análisis de la supervivencia . . . . . 429

**3.5. RESULTADOS DE LA SERIE SHAM OPERATION MAS ANALITICA (SERIE V) . . . . . 436**

3.5.1. Observaciones intraoperatorias . . . . . 436

3.5.2. Observaciones clínicas del postoperatorio . 436

3.5.3.-Peso total de los animales . . . . . 437

3.5.4. Alteraciones macroscópicas . . . . . 439

3.5.5. Alteraciones microscópicas . . . . . 443

3.5.6. Análisis de la supervivencia . . . . . 448

3.5.7. Valoración analítica . . . . . 452

**3.6. RESULTADOS DE LA SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS MAS ANALITICA (SERIE VI) . . . . . 453**

3.6.1. Observaciones intraoperatorias . . . . . 453

3.6.2. Observaciones clínicas del postoperatorio . 453

3.6.3. Peso total de los animales . . . . . 455

3.6.4. Alteraciones macroscópicas . . . . . 457

3.6.5. Alteraciones microscópicas . . . . . 464

3.6.6. Análisis de la supervivencia . . . . . 478

3.6.7. Valoración analítica . . . . . 482

**3.7. RESULTADOS DE LA SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS MAS ANALITICA Y TRATAMIENTO CON FDP (SERIE VII) . . . . . 483**

3.7.1. Observaciones intraoperatorias . . . . . 483

3.7.2. Observaciones clínicas del postoperatorio 483

3.7.3. Peso total de los animales . . . . . 485

3.7.4. Alteraciones macroscópicas . . . . . 487

3.7.5. Alteraciones microscópicas . . . . . 492

3.7.6. Análisis de la supervivencia . . . . . 502

3.7.7. Valoración analítica . . . . . 506

**4.- DISCUSION . . . . . 507**

**4.1. INTRODUCCION . . . . . 510**

**4.2. CREACION DE UN MODELO EXPERIMENTAL DE ISQUEMIA AGUDA DE LA ARTERIA MESENTERICA SUPERIOR EN EL CONEJO, COMO PASO PREVIO PARA STANDARIZAR LOS ESTUDIOS EXPERIMENTALES . . . . . 512**

**4.3. VALORES PRELIMINARES DEL ESTUDIO MICROSCOPICO . . 523**

**4.4. CONSIDERACIONES PRELIMINARES DEL ESTUDIO ANALITICO 544**

**4.5. ESTUDIO DE LA EVOLUCION DE LOS PESOS TOTALES DE LOS ANIMALES . . . . . 545**

**4.6. ESTUDIO DE LA SUPERVIVENCIA EN RELACION CON: . . . 549**

4.6.1. Isquemia de la arteria mesentérica superior durante 30 minutos (Serie III) . . . . . 549

4.6.2. Isquemia de la arteria mesentérica superior durante 60 minutos (Serie IV) . . . . . 549

4.6.3. Isquemia de la arteria mesentérica superior durante 60 minutos más analítica (Serie VI) 551

4.6.4. Isquemia de la arteria mesentérica superior durante 60 minutos, más analítica y tratamiento con fructosa 1-6 difosfato (FDP) (Serie VII) . . . . . 554

4.6.5. Consideraciones generales sobre el estudio de la supervivencia . . . . . 556

**5. CONCLUSIONES** . . . . . **586**

**6. RESUMEN** . . . . . **592**

**7. BIBLIOGRAFIA** . . . . . **597**

TOMO II

**INDICE** . . . . . II

**8. GLOSARIO** . . . . . 656

**9. TABLAS** . . . . . 664

**9.1. PESOS TOTALES DE LOS ANIMALES** . . . . . 667

9.1.1. Serie control de pesos . . . . . 667

9.1.2. Serie sham operation . . . . . 669

9.1.3. Serie isquemia de la AMS durante 30 minutos 671

9.1.4. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos 673

9.1.5. Serie sham operation más analítica . . . . 675

9.1.6. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica . . . . . 677

9.1.7. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica y tratamiento con FDP . . . . 679

**9.2. ANALITICA SANGUINEA** . . . . . 681

9.2.1. Serie sham operation más analítica . . . . 681

9.2.2. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica . . . . . 731

9.2.3. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica y tratamiento con FDP . . . . 781

**10. CUADROS . . . . . 831**

**10.1. EN CUANTO AL NUMERO DE ANIMALES SUPERVIVIENTES . 836**

10.1.1 Series II, III, IV, V, VI y VII . . . . . 836

10.1.2 Series II y III . . . . . 837

10.1.3 Series II y IV . . . . . 838

10.1.4 Series II y V . . . . . 839

10.1.5 Series II y VI . . . . . 840

10.1.6 Series II y VII . . . . . 841

10.1.7 Series III y IV . . . . . 842

10.1.8 Series III y V . . . . . 843

10.1.9 Series III y VI . . . . . 844

10.1.10 Series III y VII . . . . . 845

10.1.11 Series IV y V . . . . . 846

10.1.12 Series IV y VI . . . . . 847

10.1.13 Series IV y VII . . . . . 848

10.1.14 Series V y VI . . . . . 849

10.1.15 Series V y VII . . . . . 850

10.1.16 Series VI y VII . . . . . 851

10.1.17 Series IV más VI y VII . . . . . 852

**10.2. EN CUANTO AL NUMERO DE HORAS DE SUPERVIVENCIA . . 853**

10.2.1 Series II, III, IV, V, VI y VII . . . . . 853

10.2.2 Series II y III . . . . . 854

10.2.3 Series II y IV . . . . . 855

10.2.4 Series II y V . . . . . 856

10.2.5 Series II y VI . . . . . 857

10.2.6 Series II y VII . . . . . 858

10.2.7 Series III y IV . . . . . 859

10.2.8 Series III y V . . . . . 860

10.2.9 Series III y VI . . . . . 861

10.2.10 Series III y VII . . . . . 862

10.2.11 Series IV y V . . . . . 863

10.2.12 Series IV y VI . . . . . 864

10.2.13 Series IV y VII . . . . . 865

10.2.14 Series V y VI . . . . . 866

10.2.15 Series V y VII . . . . . 867

10.2.16 Series VI y VII . . . . . 868

**10.3. MICROSCOPICOS . . . . . 869**

10.3.1 DE LOS PULMONES, CORAZON, ESTOMAGO
E HIGADO PARA LA SERIE IV . . . . . 869

10.3.2 DEL DUODENO, YEYUNO E ILEON
PARA LA SERIE IV . . . . . 870

10.3.3 DE LOS PULMONES, CORAZON, ESTOMAGO
E HIGADO PARA LA SERIE VI . . . . . 871

10.3.4 DEL DUODENO, YEYUNO E ILEON
PARA LA SERIE VI . . . . . 872

10.3.5 DE LOS PULMONES, CORAZON, ESTOMAGO
E HIGADO PARA LA SERIE VII . . . . . 873

10.3.6 DEL DUODENO, YEYUNO E ILEON
PARA LA SERIE VII . . . . . 874

**11. GRAFICOS . . . . . 875**

**11.1. GRAFICOS DE LOS PESOS PORCENTUALES DE LOS ANIMALES RESPECTO AL PESO BASAL . . . . . 881**

11.1.1. Serie control de pesos . . . . . 881

11.1.2. Serie sham operation . . . . . 882

11.1.3. Serie isquemia de la AMS durante 30 minutos 883

11.1.4. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos 884

11.1.5. Serie sham operation más analítica . . . . 885

11.1.6. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica . . . . . 886

11.1.7. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica y tratamiento con FDP . . . 887

11.1.8. Series I, II, III, IV, V, VI y VII . . . . 888

**11.2. GRAFICOS DE LOS PESOS PORCENTUALES DE LOS ANIMALES RESPECTO AL PESO DE LA SEMANA ANTERIOR . . . . . 889**

11.2.1. Serie control de pesos . . . . . 889

11.2.2. Serie sham operation . . . . . 890

11.2.3. Serie isquemia de la AMS durante 30 minutos 891

11.2.4. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos 892

11.2.5. Serie sham operation más analítica . . . . 893

11.2.6. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica . . . . . 894

11.2.7. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica y tratamiento con FDP . . . 895

11.2.8. Series I, II, III, IV, V, VI y VII . . . . 896

**11.3. GRAFICOS DEL NUMERO DE ANIMALES SUPERVIVIENTES DURANTE LAS PRIMERAS 21 HORAS DE OBSERVACION . . 897**

11.3.1. Serie sham operation . . . . . 897

11.3.2. Serie isquemia de la AMS durante 30 minutos 898

11.3.3. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos 899

11.3.4. Serie sham operation más analítica . . . . 900

11.3.5. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica . . . . . 901

11.3.6. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica y tratamiento con FDP . . . 902

11.3.7. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos y serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica . . . . . 903

11.3.8 Series II, III, IV, V, VI y VII . . . . . 904

**11.4. GRAFICOS DEL NUMERO DE ANIMALES SUPERVIVIENTES DURANTE LOS 84 DIAS DE OBSERVACION . . . . . 905**

11.4.1. Serie sham operation . . . . . 905

11.4.2. Serie isquemia de la AMS durante 30 minutos 906

11.4.3. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos 907

11.4.4. Serie sham operation más analítica . . . . 908

11.4.5. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica . . . . . 909

11.4.6. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica y tratamiento con FDP . . . 910

11.4.7. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos y serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica . . . . . 911

11.4.8. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica y serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica y tratamiento con FDP . . . . . 912

11.4.9. Series II, III, IV, V, VI y VII . . . . . 913

**11.5. GRAFICOS DE LAS HORAS DE SUPERVIVENCIA . . . . . 914**

11.5.1. Serie sham operation . . . . . 914

11.5.2. Serie isquemia de la AMS durante 30 minutos 915

11.5.3. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos 916

11.5.4. Serie sham operation más analítica . . . . 917

11.5.5. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica . . . . . 918

11.5.6. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica y tratamiento con FDP . . . 919

11.5.7. Series II, III, IV, V, VI y VII . . . . . 920

**12. FE DE ERRATAS . . . . . 921**

# GLOSARIO

$\chi^2$ : Chi cuadrado.

A-ATP: Adenosin trifosfato alfa.

ADP : Adenosin difosfato.

AGV : Acidos grasos volátiles.

AH : Arteria hepática.

ALB : Albúmina en gramos/decílitro.

ALP : Fosfatasa alcalina en U/litro.

ALT : Alanina-aminotransferrasa en U/litro.

ALLO : Alopurinol.

AMI : Arteria mesentérica inferior.

AMS : Arteria mesentérica superior.

AMY : Amilasa en U/litro.

AST : Aspártico-aminotransferrasa en U/litro.

ATPasa: Adenosin trifosfatasa.

B-ATP: Adenosin trifosfato beta.

BAZ : Bazo.

Bulldop: Modelo de clamp vascular.

BUN : Urea en miligramos/decílitro.

Bypass: circuito arterial.

CA : Calcio en miligramos/decílitro.

cc : Centímetro cúbico.

$CCl_3$ : Tricloruro de carbono.

$CCl_4$ : Tetracloruro de carbono.

CD 18: Glucoproteína con capacidad adherente de los neutrófilos.

CD 54: Glucoproteína con capacidad adherente de los neutrófilos.

CK-BB: Creatin fosfoquinasa BB.

CK-MM: Creatin fosfoquinasa MM.

ClH : ácido clorhídrico

ClK : Cloruro potásico.

ClOH : Acido hipocloroso.

cm : Centímetro.

$CO_3H^-$: Bicarbonato.

COR : Corazón.

CREAT: Creatinina en miligramos/decílitro.

Cs : Ciclosporina.

CHOL : Colesterol en miligramos/decílitro.

dl : Decílitro.

DNA : Acido dexosiribonucleico.

E : Epinefrina.

EAP : Edema agudo de pulmón.

EB : Exceso de base.

ECG : Electrocardiograma.

Est : Estómago.

Fa : Fibrilación aguda.

FDP : Fructosa 1-6 difosfato.

FE : Hierro en uG/decílitro.

G-ATP: Adenosin trifosfato gamma.

GGT : Gamma-glutamiltranspeptidasa en U/litro.

GHB : Gamma hidroxibutirato.

GLDH : Glutamato deshidrogenasa.

GLUC : Glucosa en miligramos/decílitro.

GPO : Glutatión peroxidasa.

gr : Gramo.

grs : Gramos.

GSH : Glutatión.

h : Horas.

H y E: Hematoxilina y Eosina.

HCT : Hematocrito en tanto por ciento.

Hemo : Complejo quelado de la protoporfiriasis con el hierro.

HGB : Hemoglobina en gramos/100.

HIG : Hígado.

$I^{131}$ : $Iodo^{131}$.

IAM : Infarto agudo de miocardio.

IBP : Ibuprofen.

ICAM-1: Molécula-1 de adherencia intercelular.

ICC : Insuficiencia cardiaca congestiva.

ID : Intestino delgado.

IIA : Isquemia intestinal aguda.

im : intramuscular.

IMA : Isquemia mesentérica aguda.

IP : Fósforo inorgánico en miligramos/decílitro.

IP : Intraperitoneal.

ITS : Inhibidor de la tripsina.

IV : Intravenosa.

K : Potasio en mEq/litro.

Kgs : Kilogramos.

LAH : Ligadura de la arteria hepática.

LAMS : ligadura de la arteria mesentérica superior.

Lat : Latido.

LD : Lactodeshidrogenasa en U/litro.

LINF : Linfocitos en tanto por ciento.

LT : Leucotrieno.

M : Molar.

mcg : Microgramo.

ME : Microscopio electrónico.

MED : Media muestral.

mEq : miliequivalentes.

mg : Milígramo.

micgr: Microgramo.

min : Minutos.

ml : mililitros.

mmHg : Milímetros de mercurio.

MMII : Miembros inferiores.

mmol/kg: Miliosmol/kilo.

mmol : Miliosmol.

Mn : Manganeso.

Mn: : Mínimo.

Mo : Microscopio óptico.

MPo : Mieloperoxidasa.

Mx : Máximo.

Na : Sodio en mEq/litro.

$NAD_+$ : Nicotinamida adenina dinucleótido (forma oxidada).

NADH : Nicotinamida adenina dinucleótido (forma reducida).

$NADP^+$: Nicotinamida adenina dinucleótido (forma oxidada).

NADPH: Nicotinamida adenina dinucleótido (forma reducida).

$NaHCO_3$ : Bicarbonato sódico.

NaOH : Hidróxido sódico.

NE : Norepinefrina.

Nº : Número.

Pag. : Página.

PAS : Reacción del ácido periódico de Schiff.

PC : Fosfocreatina.

PC : Postclampaje.

$PCO_2$ : Presión de anhídrido carbónico.

PCP : Presión capilar pulmonar.

PD : Postdesclampaje.

PFK : Fosfofructoquinasa.

PG : Prostaglandinas.

PHI : Péptido histidina isoleucina.

PHM : Péptido histidina metionina.

Pi : Fósforo inorgánico.

PI : Fósforo inorgánico.

PI : Postisquemia.

PLT : Plaquetas en miles /$mm^3$.

PMN : Polimorfonucleares.

PNMR : Resonancia magnética fósforo nuclear.

$PO_2$ : Presión de oxígeno.

PROT.T: Proteínas totales en gramos/decílitro.

Protein like: semejante a proteinas

PULM IZQ: Pulmón izquierdo.

PULM DHO: Pulmón derecho.

PVC : Presión venosa central.

PVP : Presión venosa portal.

R.C.T: Radiación corporal total.

RCB : Hematíes en millones/milímetro cúbico.

RCT : Radiación corporal total.

RE : Retículo endoplásmico.

RER : Retículo endoplásmico rugoso.

RIÑ DHO: Riñón derecho.

RIÑ IZQ: Riñón izquierdo.

RL : Radicales libres.

RLO : Radicales libres de oxígeno.

rpm : revoluciones por minuto.

S : Serie.

s : Semana.

Scavenger: Inhibidores de los radicales libres.

SEG : Segmentados en tanto por ciento.

Sham : Control.

SOD : Superóxido dismutasa.

SOM : Somatostatina.

SRI : Síndrome de revascularización intestinal.

Std : Desviación standard.

TA : Tensión arterial.

Tc : Tronco celíaco.

Test : Prueba.

TIM : Timo.

Trat : tratamiento.

TRIG : Triglicéridos en milígramos/decílitro.

TVP : Trombosis venosa profunda.

Tx : Tromboxano.

U/l : Unidades por litro.

U/gr : Unidades por gramos.

UV : Ultravioleta.

VCI : Vena cava inferior.

VCS : Vena cava superior.

VIP : Péptido intestinal vasoactivo.

VMS : Vena mesentérica superior.

WBC : Leucocitos en miles/milímetro cúbico.

XD : Xantina deshidrogenasa.

XO : Xantina oxidasa.

Zn : Zinc.

# TABLAS

**9. TABLAS** . . . . . 664

**9.1. PESOS TOTALES DE LOS ANIMALES** . . . . . 667

9.1.1. Serie control de pesos . . . . . 667

9.1.2. Serie sham operation . . . . . 669

9.1.3. Serie isquemia de la AMS durante 30 minutos 671

9.1.4. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos 673

9.1.5. Serie sham operation más analítica . . . . 675

9.1.6. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica . . . . . 677

9.1.7. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica y tratamiento con FDP . . . . 679

**9.2. ANALITICA SANGUINEA** . . . . . 681

9.2.1. Serie sham operation más analítica . . . . 681

9.2.2. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica . . . . . 731

9.2.3. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos
más analítica y tratamiento con FDP . . . . 781

**TABLA Nº 1:**

**SERIE CONTROL DE PESOS. EVOLUCION DE LOS PESOS TOTALES EN GRAMOS, A LO LARGO DE LAS SEIS PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 1ºpeso | 2ºpeso | 3ºpeso | 4ºpeso | 5ºpeso | 6ºpeso |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 2150 | 2190 | 2480 | 2650 | 2850 | 2850 |
| 2 | 2070 | 2170 | 2375 | 2525 | 2650 | 2700 |
| 3 | 2150 | 2290 | 2350 | 2650 | 2750 | 2800 |
| 4 | 2100 | 2220 | 2380 | 2525 | 2750 | 2725 |
| 5 | 2200 | 2400 | 2500 | 2600 | 2750 | 2760 |
| 6 | 2380 | 2350 | 2500 | 2650 | 2700 | 2710 |
| 7 | 2200 | 2450 | 2650 | 2750 | 2860 | 2990 |
| 8 | 1675 | 1900 | 2050 | 2250 | 2360 | 2500 |
| 9 | 1800 | 2000 | 2100 | 2175 | 2300 | 2350 |
| 10 | 1850 | 2070 | 2310 | 2440 | 2550 | 2625 |
| 11 | 1700 | 1820 | 2000 | 2170 | 2300 | 2350 |
| 12 | 1660 | 1950 | 1900 | 1900 | 2020 | 2190 |
| 13 | 1750 | 1850 | 1925 | 2200 | 2370 | 2470 |
| 14 | 1740 | 1900 | 2050 | 2250 | 2450 | 2570 |
| 15 | 1840 | 1925 | 2150 | 2210 | 2380 | 2510 |
| 16 | 1750 | 1925 | 2150 | 2500 | 2150 | 2620 |
| 17 | 1900 | 1950 | 2150 | 2290 | 2450 | 2620 |
| 18 | 1970 | 1850 | 2125 | + | + | + |
| 19 | 1700 | 1875 | 2050 | 2150 | 2400 | 2570 |
| 20 | 1925 | 2070 | 2220 | 2375 | 2500 | 2600 |
| Nº: | 20 | 20 | 20 | 19 | 19 | 19 |
| Media: | 1928 | 2057 | 2220 | 2382 | 2502 | 2605 |
| Std: | 218 | 199 | 211 | 228 | 236 | 189 |
| Mx: | 2380 | 2450 | 2650 | 2750 | 2860 | 2990 |
| Mn: | 1660 | 1820 | 1900 | 1900 | 2020 | 2190 |

Nota: + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 1 BIS:**

**SERIE CONTROL DE PESOS. EVOLUCION DE LOS PESOS TOTALES EN GRAMOS, A LO LARGO DE LAS SEIS ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 7ºpeso | 8ºpeso | 9ºpeso | 10ºpeso | 11ºpeso | 12ºpeso |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 3000 | 3050 | 3150 | 3125 | 3240 | 3360 |
| 2 | 2750 | 2775 | 2800 | 2850 | 2860 | 2940 |
| 3 | 2800 | 2850 | 2925 | 2900 | 3000 | 3050 |
| 4 | 2800 | 2850 | 2875 | 2850 | 3010 | 3080 |
| 5 | 2810 | 2850 | 2925 | 2950 | 3050 | 3160 |
| 6 | 2700 | 2750 | 2800 | 2750 | 2750 | 3780 |
| 7 | 2960 | 3200 | 3175 | 3350 | 3370 | 3430 |
| 8 | 2625 | 2750 | 2580 | 2930 | 3010 | 3100 |
| 9 | 2550 | 2680 | 2780 | 2840 | 2890 | 2980 |
| 10 | 2750 | 2850 | 2870 | 3100 | 3150 | 3230 |
| 11 | 2470 | 2590 | 2640 | 2740 | 2800 | 2900 |
| 12 | 2380 | 2300 | 2400 | 2590 | 2575 | 2625 |
| 13 | 2610 | 2760 | 2640 | 2900 | 3025 | 3025 |
| 14 | 2700 | 2700 | 2880 | 2930 | 2990 | 3050 |
| 15 | 2675 | 2690 | 2700 | 2870 | 2800 | 2925 |
| 16 | 2600 | 2690 | 2630 | 2650 | 2640 | 2625 |
| 17 | 2650 | 2740 | 2790 | 2860 | 2940 | 3030 |
| 18 | + | + | + | + | + | + |
| 19 | 2630 | 2720 | 2840 | 2900 | 2910 | 2990 |
| 20 | 2690 | 2775 | 2800 | 2900 | 2950 | 3075 |
| Nº: | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 |
| Media: | 2692 | 2766 | 2800 | 2893 | 2945 | 3071 |
| Std: | 149 | 178 | 184 | 169 | 191 | 261 |
| Mx: | 3000 | 3200 | 3175 | 3350 | 3370 | 3780 |
| Mn: | 2380 | 2300 | 2400 | 2590 | 2575 | 2625 |

Nota: + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 2:**

**SERIE SHAM OPERATION. EVOLUCION DE LOS PESOS TOTALES EN GRAMOS, A LO LARGO DE LAS SEIS PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs | 6ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 1800 | 1650 | 1925 | 2025 | 2150 | 2250 | 2370 |
| 2 | 2000 | 1850 | 1825 | 2050 | 2125 | 2400 | 2500 |
| 3 | 2200 | 2000 | 1980 | 2290 | 2300 | 2375 | 2415 |
| 4 | 2325 | 2200 | 2270 | 2300 | 2675 | 2715 | 3160 |
| 5 | 2020 | 1870 | 1900 | 2150 | 2220 | 2100 | 2230 |
| 6 | 2150 | 1800 | 2040 | 2100 | 2270 | 2400 | 2500 |
| 7 | 1780 | 1500 | 1810 | 1900 | 2050 | 2200 | 2300 |
| 8 | 2450 | 2150 | 2350 | 2600 | 2700 | 2800 | 2900 |
| 9 | 2175 | 1750 | 1900 | 2100 | 2350 | 2450 | 2600 |
| 10 | 2250 | 1750 | 1850 | 1950 | 2350 | 2450 | 2500 |
| 11 | 1900 | 1700 | 1850 | 2000 | 2150 | 2300 | 2450 |
| 12 | 2150 | 1850 | 2000 | 2200 | 2300 | 2400 | 2550 |
| 13 | 2300 | 2150 | 2200 | 2350 | 2500 | 2600 | 2700 |
| 14 | 1975 | 1725 | 1875 | 2075 | 2200 | 2150 | 2250 |
| 15 | 2200 | 1950 | 2050 | 2150 | 2250 | 2400 | 2500 |
| 16 | 2000 | 1800 | 1900 | 2125 | 2400 | 2550 | 2700 |
| 17 | 2250 | 2050 | 2200 | 2300 | 2500 | 2600 | 2650 |
| 18 | 2100 | 1750 | 1875 | 2000 | 2200 | 2350 | 2475 |
| 19 | 2100 | 1650 | 1900 | 2100 | 2300 | 2300 | 2450 |
| 20 | 2175 | 1900 | 2000 | 2150 | 2400 | 2500 | 2750 |
| Nº: | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| Media: | 2112 | 1852 | 1985 | 2145 | 2319 | 2414 | 2547 |
| Std: | 167 | 185 | 156 | 161 | 172 | 179 | 221 |
| Mx: | 2450 | 2200 | 2350 | 2600 | 2700 | 2800 | 3160 |
| Mn: | 1780 | 1500 | 1810 | 1900 | 2050 | 2100 | 2230 |

TABLA Nº 2 BIS:

SERIE SHAM OPERATION. EVOLUCION DE LOS PESOS TOTALES EN GRAMOS, A LO LARGO DE LAS SEIS ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.

| Animal | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 2500 | 2575 | 2650 | 2780 | 2875 | 2950 |
| 2 | 2630 | 2700 | 3000 | 3050 | 3100 | 3000 |
| 3 | 2250 | 2150 | 2350 | 2350 | 2350 | 2600 |
| 4 | 3450 | 3550 | 3700 | 3800 | 4050 | 4150 |
| 5 | 2300 | 2450 | 2450 | 2650 | 2750 | 2900 |
| 6 | 2700 | 2650 | 3050 | 3150 | 3250 | 3000 |
| 7 | 2325 | 2400 | 2550 | 2550 | 2750 | 2600 |
| 8 | 3000 | 3150 | 3100 | 3000 | 3050 | 3050 |
| 9 | 2700 | 2750 | 2700 | 2775 | 3000 | 2950 |
| 10 | 2650 | 2775 | 2800 | 2800 | 2900 | 2900 |
| 11 | 2600 | 2675 | 2750 | + | + | + |
| 12 | 2650 | 2700 | 2850 | 2850 | 3000 | 3100 |
| 13 | 2900 | 3000 | 3150 | 3225 | 3300 | 3100 |
| 14 | 2450 | 2500 | 2750 | 2900 | 2975 | 3000 |
| 15 | 2650 | 2700 | 2800 | 2850 | 2900 | 2850 |
| 16 | 2650 | 2750 | 2800 | 2825 | 2950 | 3000 |
| 17 | 2750 | 2725 | 2850 | 2900 | 3000 | 3000 |
| 18 | 2550 | 2600 | 2650 | 2700 | 2950 | 2950 |
| 19 | 2500 | 2600 | 2750 | 2800 | 2900 | 3000 |
| 20 | 2800 | 2900 | 3000 | 3050 | 3150 | 3100 |
| Nº: | 20 | 20 | 20 | 19 | 19 | 19 |
| Media: | 2650 | 2715 | 2835 | 2895 | 3010 | 3010 |
| Std: | 266 | 289 | 289 | 300 | 323 | 309 |
| Mx: | 3450 | 3550 | 3700 | 3800 | 4050 | 4150 |
| Mn: | 2250 | 2150 | 2350 | 2550 | 2350 | 2600 |

Nota: + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 3:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS 30 MINUTOS. EVOLUCION DE LOS PESOS TOTALES EN GRAMOS, BASALES Y A LO LARGO DE LAS SEIS PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs | 6ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 2100 | + | + | + | + | + | + |
| 2 | 2300 | + | + | + | + | + | + |
| 3 | 2400 | 2000 | 2100 | 2150 | 2135 | 2310 | 2520 |
| 4 | 1900 | 1350 | 1500 | 1570 | 1810 | 2050 | 2145 |
| 5 | 1900 | + | + | + | + | + | + |
| 6 | 2000 | 1700 | 1800 | 1860 | 2000 | 2100 | 2258 |
| 7 | 2400 | 2200 | 2270 | 2385 | 2410 | 2470 | 2520 |
| 8 | 1800 | 1330 | 1450 | + | + | + | + |
| 9 | 1700 | + | + | + | + | + | + |
| 10 | 1870 | + | + | + | + | + | + |
| 11 | 2400 | 2150 | 2360 | 2490 | 2800 | 2870 | 2970 |
| 12 | 2150 | 1800 | 1840 | 2025 | 2100 | 2215 | 2300 |
| 13 | 1950 | + | + | + | + | + | + |
| 14 | 1950 | + | + | + | + | + | + |
| 15 | 1700 | 1540 | + | + | + | + | + |
| 16 | 2400 | 1850 | + | + | + | + | + |
| 17 | 2000 | 1900 | 2060 | 2240 | 2390 | 2500 | 2500 |
| 18 | 1925 | 1750 | 1960 | 2150 | 2300 | 2325 | 2410 |
| 19 | 2000 | 1700 | 1810 | 2050 | 2000 | 2300 | 2050 |
| 20 | 1830 | 1750 | 1625 | 1700 | 1750 | 1720 | 1775 |
| Nº: | 20 | 13 | 11 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| Media: | 2033 | 1770 | 1888 | 2062 | 2169 | 2286 | 2344 |
| Std: | 233 | 264 | 295 | 288 | 314 | 305 | 323 |
| Mx: | 2400 | 2200 | 2360 | 2490 | 2800 | 2870 | 2970 |
| Mn: | 1700 | 1330 | 1450 | 1570 | 1750 | 1720 | 1775 |

Nota: + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 3 BIS:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS 30 MINUTOS. EVOLUCION DE LOS PESOS TOTALES EN GRAMOS, A LO LARGO DE LAS SEIS ULTIMAS SEMANAS DEL POSTOPERATORIO.**

| Animal | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | + | + | + | + | + | + |
| 2 | + | + | + | + | + | + |
| 3 | 2570 | 2610 | 2720 | 2790 | 2900 | 2950 |
| 4 | 2250 | 2400 | 2470 | 2600 | 2700 | 2770 |
| 5 | + | + | + | + | + | + |
| 6 | 2430 | 2445 | 2780 | 2860 | 2900 | 2960 |
| 7 | 2520 | 2525 | 2650 | 2720 | 2820 | 2905 |
| 8 | + | + | + | + | + | + |
| 9 | + | + | + | + | + | + |
| 10 | + | + | + | + | + | + |
| 11 | 3020 | 3095 | 3340 | 3400 | 3470 | 3520 |
| 12 | 2390 | 2450 | 2440 | 2450 | 2525 | 2500 |
| 13 | + | + | + | + | + | + |
| 14 | + | + | + | + | + | + |
| 15 | + | + | + | + | + | + |
| 16 | + | + | + | + | + | + |
| 17 | 2590 | 2600 | 2650 | 2715 | 2800 | 2940 |
| 18 | 2425 | 2425 | 2500 | 2575 | 2670 | 2680 |
| 19 | 2200 | 2300 | 2350 | 2540 | 2700 | 2900 |
| 20 | 1850 | 1925 | 2070 | 2240 | 2350 | 2350 |
| Nº: | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| Media: | 2424 | 2477 | 2597 | 2689 | 2783 | 2847 |
| Std: | 302 | 291 | 332 | 307 | 294 | 314 |
| Mx: | 3020 | 3095 | 3340 | 3400 | 3470 | 3520 |
| Mn: | 1850 | 1925 | 2070 | 2240 | 2350 | 2350 |

Nota: + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 4:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS 60 MINUTOS. EVOLUCION DE LOS PESOS TOTALES EN GRAMOS, BASALES Y A LO LARGO DE LAS SEIS PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs | 6ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 2400 | + | + | + | + | + | + |
| 2 | 2050 | + | + | + | + | + | + |
| 3 | 2400 | + | + | + | + | + | + |
| 4 | 2400 | + | + | + | + | + | + |
| 5 | 2150 | + | + | + | + | + | + |
| 6 | 1925 | 1600 | 2100 | 2050 | 2075 | 2115 | 2200 |
| 7 | 2100 | 1700 | 1850 | 2100 | 2200 | 2290 | 2480 |
| 8 | 2200 | + | + | + | + | + | + |
| 9 | 2100 | + | + | + | + | + | + |
| 10 | 1750 | + | + | + | + | + | + |
| 11 | 2100 | + | + | + | + | + | + |
| 12 | 1750 | 1500 | 1850 | 2100 | 2200 | 2300 | 2325 |
| 13 | 1750 | 1500 | 1725 | 1950 | 2100 | 2100 | 2300 |
| 14 | 1900 | + | + | + | + | + | + |
| 15 | 2000 | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 2000 | + | + | + | + | + | + |
| 17 | 2100 | 2000 | 2250 | 2350 | 2500 | 2575 | 2650 |
| 18 | 1750 | 1550 | 1650 | 1900 | 2075 | 2200 | 2300 |
| 19 | 1850 | 1600 | 1700 | 1950 | 2000 | 2150 | 2250 |
| 20 | 1900 | 1650 | 1800 | 2150 | 2200 | 2550 | 2700 |
| Nº: | 20 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 |
| Media: | 2028 | 1637 | 1865 | 2068 | 2168 | 2285 | 2400 |
| Std: | 213 | 162 | 207 | 143 | 152 | 186 | 187 |
| Mx: | 2400 | 2000 | 2250 | 2350 | 2500 | 2575 | 2700 |
| Mn: | 1750 | 1500 | 1650 | 1900 | 2000 | 2100 | 2200 |

Nota: + indica animal fallecido.

## TABLA Nº 4 BIS:

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS 60 MINUTOS. EVOLUCION DE LOS PESOS TOTALES EN GRAMOS, A LO LARGO DE LAS SEIS ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | + | + | + | + | + | + |
| 2 | + | + | + | + | + | + |
| 3 | + | + | + | + | + | + |
| 4 | + | + | + | + | + | + |
| 5 | + | + | + | + | + | + |
| 6 | 2670 | 2820 | 3000 | 2950 | 3050 | 3050 |
| 7 | 2550 | 2700 | 2800 | 2900 | 2750 | 3150 |
| 8 | + | + | + | + | + | + |
| 9 | + | + | + | + | + | + |
| 10 | + | + | + | + | + | + |
| 11 | + | + | + | + | + | + |
| 12 | 2360 | 2400 | 2450 | 2350 | 2300 | 2380 |
| 13 | 2450 | 2600 | 2675 | 2790 | 2800 | 2900 |
| 14 | + | + | + | + | + | + |
| 15 | + | + | + | + | + | + |
| 16 | + | + | + | + | + | + |
| 17 | 2700 | 2400 | 2750 | 2900 | 2975 | 3000 |
| 18 | 2350 | 2425 | 2450 | 2490 | 2475 | 2380 |
| 19 | 2250 | 2250 | 2300 | 2375 | 2350 | 2430 |
| 20 | 2700 | 2850 | 2900 | 3000 | 3100 | 3100 |
| Nº: | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 |
| Media: | 2503 | 2555 | 2665 | 2719 | 2725 | 2798 |
| Std: | 176 | 219 | 244 | 269 | 315 | 341 |
| Mx: | 2700 | 2850 | 3000 | 3000 | 3100 | 3150 |
| Mn: | 2250 | 2250 | 2300 | 2350 | 2300 | 2380 |

Nota: + indica animal fallecido.

## TABLA Nº 5

**SERIE SHAM ANALITICA. EVOLUCION DE LOS PESOS TOTALES EN GRAMOS, BASALES A LO LARGO DE LAS SEIS PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 1ªs | 2ºs | 3ªs | 4ªs | 5ªs | 6ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 2100 | 1700 | 2000 | 1650 | 1300 | 2000 | 1900 |
| 2 | 1900 | 1500 | 2000 | 1850 | 1900 | 2100 | 2100 |
| 3 | 2300 | 2000 | 2200 | 2200 | 2200 | 2500 | 2600 |
| 4 | 1700 | 1500 | 1750 | 1850 | 1900 | 2100 | 2100 |
| 5 | 2200 | 1900 | 1350 | 1950 | 2200 | 2200 | 2600 |
| 6 | 2250 | 1650 | 2250 | 1800 | 1500 | 2250 | 2450 |
| 7 | 2025 | 1950 | 1950 | 2200 | 2250 | 2350 | 2300 |
| 8 | 1900 | 1500 | 1600 | 1800 | 2000 | 2100 | 2200 |
| 9 | 1600 | 1400 | 1600 | 1800 | 2000 | 2000 | 2150 |
| 10 | 1600 | 1450 | 1600 | 1850 | 1950 | 2200 | 2300 |
| 11 | 2000 | 1930 | 2150 | 2250 | 2550 | 2650 | 2675 |
| 12 | 1900 | 1825 | 2100 | 2300 | 2200 | 2250 | 2150 |
| 13 | 2100 | 2100 | 2050 | 2200 | 2450 | 2600 | 2675 |
| 14 | 2300 | 2200 | 2300 | 2300 | 2400 | 2650 | 2700 |
| 15 | 2250 | 1950 | 2100 | 1900 | 2150 | 2100 | 1950 |
| 16 | 2000 | 1800 | 1950 | 2100 | 2400 | 2300 | 2500 |
| 17 | 2100 | 1850 | 1950 | 2050 | 2150 | 2200 | 2200 |
| 18 | 1900 | 1700 | 1900 | 1950 | 2100 | 2250 | 2300 |
| 19 | 2000 | 1850 | 2050 | 2100 | 2150 | 2325 | 2375 |
| 20 | 1850 | 1775 | 1850 | 1950 | 2025 | 2225 | 2300 |
| Nº: | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| Media: | 1998 | 1776 | 1935 | 2002 | 2088 | 2267 | 2326 |
| Std: | 211 | 223 | 247 | 193 | 298 | 197 | 240 |
| Mx: | 2300 | 2200 | 2300 | 2300 | 2550 | 2650 | 2700 |
| Mn: | 1600 | 1400 | 1350 | 1650 | 1300 | 2000 | 1900 |

**TABLA Nº 5 BIS:**

**SERIE SHAM ANALITICA. EVOLUCION DE LOS PESOS TOTALES EN GRAMOS, A LO LARGO DE LAS SEIS ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 1900 | 1650 | 2000 | + | + | + |
| 2 | 2300 | 2300 | 2300 | 2450 | 2500 | 2500 |
| 3 | 2000 | 1950 | 1950 | 1750 | 1750 | 2100 |
| 4 | 1625 | 2200 | 2200 | 2350 | 2350 | 2450 |
| 5 | 2700 | 2550 | 2750 | 2750 | 2900 | 3000 |
| 6 | 2700 | 2950 | 3000 | 2950 | 3150 | 3150 |
| 7 | 2450 | 2450 | 2500 | 2600 | 2600 | 2700 |
| 8 | 2300 | 2200 | 2500 | 2550 | 2800 | 2850 |
| 9 | 2300 | 2300 | 2450 | 2500 | 2500 | 2500 |
| 10 | 2500 | 2550 | 2600 | 2650 | 2700 | 2775 |
| 11 | 2800 | 2800 | 2850 | 2800 | 3000 | 3000 |
| 12 | 2375 | 2200 | 2550 | 2550 | 2450 | 2700 |
| 13 | + | + | + | + | + | + |
| 14 | 2750 | 3000 | 3150 | 2250 | 2920 | 3125 |
| 15 | 2300 | 2300 | 2600 | 2750 | 2700 | 2900 |
| 16 | 2600 | 2800 | 2900 | 2900 | 3000 | 3125 |
| 17 | 2050 | 2100 | 2200 | 1800 | 1670 | 2250 |
| 18 | 2350 | 2400 | 2550 | 2500 | 2600 | 2750 |
| 19 | 2400 | 2450 | 2550 | 2600 | 2700 | 2900 |
| 20 | 2375 | 2425 | 2500 | 2425 | 2500 | 2625 |
| Nº: | 19 | 19 | 19 | 18 | 18 | 18 |
| Media: | 2356 | 2398 | 2531 | 2506 | 2599 | 2744 |
| Std: | 303 | 336 | 316 | 322 | 390 | 299 |
| Mx: | 2800 | 3000 | 3150 | 2900 | 3150 | 3150 |
| Mn: | 1625 | 1650 | 1950 | 1750 | 1670 | 2100 |

Nota: + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 6:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS 60 MINUTOS Y ANALITICA. EVOLUCION DE LOS PESOS TOTALES EN GRAMOS, BASALES Y A LO LARGO DE LAS SEIS PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs | 6ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 2200 | 1950 | 1950 | 2050 | 2300 | 2375 | 2400 |
| 2 | 2225 | + | + | + | + | + | + |
| 3 | 2200 | 1900 | 1500 | + | + | + | + |
| 4 | 2225 | + | + | + | + | + | + |
| 5 | 2075 | 1700 | 1950 | 1950 | 2050 | 2150 | 2330 |
| 6 | 2200 | 2100 | 2350 | 2400 | 2650 | 2750 | 2790 |
| 7 | 2300 | 1920 | 2050 | 2050 | 2200 | 2250 | 2150 |
| 8 | 2300 | 1900 | 2050 | 2125 | 2150 | 2190 | 2300 |
| 9 | 2250 | 1950 | 1450 | 2225 | 2300 | 2510 | 2800 |
| 10 | 2300 | 2000 | 2150 | 2300 | 2550 | 2630 | 2900 |
| 11 | 2400 | 2250 | 2375 | 2500 | 2620 | 2700 | 2600 |
| 12 | 2100 | 1600 | 1900 | 1950 | 2100 | 2150 | 2300 |
| 13 | 1900 | + | + | + | + | + | + |
| 14 | 1900 | + | + | + | + | + | + |
| 15 | 1950 | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 2000 | + | + | + | + | + | + |
| 17 | 1975 | + | + | + | + | + | + |
| 18 | 2350 | + | + | + | + | + | + |
| 19 | 2400 | + | + | + | + | + | + |
| 20 | 1900 | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 20 | 10 | 10 | 9 | 9 | 9 | 9 |
| Media: | 2157 | 1927 | 1972 | 2172 | 2324 | 2411 | 2507 |
| Std: | 169 | 182 | 307 | 196 | 228 | 242 | 270 |
| Mx: | 2400 | 2250 | 2375 | 2500 | 2650 | 2750 | 2900 |
| Mn: | 1900 | 1600 | 1500 | 1950 | 2050 | 2150 | 2150 |

Nota: + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 6 BIS:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS 60 MINUTOS Y ANALITICA. EVOLUCION DE LOS PESOS TOTALES EN GRAMOS, A LO LARGO DE LAS SEIS ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ª |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 2500 | 2250 | 2750 | 2850 | 2850 | 2950 |
| 2 | + | + | + | + | + | + |
| 3 | + | + | + | + | + | + |
| 4 | + | + | + | + | + | + |
| 5 | 2450 | 2150 | 2700 | 2875 | 2800 | 3100 |
| 6 | 3050 | 3200 | 3525 | 3600 | 3650 | 3600 |
| 7 | 2350 | 2450 | 2550 | 2600 | 2600 | 2450 |
| 8 | 2400 | 2650 | 2800 | 2850 | 2900 | 2950 |
| 9 | 2750 | 2900 | 3000 | 3150 | 3200 | 3300 |
| 10 | 2900 | 3150 | 3250 | 3400 | 3350 | 2800 |
| 11 | 2850 | 2850 | 3000 | 2900 | 2900 | 2900 |
| 12 | 2400 | 2450 | 2450 | 2600 | 2650 | 2900 |
| 13 | + | + | + | + | + | + |
| 14 | + | + | + | + | + | + |
| 15 | + | + | + | + | + | + |
| 16 | + | + | + | + | + | + |
| 17 | + | + | + | + | + | + |
| 18 | + | + | + | + | + | + |
| 19 | + | + | + | + | + | + |
| 20 | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 |
| Media: | 2627 | 2672 | 2891 | 2980 | 2988 | 2994 |
| Std: | 261 | 377 | 340 | 340 | 344 | 321 |
| Mx: | 3050 | 3200 | 3525 | 3600 | 3650 | 3600 |
| Mn: | 2400 | 2150 | 2450 | 2600 | 2600 | 2450 |

Nota: + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 7:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS 60 MINUTOS, ANALITICA Y TRATAMIENTO CON FDP. EVOLUCION DE LOS PESOS TOTALES EN GRAMOS, BASALES Y A LO LARGO DE LAS SEIS PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 1ªs | 2ªs | 3ºs | 4ªs | 5ªs | 6ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 2150 | 1800 | 2000 | 2000 | 2200 | 1800 | 2050 |
| 2 | 2175 | 1950 | 1950 | 2200 | 2200 | 2200 | 2300 |
| 3 | 2000 | 1600 | 1700 | 2200 | 1800 | 2200 | 2450 |
| 4 | 1900 | 1500 | 1800 | 1900 | 2050 | 2150 | 2300 |
| 5 | 1900 | + | + | + | + | + | + |
| 6 | 2100 | 1900 | 1700 | 2150 | 2250 | 2450 | 2550 |
| 7 | 2400 | 2350 | 2550 | 2450 | 2700 | 2650 | 2750 |
| 8 | 2000 | 1750 | 1950 | 2300 | 2600 | 2650 | 2800 |
| 9 | 1700 | 1350 | 1700 | 1800 | 1950 | 2075 | 2200 |
| 10 | 1750 | 1750 | 1950 | 2100 | 2250 | 2250 | 2600 |
| 11 | 1770 | 1500 | 1700 | 1950 | 2200 | 2450 | 2550 |
| 12 | 1750 | + | + | + | + | + | + |
| 13 | 1750 | 1700 | 2000 | 2175 | 2350 | 2450 | 2500 |
| 14 | 1800 | + | + | + | + | + | + |
| 15 | 1900 | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 2000 | 1800 | 2000 | 2250 | 2450 | 2600 | 2700 |
| 17 | 2275 | 2150 | 2400 | 2650 | 2850 | 2900 | 3125 |
| 18 | 2300 | 2100 | 2300 | 2400 | 2525 | 2725 | 2950 |
| 19 | 2200 | 2150 | 2150 | 1900 | 1750 | 1600 | 1650 |
| 20 | 2200 | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 20 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| Media: | 2001 | 1823 | 1990 | 2161 | 2275 | 2343 | 2498 |
| Std: | 213 | 280 | 264 | 231 | 315 | 353 | 368 |
| Mx: | 2300 | 2350 | 2400 | 2650 | 2850 | 2900 | 3125 |
| Mn: | 1700 | 1350 | 1700 | 1800 | 1750 | 1600 | 1650 |

Nota: + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 7 BIS:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS 60 MINUTOS, ANALITICA Y TRATAMIENTO CON FDP. EVOLUCION DE LOS PESOS TOTALES EN GRAMOS, A LO LARGO DE LAS SEIS ULTIMAS SEMAMAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 1900 | 1950 | 2000 | 2100 | 2150 | 2250 |
| 2 | 2450 | 2400 | 2450 | 2350 | 2300 | 2350 |
| 3 | 2450 | 2600 | 2750 | 2700 | 2800 | 2900 |
| 4 | 2350 | 2400 | 2500 | 2500 | 2585 | 2550 |
| 5 | + | + | + | + | + | + |
| 6 | 2600 | 2640 | 2650 | 2000 | 2150 | 2600 |
| 7 | 2800 | 2900 | 2950 | 3000 | 3100 | 3050 |
| 8 | 2930 | 3200 | 3300 | 3200 | 3400 | 3400 |
| 9 | 2350 | 2450 | 2450 | 2600 | 2650 | 2750 |
| 10 | 2700 | 2750 | 2800 | 2925 | 2925 | 2950 |
| 11 | 2840 | 2875 | 3075 | 3000 | 3000 | 3300 |
| 12 | + | + | + | + | + | + |
| 13 | 2600 | 2500 | 2675 | 2700 | 2700 | 2550 |
| 14 | + | + | + | + | + | + |
| 15 | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 2850 | 3000 | 3000 | 3050 | 3360 | 3450 |
| 17 | 3250 | + | + | + | + | + |
| 18 | 2950 | 2800 | 2850 | 2975 | 3100 | 3250 |
| 19 | 1600 | + | + | + | + | + |
| 20 | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 15 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 |
| Media: | 2574 | 2651 | 2726 | 2700 | 2786 | 2873 |
| Std: | 420 | 322 | 333 | 376 | 416 | 401 |
| Mx: | 3250 | 3200 | 3075 | 3200 | 3400 | 3450 |
| Mn: | 1600 | 1950 | 2000 | 2000 | 2150 | 2250 |

Nota: + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 8:**

**SERIE SHAM ANALITICA. EVOLUCION DE LOS LEUCOCITOS (WBC) EN (miles/mm³) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | | 7'30 | 7'90 | 9'20 | 7'50 | | 4'00 |
| 2 | 4'60 | 7'60 | 4'90 | 6'30 | 5'00 | 4'80 | 7'00 |
| 3 | 5'60 | 8'30 | 6'00 | 6'50 | 7'00 | 9'00 | 8'10 |
| 4 | 4'80 | 8'90 | 7'10 | 4'60 | 4'60 | 6'40 | 7'40 |
| 5 | 7'50 | 7'50 | 13'30 | 8'70 | 5'50 | 4'60 | 4'60 |
| 6 | 8'50 | 6'90 | 11'50 | 5'70 | 7'00 | 4'00 | 4'90 |
| 7 | 9'60 | | 14'10 | 6'00 | 5'70 | 7'70 | 7'20 |
| 8 | 9'30 | | 7'30 | 5'80 | 6'70 | 7'50 | 7'70 |
| 9 | 8'80 | 8'90 | 6'50 | 8'30 | 6'60 | 6'30 | 10'10 |
| 10 | 9'00 | 8'80 | 7'40 | 9'20 | 7'00 | 7'10 | 7'40 |
| 11 | 7'50 | 6'70 | 10'40 | 10'50 | 6'20 | 5'00 | 7'80 |
| 12 | 8'30 | 5'30 | 6'60 | 9'30 | 5'00 | 13'50 | |
| 13 | 5'60 | 4'20 | 8'40 | 8'70 | 7'60 | 14'20 | 9'50 |
| 14 | 9'00 | | 8'20 | 10'20 | 8'80 | 11'10 | 9'40 |
| 15 | 10'70 | 8'30 | 8'40 | 9'00 | 7'80 | 8'50 | 6'40 |
| 16 | 14'30 | 14'20 | 8'50 | 9'80 | 9'30 | 11'40 | 8'40 |
| 17 | 11'00 | 7'90 | 6'60 | 7'70 | 7'50 | 9'50 | 9'50 |
| 18 | | 7'60 | 10'00 | | 7'30 | | |
| 19 | 8'30 | 7'90 | 8'90 | 10'70 | 5'80 | | 7'50 |
| 20 | 8'50 | 8'20 | 6'40 | 5'20 | 7'00 | 8'10 | |
| Nº: | 18 | 17 | 20 | 19 | 20 | 17 | 17 |
| Media: | 8'38 | 7'91 | 8'42 | 7'96 | 6'74 | 8'15 | 7'46 |
| Std: | 2'29 | 1'97 | 2'33 | 1'87 | 1'20 | 2'93 | 1'69 |
| Mx: | 14'30 | 14'20 | 14'10 | 10'70 | 9'30 | 14'20 | 10'10 |
| Mn: | 4'60 | 4'20 | 4'90 | 4'60 | 4'60 | 4'00 | 4'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos.

**TABLA Nº 8 BIS:**

**SERIE SHAM ANALITICA. EVOLUCION DE LOS LEUCOCITOS (WBC) EN (miles/mm³) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 3'80 | | 4'40 | | + | + | + |
| 2 | 4'80 | 4'90 | 6'80 | 8'30 | 10'10 | 8'00 | 8'10 |
| 3 | 6'10 | 7'20 | 5'50 | 5'60 | 2'80 | 5'70 | 5'60 |
| 4 | 6'80 | 5'70 | 7'50 | 7'20 | 7'30 | 10'20 | 8'30 |
| 5 | 7'30 | 9'50 | 4'60 | 7'30 | 6'20 | 10'70 | 7'90 |
| 6 | 10'30 | 8'60 | 8'90 | 10'80 | 10'60 | 10'50 | 9'50 |
| 7 | 8'20 | 9'60 | 8'80 | 7'80 | 8'20 | 9'20 | 7'50 |
| 8 | 9'20 | 9'00 | 7'40 | 10'40 | 13'90 | 8'20 | 10'90 |
| 9 | 7'50 | 9'20 | 9'00 | 9'10 | 9'10 | 11'10 | 14'10 |
| 10 | 12'50 | 12'90 | 11'70 | 8'40 | 11'10 | 10'30 | 11'30 |
| 11 | 7'00 | 7'70 | 8'60 | 11'50 | 12'00 | 11'10 | 12'20 |
| 12 | 9'30 | | 4'30 | 10'20 | | | |
| 13 | 10'50 | + | + | + | + | + | + |
| 14 | 11'80 | 13'00 | | | | | 10'20 |
| 15 | 8'70 | 6'50 | 7'30 | | 9'20 | | 6'50 |
| 16 | 9'00 | 10'30 | | 11'70 | 10'10 | | 11'50 |
| 17 | 18'80 | 11'80 | 7'40 | 9'70 | 9'20 | 9'40 | 10'40 |
| 18 | | | 9'50 | 11'60 | 8'90 | 9'40 | 16'90 |
| 19 | 8'40 | 8'99 | 10'00 | 10'50 | 10'20 | 8'90 | 15'10 |
| 20 | 9'50 | 8'99 | 9'60 | 9'20 | 7'20 | 10'30 | 15'80 |
| Nº: | 19 | 16 | 17 | 16 | 16 | 14 | 17 |
| Media: | 8'92 | 8'99 | 7'72 | 9'33 | 9'13 | 9'50 | 10'69 |
| Std: | 3'14 | 2'24 | 2'04 | 1'73 | 2'45 | 1'41 | 3'20 |
| Mx: | 18'80 | 13'00 | 11'70 | 11'70 | 13'90 | 11'10 | 16'90 |
| Mn: | 3'80 | 4'90 | 4'30 | 5'60 | 2'80 | 5'70 | 5'60 |

Nota: Los cuadros en blanco correspondden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 9:**

**SERIE SHAM ANALITICA. EVOLUCION DE LOS HEMATIES (RCB) EN (millones/mm³) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | BASAL | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | | 4'87 | 5'72 | 4'24 | 5'81 | | 3'74 |
| 2 | 4'60 | 4'72 | 4'31 | 4'03 | 4'58 | 4'54 | 4'68 |
| 3 | 4'86 | 4'90 | 4'66 | 5'05 | 5'46 | 5'36 | 5'34 |
| 4 | 4'26 | 5'20 | 4'46 | 4'28 | 4'94 | 4'65 | 4'70 |
| 5 | 4'62 | | 4'48 | 5'55 | 3'30 | 4'08 | 4'02 |
| 6 | 5'46 | 4'96 | 5'52 | 4'56 | 6'07 | 4'51 | 4'93 |
| 7 | 4'64 | | 4'55 | 4'53 | 4'51 | 4'83 | 5'05 |
| 8 | 4'20 | | 3'61 | 3'98 | 4'26 | 4'80 | 5'24 |
| 9 | 4'50 | 4'72 | 4'96 | 4'76 | 5'04 | 4'82 | 4'67 |
| 10 | 4'27 | 4'62 | 4'58 | 4'58 | 4'48 | 4'72 | 4'25 |
| 11 | 5'33 | 5'29 | 5'28 | 5'12 | 5'20 | 5'20 | 5'96 |
| 12 | 4'69 | 5'01 | 5'15 | 4'84 | 4'94 | 4'40 | |
| 13 | 5'60 | 5'03 | 4'77 | 4'65 | 4'46 | 5'14 | 5'34 |
| 14 | 5'45 | 4'92 | 5'02 | 6'02 | 5'52 | 5'56 | 5'33 |
| 15 | 4'00 | 4'84 | 3'80 | 5'02 | 4'67 | 4'10 | 4'50 |
| 16 | 4'00 | 4'64 | 4'47 | 5'06 | 5'20 | 5'33 | 6'16 |
| 17 | 6'09 | 5'22 | 4'68 | 5'31 | 5'66 | 5'97 | 5'68 |
| 18 | | | | 4'40 | 4'24 | | |
| 19 | | 5'01 | 4'00 | 5'30 | 4'10 | | 4'70 |
| 20 | 3'10 | 4'90 | 4'89 | 4'80 | | 3'80 | |
| Nº: | 17 | 16 | 19 | 20 | 19 | 16 | 17 |
| Media: | 4'68 | 4'92 | 4'67 | 4'80 | 4'86 | 4'95 | 4'95 |
| Std: | 0'70 | 0'19 | 0'52 | 0'50 | 0'66 | 0'71 | 0'63 |
| Mx: | 6'09 | 5'29 | 5'72 | 6'02 | 6'07 | 5'97 | 5'96 |
| Mn: | 3'10 | 4'62 | 3'61 | 3'98 | 3'30 | 3'80 | 3'74 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos.

**TABLA Nº 9 BIS:**

**SERIE SHAM ANALITICA. EVOLUCION DE LOS HEMATIES (RCB) EN (millones/mm³) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 4'37 | | 3'94 | | + | + | + |
| 2 | 5'12 | 5'27 | 4'49 | 4'97 | 4'72 | 4'84 | 5'23 |
| 3 | 5'74 | 4'47 | 4'09 | 2'95 | 3'46 | 4'15 | 4'64 |
| 4 | 5'57 | 4'22 | 4'10 | 4'48 | 4'38 | 5'01 | 5'12 |
| 5 | 4'29 | 4'93 | 5'33 | 4'98 | 5'27 | 5'88 | 5'52 |
| 6 | 5'01 | 5'11 | 4'95 | 5'11 | 4'96 | 4'90 | 4'74 |
| 7 | 4'96 | 5'29 | 5'05 | 5'73 | 5'87 | 5'48 | 4'92 |
| 8 | 4'80 | 4'70 | 5'00 | 4'94 | 4'53 | 4'56 | 4'85 |
| 9 | 5'34 | 5'56 | 5'75 | 5'56 | 5'37 | 5'88 | 6'13 |
| 10 | 4'58 | 4'71 | 4'44 | 4'62 | 5'06 | 4'96 | 5'05 |
| 11 | 6'40 | 6'33 | 6'16 | 5'92 | 6'23 | 5'37 | 5'83 |
| 12 | 5'70 | | 5'98 | 5'23 | | | |
| 13 | 5'63 | + | + | + | + | + | + |
| 14 | 5'19 | 5'26 | 4'00 | | 4'62 | 5'37 | 5'44 |
| 15 | 4'82 | 3'76 | 5'33 | 4'92 | 5'21 | 4'54 | 4'62 |
| 16 | 5'45 | 6'17 | 4'17 | 5'95 | 5'78 | 4'08 | 4'86 |
| 17 | 6'46 | 5'80 | | | | 5'60 | 5'10 |
| 18 | 3'94 | | 4'12 | 4'38 | | | |
| 19 | 5'29 | | | 5'24 | 4'36 | 3'89 | |
| 20 | 3'72 | 4'58 | 5'00 | 4'23 | | 4'62 | 4'80 |
| Nº: | 20 | 15 | 17 | 16 | 14 | 16 | 15 |
| Media: | 5'11 | 5'07 | 4'81 | 4'95 | 4'98 | 4'94 | 5'12 |
| Std: | 0'70 | 0'68 | 0'69 | 0'71 | 0'69 | 0'59 | 0'42 |
| Mx: | 6'46 | 6'33 | 6'16 | 5'95 | 6'23 | 5'88 | 6'13 |
| Mn: | 3'72 | 3'76 | 3'94 | 2'95 | 3'46 | 3'89 | 4'62 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 10:**

**SERIE SHAM ANALITICA. EVOLUCION DE LA HEMOGLOBINA (HGB) EN (grs/100) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | | 9'20 | 11'70 | 8'70 | 12'20 | | 7'80 |
| 2 | 9'90 | 10'60 | 9'70 | 8'60 | 9'80 | 9'60 | 10'10 |
| 3 | 10'30 | 10'30 | 10'00 | 10'50 | 11'70 | 11'70 | 11'60 |
| 4 | 9'00 | 9'60 | 9'30 | 9'10 | 10'70 | 9'80 | 9'80 |
| 5 | 10'00 | | 9'70 | 11'70 | 8'20 | 9'40 | 9'70 |
| 6 | 11'40 | 10'40 | 11'30 | 10'00 | 13'00 | 9'20 | 10'30 |
| 7 | 10'40 | | 10'40 | 10'20 | 10'50 | 10'60 | 11'10 |
| 8 | 10'20 | | 8'60 | 9'50 | 9'50 | 10'40 | 11'20 |
| 9 | 10'70 | 10'50 | 10'60 | 10'00 | 11'10 | 10'50 | 10'00 |
| 10 | 9'70 | 10'00 | 9'70 | 9'70 | 9'90 | 10'70 | 9'20 |
| 11 | 10'90 | 10'90 | 10'20 | 10'00 | 10'50 | 10'80 | 12'80 |
| 12 | 10'20 | 11'00 | 11'00 | 10'60 | 11'00 | 9'30 | |
| 13 | 11'00 | 10'30 | 9'50 | 9'40 | 9'20 | 10'50 | 10'90 |
| 14 | 12'20 | 11'60 | 10'70 | 13'60 | 12'50 | 12'20 | 11'70 |
| 15 | 10'00 | 10'50 | 7'70 | 10'20 | 9'30 | 8'10 | 9'00 |
| 16 | 9'10 | 9'10 | 8'00 | 9'20 | 9'40 | 9'60 | 11'20 |
| 17 | 12'90 | 11'30 | 9'60 | 11'10 | 11'70 | 12'30 | 11'70 |
| 18 | | 11'80 | 9'80 | | | 10'80 | |
| 19 | 10'40 | 10'60 | | | 10'30 | 10'20 | 9'80 |
| 20 | | 11'80 | | 10'10 | 10'90 | 9'90 | 11'20 |
| Nº: | 17 | 17 | 18 | 18 | 19 | 19 | 18 |
| Media: | 10'48 | 10'55 | 9'86 | 10'12 | 10'60 | 10'29 | 10'50 |
| Std: | 0'96 | 0'78 | 1'02 | 1'13 | 1'21 | 1'01 | 1'17 |
| Mx: | 12'90 | 11'80 | 11'70 | 13'60 | 13'00 | 12'30 | 11'70 |
| Mn: | 9'00 | 9'10 | 7'70 | 8'60 | 8'20 | 8'10 | 7'80 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos.

**TABLA Nº 10 BIS:**

**SERIE SHAM ANALITICA. EVOLUCION DE LA HEMOGLOBINA (HGB) EN (grs/100) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 9'70 | | 9'70 | | + | + | + |
| 2 | 11'20 | 11'60 | 10'30 | 11'30 | 10'20 | 10'70 | 12'00 |
| 3 | 13'40 | 9'70 | 9'00 | 7'00 | 8'60 | 9'70 | 10'60 |
| 4 | 11'40 | 9'50 | 9'20 | 10'10 | 9'40 | 10'90 | 11'40 |
| 5 | 9'70 | 11'20 | 11'50 | 10'50 | 10'90 | 12'90 | 11'80 |
| 6 | 11'40 | 11'40 | 10'90 | 11'00 | 10'80 | 10'70 | 10'80 |
| 7 | 11'10 | 11'90 | 10'80 | 12'00 | 12'40 | 11'80 | 10'80 |
| 8 | 10'60 | 9'80 | 10'60 | 10'20 | 10'00 | 10'00 | 10'90 |
| 9 | 11'60 | 11'90 | 12'40 | 12'40 | 11'60 | 12'80 | 13'10 |
| 10 | 10'20 | 10'50 | 10'20 | 10'40 | 11'50 | 11'30 | 11'60 |
| 11 | 13'40 | 13'00 | 13'00 | 12'60 | 13'10 | 11'90 | 11'90 |
| 12 | 12'10 | | 13'60 | 13'30 | | | |
| 13 | 11'40 | + | + | + | + | + | + |
| 14 | 11'90 | 11'70 | | 8'20 | | 12'20 | 12'40 |
| 15 | 10'30 | 8'00 | 9'10 | 8'90 | 9'10 | 10'50 | 10'30 |
| 16 | 10'10 | 11'20 | | | | 8'30 | 9'70 |
| 17 | 12'00 | 11'90 | 9'00 | 8'00 | 9'70 | 11'80 | 10'60 |
| 18 | 11'10 | 10'20 | 10'10 | 8'10 | 10'40 | | |
| 19 | | 10'50 | | | | 10'40 | 11'20 |
| 20 | | 12'20 | 8'20 | 8'00 | 10'20 | | 9'60 |
| Nº: | 18 | 17 | 16 | 16 | 14 | 15 | 16 |
| Media: | 11'25 | 10'95 | 10'47 | 10'125 | 10'56 | 11'06 | 11'16 |
| Std: | 1'04 | 1'19 | 1'48 | 1'86 | 1'21 | 1'18 | 0'91 |
| Mx: | 13'40 | 13'00 | 13'60 | 13'30 | 13'10 | 12'90 | 12'00 |
| Mn: | 9'70 | 8'00 | 8'20 | 7'00 | 8'60 | 8'30 | 9'60 |

Nota: Los cuadros en blanco son determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido

**TABLA Nº 11:**

**SERIE SHAM ANALITICA. EVOLUCION DEL HEMATOCRITO (HCT) EN (%) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | BASAL | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | | | 36'50 | 25'00 | 35'40 | | 22'40 |
| 2 | 30'00 | 31'00 | 30'20 | 25'00 | 29'60 | 28'30 | 29'80 |
| 3 | 30'50 | 32'00 | 30'90 | 31'00 | 33'80 | 33'40 | 33'00 |
| 4 | 26'70 | 31'00 | 29'40 | 27'50 | 31'60 | 29'10 | 28'90 |
| 5 | 29'50 | | 27'80 | 34'10 | 22'10 | 26'50 | 26'80 |
| 6 | 33'80 | 30'20 | 33'80 | 27'90 | 37'40 | 28'70 | 31'70 |
| 7 | 30'00 | | 28'20 | 28'60 | 29'20 | 33'90 | 33'60 |
| 8 | 27'20 | | 24'10 | 26'50 | 28'90 | 30'90 | 32'60 |
| 9 | 29'60 | 32'40 | 32'80 | 31'30 | 31'60 | 31'70 | 30'80 |
| 10 | 27'30 | 31'20 | 30'10 | 28'90 | 29'00 | 31'70 | 28'40 |
| 11 | 33'30 | 33'00 | 31'90 | 30'20 | 32'80 | 32'30 | 38'30 |
| 12 | 30'70 | 32'70 | 33'10 | 31'70 | 34'30 | 28'60 | |
| 13 | 33'40 | 30'30 | 28'20 | 28'30 | 27'90 | 32'50 | 32'50 |
| 14 | 35'00 | 32'10 | 32'60 | 39'80 | 35'80 | 36'40 | 30'80 |
| 15 | 30'00 | 31'00 | 23'70 | 32'40 | 28'10 | 24'90 | 28'40 |
| 16 | 28'00 | 27'50 | 25'80 | 28'60 | 29'10 | 29'90 | 35'00 |
| 17 | 38'00 | 32'70 | 29'00 | 33'60 | 35'40 | 37'60 | 35'60 |
| 18 | | 29'90 | | 29'70 | | 31'00 | 32'00 |
| 19 | 31'40 | 31'70 | 29'60 | 29'80 | 31'90 | 31'10 | 30'80 |
| 20 | 30'10 | 32'30 | 30'20 | 30'40 | 30'70 | | 31'30 |
| Nº: | 18 | 16 | 19 | 20 | 19 | 18 | 19 |
| Media: | 30'80 | 31'31 | 29'88 | 30'10 | 31'29 | 31'02 | 31'19 |
| Std: | 2'86 | 1'35 | 3'16 | 3'30 | 3'54 | 3'09 | 3'38 |
| Mx: | 38'00 | 33'00 | 33'80 | 33'60 | 37'40 | 37'60 | 38'30 |
| Mn: | 26'70 | 27'50 | 23'70 | 25'00 | 22'10 | 24'90 | 22'40 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos.

**TABLA Nº 11 BIS:**

**SERIE SHAM ANALITICA. EVOLUCION DEL HEMATOCRITO (HCT) EN (%) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 28'80 | | 25'20 | | + | + | + |
| 2 | 32'80 | 33'50 | 28'30 | 32'10 | 31'20 | 31'80 | 35'50 |
| 3 | 34'60 | 27'20 | 26'90 | 20'50 | 25'10 | 30'10 | 32'70 |
| 4 | 34'00 | 25'50 | 25'70 | 28'10 | 28'80 | 32'10 | 32'90 |
| 5 | 29'90 | 33'70 | 33'50 | 32'50 | 34'40 | 38'10 | 35'30 |
| 6 | 32'10 | 33'50 | 32'80 | 33'10 | 32'10 | 31'70 | 31'90 |
| 7 | 32'40 | 35'30 | 33'00 | 36'30 | 37'00 | 34'60 | 32'20 |
| 8 | 30'70 | 30'10 | 31'70 | 31'40 | 29'30 | 29'80 | 32'40 |
| 9 | 34'10 | 35'60 | 36'60 | 36'80 | 33'90 | 38'50 | 38'40 |
| 10 | 30'40 | 31'40 | 30'70 | 30'60 | 34'50 | 32'40 | 33'40 |
| 11 | 40'10 | 39'30 | 38'80 | 36'70 | 38'40 | 34'30 | 39'10 |
| 12 | 36'10 | | 40'40 | 34'20 | | | |
| 13 | 34'50 | + | + | + | + | + | + |
| 14 | 33'90 | 34'60 | | | | 35'70 | 36'50 |
| 15 | 30'60 | 23'90 | 32'80 | | | 31'10 | 30'70 |
| 16 | 30'70 | 34'70 | 31'00 | 31'80 | | 24'60 | 29'80 |
| 17 | 35'60 | 35'00 | 33'40 | 30'40 | 32'70 | 35'70 | 31'70 |
| 18 | | 34'10 | | 32'50 | 30'40 | | 34'70 |
| 19 | 32'20 | 31'80 | 32'10 | 34'20 | 34'70 | 32'80 | 32'50 |
| 20 | 33'90 | 31'30 | 30'60 | 31'30 | 32'10 | | 34'10 |
| Nº: | 19 | 17 | 17 | 16 | 14 | 15 | 17 |
| Media: | 33'02 | 32'38 | 31'97 | 32'03 | 32'47 | 32'88 | 33'75 |
| Std: | 2'59 | 3'79 | 4'02 | 3'77 | 3'32 | 3'38 | 2'48 |
| Mx: | 40'10 | 39'30 | 40'40 | 36'80 | 38'40 | 38'50 | 39'10 |
| Mn: | 28'80 | 23'90 | 25'20 | 20'50 | 25'10 | 24'60 | 29'80 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 12:**

**SERIE SHAM ANALITICA. EVOLUCION DE LAS PLAQUETAS (PLT) EN (miles/mm³) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | | 593'00 | 492'00 | 410'00 | 326'00 | | 380'00 |
| 2 | 555'00 | 472'00 | 235'00 | 486'00 | 476'00 | 529'00 | 473'00 |
| 3 | 484'00 | 560'00 | 382'00 | 479'00 | 439'00 | 424'00 | 378'00 |
| 4 | 206'00 | 540'00 | 841'00 | 342'00 | 573'00 | 609'00 | 559'00 |
| 5 | 514'00 | | 672'00 | 540'00 | 421'00 | 351'00 | 405'00 |
| 6 | 551'00 | 632'00 | 737'00 | 401'00 | 546'00 | 390'00 | 426'00 |
| 7 | 314'00 | | 510'00 | 389'00 | 283'00 | 306'00 | 358'00 |
| 8 | 265'00 | | 366'00 | 468'00 | 409'00 | 407'00 | 401'00 |
| 9 | 387'00 | 366'00 | 316'00 | 377'00 | 393'00 | 108'00 | 221'00 |
| 10 | 462'00 | 768'00 | 475'00 | 603'00 | 524'00 | 398'00 | 316'00 |
| 11 | 441'00 | 391'00 | 703'00 | 562'00 | 380'00 | 428'00 | 375'00 |
| 12 | 527'00 | 578'00 | 807'00 | 409'00 | 425'00 | 764'00 | |
| 13 | 436'00 | 417'00 | 678'00 | 364'00 | 464'00 | 536'00 | 618'00 |
| 14 | 434'00 | 418'00 | 531'00 | 627'00 | 533'00 | 562'00 | |
| 15 | 440'00 | 457'00 | 389'00 | 614'00 | 647'00 | 337'00 | 677'00 |
| 16 | 935'00 | 1006'00 | 635'00 | 733'00 | 761'00 | 567'00 | 569'00 |
| 17 | 408'00 | 367'00 | 324'00 | 519'00 | 373'00 | 364'00 | 334'00 |
| 18 | | 580'00 | | 592'00 | 538'00 | | |
| 19 | 423'00 | | 438'00 | 372'00 | 493'00 | 353'00 | 393'00 |
| 20 | 497'00 | 495'00 | 632'00 | 505'00 | 376'00 | 532'00 | 472'00 |
| Nº: | 18 | 16 | 19 | 20 | 20 | 18 | 17 |
| Media: | 459'94 | 540'00 | 534'00 | 489'60 | 469'00 | 442'50 | 432'00 |
| Std: | 146'73 | 160'04 | 172'67 | 105'18 | 109'90 | 140'60 | 113'23 |
| Mx: | 935'00 | 1006'00 | 841'00 | 733'00 | 761'00 | 764'00 | 677'00 |
| Mn: | 206'00 | 366'00 | 235'00 | 342'00 | 283'00 | 108'00 | 221'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos.

**TABLA Nº 12 BIS:**

**SERIE SHAM ANALITICA. EVOLUCION DE LAS PLAQUETAS (PLT) EN (miles/mm³) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 573'00 | | 73'00 | | + | + | + |
| 2 | 169'00 | 374'00 | 248'00 | 318'00 | 243'00 | 350'00 | 322'00 |
| 3 | 259'00 | 167'00 | 253'00 | 268'00 | 384'00 | 436'00 | 401'00 |
| 4 | 386'00 | 466'00 | 419'00 | 457'00 | 472'00 | 594'00 | 542'00 |
| 5 | 357'00 | 245'00 | 349'00 | 320'00 | 321'00 | 287'00 | 395'00 |
| 6 | 278'00 | 242'00 | 261'00 | 333'00 | 401'00 | 337'00 | 246'00 |
| 7 | 317'00 | 238'00 | 289'00 | 286'00 | 300'00 | 252'00 | 127'00 |
| 8 | 401'00 | 314'00 | 299'00 | 386'00 | 356'00 | 331'00 | 166'00 |
| 9 | 430'00 | 541'00 | 350'00 | 403'00 | 399'00 | 332'00 | 470'00 |
| 10 | 387'00 | 455'00 | 294'00 | 469'00 | 426'00 | 445'00 | 532'00 |
| 11 | 417'00 | 384'00 | 326'00 | 318'00 | 414'00 | 408'00 | 434'00 |
| 12 | 798'00 | | 292'00 | 554'00 | | | |
| 13 | 637'00 | + | + | + | + | + | + |
| 14 | 464'00 | 429'00 | | 367'00 | | 488'00 | 311'00 |
| 15 | 679'00 | 295'00 | 299'00 | 379'00 | 425'00 | 520'00 | 394'00 |
| 16 | 534'00 | 494'00 | 276'00 | | 371'00 | 351'00 | 392'00 |
| 17 | 862'00 | 419'00 | | | 319'00 | 544'00 | 453'00 |
| 18 | 519'00 | | 277'00 | 375'00 | 430'00 | | 297'00 |
| 19 | 493'00 | 396'00 | 299'00 | 436'00 | 398'00 | 470'00 | 398'00 |
| 20 | 390'00 | 327'00 | | 312'00 | 286'00 | 340'00 | 416'00 |
| Nº: | 20 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 17 |
| Media: | 467'50 | 361'62 | 287'75 | 373'81 | 371'56 | 405'31 | 370'35 |
| Std: | 171'47 | 102'45 | 69'20 | 73'70 | 60'27 | 95'15 | 111'01 |
| Mx: | 862'00 | 494'00 | 419'00 | 554'00 | 472'00 | 594'00 | 542'00 |
| Mn: | 169'00 | 167'00 | 73'00 | 268'00 | 243'00 | 252'00 | 127'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 13:**

**SERIE SHAM ANALITICA. EVOLUCION DE LA ALBUMINA (ALB) EN (grs/dl) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 3'60 | 3'50 | 3'60 | | 4'30 | | 3'80 |
| 2 | 3'30 | 3'10 | | 3'50 | | 3'70 | 3'80 |
| 3 | 3'50 | 3'40 | 3'30 | | 4'10 | 4'00 | |
| 4 | 4'10 | 2'60 | | | 4'30 | | |
| 5 | 3'70 | 3'50 | 3'20 | | 3'90 | 2'50 | 3'90 |
| 6 | | | | 4'90 | 3'60 | 4'60 | 4'10 |
| 7 | 3'50 | | 3'60 | 3'70 | 3'60 | 4'00 | 3'40 |
| 8 | | 3'60 | 3'60 | 3'70 | 3'40 | 3'70 | 3'60 |
| 9 | 3'40 | 3'60 | 3'40 | 3'50 | 3'50 | 4'20 | 3'40 |
| 10 | 3'00 | 3'10 | 3'20 | 4'20 | 3'50 | 5'10 | 3'60 |
| 11 | 3'50 | 3'20 | 3'40 | 3'50 | 3'70 | 3'70 | 4'20 |
| 12 | 3'60 | 4'20 | 3'60 | 3'60 | 4'10 | 2'80 | |
| 13 | 4'00 | 3'00 | 3'00 | 3'50 | 3'60 | 3'90 | 3'70 |
| 14 | 3'90 | 3'50 | 3'60 | 4'30 | 4'30 | 4'10 | 4'10 |
| 15 | 3'10 | 3'20 | 3'30 | 4'10 | 3'70 | 3'40 | 4'00 |
| 16 | 2'40 | 2'40 | 2'50 | 3'20 | 3'40 | 3'50 | 4'10 |
| 17 | 3'70 | 3'70 | 3'20 | 3'90 | 4'20 | 4'20 | 3'90 |
| 18 | 3'50 | 2'70 | | 3'90 | | | |
| 19 | 3'20 | 3'70 | 3'40 | | 4'00 | 3'70 | 4'00 |
| 20 | 3'80 | | 3'00 | | 3'80 | | 3'60 |
| Nº: | 18 | 17 | 16 | 14 | 18 | 16 | 16 |
| Media: | 3'48 | 3'29 | 3'30 | 3'82 | 3'83 | 3'81 | 3'82 |
| Std: | 0'38 | 0'43 | 0'28 | 0'42 | 0'31 | 0'60 | 0'24 |
| Mx: | 4'10 | 4'20 | 3'60 | 4'90 | 4'30 | 5'10 | 4'20 |
| Mn: | 2'40 | 2'40 | 2'50 | 3'20 | 3'40 | 2'50 | 3'40 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos.

**TABLA Nº 13 BIS:**

**SERIE SHAM ANALITICA. EVOLUCION DE LA ALBUMINA (ALB) EN (grs/dl) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 4'00 | 4'30 | 3'80 | 3'70 | + | + | + |
| 2 | 4'90 | | | 3'80 | 3'90 | 3'50 | 3'90 |
| 3 | 4'70 | 4'40 | 3'90 | 2'90 | 4'00 | 4'60 | 4'70 |
| 4 | 3'60 | 4'00 | 3'50 | 4'30 | 3'70 | 4'50 | 3'80 |
| 5 | 4'30 | 4'40 | 4'70 | 4'10 | 4'20 | 4'40 | 4'20 |
| 6 | 5'30 | 4'30 | 4'10 | 4'10 | 4'10 | 4'20 | 4'10 |
| 7 | 4'50 | 3'60 | 4'00 | 4'10 | 4'00 | 3'90 | 3'70 |
| 8 | 4'10 | 3'60 | 2'80 | 3'80 | 3'70 | 3'50 | 4'20 |
| 9 | 4'50 | 4'10 | 4'10 | 4'00 | 4'00 | 4'30 | 4'00 |
| 10 | 3'80 | 3'80 | 3'60 | 3'80 | 3'70 | 4'20 | 4'10 |
| 11 | 4'00 | 3'90 | 4'10 | 3'70 | 4'40 | 4'10 | 4'30 |
| 12 | 3'40 | | 4'10 | 4'10 | | 4'40 | |
| 13 | 4'00 | + | + | + | + | + | + |
| 14 | 4'00 | 4'30 | 4'20 | 4'20 | 3'60 | 4'20 | 4'30 |
| 15 | 3'90 | 3'50 | 4'00 | 4'00 | 4'40 | 4'50 | 4'40 |
| 16 | 3'50 | 4'20 | 3'90 | 4'00 | 4'00 | 4'30 | 4'10 |
| 17 | 4'10 | 4'10 | 4'20 | 4'10 | 4'10 | 5'00 | 4'70 |
| 18 | 4'20 | 4'00 | | 4'00 | 3'90 | | 4'50 |
| 19 | | 3'80 | | 3'90 | | 4'00 | 4'00 |
| 20 | | | 4'00 | | 4'10 | 4'30 | 4'10 |
| Nº: | 18 | 16 | 16 | 18 | 16 | 17 | 17 |
| Media: | 4'15 | 4'01 | 3'93 | 3'92 | 3'98 | 4'22 | 4'18 |
| Std: | 0'47 | 0'28 | 0'39 | 0'29 | 0'22 | 0'35 | 0'27 |
| Mx: | 5'30 | 4'40 | 4'70 | 4'30 | 4'40 | 5'00 | 4'70 |
| Mn: | 3'40 | 3'50 | 2'80 | 2'90 | 3'60 | 3'50 | 3'70 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 14:**

**SERIE SHAM ANALITICA. EVOLUCION DE LAS PROTEINAS (PROT.T.) EN (grs/dl) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 4'60 | 4'90 | 5'10 | 5'00 | 6'00 | 5'70 | 4'50 |
| 2 | 3'30 | 4'60 | 5'00 | | 4'90 | 4'40 | 4'80 |
| 3 | 4'70 | 4'50 | 4'60 | 5'20 | 5'40 | 5'20 | 4'90 |
| 4 | | 4'10 | 5'10 | 6'30 | 5'10 | 5'50 | 5'70 |
| 5 | 4'70 | 5'00 | 5'70 | 5'90 | 5'10 | 4'90 | 5'30 |
| 6 | 5'30 | 5'20 | 6'80 | 5'10 | 6'20 | 4'80 | 5'90 |
| 7 | 5'20 | 5'30 | 5'10 | 5'40 | 5'30 | 5'00 | 5'50 |
| 8 | 5'40 | 5'70 | 5'30 | 5'40 | 5'00 | 5'00 | 5'40 |
| 9 | 4'60 | 5'60 | 5'00 | 4'70 | 4'90 | 4'70 | 4'80 |
| 10 | 4'70 | 4'90 | 5'00 | 6'10 | 5'10 | 5'40 | 5'00 |
| 11 | 5'00 | 4'80 | 4'80 | 5'00 | 5'30 | 5'00 | 5'50 |
| 12 | 4'70 | 6'50 | 4'70 | 4'60 | 5'30 | 4'80 | |
| 13 | 5'00 | 4'70 | 4'30 | 4'90 | 4'80 | 5'60 | 5'70 |
| 14 | 5'00 | 5'40 | 4'80 | 5'70 | 5'80 | 5'20 | 5'00 |
| 15 | 6'30 | 5'90 | 5'60 | 6'40 | 5'80 | 5'00 | 6'10 |
| 16 | 5'50 | 5'10 | 5'00 | 5'80 | 5'80 | 5'30 | 5'80 |
| 17 | 5'80 | 5'50 | 4'70 | 5'70 | 5'80 | 5'60 | 5'20 |
| 18 | | 5'10 | | 5'70 | 5'10 | 5'20 | 5'60 |
| 19 | 5'10 | | 5'30 | 5'50 | 5'80 | | 5'30 |
| 20 | 4'90 | | 4'90 | 5'10 | | 5'00 | 5'00 |
| Nº: | 18 | 18 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 |
| Media: | 4'98 | 5'15 | 5'09 | 5'44 | 5'39 | 5'12 | 5'31 |
| Std: | 0'59 | 0'54 | 0'51 | 0'50 | 0'41 | 0'33 | 0'41 |
| Mx: | 6'30 | 6'50 | 6'80 | 6'40 | 6'20 | 5'70 | 6'10 |
| Mn: | 3'30 | 4'10 | 4'30 | 4'60 | 4'80 | 4'40 | 4'80 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos.

**TABLA Nº 14 BIS:**

**SERIE SHAM ANALITICA. EVOLUCION DE LAS PROTEINAS (PROT.T) EN (grs/dl) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 5'60 | | 5'00 | 5'40 | + | + | + |
| 2 | 5'60 | 5'60 | 5'30 | | 5'30 | 5'00 | 5'30 |
| 3 | 5'90 | 5'90 | 6'00 | 5'00 | 3'80 | 5'80 | 5'10 |
| 4 | 5'80 | 4'90 | 5'40 | 6'20 | 5'40 | 6'60 | 5'50 |
| 5 | 5'00 | 5'30 | 5'70 | 5'40 | 5'30 | 5'70 | 5'50 |
| 6 | 5'20 | 5'20 | 5'30 | 5'10 | 5'30 | 5'10 | 5'60 |
| 7 | 5'20 | 5'60 | 5'20 | 5'90 | 5'70 | 5'40 | 5'70 |
| 8 | 4'80 | 5'40 | 5'80 | 4'90 | 5'30 | 5'00 | 6'10 |
| 9 | 6'80 | 5'40 | 5'50 | 5'70 | 6'20 | 6'50 | 5'70 |
| 10 | 5'40 | 5'40 | 5'60 | 6'20 | 5'80 | 6'30 | 6'40 |
| 11 | 5'50 | 5'00 | 5'00 | 4'60 | 5'00 | 5'30 | 5'60 |
| 12 | 5'60 | | 5'50 | 5'40 | | | 5'70 |
| 13 | 5'30 | + | + | + | + | + | + |
| 14 | 4'80 | 4'90 | 5'10 | 4'90 | 4'70 | 5'20 | 5'60 |
| 15 | 6'20 | 5'30 | | 5'70 | 6'10 | 6'50 | 6'00 |
| 16 | 5'00 | 5'40 | 5'30 | 5'10 | 5'60 | 5'70 | 5'40 |
| 17 | 5'60 | 5'30 | 5'90 | 5'80 | 6'30 | 6'80 | 6'60 |
| 18 | | 5'40 | | 5'50 | | 6'00 | |
| 19 | 5'60 | 5'10 | 5'40 | 5'40 | 5'30 | 5'60 | 5'50 |
| 20 | 5'40 | 5'50 | 5'50 | | 5'40 | | 5'90 |
| Nº: | 19 | 17 | 17 | 17 | 16 | 16 | 17 |
| Media: | 5'48 | 5'32 | 5'44 | 5'42 | 5'40 | 5'78 | 5'71 |
| Std: | 0'47 | 0'25 | 0'28 | 0'44 | 0'58 | 0'58 | 0'37 |
| Mx: | 6'80 | 5'90 | 6'00 | 6'20 | 6'30 | 6'80 | 6'60 |
| Mn: | 4'80 | 4'90 | 5'00 | 4'60 | 3'80 | 5'00 | 5'10 |

Nota: Los cuadros en blanco son determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 15:**

**SERIE SHAM ANALITICA. EVOLUCION DE LA GLUCOSA (GLUC) EN (mgrs/dl) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 141'00 | 132'00 | 182'00 | 155'00 | 116'00 | 237'00 | 142'00 |
| 2 | 154'00 | 108'00 | 155'00 | | 141'00 | 162'00 | 138'00 |
| 3 | 144'00 | 117'00 | 137'00 | 171'00 | 110'00 | 139'00 | 147'00 |
| 4 | 142'00 | 129'00 | 141'00 | 107'00 | 155'00 | 161'00 | 113'00 |
| 5 | 159'00 | 29'00 | 122'00 | 150'00 | 106'00 | 109'00 | 138'00 |
| 6 | 166'00 | 158'00 | 77'00 | 116'00 | 78'00 | 155'00 | 51'00 |
| 7 | 145'00 | 61'00 | 106'00 | 112'00 | 143'00 | 138'00 | 109'00 |
| 8 | 129'00 | 83'00 | 110'00 | 132'00 | 145'00 | 114'00 | 137'00 |
| 9 | 112'00 | 16'00 | 135'00 | 53'00 | 137'00 | 139'00 | 146'00 |
| 10 | 127'00 | 35'00 | 167'00 | 105'00 | 159'00 | 181'00 | 166'00 |
| 11 | 145'00 | 124'00 | 146'00 | 128'00 | 84'00 | 150'00 | 135'00 |
| 12 | 127'00 | 127'00 | 167'00 | 142'00 | 67'00 | 152'00 | |
| 13 | 156'00 | 114'00 | 132'00 | 93'00 | 181'00 | 139'00 | 125'00 |
| 14 | 146'00 | 121'00 | 145'00 | 119'00 | 114'00 | 128'00 | 141'00 |
| 15 | 124'00 | 144'00 | 157'00 | 127'00 | 113'00 | 133'00 | 130'00 |
| 16 | 108'00 | 116'00 | 131'00 | 126'00 | 95'00 | 135'00 | 136'00 |
| 17 | 131'00 | 127'00 | 165'00 | 149'00 | 110'00 | 151'00 | 166'00 |
| 18 | | 92'00 | | 120'00 | 124'00 | 149'00 | |
| 19 | 143'00 | 113'00 | 146'00 | 128'00 | | 148'00 | 131'00 |
| 20 | 134'00 | | 134'00 | | 118'00 | | 134'00 |
| Nº: | 19 | 19 | 19 | 18 | 19 | 19 | 18 |
| Media: | 138'57 | 102'42 | 139'73 | 124'05 | 120'84 | 148'42 | 132'50 |
| Std: | 14'87 | 38'86 | 24'08 | 25'60 | 28'42 | 26'42 | 24'19 |
| Mx: | 166'00 | 158'00 | 182'00 | 171'00 | 181'00 | 237'00 | 166'00 |
| Mn: | 108'00 | 16'00 | 77'00 | 53'00 | 67'00 | 109'00 | 51'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos.

**TABLA Nº 15 BIS:**

**SERIE SHAM ANALITICA. EVOLUCION DE LA GLUCOSA (GLUC) EN (mgrs/dl) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 112'00 | | 113'00 | 96'00 | + | + | + |
| 2 | 108'00 | 86'00 | 112'00 | | 102'00 | 135'00 | 135'00 |
| 3 | 123'00 | 103'00 | 102'00 | 119'00 | 97'00 | 110'00 | 133'00 |
| 4 | 73'00 | 113'00 | 105'00 | 109'00 | 143'00 | 93'00 | 124'00 |
| 5 | 56'00 | 132'00 | 134'00 | 138'00 | 141'00 | 138'00 | 127'00 |
| 6 | 128'00 | 145'00 | 151'00 | 141'00 | 146'00 | 137'00 | 73'00 |
| 7 | 136'00 | 148'00 | 154'00 | 146'00 | 149'00 | 136'00 | 61'00 |
| 8 | 136'00 | 154'00 | 149'00 | 153'00 | 126'00 | 165'00 | 143'00 |
| 9 | 132'00 | 141'00 | 105'00 | 48'00 | 147'00 | 131'00 | 97'00 |
| 10 | 146'00 | 146'00 | 124'00 | 83'00 | 146'00 | 130'00 | 123'00 |
| 11 | 110'00 | 163'00 | 144'00 | 125'00 | 110'00 | 122'00 | 146'00 |
| 12 | 90'00 | 139'00 | 128'00 | | | 121'00 | |
| 13 | 142'00 | + | + | + | + | + | + |
| 14 | 125'00 | 93'00 | 73'00 | 126'00 | 103'00 | 107'00 | 144'00 |
| 15 | 125'00 | 118'00 | 126'00 | 126'00 | 133'00 | 138'00 | 83'00 |
| 16 | 134'00 | 82'00 | 120'00 | 123'00 | 118'00 | 99'00 | 83'00 |
| 17 | 123'00 | 106'00 | 94'00 | 122'00 | 168'00 | 109'00 | 149'00 |
| 18 | 126'00 | | 120'00 | | 128'00 | | |
| 19 | | 127'00 | | 121'00 | 133'00 | 129'00 | 120'00 |
| 20 | 109'00 | 105'00 | | 115'00 | | | 112'00 |
| Nº: | 19 | 17 | 17 | 16 | 16 | 16 | 16 |
| Media: | 117'57 | 123'58 | 120'82 | 118'18 | 130'62 | 125'00 | 115'81 |
| Std: | 22'59 | 24'20 | 21'15 | 24'82 | 19'48 | 17'51 | 27'19 |
| Mx: | 146'00 | 163'00 | 154'00 | 153'00 | 168'00 | 165'00 | 149'00 |
| Mn: | 56'00 | 82'00 | 73'00 | 48'00 | 97'00 | 93'00 | 61'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 16:**

**SERIE SHAM ANALITICA. EVOLUCION DEL NITROGENO UREICO (BUN) EN (mgrs/dl) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 14'00 | 17'00 | 27'00 | 13'00 | 39'00 | 81'00 | 14'00 |
| 2 | 13'00 | 27'00 | 30'00 | | 16'00 | 19'00 | 16'00 |
| 3 | 16'00 | 17'00 | 16'00 | 13'00 | 17'00 | 20'00 | 15'00 |
| 4 | 26'00 | 24'00 | 27'00 | 36'00 | 14'00 | 16'00 | 27'00 |
| 5 | 14'00 | 15'00 | 26'00 | 65'00 | 15'00 | 14'00 | 19'00 |
| 6 | 20'00 | 26'00 | 88'00 | 15'00 | 32'00 | 19'00 | 22'00 |
| 7 | 16'00 | 32'00 | 20'00 | 16'00 | 20'00 | 21'00 | 22'00 |
| 8 | 15'00 | 26'00 | 14'00 | 16'00 | 16'00 | 17'00 | 17'00 |
| 9 | 13'00 | 20'00 | 13'00 | 14'00 | 13'00 | 17'00 | 15'00 |
| 10 | 9'00 | 22'00 | 13'00 | 13'00 | 12'00 | 25'00 | 19'00 |
| 11 | 13'00 | 18'00 | 20'00 | 14'00 | 18'00 | 17'00 | 17'00 |
| 12 | 13'00 | 20'00 | 18'00 | 18'00 | 19'00 | 13'00 | |
| 13 | 18'00 | 24'00 | 16'00 | 19'00 | 25'00 | 16'00 | 19'00 |
| 14 | 22'00 | 28'00 | 19'00 | 24'00 | 27'00 | 26'00 | 23'00 |
| 15 | 19'00 | 30'00 | 22'00 | 26'00 | 18'00 | 23'00 | 27'00 |
| 16 | 16'00 | 27'00 | 18'00 | 16'00 | 16'00 | 17'00 | 27'00 |
| 17 | 19'00 | 23'00 | 18'00 | 18'00 | 20'00 | 19'00 | 27'00 |
| 18 | | 24'00 | 23'00 | | 17'00 | 23'00 | |
| 19 | 17'00 | 22'00 | | | 22'00 | 21'00 | 20'00 |
| 20 | 15'00 | 24'00 | 25'00 | 21'00 | | | |
| Nº: | 19 | 20 | 19 | 17 | 19 | 19 | 17 |
| Media: | 16'21 | 23'30 | 23'84 | 21'00 | 19'78 | 22'31 | 20'35 |
| Std: | 3'76 | 4'40 | 15'88 | 12'40 | 6'61 | 14'24 | 4'43 |
| Mx: | 26'00 | 32'00 | 88'00 | 65'00 | 39'00 | 81'00 | 27'00 |
| Mn: | 9'00 | 15'00 | 13'00 | 13'00 | 12'00 | 13'00 | 14'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos.

**TABLA Nº 16 BIS:**

**SERIE SHAM ANALITICA. EVOLUCION DEL NITROGENO UREICO (BUN) EN (mgrs/dl) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 20'00 | | 14'00 | 14'00 | + | + | + |
| 2 | 23'00 | 20'00 | 16'00 | | 23'00 | 21'00 | 22'00 |
| 3 | 27'00 | 28'00 | 27'00 | 28'00 | 14'00 | 14'00 | 18'00 |
| 4 | 51'00 | 15'00 | 17'00 | 15'00 | 16'00 | 19'00 | 21'00 |
| 5 | 17'00 | 21'00 | 23'00 | 24'00 | 24'00 | 24'00 | 25'00 |
| 6 | 18'00 | 22'00 | 20'00 | 27'00 | 20'00 | 19'00 | 25'00 |
| 7 | 22'00 | 29'00 | 24'00 | 28'00 | 23'00 | 25'00 | 26'00 |
| 8 | 17'00 | 21'00 | 32'00 | 22'00 | 21'00 | 25'00 | 22'00 |
| 9 | 19'00 | 20'00 | 26'00 | 24'00 | 22'00 | 22'00 | 21'00 |
| 10 | 24'00 | 19'00 | 17'00 | 21'00 | 20'00 | 18'00 | 18'00 |
| 11 | 20'00 | 19'00 | 21'00 | 18'00 | 23'00 | 20'00 | 16'00 |
| 12 | 15'00 | | 20'00 | 20'00 | | | |
| 13 | 22'00 | + | + | + | + | + | + |
| 14 | 22'00 | 27'00 | 28'00 | 24'00 | 28'00 | 26'00 | 23'00 |
| 15 | 31'00 | 22'00 | 22'00 | 25'00 | 25'00 | 24'00 | 28'00 |
| 16 | 18'00 | 27'00 | 23'00 | 22'00 | 23'00 | 23'00 | 20'00 |
| 17 | 24'00 | 22'00 | 25'00 | 20'00 | 50'00 | 49'00 | 24'00 |
| 18 | 24'00 | 23'00 | | | | 24'00 | |
| 19 | | 21'00 | | 21'00 | 23'00 | | 25'00 |
| 20 | 22'00 | | 23'00 | 23'00 | 21'00 | 23'00 | 19'00 |
| Nº: | 19 | 16 | 17 | 17 | 16 | 16 | 16 |
| Media: | 22'94 | 22'25 | 22'23 | 22'11 | 23'50 | 23'50 | 22'06 |
| Std: | 7'57 | 3'64 | 4'54 | 3'89 | 7'54 | 7'26 | 3'23 |
| Mx: | 51'00 | 28'00 | 32'00 | 28'00 | 50'00 | 49'00 | 28'00 |
| Mn: | 15'00 | 15'00 | 14'00 | 14'00 | 14'00 | 14'00 | 16'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

## TABLA Nº 17:

**SERIE SHAM ANALITICA. EVOLUCION DE LA CREATININA (CREAT) EN (mgrs/dl) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 0'80 | 1'10 | 1'20 | 1'20 | 1'50 | 1'50 | 0'90 |
| 2 | 0'90 | 1'00 | 1'10 | | 1'10 | 1'20 | 1'00 |
| 3 | 0'90 | 0'90 | 1'10 | 1'00 | 1'00 | 1'20 | 1'10 |
| 4 | 1'40 | 0'90 | 1'30 | 1'50 | 1'10 | 1'00 | 1'20 |
| 5 | 0'90 | 1'10 | 1'10 | 1'40 | 1'00 | 0'80 | 1'00 |
| 6 | 1'10 | 1'20 | 1'70 | 1'10 | 1'40 | 0'90 | 1'10 |
| 7 | 1'10 | 1'10 | 1'00 | 1'00 | 1'10 | 1'00 | 1'20 |
| 8 | 1'00 | 1'10 | 0'90 | 1'00 | 0'90 | 1'10 | 1'40 |
| 9 | 0'80 | 0'70 | 0'70 | 1'00 | 1'20 | 1'40 | 1'40 |
| 10 | 0'90 | 0'80 | 0'80 | 1'00 | 1'30 | 1'40 | 1'40 |
| 11 | 1'20 | 1'50 | 1'50 | 1'40 | 1'50 | 1'30 | 1'40 |
| 12 | 1'30 | 1'70 | 1'40 | 1'40 | 1'40 | 1'20 | |
| 13 | 1'40 | 1'40 | 1'30 | 1'50 | 1'50 | 1'40 | 1'60 |
| 14 | 1'40 | 1'40 | 1'50 | 1'70 | 1'70 | 1'70 | 1'60 |
| 15 | 1'70 | 1'50 | 1'40 | 1'70 | 1'50 | 1'40 | 1'60 |
| 16 | 1'30 | 1'40 | 1'40 | 1'30 | 1'30 | 1'30 | 1'60 |
| 17 | 1'40 | 1'20 | 1'30 | 1'50 | 1'60 | 1'50 | 1'60 |
| 18 | | 1'30 | | 1'00 | 1'20 | | 1'20 |
| 19 | 1'20 | | 1'20 | | 1'40 | 1'30 | |
| 20 | 1'10 | 1'10 | 1'30 | 0'90 | | 1'10 | 1'40 |
| Nº: | 19 | 19 | 19 | 18 | 19 | 19 | 18 |
| Media: | 1'14 | 1'17 | 1'22 | 1'25 | 1'30 | 1'24 | 1'31 |
| Std: | 0'24 | 0'25 | 0'24 | 0'25 | 0'22 | 0'22 | 0'22 |
| Mx: | 1'70 | 1'70 | 1'50 | 1'70 | 1'70 | 1'70 | 1'60 |
| Mn: | 0'80 | 0'70 | 0'70 | 0'90 | 0'90 | 0'80 | 0'90 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos.

**TABLA Nº 17 BIS:**

**SERIE SHAM ANALITICA. EVOLUCION DE LA CREATININA (CREAT) EN (mgrs/dl) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 0'90 | | 0'70 | 0'80 | + | + | + |
| 2 | 1'10 | 1'10 | 1'00 | | 1'20 | 1'20 | 1'70 |
| 3 | 1'20 | 1'30 | 1'40 | 1'20 | 1'00 | 1'20 | 1'30 |
| 4 | 1'20 | 0'90 | 0'80 | 1'10 | 0'90 | 1'10 | 1'50 |
| 5 | 0'90 | 1'20 | 1'50 | 1'50 | 1'60 | 1'60 | 1'60 |
| 6 | 1'40 | 1'60 | 1'50 | 1'70 | 1'50 | 1'50 | 1'60 |
| 7 | 1'60 | 1'80 | 1'80 | 1'80 | 1'70 | 1'70 | 1'60 |
| 8 | 1'50 | 1'60 | 1'70 | 1'70 | 1'40 | 1'60 | 1'50 |
| 9 | 1'60 | 1'50 | 1'50 | 1'60 | 1'60 | 1'70 | 1'80 |
| 10 | 1'40 | 1'50 | 1'40 | 1'70 | 1'50 | 1'60 | 1'70 |
| 11 | 1'60 | 1'60 | 1'60 | 1'50 | 1'90 | 1'70 | 1'70 |
| 12 | 1'30 | | 1'40 | 1'50 | | | 1'60 |
| 13 | 1'60 | + | + | + | + | + | + |
| 14 | 1'50 | 1'70 | 1'50 | 1'50 | 1'70 | 1'80 | 1'50 |
| 15 | 1'70 | 1'60 | 1'40 | 1'40 | 1'60 | 1'50 | 1'50 |
| 16 | 1'50 | 1'60 | 1'60 | 1'50 | 1'70 | 1'70 | 1'50 |
| 17 | 1'60 | 1'70 | 1'50 | 1'40 | 2'10 | 2'00 | 1'50 |
| 18 | | | 1'60 | 1'40 | | 1'50 | 1'50 |
| 19 | 1'50 | 1'50 | 1'20 | | 1'60 | | 1'60 |
| 20 | 1'40 | 1'40 | | 1'50 | 1'40 | 1'30 | |
| Nº: | 19 | 16 | 18 | 17 | 16 | 16 | 17 |
| Media: | 1'39 | 1'47 | 1'39 | 1'45 | 1'52 | 1'54 | 1'57 |
| Std: | 0'23 | 0'23 | 0'28 | 0'23 | 0'29 | 0'23 | 0'11 |
| Mx: | 1'70 | 1'80 | 1'80 | 1'80 | 2'10 | 2'00 | 1'80 |
| Mn: | 0'90 | 0'90 | 0'70 | 0'80 | 0'90 | 1'10 | 1'30 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 18:**

**SERIE SHAM ANALITICA. EVOLUCION DEL COLESTEROL (CHOL) EN (mgrs/dl) LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 82'00 | 108'00 | 187'00 | 144'00 | 289'00 | 403'00 | 73'00 |
| 2 | 72'00 | 104'00 | 80'00 | | 73'00 | 65'00 | 68'00 |
| 3 | 74'00 | 117'00 | 96'00 | 83'00 | 74'00 | 61'00 | 76'00 |
| 4 | 79'00 | 104'00 | 107'00 | 289'00 | 72'00 | 58'00 | 82'00 |
| 5 | 52'00 | 55'00 | 130'00 | 223'00 | 103'00 | 60'00 | 56'00 |
| 6 | 59'00 | 105'00 | 123'00 | 88'00 | 147'00 | 62'00 | 53'00 |
| 7 | 52'00 | 62'00 | 117'00 | 63'00 | 44'00 | 39'00 | 51'00 |
| 8 | 90'00 | 134'00 | 126'00 | 102'00 | 89'00 | 115'00 | 113'00 |
| 9 | 107'00 | 145'00 | 117'00 | 84'00 | 78'00 | 74'00 | 58'00 |
| 10 | 106'00 | 127'00 | 126'00 | 119'00 | 106'00 | 124'00 | 112'00 |
| 11 | 57'00 | 71'00 | 79'00 | 56'00 | 46'00 | 43'00 | 40'00 |
| 12 | 48'00 | 70'00 | 55'00 | 41'00 | 41'00 | 95'00 | |
| 13 | 60'00 | 75'00 | 79'00 | 75'00 | 60'00 | 61'00 | 84'00 |
| 14 | 59'00 | 71'00 | 115'00 | 136'00 | 158'00 | 138'00 | 77'00 |
| 15 | 103'00 | 95'00 | 114'00 | 140'00 | 150'00 | 193'00 | 121'00 |
| 16 | 307'00 | 290'00 | 244'00 | 136'00 | 111'00 | 388'00 | 133'00 |
| 17 | 78'00 | 74'00 | 78'00 | 70'00 | 64'00 | 68'00 | 56'00 |
| 18 | | 100'00 | 112'00 | 120'00 | 110'00 | | 81'00 |
| 19 | 92'00 | 112'00 | 112'00 | | 96'00 | 130'00 | |
| 20 | 82'00 | | 124'00 | 111'00 | 95'00 | 111'00 | 76'00 |
| Nº: | 19 | 19 | 20 | 18 | 20 | 19 | 18 |
| Media: | 87'31 | 106'26 | 116'05 | 115'55 | 100'30 | 120'42 | 78'33 |
| Std: | 54'87 | 49'83 | 39'78 | 58'92 | 54'46 | 101'69 | 25'40 |
| Mx: | 307'00 | 290'00 | 244'00 | 289'00 | 289'00 | 403'00 | 133'00 |
| Mn: | 48'00 | 55'00 | 55'00 | 41'00 | 41'00 | 39'00 | 40'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos.

**TABLA Nº 18 BIS:**

**SERIE SHAM ANALITICA. EVOLUCION DEL COLESTEROL (CHOL) EN (mgrs/dl) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 96'00 | | 191'00 | 85'00 | + | + | + |
| 2 | 83'00 | 38'00 | 67'00 | | 53'00 | 48'00 | |
| 3 | 65'00 | 407'00 | 358'00 | 463'00 | 208'00 | 42'00 | 62'00 |
| 4 | 198'00 | 96'00 | 50'00 | 31'00 | 44'00 | 47'00 | 49'00 |
| 5 | 52'00 | 66'00 | 60'00 | 51'00 | 56'00 | 56'00 | 45'00 |
| 6 | 56'00 | 46'00 | 60'00 | 47'00 | 40'00 | 41'00 | 45'00 |
| 7 | 56'00 | 44'00 | 40'00 | 41'00 | 39'00 | 42'00 | 42'00 |
| 8 | 95'00 | 111'00 | 100'00 | 76'00 | 116'00 | 94'00 | 118'00 |
| 9 | 57'00 | 57'00 | 55'00 | 46'00 | 109'00 | 66'00 | 62'00 |
| 10 | 104'00 | 93'00 | 116'00 | 121'00 | 87'00 | 115'00 | 111'00 |
| 11 | 37'00 | 38'00 | 37'00 | 43'00 | 46'00 | 56'00 | 63'00 |
| 12 | 120'00 | | 36'00 | 41'00 | | | |
| 13 | 80'00 | + | + | + | + | + | + |
| 14 | 86'00 | 85'00 | 83'00 | 25'00 | 15'00 | 212'00 | 82'00 |
| 15 | 202'00 | 125'00 | 85'00 | 93'00 | 152'00 | 110'00 | 288'00 |
| 16 | 122'00 | 176'00 | 186'00 | 149'00 | 152'00 | 172'00 | 157'00 |
| 17 | 95'00 | 84'00 | 83'00 | 65'00 | 155'00 | 230'00 | 97'00 |
| 18 | | 115'00 | | 75'00 | | | 85'00 |
| 19 | | 94'00 | 95'00 | 98'00 | 88'00 | | 103'00 |
| 20 | 94'00 | | 106'00 | 102'00 | 94'00 | 95'00 | |
| Nº: | 18 | 16 | 18 | 18 | 16 | 15 | 15 |
| Media: | 94'33 | 104'68 | 100'44 | 91'77 | 90'87 | 95'06 | 93'93 |
| Std: | 43'80 | 85'86 | 75'95 | 95'69 | 52'55 | 60'77 | 60'73 |
| Mx: | 202'00 | 407'00 | 358'00 | 463'00 | 208'00 | 230'00 | 288'00 |
| Mn: | 37'00 | 38'00 | 36'00 | 25'00 | 15'00 | 41'00 | 42'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 19:**

**SERIE SHAM ANALITICA. EVOLUCION DE LOS TRIGLICERIDOS (TRIG) EN (mgrs/dl) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 218'00 | 80'00 | 151'00 | 176'00 | 131'00 | 166'00 | 220'00 |
| 2 | 200'00 | 183'00 | 150'00 | | 120'00 | 83'00 | 128'00 |
| 3 | 95'00 | 99'00 | 87'00 | 97'00 | 78'00 | 95'00 | 43'00 |
| 4 | 47'00 | 140'00 | 128'00 | 119'00 | 174'00 | 151'00 | 89'00 |
| 5 | 50'00 | 63'00 | 135'00 | 81'00 | 82'00 | 94'00 | 60'00 |
| 6 | 173'00 | 238'00 | 263'00 | 100'00 | 92'00 | 108'00 | 77'00 |
| 7 | 136'00 | 231'00 | 162'00 | 247'00 | 116'00 | 123'00 | 117'00 |
| 8 | 155'00 | 124'00 | 134'00 | 119'00 | 81'00 | 67'00 | 77'00 |
| 9 | 192'00 | 232'00 | 101'00 | 149'00 | 118'00 | 125'00 | 219'00 |
| 10 | 206'00 | 176'00 | 153'00 | 125'00 | 111'00 | 83'00 | 52'00 |
| 11 | 86'00 | 139'00 | 57'00 | 79'00 | 58'00 | 45'00 | 67'00 |
| 12 | 144'00 | 259'00 | 126'00 | 150'00 | 112'00 | 207'00 | |
| 13 | 90'00 | 233'00 | 148'00 | 115'00 | 80'00 | 122'00 | 56'00 |
| 14 | 65'00 | 92'00 | 66'00 | 66'00 | 167'00 | 142'00 | 83'00 |
| 15 | 236'00 | 188'00 | 88'00 | 125'00 | 70'00 | 106'00 | 193'00 |
| 16 | 136'00 | 186'00 | 120'00 | 110'00 | 128'00 | 85'00 | 50'00 |
| 17 | 92'00 | 33'00 | 52'00 | 97'00 | 88'00 | 60'00 | 79'00 |
| 18 | 128'00 | 159'00 | | 122'00 | | 115'00 | 103'00 |
| 19 | 145'00 | | 125'00 | | 105'00 | | 98'00 |
| 20 | | 158'00 | 124'00 | 123'00 | 107'00 | 104'00 | |
| Nº: | 19 | 19 | 19 | 18 | 19 | 19 | 18 |
| Media: | 136'52 | 158'57 | 124'73 | 122'22 | 106'21 | 109'52 | 100'61 |
| Std: | 55'90 | 63'27 | 45'92 | 39'91 | 29'68 | 37'69 | 54'19 |
| Mx: | 236'00 | 259'00 | 263'00 | 247'00 | 174'00 | 207'00 | 220'00 |
| Mn: | 47'00 | 33'00 | 52'00 | 66'00 | 58'00 | 45'00 | 50'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos.

**TABLA Nº 19 BIS:**

**SERIE SHAM ANALITICA. EVOLUCION DE LOS TRIGLICERIDOS (TRIG) EN (mgrs/dl) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 222'00 | | 389'00 | 214'00 | + | + | + |
| 2 | 81'00 | 95'00 | 117'00 | | 72'00 | 94'00 | 63'00 |
| 3 | 52'00 | 43'00 | 181'00 | 146'00 | 159'00 | 106'00 | 59'00 |
| 4 | 54'00 | 83'00 | 93'00 | 130'00 | 100'00 | 126'00 | 81'00 |
| 5 | 54'00 | 82'00 | 53'00 | 62'00 | 48'00 | 56'00 | 47'00 |
| 6 | 50'00 | 44'00 | 80'00 | 81'00 | 65'00 | 76'00 | 72'00 |
| 7 | 143'00 | 108'00 | 122'00 | 90'00 | 91'00 | 103'00 | 102'00 |
| 8 | 98'00 | 113'00 | 78'00 | 91'00 | 98'00 | 56'00 | 75'00 |
| 9 | 164'00 | 97'00 | 75'00 | 95'00 | 103'00 | 109'00 | 56'00 |
| 10 | 103'00 | 125'00 | 103'00 | 91'00 | 62'00 | 43'00 | 47'00 |
| 11 | 50'00 | 57'00 | 71'00 | 58'00 | 44'00 | 58'00 | 75'00 |
| 12 | 136'00 | | 102'00 | 109'00 | | | 62'00 |
| 13 | 59'00 | + | + | + | + | + | + |
| 14 | 64'00 | 63'00 | 108'00 | 217'00 | 46'00 | 126'00 | 39'00 |
| 15 | 72'00 | 87'00 | 79'00 | 139'00 | 87'00 | 66'00 | 47'00 |
| 16 | 62'00 | 67'00 | 87'00 | 49'00 | 75'00 | 88'00 | 42'00 |
| 17 | 71'00 | 96'00 | 62'00 | 86'00 | 85'00 | 83'00 | 62'00 |
| 18 | | 76'00 | 105'00 | 116'00 | | 79'00 | |
| 19 | 87'00 | 90'00 | | 103'00 | 80'00 | 91'00 | 69'00 |
| 20 | 93'00 | | 120'00 | 112'00 | 82'00 | | 54'00 |
| Nº: | 19 | 16 | 18 | 18 | 16 | 16 | 17 |
| Media: | 90'26 | 82'87 | 112'50 | 110'50 | 81'06 | 85'00 | 61'88 |
| Std: | 45'01 | 22'86 | 72'72 | 44'95 | 27'14 | 24'34 | 15'64 |
| Mx: | 220'00 | 125'00 | 389'00 | 217'00 | 159'44 | 126'00 | 102'00 |
| Mn: | 50'00 | 43'00 | 53'00 | 49'00 | 44'00 | 43'00 | 39'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problema técnico. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 20:**

**EVOLUCION DE LA ASPARTATO-AMINO-TRANSFERRASA (AST) EN (U/l)A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 66'00 | 21'00 | 78'00 | 42'00 | 15'00 | 26'00 | 10'00 |
| 2 | 51'00 | 31'00 | 62'00 | | 40'00 | 18'00 | 39'00 |
| 3 | 35'00 | 20'00 | 27'00 | 26'00 | 30'00 | 18'00 | 17'00 |
| 4 | 27'00 | 27'00 | 66'00 | 21'00 | 14'00 | 27'00 | 23'00 |
| 5 | 29'00 | 41'00 | 13'00 | 31'00 | 32'00 | 20'00 | 26'00 |
| 6 | 14'00 | 28'00 | 61'00 | 15'00 | 14'00 | 12'00 | 57'00 |
| 7 | 21'00 | 40'00 | 19'00 | 22'00 | 28'00 | 25'00 | 42'00 |
| 8 | 22'00 | 17'00 | 17'00 | 18'00 | 25'00 | 27'00 | 20'00 |
| 9 | 32'00 | 36'00 | 33'00 | 47'00 | 28'00 | 33'00 | 22'00 |
| 10 | 16'00 | 20'00 | 14'00 | 56'00 | 17'00 | 16'00 | 21'00 |
| 11 | 13'00 | 12'00 | 13'00 | 23'00 | 35'00 | 30'00 | 8'00 |
| 12 | 14'00 | 72'00 | 26'00 | 26'00 | 42'00 | 15'00 | |
| 13 | 15'00 | 30'00 | 30'00 | 37'00 | 14'00 | 20'00 | 14'00 |
| 14 | 22'00 | 13'00 | 18'00 | 18'00 | 13'00 | 19'00 | 15'00 |
| 15 | 29'00 | 17'00 | 23'00 | 10'00 | 21'00 | 20'00 | 16'00 |
| 16 | 11'00 | 26'00 | 18'00 | 9'00 | 12'00 | 10'00 | 15'00 |
| 17 | 23'00 | 21'00 | 22'00 | 20'00 | 31'00 | 21'00 | 27'00 |
| 18 | | 29'00 | | 25'00 | 24'00 | | |
| 19 | 32'00 | | 33'00 | 27'00 | 22'00 | 20'00 | 24'00 |
| 20 | 39'00 | 26'00 | 30'00 | | 26'00 | 22'00 | 22'00 |
| Nº: | 19 | 19 | 19 | 18 | 20 | 19 | 18 |
| Media: | 26'89 | 27'73 | 31'73 | 26'27 | 24'15 | 21'00 | 23'22 |
| Std: | 13'61 | 13'14 | 19'32 | 12'07 | 8'92 | 5'74 | 11'78 |
| Mx: | 66'00 | 72'00 | 78'00 | 56'00 | 42'00 | 33'00 | 57'00 |
| Mn: | 11'00 | 12'00 | 13'00 | 9'00 | 12'00 | 10'00 | 8'00 |

Nota: Los cuadros en blanco son determinaciones no realizadas por problemas técnicos.

**TABLA Nº 20 BIS:**

**SERIE SHAM ANALITICA. EVOLUCION DEL ASPARTATO-AMINO-TRANSFERRASA (AST) EN (U/l) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 21'00 | | 18'00 | 17'00 | + | + | + |
| 2 | 19'00 | 36'00 | 35'00 | | 26'00 | 23'00 | 28'00 |
| 3 | 22'00 | 15'00 | 69'00 | 18'00 | 20'00 | 96'00 | 22'00 |
| 4 | 47'00 | 22'00 | 40'00 | 66'00 | 24'00 | 63'00 | 42'00 |
| 5 | 21'00 | 45'00 | 28'00 | 36'00 | 22'00 | 12'00 | 13'00 |
| 6 | 26'00 | 27'00 | 19'00 | 17'00 | 27'00 | 26'00 | 37'00 |
| 7 | 23'00 | 40'00 | 19'00 | 29'00 | 26'00 | 23'00 | 35'00 |
| 8 | 26'00 | 22'00 | 24'00 | 25'00 | 22'00 | 25'00 | 35'00 |
| 9 | 81'00 | 22'00 | 32'00 | 42'00 | 38'00 | 47'00 | 17'00 |
| 10 | 17'00 | 23'00 | 30'00 | 49'00 | 22'00 | 13'00 | 16'00 |
| 11 | 17'00 | 15'00 | 19'00 | 24'00 | 20'00 | 22'00 | 57'00 |
| 12 | 15'00 | | 17'00 | 29'00 | 21'00 | | 27'00 |
| 13 | 16'00 | + | + | + | + | + | + |
| 14 | 21'00 | 16'00 | 27'00 | 24'00 | 26'00 | 28'00 | 14'00 |
| 15 | 19'00 | 21'00 | 22'00 | 26'00 | 16'00 | 12'00 | 28'00 |
| 16 | 19'00 | 12'00 | 12'00 | 12'00 | 11'00 | 16'00 | 25'00 |
| 17 | 33'00 | 19'00 | 31'00 | 32'00 | 8'00 | 43'00 | 19'00 |
| 18 | 25'00 | 31'00 | | 32'00 | | 32'00 | |
| 19 | | 31'00 | 30'00 | 27'00 | 23'00 | 32'00 | |
| 20 | 26'00 | | 25'00 | | 22'00 | | |
| Nª: | 19 | 16 | 18 | 17 | 17 | 16 | 15 |
| Media: | 26'00 | 31'00 | 27'61 | 29'70 | 22'00 | 32'06 | 27'66 |
| Std: | 14'77 | 30'37 | 12'21 | 12'77 | 6'39 | 21'18 | 11'62 |
| Mx: | 81'00 | 45'00 | 69'00 | 66'00 | 38'00 | 96'00 | 57'00 |
| Mn: | 15'00 | 12'00 | 12'00 | 12'00 | 8'00 | 12'00 | 13'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos.+ indica animal fallecido.

**TABLA Nº 21:**

**SERIE SHAM ANALITICA. EVOLUCION DEL ALANIN-AMINO-TRANSFERRASA (ALT) EN (U/l) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 64'00 | 73'00 | 76'00 | 63'00 | 38'00 | 37'00 | 56'00 |
| 2 | 65'00 | 73'00 | 58'00 | | 40'00 | 55'00 | 81'00 |
| 3 | 43'00 | 59'00 | 43'00 | 39'00 | 53'00 | 48'00 | 45'00 |
| 4 | 49'00 | 73'00 | 57'00 | 42'00 | 55'00 | 55'00 | 70'00 |
| 5 | 53'00 | 53'00 | 49'00 | 49'00 | 66'00 | 69'00 | 65'00 |
| 6 | 62'00 | 71'00 | 54'00 | 47'00 | 69'00 | 55'00 | 70'00 |
| 7 | 61'00 | 69'00 | 31'00 | 48'00 | 41'00 | 44'00 | 49'00 |
| 8 | 57'00 | 74'00 | 63'00 | 57'00 | 52'00 | 58'00 | 59'00 |
| 9 | 70'00 | 77'00 | 47'00 | 59'00 | 55'00 | 69'00 | 57'00 |
| 10 | 58'00 | 57'00 | 37'00 | 61'00 | 54'00 | 66'00 | 63'00 |
| 11 | 54'00 | 62'00 | 47'00 | 55'00 | 55'00 | 54'00 | 63'00 |
| 12 | 35'00 | 60'00 | 32'00 | 34'00 | 25'00 | 39'00 | |
| 13 | 41'00 | 60'00 | 35'00 | 41'00 | 35'00 | 46'00 | 41'00 |
| 14 | 47'00 | 59'00 | 37'00 | 70'00 | 44'00 | 43'00 | 43'00 |
| 15 | 59'00 | 56'00 | 36'00 | 53'00 | 36'00 | 49'00 | 48'00 |
| 16 | 21'00 | 46'00 | 30'00 | 49'00 | 31'00 | 28'00 | 35'00 |
| 17 | 84'00 | 91'00 | 47'00 | 75'00 | 63'00 | 63'00 | 70'00 |
| 18 | 53'00 | 71'00 | 48'00 | | 52'00 | | 59'00 |
| 19 | | 60'00 | 50'00 | 58'00 | | 56'00 | |
| 20 | 55'00 | | 39'00 | 47'00 | 43'00 | 47'00 | 55'00 |
| Nº: | 19 | 19 | 20 | 18 | 19 | 19 | 18 |
| Media: | 54'26 | 65'47 | 45'80 | 52'61 | 47'73 | 51'63 | 57'16 |
| Std: | 13'28 | 10'21 | 11'54 | 10'45 | 11'72 | 10'70 | 11'68 |
| Mx: | 76'00 | 133'00 | 76'00 | 68'00 | 81'00 | 127'00 | 94'00 |
| Mn: | 24'00 | 35'00 | 30'00 | 29'00 | 26'00 | 26'00 | 33'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos.

**TABLA Nº 21 BIS:**

**SERIE SHAM ANALITICA. EVOLUCION DE LA ALANINA-AMINO-TRANSFERRASA (ALT) EN (U/l) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 69'00 | | 49'00 | 55'00 | + | + | + |
| 2 | 61'00 | 68'00 | 70'00 | | 48'00 | 53'00 | 77'00 |
| 3 | 54'00 | 36'00 | 43'00 | 29'00 | 32'00 | 43'00 | 43'00 |
| 4 | 61'00 | 62'00 | 61'00 | 57'00 | 81'00 | 127'00 | 94'00 |
| 5 | 56'00 | 133'00 | 76'00 | 67'00 | 72'00 | 60'00 | 57'00 |
| 6 | 65'00 | 74'00 | 54'00 | 48'00 | 50'00 | 61'00 | 54'00 |
| 7 | 39'00 | 59'00 | 42'00 | 38'00 | 39'00 | 44'00 | 44'00 |
| 8 | 76'00 | 78'00 | 65'00 | 58'00 | 50'00 | 50'00 | 61'00 |
| 9 | 69'00 | 58'00 | 62'00 | 54'00 | 43'00 | 71'00 | 59'00 |
| 10 | 50'00 | 44'00 | 40'00 | 41'00 | 35'00 | 44'00 | 37'00 |
| 11 | 53'00 | 48'00 | 56'00 | 64'00 | 76'00 | 73'00 | 57'00 |
| 12 | 24'00 | | 30'00 | 37'00 | | | |
| 13 | 53'00 | + | + | + | + | + | + |
| 14 | 51'00 | 40'00 | 36'00 | 36'00 | 40'00 | 50'00 | 39'00 |
| 15 | 39'00 | 50'00 | 64'00 | 45'00 | 50'00 | 54'00 | 47'00 |
| 16 | 35'00 | 35'00 | 35'00 | 32'00 | 26'00 | 26'00 | 33'00 |
| 17 | 65'00 | 61'00 | 70'00 | 68'00 | 36'00 | 41'00 | 80'00 |
| 18 | | 62'00 | | 47'00 | | 55'00 | |
| 19 | 55'00 | | 52'00 | | 45'00 | | 53'00 |
| 20 | 53'00 | 59'00 | 55'00 | 50'00 | 52'00 | 59'00 | 59'00 |
| Nº: | 19 | 16 | 18 | 17 | 16 | 16 | 16 |
| Media: | 54'10 | 60'43 | 53'33 | 48'58 | 48'43 | 56'93 | 55'87 |
| Std: | 12'60 | 22'39 | 13'07 | 11'68 | 15'21 | 21'29 | 15'99 |
| Mx: | 76'00 | 133'00 | 76'00 | 68'00 | 81'00 | 127'00 | 94'00 |
| Mn: | 24'00 | 35'00 | 30'00 | 29'00 | 26'00 | 26'00 | 33'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 22:**

**SERIE SHAM ANALITICA. EVOLUCION DE LA GAMMA-GLUTAMIL-TRANSPEPTIDASA (GGT) EN (U/l) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 8'00 | 6'00 | 4'00 | 5'00 | 6'00 | | 6'00 |
| 2 | 5'00 | 5'00 | 5'00 | 6'00 | 8'00 | 6'00 | 5'00 |
| 3 | 7'00 | 7'00 | | | 7'00 | | 4'00 |
| 4 | 5'00 | 4'00 | 6'00 | 5'00 | | 5'00 | |
| 5 | 5'00 | | 5'00 | | 4'00 | 6'00 | 5'00 |
| 6 | | 5'00 | | 8'00 | 6'00 | 5'00 | 7'00 |
| 7 | | | 3'00 | 4'00 | 4'00 | 4'00 | 3'00 |
| 8 | 5'00 | 6'00 | 6'00 | 6'00 | 6'00 | 5'00 | 5'00 |
| 9 | 8'00 | 8'00 | 6'00 | 9'00 | 7'00 | 7'00 | 6'00 |
| 10 | 11'00 | 9'00 | 7'00 | 8'00 | 6'00 | 6'00 | 6'00 |
| 11 | 4'00 | 2'00 | 3'00 | 3'00 | 3'00 | 3'00 | 4'00 |
| 12 | 6'00 | 13'00 | 5'00 | 5'00 | 5'00 | 10'00 | |
| 13 | 3'00 | 2'00 | 3'00 | 4'00 | 3'00 | 3'00 | 5'00 |
| 14 | 5'00 | 3'00 | 4'00 | 6'00 | 5'00 | 5'00 | 4'00 |
| 15 | 6'00 | 5'00 | 4'00 | 6'00 | 5'00 | 4'00 | 5'00 |
| 16 | 4'00 | 3'00 | 3'00 | 3'00 | 3'00 | 3'00 | 4'00 |
| 17 | 8'00 | 6'00 | 6'00 | 7'00 | 6'00 | 6'00 | 6'00 |
| 18 | 7'00 | | 5'00 | | 5'00 | | |
| 19 | 6'00 | 6'00 | | 6'00 | 5'00 | 4'00 | 5'00 |
| 20 | 5'00 | 6'00 | 4'00 | 7'00 | 6'00 | 5'00 | |
| Nº: | 18 | 17 | 17 | 17 | 19 | 17 | 16 |
| Media: | 6'00 | 5'64 | 4'64 | 5'76 | 5'26 | 5'11 | 5'00 |
| Std: | 1'85 | 2'63 | 1'23 | 1'66 | 1'37 | 1'67 | 1'00 |
| Mx: | 11'00 | 13'00 | 7'00 | 9'00 | 8'00 | 10'00 | 7'00 |
| Mn: | 3'00 | 2'00 | 3'00 | 3'00 | 3'00 | 3'00 | 3'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos.

**TABLA Nº 22 BIS:**

**SERIE SHAM ANALITICA. EVOLUCION DE LA GAMMA-GLUTAMIL-TRANSPEPTIDASA (GGT) EN (U/l) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | | | | 4'00 | + | + | + |
| 2 | 6'00 | | | | 5'00 | 5'00 | 6'00 |
| 3 | 5'00 | 8'00 | 4'00 | 4'00 | 5'00 | 5'00 | 5'00 |
| 4 | 3'00 | 8'00 | 4'00 | 9'00 | 4'00 | 7'00 | 5'00 |
| 5 | 12'00 | 6'00 | 9'00 | 7'00 | 7'00 | 7'00 | 8'00 |
| 6 | 7'00 | 6'00 | 5'00 | 5'00 | 6'00 | 6'00 | 5'00 |
| 7 | 5'00 | 4'00 | 5'00 | 4'00 | 4'00 | 3'00 | 4'00 |
| 8 | 6'00 | 6'00 | 5'00 | 5'00 | 5'00 | 2'00 | 6'00 |
| 9 | 11'00 | 6'00 | 6'00 | 7'00 | 5'00 | 9'00 | 7'00 |
| 10 | 5'00 | 5'00 | 5'00 | 6'00 | 5'00 | 6'00 | 5'00 |
| 11 | 4'00 | 4'00 | 4'00 | 3'00 | 4'00 | 3'00 | 4'00 |
| 12 | 7'00 | | 6'00 | 5'00 | | | 5'00 |
| 13 | 6'00 | + | + | + | + | + | + |
| 14 | 4'00 | 4'00 | 6'00 | 4'00 | 3'00 | 3'00 | 4'00 |
| 15 | 3'00 | 3'00 | 5'00 | 3'00 | 5'00 | 6'00 | 5'00 |
| 16 | 4'00 | 5'00 | 5'00 | 5'00 | 4'00 | 3'00 | 4'00 |
| 17 | 5'00 | 5'00 | 4'00 | 6'00 | 5'00 | 5'00 | 7'00 |
| 18 | 5'00 | 6'00 | | 5'00 | 6'00 | 4'00 | |
| 19 | 7'00 | 5'00 | 6'00 | | 5'00 | 6'00 | 6'00 |
| 20 | 6'00 | 5'00 | 4'00 | 5'00 | 3'00 | | 5'00 |
| Nº: | 19 | 16 | 16 | 17 | 17 | 16 | 17 |
| Media: | 5'84 | 5'37 | 5'18 | 5'11 | 4'76 | 5'00 | 5'35 |
| Std: | 2'27 | 1'31 | 1'23 | 1'49 | 1'00 | 1'83 | 1'13 |
| Mx: | 12'00 | 8'00 | 9'00 | 9'00 | 7'00 | 9'00 | 8'00 |
| Mn: | 3'00 | 3'00 | 4'00 | 3'00 | 3'00 | 2'00 | 4'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 23:**

**SERIE SHAM ANALITICA. EVOLUCION DE LA AMILASA (AMY) EN (U/l) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 316'00 | 406'00 | 275'00 | 265'00 | 239'00 | 198'00 | 178'00 |
| 2 | 277'00 | 375'00 | 241'00 | | 270'00 | 228'00 | 260'00 |
| 3 | 211'00 | 243'00 | 198'00 | 189'00 | 201'00 | 180'00 | 223'00 |
| 4 | | 335'00 | 244'00 | 236'00 | 236'00 | 250'00 | 255'00 |
| 5 | 235'00 | 249'00 | 273'00 | 235'00 | 234'00 | 316'00 | 254'00 |
| 6 | 291'00 | 358'00 | 380'00 | 346'00 | 470'00 | 297'00 | 224'00 |
| 7 | 254'00 | 321'00 | 246'00 | 249'00 | 228'00 | 257'00 | 242'00 |
| 8 | 246'00 | 259'00 | 239'00 | 232'00 | 219'00 | 214'00 | 243'00 |
| 9 | 298'00 | 281'00 | 263'00 | 292'00 | 304'00 | 310'00 | 254'00 |
| 10 | 269'00 | 280'00 | 244'00 | 200'00 | 297'00 | 228'00 | 262'00 |
| 11 | 308'00 | 476'00 | 393'00 | 399'00 | 408'00 | 399'00 | 463'00 |
| 12 | 259'00 | 220'00 | 262'00 | 291'00 | 317'00 | 336'00 | |
| 13 | 221'00 | 287'00 | 251'00 | 220'00 | 237'00 | 276'00 | 218'00 |
| 14 | 287'00 | 321'00 | 268'00 | 259'00 | 269'00 | 322'00 | 302'00 |
| 15 | 256'00 | 288'00 | 261'00 | 286'00 | 269'00 | 414'00 | 251'00 |
| 16 | 198'00 | 219'00 | 258'00 | 237'00 | 257'00 | 252'00 | 242'00 |
| 17 | 293'00 | 446'00 | 260'00 | 250'00 | 300'00 | 277'00 | 294'00 |
| 18 | | 319'00 | | 270'00 | | | 271'00 |
| 19 | 268'00 | | 245'00 | | 279'00 | 289'00 | |
| 20 | 259'00 | 312'00 | 291'00 | 253'00 | | 270'00 | 250'00 |
| Nº: | 18 | 19 | 19 | 18 | 18 | 19 | 18 |
| Media: | 263'00 | 315'52 | 268'00 | 261'61 | 279'66 | 279'63 | 260'33 |
| Std: | 32'05 | 69'62 | 44'70 | 48'58 | 65'07 | 60'00 | 56'08 |
| Mx: | 316'00 | 476'00 | 393'00 | 399'00 | 470'00 | 414'00 | 463'00 |
| Mn: | 198'00 | 219'00 | 198'00 | 189'00 | 201'00 | 180'00 | 178'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos.

**TABLA Nº 23 BIS:**

**SERIE SHAM ANALITICA. EVOLUCION DE LA AMILASA (AMY) EN (U/l) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 176'00 | | 133'00 | 253'00 | + | + | + |
| 2 | 251'00 | 257'00 | 271'00 | | 290'00 | 302'00 | 323'00 |
| 3 | 196'00 | 230'00 | 98'00 | 162'00 | 126'00 | 402'00 | 285'00 |
| 4 | 288'00 | 234'00 | 282'00 | 147'00 | 240'00 | 244'00 | 296'00 |
| 5 | 277'00 | 292'00 | 300'00 | 269'00 | 293'00 | 255'00 | 288'00 |
| 6 | 283'00 | 297'00 | 294'00 | 254'00 | 283'00 | 274'00 | 311'00 |
| 7 | 232'00 | 278'00 | 270'00 | 262'00 | 283'00 | 297'00 | 251'00 |
| 8 | 314'00 | 257'00 | 199'00 | 223'00 | 250'00 | 217'00 | 234'00 |
| 9 | 267'00 | 325'00 | 316'00 | 336'00 | 263'00 | 352'00 | 344'00 |
| 10 | 256'00 | 237'00 | 250'00 | 251'00 | 254'00 | 283'00 | 264'00 |
| 11 | 406'00 | 419'00 | 440'00 | 404'00 | 429'00 | 448'00 | 434'00 |
| 12 | 456'00 | | 337'00 | 351'00 | | | |
| 13 | 298'00 | + | + | + | + | + | + |
| 14 | 287'00 | 336'00 | 238'00 | 396'00 | 553'00 | 294'00 | 351'00 |
| 15 | 229'00 | | 221'00 | 247'00 | 214'00 | 238'00 | 269'00 |
| 16 | 215'00 | 219'00 | 231'00 | 256'00 | 352'00 | 245'00 | 269'00 |
| 17 | 286'00 | 262'00 | 281'00 | 271'00 | 376'00 | 258'00 | 317'00 |
| 18 | | 280'00 | | 257'00 | 312'00 | | 279'00 |
| 19 | 270'00 | | 198'00 | | 289'00 | 280'00 | 320'00 |
| 20 | 285'00 | 281'00 | 322'00 | 287'00 | | 307'00 | 309'00 |
| Nº: | 19 | 15 | 18 | 17 | 16 | 16 | 17 |
| Media: | 277'47 | 280'26 | 260'05 | 272'11 | 300'43 | 293'50 | 302'58 |
| Std: | 63'69 | 49'32 | 75'31 | 66'78 | 92'66 | 59'41 | 45'11 |
| Mx: | 456'00 | 419'00 | 440'00 | 404'00 | 553'00 | 448'00 | 434'00 |
| Mn: | 176'00 | 219'00 | 98'00 | 147'00 | 126'00 | 217'00 | 234'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 24:**

**SERIE SHAM ANALITICA. EVOLUCION DE LA LACTODESHIDROGENASA (LD) EN (U/l) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 150'00 | 250'00 | 316'00 | 293'00 | 137'00 | 296'00 | 79'00 |
| 2 | 251'00 | 282'00 | 419'00 | | 261'00 | 106'00 | 251'00 |
| 3 | 312'00 | 216'00 | 327'00 | 157'00 | 386'00 | 120'00 | 152'00 |
| 4 | 135'00 | 246'00 | 833'00 | 291'00 | 91'00 | 331'00 | 242'00 |
| 5 | 151'00 | 792'00 | 101'00 | 624'00 | 423'00 | 198'00 | 278'00 |
| 6 | 123'00 | 214'00 | 1066'00 | 164'00 | 131'00 | 103'00 | 791'00 |
| 7 | 168'00 | 502'00 | 178'00 | 175'00 | 175'00 | 70'00 | 336'00 |
| 8 | 179'00 | 160'00 | 154'00 | 199'00 | 207'00 | 333'00 | 220'00 |
| 9 | 163'00 | 688'00 | 445'00 | 715'00 | 271'00 | 270'00 | 119'00 |
| 10 | 118'00 | 315'00 | 145'00 | 998'00 | 226'00 | 145'00 | 101'00 |
| 11 | 149'00 | 143'00 | 185'00 | 309'00 | 542'00 | 294'00 | 96'00 |
| 12 | 193'00 | 1255'00 | 356'00 | 328'00 | 684'00 | 245'00 | |
| 13 | 113'00 | 271'00 | 356'00 | 570'00 | 118'00 | 280'00 | 209'00 |
| 14 | 105'00 | 151'00 | 230'00 | 185'00 | 176'00 | 187'00 | 62'00 |
| 15 | 116'00 | 288'00 | 480'00 | 211'00 | 466'00 | 244'00 | 253'00 |
| 16 | 190'00 | 193'00 | 287'00 | 162'00 | 269'00 | 162'00 | 96'00 |
| 17 | 166'00 | 208'00 | 190'00 | 119'00 | 312'00 | 97'00 | 83'00 |
| 18 | 179'00 | | 286'00 | 390'00 | 322'00 | | |
| 19 | 148'00 | 298'00 | 395'00 | 297'00 | 289'00 | 179'00 | 210'00 |
| 20 | | 428'00 | 390'00 | | 249'00 | 230'00 | |
| Nº: | 19 | 19 | 20 | 18 | 20 | 19 | 17 |
| Media: | 163'63 | 363'15 | 356'95 | 343'72 | 286'75 | 204'73 | 210'47 |
| Std: | 48'84 | 270'84 | 226'75 | 229'70 | 147'70 | 81'39 | 165'81 |
| Mx: | 312'00 | 1255'00 | 1066'00 | 998'00 | 684'00 | 333'00 | 791'00 |
| Mn: | 105'00 | 143'00 | 101'00 | 119'00 | 91'00 | 70'00 | 62'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos.

**TABLA Nº 24 BIS:**

**SERIE SHAM ANALITICA. EVOLUCION DE LA LACTO DESHIDROGENASA (LD) EN (U/L) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 285'00 | | 243'00 | 159'00 | + | + | + |
| 2 | 179'00 | 460'00 | 235'00 | | 220'00 | 141'00 | 152'00 |
| 3 | 174'00 | 193'00 | 1372'00 | 194'00 | 440'00 | 1131'00 | 381'00 |
| 4 | 740'00 | 330'00 | 721'00 | 987'00 | 264'00 | 816'00 | 393'00 |
| 5 | 132'00 | 537'00 | 285'00 | 446'00 | 215'00 | 134'00 | 231'00 |
| 6 | 184'00 | 224'00 | 175'00 | 143'00 | 345'00 | 213'00 | 481'00 |
| 7 | 190'00 | 303'00 | 107'00 | 262'00 | 209'00 | 227'00 | 529'00 |
| 8 | 243'00 | 110'00 | 216'00 | 292'00 | 312'00 | 171'00 | 517'00 |
| 9 | 1147'00 | 178'00 | 398'00 | 612'00 | 666'00 | 557'00 | 171'00 |
| 10 | 130'00 | 189'00 | 506'00 | 825'00 | 409'00 | 139'00 | 176'00 |
| 11 | 223'00 | 102'00 | 77'00 | 188'00 | 274'00 | 232'00 | 173'00 |
| 12 | 309'00 | | 114'00 | 177'00 | | | |
| 13 | 125'00 | + | + | + | + | + | + |
| 14 | 119'00 | 303'00 | 502'00 | 80'00 | 110'00 | 275'00 | 61'00 |
| 15 | 128'00 | 404'00 | 281'00 | 455'00 | 371'00 | 79'00 | 502'00 |
| 16 | 110'00 | 240'00 | 98'00 | 105'00 | 169'00 | 311'00 | 374'00 |
| 17 | 159'00 | 191'00 | 319'00 | 271'00 | 376'00 | 258'00 | 317'00 |
| 18 | | | 403'00 | | | | 284'00 |
| 19 | 352'00 | 345'00 | 289'00 | 295'00 | 319'00 | 374'00 | |
| 20 | 187'00 | 193'00 | 348'00 | 398'00 | 307'00 | 295'00 | 353'00 |
| Nº: | 19 | 16 | 19 | 17 | 16 | 16 | 16 |
| Media: | 269'26 | 268'87 | 352'05 | 346'41 | 312'87 | 334'56 | 318'43 |
| Std: | 249'22 | 119'03 | 287'85 | 246'80 | 125'82 | 270'82 | 142'22 |
| Mx: | 1147'00 | 537'00 | 1372'00 | 987'00 | 666'00 | 1131'00 | 529'00 |
| Mn: | 110'00 | 110'00 | 77'00 | 80'00 | 110'00 | 79'00 | 61'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 25:**

**SERIE SHAM ANALITICA. EVOLUCION DE LA FOSFATASA ALCALINA (ALP) EN (U/L) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | BASAL | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 150'00 | 110'00 | 94'00 | 112'00 | 66'00 | | 81'00 |
| 2 | 168'00 | 120'00 | 85'00 | 232'00 | 101'00 | 123'00 | 99'00 |
| 3 | 168'00 | 121'00 | | | 145'00 | 95'00 | |
| 4 | 62'00 | 110'00 | 102'00 | 83'00 | | 102'00 | 124'00 |
| 5 | 145'00 | 102'00 | | | 94'00 | 97'00 | 86'00 |
| 6 | | | 93'00 | 92'00 | 57'00 | 97'00 | 87'00 |
| 7 | 169'00 | 148'00 | 118'00 | 122'00 | 128'00 | 101'00 | 81'00 |
| 8 | | 112'00 | 98'00 | 148'00 | 132'00 | 141'00 | 153'00 |
| 9 | 164'00 | 130'00 | 101'00 | 149'00 | 160'00 | 162'00 | 141'00 |
| 10 | 125'00 | 108'00 | 78'00 | 120'00 | 118'00 | 136'00 | 107'00 |
| 11 | 290'00 | 148'00 | 122'00 | 168'00 | 200'00 | 191'00 | 196'00 |
| 12 | 242'00 | 153'00 | 130'00 | 140'00 | 158'00 | 94'00 | |
| 13 | 262'00 | 136'00 | 86'00 | 153'00 | 172'00 | 124'00 | 128'00 |
| 14 | 159'00 | 127'00 | 73'00 | 102'00 | 96'00 | 91'00 | 101'00 |
| 15 | 97'00 | 79'00 | 59'00 | 58'00 | 50'00 | 41'00 | 49'00 |
| 16 | 53'00 | 56'00 | 58'00 | 88'00 | 128'00 | 131'00 | 117'00 |
| 17 | 213'00 | 131'00 | 78'00 | 117'00 | 139'00 | 138'00 | 107'00 |
| 18 | | | 84'00 | | | | 121'00 |
| 19 | 185'00 | | 88'00 | 125'00 | 142'00 | 120'00 | |
| 20 | 138'00 | 102'00 | | 100'00 | 168'00 | 154'00 | 139'00 |
| Nº: | 17 | 17 | 17 | 17 | 18 | 18 | 17 |
| Media: | 164'11 | 117'23 | 91'00 | 124'05 | 125'22 | 118'77 | 112'76 |
| Std: | 61'57 | 24'11 | 19'38 | 38'75 | 40'21 | 32'68 | 32'84 |
| Mx: | 290'00 | 153'00 | 130'00 | 232'00 | 200'00 | 194'00 | 196'00 |
| Mn: | 53'00 | 56'00 | 58'00 | 58'00 | 50'00 | 41'00 | 49'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizada por problemas técnicos.

**TABLA Nº 25 BIS:**

**SERIE SHAM ANALITICA. EVOLUCION DE LA FOSFATASA ALCALINA (ALP) EN (U/L) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | | 84'00 | | 73'00 | + | + | + |
| 2 | 118'00 | | 103'00 | | 83'00 | 72'00 | 62'00 |
| 3 | 95'00 | 27'00 | 42'00 | 36'00 | 59'00 | 111'00 | 107'00 |
| 4 | | 70'00 | 106'00 | 129'00 | 86'00 | 78'00 | 67'00 |
| 5 | 110'00 | 79'00 | 72'00 | 84'00 | 64'00 | 66'00 | 58'00 |
| 6 | 83'00 | 81'00 | 71'00 | 64'00 | 65'00 | 71'00 | 68'00 |
| 7 | 121'00 | 92'00 | 109'00 | 111'00 | 99'00 | 84'00 | 88'00 |
| 8 | 123'00 | 138'00 | 171'00 | 115'00 | 114'00 | 118'00 | 100'00 |
| 9 | 121'00 | 144'00 | 140'00 | 122'00 | 89'00 | 84'00 | 78'00 |
| 10 | 104'00 | 100'00 | 76'00 | 79'00 | 71'00 | 91'00 | 83'00 |
| 11 | 188'00 | 191'00 | 160'00 | 130'00 | 123'00 | 102'00 | 102'00 |
| 12 | 88'00 | | 121'00 | 113'00 | | | |
| 13 | 176'00 | + | + | + | + | + | + |
| 14 | 96'00 | 87'00 | 78'00 | 62'00 | 38'00 | 32'00 | 72'00 |
| 15 | 39'00 | 37'00 | 86'00 | 62'00 | 66'00 | 64'00 | 42'00 |
| 16 | 92'00 | 94'00 | 81'00 | 94'00 | 74'00 | 69'00 | 63'00 |
| 17 | 91'00 | 90'00 | 91'00 | 83'00 | 56'00 | 37'00 | 74'00 |
| 18 | 115'00 | 93'00 | | | 64'00 | 83'00 | |
| 19 | 112'00 | 107'00 | 94'00 | 88'00 | 75'00 | 77'00 | 91'00 |
| 20 | | 94'00 | 104'00 | 93'00 | | 71'00 | 72'00 |
| Nº: | 17 | 17 | 17 | 17 | 16 | 17 | 16 |
| Media: | 110'11 | 94'58 | 100'29 | 90'47 | 76'62 | 77'05 | 76'68 |
| Std: | 32'84 | 36'72 | 32'12 | 25'91 | 21'16 | 21'51 | 17'05 |
| Mx: | 188'00 | 191'00 | 171'00 | 130'00 | 123'00 | 118'00 | 107'00 |
| Mn: | 39'00 | 27'00 | 42'00 | 36'00 | 38'00 | 32'00 | 42'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 26:**

**SERIE SHAM ANALITICA. EVOLUCION DEL CALCIO (CA) EN (mgrs/dl) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 14'10 | 12'20 | | 10'60 | 12'70 | 12'50 | 13'70 |
| 2 | 13'50 | 11'40 | 12'40 | 12'60 | | | |
| 3 | 13'80 | 11'20 | 13'10 | | 13'70 | 13'10 | 12'80 |
| 4 | 13'90 | 11'60 | | 13'30 | | 12'80 | |
| 5 | 13'00 | | 12'80 | | 13'40 | 13'30 | 13'30 |
| 6 | | 12'70 | | 11'40 | 13'70 | 13'70 | 13'00 |
| 7 | 13'50 | | 13'10 | 12'80 | 13'00 | 11'40 | 12'90 |
| 8 | | 12'20 | 13'20 | 12'60 | 12'50 | 11'20 | 12'70 |
| 9 | 12'60 | 11'90 | 12'50 | 12'30 | 12'70 | 12'90 | 13'50 |
| 10 | 11'70 | 11'50 | 13'10 | 9'40 | 11'90 | 12'50 | 13'10 |
| 11 | 13'20 | 12'10 | 13'10 | 13'80 | 12'90 | 13'40 | 13'80 |
| 12 | 13'20 | 11'60 | 13'10 | 13'30 | 13'30 | 11'70 | |
| 13 | 13'20 | 11'50 | 13'10 | 12'60 | 12'20 | 13'30 | 12'60 |
| 14 | 13'80 | 12'60 | 12'90 | 13'10 | 13'20 | 13'50 | 13'50 |
| 15 | 14'30 | 11'40 | 11'80 | 13'80 | 13'20 | 14'50 | 13'30 |
| 16 | 13'20 | 11'50 | 11'80 | 12'50 | 12'90 | 12'60 | 12'50 |
| 17 | 13'90 | 12'20 | 11'70 | 13'10 | 12'60 | 12'90 | 12'30 |
| 18 | | 11'30 | | | 12'10 | 12'40 | |
| 19 | 13'40 | | 12'40 | 13'70 | 13'80 | 13'40 | 12'90 |
| 20 | 13'30 | 11'30 | | 12'50 | 13'00 | | 12'80 |
| Nº: | 17 | 17 | 15 | 17 | 18 | 18 | 16 |
| Media: | 13'38 | 11'77 | 12'67 | 12'55 | 12'93 | 12'83 | 13'04 |
| Std: | 0'59 | 0'45 | 0'52 | 1'12 | 0'53 | 0'80 | 0'42 |
| Mx: | 14'30 | 12'70 | 13'20 | 13'80 | 13'80 | 14'50 | 13'80 |
| Mn: | 11'70 | 11'20 | 11'70 | 9'40 | 11'90 | 11'20 | 12'30 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos.

**TABLA Nº 26 BIS:**

**SERIE SHAM ANALITICA. EVOLUCION DEL CALCIO (CA) EN (mgrs/dl) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | | 13'40 | | 13'80 | + | + | + |
| 2 | 13'00 | | 13'40 | | 12'70 | 13'40 | 13'00 |
| 3 | 12'60 | 12'70 | 13'60 | 11'90 | 12'70 | 13'40 | 13'90 |
| 4 | | 12'70 | 12'00 | 13'40 | 11'40 | 12'60 | 12'50 |
| 5 | 12'90 | 13'30 | 13'90 | 14'00 | 13'90 | 14'20 | 13'40 |
| 6 | 13'90 | 13'40 | 13'80 | 13'10 | 13'80 | 13'40 | 12'80 |
| 7 | 12'80 | 13'50 | 13'10 | 13'50 | 13'60 | 14'00 | 13'40 |
| 8 | 13'20 | 13'30 | 13'10 | 13'10 | 13'70 | 12'60 | 12'40 |
| 9 | 12'90 | 13'20 | 13'10 | 13'10 | 13'00 | 12'70 | 13'30 |
| 10 | 12'80 | 13'00 | 13'30 | 12'90 | 12'80 | 13'20 | 13'10 |
| 11 | 13'60 | 14'40 | 13'40 | 13'50 | 13'50 | 13'90 | 14'90 |
| 12 | 12'80 | | 13'30 | 13'70 | | | |
| 13 | 13'80 | + | + | + | + | + | + |
| 14 | 13'40 | 13'40 | 13'50 | 13'80 | 13'70 | 14'70 | 14'10 |
| 15 | 13'00 | 13'00 | 13'70 | 13'50 | 14'30 | 13'90 | 13'70 |
| 16 | 13'00 | 13'90 | 13'50 | 14'20 | 13'70 | 13'90 | 13'80 |
| 17 | 12'70 | 13'60 | 13'60 | 13'60 | 13'10 | 13'70 | 13'80 |
| 18 | | 13'10 | 13'50 | 12'80 | | 13'50 | 13'80 |
| 19 | | 13'60 | | | 13'60 | 13'60 | |
| 20 | 13'80 | | 13'20 | 14'00 | 12'90 | | 13'10 |
| Nº: | 16 | 16 | 17 | 17 | 16 | 16 | 16 |
| Media: | 13'13 | 13'34 | 13'35 | 13'40 | 13'27 | 13'54 | 13'43 |
| Std: | 0'41 | 0'41 | 0'41 | 0'54 | 0'66 | 0'56 | 0'61 |
| Mx: | 13'90 | 14'40 | 13'90 | 14'20 | 14'30 | 14'70 | 14'90 |
| Mn: | 12'60 | 12'70 | 12'00 | 11'90 | 11'40 | 12'60 | 12'40 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 27:**

**SERIE SHAM ANALITICA. EVOLUCION DEL FOSFORO INORGANICO (IP) EN (mgrs/dl) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 6'50 | 7'20 | | 9'00 | 7'20 | | 7'20 |
| 2 | 7'20 | 7'50 | 6'60 | | 7'20 | 7'30 | 6'30 |
| 3 | 7'50 | 6'90 | 7'40 | 7'20 | 5'20 | 6'40 | |
| 4 | 4'60 | 7'40 | 8'20 | 8'40 | 8'00 | | |
| 5 | 7'00 | | | | 7'10 | 7'00 | 6'60 |
| 6 | | 6'30 | | 6'40 | 6'30 | 11'50 | 5'80 |
| 7 | 6'40 | | 7'20 | 8'30 | 6'70 | 5'90 | 6'20 |
| 8 | | 7'00 | 6'90 | 8'50 | 8'60 | 7'20 | 7'00 |
| 9 | 7'30 | 10'40 | 7'20 | 12'70 | 8'00 | 7'50 | 6'30 |
| 10 | 7'40 | 9'90 | 6'90 | 9'00 | 8'30 | 6'50 | 7'20 |
| 11 | 7'30 | 6'60 | 7'20 | 8'00 | 11'40 | 6'40 | 6'40 |
| 12 | 6'10 | 8'20 | 7'40 | 6'30 | 6'00 | 3'30 | 6'00 |
| 13 | 4'90 | 6'00 | 6'40 | 7'00 | 7'20 | 6'90 | 7'20 |
| 14 | 8'40 | 7'50 | 7'00 | 7'30 | 9'40 | 8'30 | 7'50 |
| 15 | | | | 8'10 | | | |
| 16 | 6'60 | | | | 7'30 | | 6'40 |
| 17 | 7'30 | 8'90 | | 7'20 | | 7'30 | 7'00 |
| 18 | 6'20 | 7'30 | 6'40 | | 8'10 | | |
| 19 | | 7'60 | 6'40 | 8'90 | | 7'60 | 6'30 |
| 20 | 7'30 | 8'40 | 7'20 | 8'40 | 7'30 | 6'70 | 6'50 |
| Nº: | 16 | 16 | 14 | 16 | 17 | 15 | 16 |
| Media: | 6'75 | 7'69 | 7'02 | 8'16 | 7'60 | 7'05 | 6'61 |
| Std: | 0'94 | 1'17 | 0'47 | 1'44 | 1'36 | 1'60 | 0'48 |
| Mx: | 8'40 | 10'40 | 8'20 | 12'70 | 11'40 | 11'50 | 7'50 |
| Mn: | 4'60 | 6'00 | 6'40 | 6'30 | 6'00 | 3'30 | 5'80 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos.

**TABLA Nº 27 BIS:**

**SERIE SHAM ANALITICA. EVOLUCION DEL FOSFORO INORGANICO (IP) EN (mgrs/dl) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | | 6'80 | | 6'20 | + | + | + |
| 2 | 7'40 | | 6'30 | | 6'90 | 6'20 | 5'80 |
| 3 | | 6'30 | | 5'80 | 4'70 | 3'90 | 7'20 |
| 4 | 8'20 | | 7'20 | 7'00 | 5'80 | 6'40 | 5'60 |
| 5 | 11'40 | 6'00 | 6'50 | 5'50 | 5'80 | 5'80 | 4'90 |
| 6 | 6'70 | 5'60 | 5'90 | 6'40 | 5'90 | 9'40 | 5'70 |
| 7 | 6'80 | 6'60 | 7'50 | 6'20 | 6'50 | 10'10 | 5'50 |
| 8 | 7'30 | 8'00 | 8'20 | 7'10 | 6'30 | 6'10 | 6'60 |
| 9 | 9'50 | 6'90 | 6'60 | 11'00 | 7'40 | 6'70 | 5'90 |
| 10 | 7'20 | 6'60 | 6'80 | 11'40 | 6'10 | 6'10 | 6'40 |
| 11 | 7'50 | 6'90 | 5'80 | 4'60 | 5'00 | 5'10 | 4'90 |
| 12 | 5'20 | 4'50 | 5'70 | 6'00 | 5'70 | 5'20 | 4'50 |
| 13 | 5'90 | + | + | + | + | + | + |
| 14 | 7'30 | 6'00 | 8'70 | 6'60 | 7'20 | 8'00 | 6'00 |
| 15 | 7'20 | | | | | 6'90 | |
| 16 | | 6'20 | 7'90 | | 6'50 | | 6'10 |
| 17 | 7'00 | | 6'50 | 6'80 | | | |
| 18 | 7'40 | 6'00 | | 7'10 | 5'90 | 6'40 | 6'30 |
| 19 | | | 6'50 | 6'80 | 6'30 | | 5'70 |
| 20 | 7'60 | 6'30 | 7'20 | 7'20 | 5'80 | 6'40 | 4'90 |
| Nº: | 16 | 14 | 15 | 16 | 16 | 15 | 16 |
| Media: | 7'47 | 6'33 | 6'88 | 6'98 | 6'11 | 6'58 | 5'75 |
| Std: | 1'35 | 0'75 | 0'85 | 1'72 | 0'68 | 1'52 | 0'68 |
| Mx: | 11'40 | 8'00 | 8'70 | 11'40 | 7'20 | 10'10 | 7'20 |
| Mn: | 5'20 | 4'50 | 5'70 | 4'60 | 4'70 | 3'90 | 4'50 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 28:**

**SERIE SHAM ANALITICA. EVOLUCION DEL HIERRO (FE) EN (uG/dl) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 154'00 | 75'00 | 125'00 | | 224'00 | | 192'00 |
| 2 | 106'00 | 64'00 | | 270'00 | 106'00 | 138'00 | 173'00 |
| 3 | 170'00 | 59'00 | 140'00 | 194'00 | 112'00 | 195'00 | |
| 4 | 137'00 | 47'00 | 120'00 | | 247'00 | | |
| 5 | 121'00 | | | 169'00 | 230'00 | 151'00 | 152'00 |
| 6 | 197'00 | 73'00 | | 309'00 | 106'00 | 203'00 | 236'00 |
| 7 | 105'00 | | 164'00 | 177'00 | 124'00 | 176'00 | 166'00 |
| 8 | | 157'00 | 268'00 | 204'00 | 180'00 | 191'00 | 238'00 |
| 9 | 181'00 | 163'00 | 129'00 | 173'00 | 190'00 | 185'00 | 222'00 |
| 10 | 160'00 | 120'00 | 165'00 | 222'00 | 197'00 | 204'00 | 178'00 |
| 11 | 111'00 | 36'00 | 57'00 | 129'00 | 201'00 | 194'00 | 261'00 |
| 12 | 97'00 | 236'00 | 106'00 | 177'00 | 260'00 | 126'00 | |
| 13 | 139'00 | 69'00 | 117'00 | 149'00 | 174'00 | 181'00 | 170'00 |
| 14 | 142'00 | | 171'00 | 205'00 | 230'00 | 159'00 | 178'00 |
| 15 | | 96'00 | 87'00 | 162'00 | 215'00 | 151'00 | 163'00 |
| 16 | 152'00 | 49'00 | 84'00 | 90'00 | 106'00 | 164'00 | 163'00 |
| 17 | | 55'00 | 82'00 | 216'00 | 190'00 | 177'00 | 136'00 |
| 18 | 148'00 | | 129'00 | 127'00 | | | 200'00 |
| 19 | 120'00 | | | 162'00 | | 189'00 | |
| 20 | | 93'00 | 136'00 | | 181'00 | | 189'00 |
| Nº: | 16 | 15 | 16 | 17 | 18 | 16 | 16 |
| Media: | 140'00 | 92'80 | 130'00 | 184'00 | 181'83 | 174'00 | 188'56 |
| Std: | 27'92 | 53'05 | 47'24 | 50'97 | 49'52 | 22'72 | 33'47 |
| Mx: | 197'00 | 236'00 | 268'00 | 309'00 | 260'00 | 204'00 | 262'00 |
| Mn: | 97'00 | 36'00 | 57'00 | 90'00 | 106'00 | 126'00 | 136'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos.

**TABLA Nº 28 BIS:**

**SERIE SHAM ANALITICA. EVOLUCION DEL HIERRO (FE) EN (uG/dl) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 194'00 | | 200'00 | 194'00 | + | + | + |
| 2 | | 158'00 | | | 153'00 | 142'00 | 146'00 |
| 3 | | | 183'00 | 343'00 | 224'00 | 162'00 | 234'00 |
| 4 | 168'00 | 162'00 | 204'00 | 293'00 | 108'00 | 278'00 | 176'00 |
| 5 | 143'00 | 142'00 | 213'00 | 186'00 | 202'00 | 170'00 | 161'00 |
| 6 | 159'00 | 160'00 | 209'00 | 147'00 | 144'00 | 171'00 | 152'00 |
| 7 | 104'00 | 146'00 | 165'00 | 124'00 | 138'00 | 173'00 | 153'00 |
| 8 | 210'00 | 198'00 | 211'00 | 177'00 | 145'00 | 191'00 | 263'00 |
| 9 | 322'00 | 187'00 | 172'00 | 223'00 | 234'00 | 238'00 | 209'00 |
| 10 | 214'00 | 184'00 | 176'00 | 207'00 | 202'00 | 197'00 | 198'00 |
| 11 | 209'00 | 188'00 | 137'00 | 167'00 | 249'00 | 107'00 | 185'00 |
| 12 | 267'00 | | 212'00 | 201'00 | | | |
| 13 | 183'00 | + | + | + | + | + | + |
| 14 | 187'00 | 176'00 | 236'00 | 306'00 | 90'00 | 201'00 | 185'00 |
| 15 | 250'00 | 109'00 | 144'00 | 228'00 | 195'00 | 156'00 | 203'00 |
| 16 | 141'00 | 165'00 | 140'00 | 181'00 | 169'00 | 177'00 | 160'00 |
| 17 | 147'00 | 148'00 | 148'00 | 107'00 | 118'00 | 251'00 | 154'00 |
| 18 | | 173'00 | | 210'00 | | 190'00 | |
| 19 | | 163'00 | 180'00 | | 158'00 | | 165'00 |
| 20 | 223'00 | | 165'00 | 200'00 | 181'00 | 183'00 | 203'00 |
| Nº: | 16 | 15 | 17 | 17 | 16 | 16 | 16 |
| Media: | 195'06 | 163'93 | 182'05 | 205'52 | 169'37 | 186'68 | 184'18 |
| Std: | 52'64 | 21'65 | 28'96 | 59'76 | 44'54 | 40'43 | 31'76 |
| Mx: | 322'00 | 198'00 | 236'00 | 343'00 | 249'00 | 278'00 | 263'00 |
| Mn: | 104'00 | 109'00 | 137'00 | 107'00 | 90'00 | 107'00 | 146'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 29:**

**SERIE SHAM ANALITICA. EVOLUCION DEL SODIO ($Na^+$) EN (mEq/l) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 140'00 | 138'00 | 147'00 | 139'00 | 154'00 | 180'00 | |
| 2 | 139'00 | 141'00 | 142'00 | | 141'00 | 142'00 | |
| 3 | 140'00 | 140'00 | 141'00 | 141'00 | 138'00 | 139'00 | 146'00 |
| 4 | 140'00 | 142'00 | 137'00 | 153'00 | 141'00 | 144'00 | 153'00 |
| 5 | 141'00 | 143'00 | 143'00 | 158'00 | 140'00 | 139'00 | 140'00 |
| 6 | 138'00 | 143'00 | 145'00 | 139'00 | 148'00 | 137'00 | 139'00 |
| 7 | 143'00 | 145'00 | 137'00 | 143'00 | 140'00 | 143'00 | 143'00 |
| 8 | 137'00 | 139'00 | 142'00 | 144'00 | 142'00 | 142'00 | 139'00 |
| 9 | 137'00 | 141'00 | 140'00 | 142'00 | 139'00 | 141'00 | 141'00 |
| 10 | 137'00 | 140'00 | 138'00 | 137'00 | 140'00 | 141'00 | 142'00 |
| 11 | 140'00 | 139'00 | 140'00 | 139'00 | 144'00 | 142'00 | 142'00 |
| 12 | 165'00 | 140'00 | 142'00 | 145'00 | 146'00 | 138'00 | |
| 13 | 144'00 | 143'00 | 141'00 | 143'00 | 141'00 | 143'00 | 142'00 |
| 14 | 140'00 | 139'00 | 143'00 | 148'00 | 148'00 | 138'00 | 139'00 |
| 15 | 148'00 | 148'00 | 140'00 | 150'00 | 147'00 | 140'00 | 148'00 |
| 16 | 144'00 | 139'00 | 143'00 | 138'00 | 137'00 | 138'00 | 146'00 |
| 17 | 151'00 | 141'00 | 141'00 | 144'00 | 147'00 | 140'00 | 141'00 |
| 18 | | | 141'00 | 143'00 | | 143'00 | |
| 19 | 142'00 | 142'00 | | 145'00 | | 142'00 | 142'00 |
| 20 | | 141'00 | 141'00 | | 143'00 | | 144'00 |
| Nº: | 18 | 19 | 19 | 18 | 18 | 19 | 16 |
| Media: | 142'55 | 141'26 | 141'26 | 143'94 | 143'11 | 142'73 | 142'00 |
| Std: | 6'54 | 2'35 | 2'40 | 5'30 | 4'28 | 9'00 | 3'64 |
| Mx: | 165'00 | 148'00 | 147'00 | 158'00 | 154'00 | 180'00 | 153'00 |
| Mn: | 137'00 | 138'00 | 137'00 | 137'00 | 137'00 | 137'00 | 139'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos.

## TABLA Nº 29 BIS:

**SERIE SHAM ANALITICA. EVOLUCION DEL SODIO ($Na^+$) EN (mEq/l) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 146'00 | | 138'00 | 139'00 | + | + | + |
| 2 | 145'00 | 145'00 | 140'00 | | 141'00 | 139'00 | 146'00 |
| 3 | 148'00 | 126'00 | 154'00 | 137'00 | 134'00 | 143'00 | 144'00 |
| 4 | 139'00 | 137'00 | 138'00 | 139'00 | 142'00 | 143'00 | 140'00 |
| 5 | 141'00 | 142'00 | 141'00 | 143'00 | 143'00 | 141'00 | 147'00 |
| 6 | 142'00 | 146'00 | 148'00 | 141'00 | 145'00 | 146'00 | 149'00 |
| 7 | 142'00 | 144'00 | 143'00 | 144'00 | 145'00 | 143'00 | 144'00 |
| 8 | 142'00 | 142'00 | 147'00 | 141'00 | 141'00 | 141'00 | 136'00 |
| 9 | 137'00 | 143'00 | 142'00 | 147'00 | 143'00 | 143'00 | 143'00 |
| 10 | 143'00 | 147'00 | 142'00 | 144'00 | 141'00 | 140'00 | 143'00 |
| 11 | 144'00 | 138'00 | 141'00 | 143'00 | 142'00 | 142'00 | 141'00 |
| 12 | 142'00 | | 139'00 | 144'00 | | | |
| 13 | 145'00 | + | + | + | + | + | + |
| 14 | 139'00 | 140'00 | 135'00 | 140'00 | 138'00 | 139'00 | 145'00 |
| 15 | 127'00 | 143'00 | 139'00 | 134'00 | 144'00 | 148'00 | 152'00 |
| 16 | 138'00 | 144'00 | 137'00 | 139'00 | 139'00 | 136'00 | 141'00 |
| 17 | 146'00 | 145'00 | 141'00 | 139'00 | 149'00 | 151'00 | 148'00 |
| 18 | 143'00 | 142'00 | | 142'00 | | 142'00 | 144'00 |
| 19 | 142'00 | 141'00 | 144'00 | | 141'00 | | |
| 20 | 139'00 | | 139'00 | 140'00 | 143'00 | 143'00 | 144'00 |
| Nº: | 20 | 16 | 18 | 17 | 16 | 16 | 16 |
| Media: | 141'50 | 141'56 | 141'55 | 140'94 | 141'93 | 142'50 | 144'18 |
| Std: | 4'36 | 4'79 | 4'38 | 3'01 | 3'23 | 3'48 | 3'69 |
| Mx: | 146'00 | 147'00 | 154'00 | 147'00 | 149'00 | 151'00 | 152'00 |
| Mn: | 127'00 | 126'00 | 137'00 | 134'00 | 134'00 | 139'00 | 136'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

## TABLA Nº 30:

**SERIE SHAM ANALITICA. EVOLUCION DEL POTASIO ($K^+$) EN (mEq/l) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 4'10 | 4'10 | 3'70 | 4'20 | 5'20 | 4'80 | |
| 2 | 4'30 | 3'20 | 5'10 | | 4'90 | 4'20 | |
| 3 | 4'30 | 3'70 | 4'40 | 4'30 | 4'90 | 4'00 | 5'90 |
| 4 | 4'30 | 4'10 | 8'50 | 6'10 | 4'30 | 5'50 | 6'50 |
| 5 | 3'50 | 9'40 | 5'50 | 5'80 | 5'20 | 6'60 | 4'40 |
| 6 | 5'30 | 4'50 | 8'50 | 5'70 | 7'50 | 5'10 | 6'70 |
| 7 | 3'60 | 5'80 | 6'00 | 7'20 | 4'70 | 4'10 | 5'50 |
| 8 | 5'20 | 6'30 | 5'70 | 4'20 | 4'30 | 4'90 | 3'70 |
| 9 | 4'60 | 7'80 | 4'40 | 4'40 | 3'60 | 3'60 | 4'00 |
| 10 | 4'70 | 6'10 | 3'70 | 7'50 | 3'70 | 3'90 | 4'40 |
| 11 | 4'40 | 4'50 | 4'10 | 3'80 | 4'70 | 4'20 | 4'80 |
| 12 | 4'90 | 9'70 | 4'10 | 4'30 | 5'10 | 3'80 | |
| 13 | 4'70 | 3'10 | 3'80 | 5'10 | 4'10 | 3'90 | 5'60 |
| 14 | 3'90 | 5'70 | 4'20 | 4'00 | 6'10 | 5'30 | 5'00 |
| 15 | 6'50 | 4'50 | 4'80 | 4'30 | 5'70 | 4'90 | 4'60 |
| 16 | 5'90 | 3'20 | 4'20 | 5'00 | 5'60 | 4'70 | 4'10 |
| 17 | 6'90 | 4'60 | 3'60 | 5'40 | 5'90 | 5'30 | 4'30 |
| 18 | | 5'00 | 4'90 | | 4'90 | 5'00 | |
| 19 | 4'80 | | | 5'00 | 5'20 | | 4'80 |
| 20 | 4'70 | 5'50 | 5'00 | 5'20 | | 4'30 | 5'10 |
| Nº: | 19 | 19 | 19 | 18 | 19 | 19 | 16 |
| Media: | 4'76 | 5'30 | 4'95 | 5'08 | 5'03 | 4'63 | 4'96 |
| Std: | 0'86 | 1'86 | 1'38 | 1'02 | 0'88 | 0'72 | 0'84 |
| Mx: | 6'90 | 9'70 | 8'50 | 7'20 | 7'50 | 6'60 | 6'70 |
| Mn: | 3'50 | 3'10 | 3'70 | 3'80 | 3'60 | 3'60 | 3'70 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos.

**TABLA Nº 30 BIS:**

**SERIE SHAM ANALITICA. EVOLUCION DEL POTASIO ($K^+$) EN (mEq/l) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 4'90 | | 5'80 | 6'80 | + | + | + |
| 2 | 4'70 | 5'90 | 5'40 | | 4'60 | 3'50 | 3'60 |
| 3 | 5'90 | 8'90 | 3'70 | 5'10 | 7'40 | 3'50 | 4'00 |
| 4 | 5'90 | 8'50 | 8'50 | 4'10 | 7'30 | 4'00 | 5'40 |
| 5 | 3'70 | 5'00 | 4'00 | 5'50 | 4'80 | 4'80 | 4'50 |
| 6 | 3'60 | 4'00 | 5'00 | 3'60 | 3'90 | 4'10 | 4'60 |
| 7 | 4'10 | 4'20 | 4'10 | 4'60 | 4'30 | 4'20 | 5'70 |
| 8 | 3'70 | 4'10 | 4'10 | 4'30 | 3'80 | 4'20 | 6'80 |
| 9 | 9'10 | 3'90 | 3'40 | 4'10 | 6'70 | 7'10 | 6'20 |
| 10 | 3'50 | 4'40 | 4'00 | 5'00 | 4'40 | 4'60 | 5'80 |
| 11 | 5'60 | 4'80 | 4'80 | 4'50 | 6'00 | 4'50 | 4'80 |
| 12 | 6'70 | | 4'30 | 5'00 | | | |
| 13 | 4'80 | + | + | + | + | + | + |
| 14 | 4'60 | 5'60 | 7'20 | 4'30 | 4'70 | 5'80 | 4'40 |
| 15 | 4'70 | 5'50 | 4'50 | 5'60 | 4'80 | 4'50 | 4'80 |
| 16 | 4'50 | 5'70 | 4'30 | 4'40 | 4'20 | 5'80 | 5'30 |
| 17 | 5'00 | 6'60 | 7'00 | 5'20 | 3'90 | 8'50 | 4'90 |
| 18 | | 5'20 | 5'00 | | 5'10 | 5'00 | |
| 19 | 4'90 | | 5'10 | 5'10 | 4'90 | | 4'90 |
| 20 | 5'10 | 5'80 | | 4'50 | 5'20 | 4'70 | 5'20 |
| Nº: | 19 | 16 | 18 | 17 | 17 | 16 | 16 |
| Media: | 5'00 | 5'50 | 5'01 | 4'80 | 5'05 | 4'92 | 5'05 |
| Std: | 1'27 | 1'42 | 1'31 | 0'72 | 1'10 | 1'28 | 0'78 |
| Mx: | 9'10 | 8'90 | 8'50 | 6'80 | 6'70 | 8'50 | 6'80 |
| Mn: | 3'50 | 3'90 | 3'40 | 3'60 | 3'80 | 3'50 | 3'60 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 31:**

**SERIE SHAM ANALITICA. EVOLUCION DE LOS SEGMENTADOS (SEG) EN (%) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | | | 54'00 | 32'00 | 34'00 | | 46'00 |
| 2 | 51'00 | 45'00 | 48'00 | 44'00 | 22'00 | 28'00 | 28'00 |
| 3 | 56'00 | 38'00 | 42'00 | 28'00 | 32'00 | 28'00 | 32'00 |
| 4 | 56'00 | 39'00 | 54'00 | 42'00 | 20'00 | 54'00 | 46'00 |
| 5 | 36'00 | | 58'00 | 66'00 | 26'00 | 32'00 | 22'00 |
| 6 | 42'00 | 38'00 | 52'00 | 60'00 | 70'00 | 54'00 | 38'00 |
| 7 | 72'00 | | 46'00 | 30'00 | 36'00 | 28'00 | 32'00 |
| 8 | 52'00 | | 26'00 | 32'00 | 26'00 | 34'00 | 58'00 |
| 9 | 40'00 | 50'00 | 40'00 | 38'00 | 22'00 | 24'00 | 42'00 |
| 10 | 54'00 | 62'00 | 36'00 | 28'00 | 46'00 | 42'00 | 28'00 |
| 11 | 60'00 | 28'00 | 66'00 | 34'00 | 42'00 | 32'00 | 26'00 |
| 12 | 48'00 | 38'00 | 44'00 | 58'00 | 40'00 | 60'00 | |
| 13 | 36'00 | 32'00 | 44'00 | 40'00 | 56'00 | 40'00 | 44'00 |
| 14 | 42'00 | 30'00 | 50'00 | 24'00 | 42'00 | 38'00 | 43'00 |
| 15 | 36'00 | 54'00 | 40'00 | 20'00 | 32'00 | 32'00 | 32'00 |
| 16 | 28'00 | 56'00 | 36'00 | 40'00 | 24'00 | 30'00 | 38'00 |
| 17 | 31'00 | 54'00 | 50'00 | 31'00 | 24'00 | 28'00 | 46'00 |
| 18 | 44'00 | | 45'00 | | | 31'00 | 44'00 |
| 19 | 47'00 | 49'00 | | 35'00 | 29'00 | | 31'00 |
| 20 | 48'00 | 50'00 | 48'00 | 41'00 | 41'00 | 42'00 | |
| Nº: | 19 | 15 | 19 | 19 | 19 | 18 | 18 |
| Media: | 46'26 | 44'20 | 46'26 | 38'05 | 34'94 | 36'50 | 37'55 |
| Std: | 10'57 | 9'98 | 8'71 | 11'84 | 12'50 | 10'06 | 9'00 |
| Mx: | 72'00 | 62'00 | 66'00 | 66'00 | 70'00 | 60'00 | 58'00 |
| Mn: | 28'00 | 28'00 | 26'00 | 20'00 | 20'00 | 28'00 | 22'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos.

**TABLA Nº 31 BIS:**

**SERIE SHAM ANALITICA. EVOLUCION DE LOS SEGMENTADOS (SEG) EN (%) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 48'00 | | 16'00 | | + | + | + |
| 2 | 42'00 | 38'00 | 54'00 | 25'00 | 24'00 | 26'00 | 24'00 |
| 3 | 28'00 | 16'00 | 18'00 | 32'00 | 32'00 | 34'00 | 64'00 |
| 4 | 42'00 | 52'00 | 64'00 | 66'00 | 44'00 | 48'00 | 72'00 |
| 5 | 32'00 | 62'00 | 42'00 | 50'00 | 26'00 | 34'00 | 26'00 |
| 6 | 24'00 | 22'00 | 18'00 | 50'00 | 30'00 | 32'00 | 42'00 |
| 7 | 20'00 | 34'00 | 42'00 | 48'00 | 50'00 | 44'00 | 26'00 |
| 8 | 28'00 | 22'00 | 52'00 | 38'00 | 58'00 | 50'00 | 32'00 |
| 9 | 26'00 | 28'00 | 36'00 | 42'00 | 26'00 | 38'00 | 30'00 |
| 10 | 38'00 | 40'00 | 44'00 | 32'00 | 26'00 | 60'00 | 40'00 |
| 11 | 38'00 | 58'00 | 58'00 | 46'00 | 30'00 | 20'00 | 18'00 |
| 12 | 40'00 | | 58'00 | 44'00 | | | |
| 13 | 46'00 | + | + | + | + | + | + |
| 14 | 48'00 | 44'00 | | | 34'00 | 50'00 | 38'00 |
| 15 | 46'00 | 34'00 | 47'00 | 48'00 | | 42'00 | 28'00 |
| 16 | 38'00 | 26'00 | 33'00 | 45'00 | 38'00 | 48'00 | 14'00 |
| 17 | 24'00 | 26'00 | | 47'00 | 35'00 | 34'00 | 36'00 |
| 18 | 42'00 | | 44'00 | 41'00 | 31'00 | 37'00 | |
| 19 | | 37'00 | 40'00 | 34'00 | | 44'00 | 31'00 |
| 20 | 29'00 | | 45'00 | | 35'00 | 39'00 | 39'00 |
| Nº: | 19 | 15 | 17 | 16 | 15 | 17 | 16 |
| Media: | 35'73 | 35'93 | 41'82 | 43'00 | 34'60 | 40'00 | 35'00 |
| Std: | 8'76 | 13'07 | 13'78 | 9'30 | 9'24 | 9'53 | 14'62 |
| Mx: | 48'20 | 62'00 | 64'00 | 66'00 | 58'00 | 60'00 | 72'00 |
| Mn: | 20'00 | 16'00 | 16'00 | 25'00 | 26'00 | 20'00 | 14'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 32:**

**SERIE SHAM ANALITICA. EVOLUCION DE LOS LINFOCITOS (LINF) EN (%) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ºs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | | 64'00 | 44'00 | 66'00 | 66'00 | | 54'00 |
| 2 | 49'00 | 50'00 | 48'00 | 50'00 | 74'00 | 58'00 | 70'00 |
| 3 | 44'00 | 52'00 | 58'00 | 72'00 | 64'00 | 70'00 | 68'00 |
| 4 | 40'00 | | 40'00 | 58'00 | 80'00 | 46'00 | 52'00 |
| 5 | 62'00 | 44'00 | 42'00 | 32'00 | 72'00 | 68'00 | 78'00 |
| 6 | 54'00 | 62'00 | 36'00 | 39'00 | 30'00 | 46'00 | 58'00 |
| 7 | 26'00 | | 52'00 | 70'00 | 64'00 | 68'00 | 66'00 |
| 8 | 46'00 | | 74'00 | 66'00 | 74'00 | 60'00 | 40'00 |
| 9 | 60'00 | 48'00 | 60'00 | 62'00 | 78'00 | 74'00 | 54'00 |
| 10 | 44'00 | 38'00 | 64'00 | 68'00 | 54'00 | 54'00 | 68'00 |
| 11 | 40'00 | 66'00 | 32'00 | 66'00 | 58'00 | 64'00 | 74'00 |
| 12 | 52'00 | 60'00 | 56'00 | 40'00 | 60'00 | 38'00 | |
| 13 | 58'00 | 62'00 | 56'00 | 60'00 | 42'00 | 60'00 | 56'00 |
| 14 | 56'00 | 68'00 | 50'00 | 76'00 | 51'00 | 62'00 | 52'00 |
| 15 | 62'00 | 46'00 | 60'00 | 80'00 | 68'00 | 68'00 | 68'00 |
| 16 | 38'00 | 64'00 | 60'00 | 76'00 | 69'00 | 60'00 | 62'00 |
| 17 | 69'00 | 46'00 | 48'00 | 69'00 | 76'00 | 72'00 | 54'00 |
| 18 | | 60'00 | | 63'00 | 65'00 | 62'00 | 64'00 |
| 19 | 48'00 | 66'00 | 54'00 | 58'00 | | 54'00 | 58'00 |
| 20 | 52'00 | | 48'00 | 64'00 | 62'00 | 65'00 | |
| Nº: | 18 | 16 | 19 | 20 | 19 | 19 | 18 |
| Media: | 50'00 | 56'00 | 51'68 | 61'75 | 63'52 | 60'47 | 60'88 |
| Std: | 10'23 | 9'21 | 10'01 | 12'46 | 12'28 | 9'25 | 9'17 |
| Mx: | 69'00 | 68'00 | 74'00 | 80'00 | 80'00 | 74'00 | 78'00 |
| Mn: | 26'00 | 38'00 | 32'00 | 32'00 | 30'00 | 38'00 | 40'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones realizadas por problemas técnicos.

## TABLA 32 BIS:

**SERIE SHAM ANALITICA. EVOLUCION DE LOS LINFOCITOS (LINF) EN (%) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 48'00 | | 80'00 | | + | + | + |
| 2 | 58'00 | 58'00 | 46'00 | 75'00 | 74'00 | 74'00 | 76'00 |
| 3 | 68'00 | 80'00 | 12'00 | 68'00 | 66'00 | 36'00 | 56'00 |
| 4 | 56'00 | 40'00 | 36'00 | 24'00 | 54'00 | 50'00 | 28'00 |
| 5 | 68'00 | 38'00 | 56'00 | 50'00 | 72'00 | 66'00 | 74'00 |
| 6 | 72'00 | 78'00 | 80'00 | 42'00 | 70'00 | 66'00 | 58'00 |
| 7 | 76'00 | 56'00 | 58'00 | 50'00 | 50'00 | 56'00 | 74'00 |
| 8 | 72'00 | 76'00 | 48'00 | 58'00 | 42'00 | 50'00 | 68'00 |
| 9 | 70'00 | 70'00 | 64'00 | 58'00 | 74'00 | 62'00 | 68'00 |
| 10 | 60'00 | 60'00 | 52'00 | 66'00 | 72'00 | 40'00 | 56'00 |
| 11 | 61'00 | 40'00 | 36'00 | 54'00 | 62'00 | 78'00 | 76'00 |
| 12 | 60'00 | | 40'00 | 56'00 | | | |
| 13 | 54'00 | + | + | + | + | + | + |
| 14 | 48'00 | 52'00 | | 55'00 | | 50'00 | 62'00 |
| 15 | 54'00 | 66'00 | | 54'00 | 64'00 | 58'00 | 72'00 |
| 16 | 74'00 | | | 60'00 | 68'00 | 48'00 | 86'00 |
| 17 | 76'00 | 74'00 | | 54'00 | 70'00 | 60'00 | 60'00 |
| 18 | | 70'00 | 50'00 | | 62'00 | 56'00 | 74'00 |
| 19 | 68'00 | 60'00 | 58'00 | | 54'00 | 60'00 | 64'00 |
| 20 | 58'00 | 48'00 | 44'00 | 50'00 | | 54'00 | 58'00 |
| Nº: | 19 | 16 | 15 | 16 | 15 | 17 | 17 |
| Media: | 63'21 | 60'37 | 50'66 | 54'62 | 63'60 | 56'70 | 65'29 |
| Std: | 8'81 | 13'51 | 16'63 | 11'01 | 9'32 | 10'58 | 12'49 |
| Mx: | 76'00 | 80'00 | 80'00 | 75'00 | 74'00 | 78'00 | 86'00 |
| Mn: | 48'00 | 38'00 | 12'00 | 24'00 | 42'00 | 36'00 | 28'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 33:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS MAS ANALITICA. EVOLUCION DE LOS LEUCOCITOS (WBC) EN (miles/mm³) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 4'40 | 7'50 | 9'00 | 8'20 | 11'60 | 10'50 | 11'10 |
| 2 | 8'50 | + | + | + | + | + | + |
| 3 | 11'80 | | 9'80 | 19'20 | + | + | + |
| 4 | 5'90 | + | + | + | + | + | + |
| 5 | 10'00 | 4'60 | | 5'10 | 5'10 | 6'20 | 4'60 |
| 6 | 6'10 | 6'00 | 5'30 | 4'40 | 4'30 | 4'30 | 8'00 |
| 7 | 8'20 | 9'00 | 10'50 | 8'70 | 10'40 | 9'10 | 8'00 |
| 8 | 5'70 | 6'70 | 8'10 | 3'70 | 4'60 | 5'90 | |
| 9 | 6'00 | 6'40 | 5'30 | 5'60 | 5'10 | 6'10 | 6'20 |
| 10 | 9'20 | 11'50 | 11'10 | 8'60 | 7'60 | | 6'70 |
| 11 | 9'40 | 7'30 | 7'20 | 8'10 | 7'50 | 10'90 | 10'10 |
| 12 | 7'60 | 6'20 | | | | 11'80 | 11'90 |
| 13 | 6'10 | + | + | + | + | + | + |
| 14 | 5'70 | 4'40 | + | + | + | + | + |
| 15 | 6'50 | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 10'40 | + | + | + | + | + | + |
| 17 | 8'90 | + | + | + | + | + | + |
| 18 | 5'50 | + | + | + | + | + | + |
| 19 | 9'90 | + | + | + | + | + | + |
| 20 | 7'30 | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 20 | 10 | 8 | 9 | 8 | 8 | 8 |
| Media: | 7'65 | 6'96 | 8'28 | 7'95 | 7'02 | 8'10 | 8'32 |
| Std: | 1'97 | 1'97 | 2'08 | 4'37 | 2'58 | 2'62 | 2'36 |
| Mx: | 10'40 | 9'00 | 11'10 | 19'20 | 11'60 | 11'80 | 11'90 |
| Mn: | 4'40 | 4'40 | 5'30 | 3'70 | 4'30 | 4'30 | 4'60 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 33 BIS:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS MAS ANALITICA. EVOLUCION DE LOS LEUCOCITOS (WBC) EN (miles/mm³) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 10'90 | 13'00 | | 7'20 | 9'30 | 10'80 | 9'80 |
| 2 | + | + | + | + | + | + | + |
| 3 | + | + | + | + | + | + | + |
| 4 | + | + | + | + | + | + | + |
| 5 | | | 5'60 | 5'10 | | 6'50 | 6'50 |
| 6 | | 6'90 | 6'00 | 5'50 | 9'80 | 7'70 | 6'30 |
| 7 | 7'70 | 10'40 | 8'60 | 16'40 | 20'20 | 17'60 | 9'00 |
| 8 | 6'90 | 6'70 | 7'90 | 10'20 | 8'20 | 7'30 | 7'20 |
| 9 | 8'20 | 8'30 | 8'00 | 7'20 | 8'10 | 6'60 | 7'60 |
| 10 | 6'00 | 8'60 | 6'80 | 6'80 | 8'40 | 6'50 | 6'00 |
| 11 | 7'70 | 6'90 | 9'90 | 6'30 | 7'20 | 11'60 | 10'30 |
| 12 | 19'50 | 13'70 | 17'30 | 54'10 | 22'30 | 20'90 | 20'60 |
| 13 | + | + | + | + | + | + | + |
| 14 | + | + | + | + | + | + | + |
| 15 | + | + | + | + | + | + | + |
| 16 | + | + | + | + | + | + | + |
| 17 | + | + | + | + | + | + | + |
| 18 | + | + | + | + | + | + | + |
| 19 | + | + | + | + | + | + | + |
| 20 | + | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 7 | 8 | 8 | 9 | 8 | 9 | 9 |
| Media: | 9'55 | 9'31 | 8'76 | 13'20 | 11'68 | 10'61 | 9'25 |
| Std: | 4'29 | 2'59 | 3'48 | 14'82 | 5'59 | 5'00 | 4'26 |
| Mx: | 19'50 | 13'70 | 17'30 | 54'10 | 22'30 | 20'90 | 20'60 |
| Mn: | 6'00 | 6'70 | 5'60 | 5'10 | 7'20 | 6'50 | 6'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 34:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS MAS ANALITICA. EVOLUCION DE LOS HEMATIES (RCB) EN (miles/mm³) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 6'26 | 6'39 | 5'79 | 3'71 | 4'91 | 5'80 | 5'79 |
| 2 | 5'81 | + | + | + | + | + | + |
| 3 | 5'09 | | 4'41 | 3'81 | + | + | + |
| 4 | 5'06 | + | + | + | + | + | + |
| 5 | 5'93 | 5'33 | | 4'56 | 4'37 | 4'71 | 4'88 |
| 6 | 5'14 | 4'55 | 4'37 | 4'56 | 5'07 | 5'09 | 4'73 |
| 7 | 6'20 | 5'46 | 5'27 | 4'98 | 4'95 | 5'11 | 5'71 |
| 8 | 5'62 | 4'86 | 4'78 | 4'34 | 5'02 | 5'13 | |
| 9 | 5'18 | 5'17 | 4'70 | 4'59 | 4'67 | 5'13 | 5'38 |
| 10 | 5'99 | 5'94 | 5'17 | 4'97 | 5'36 | | 5'32 |
| 11 | 4'95 | 4'88 | 4'68 | 4'91 | 4'83 | 4'65 | 5'00 |
| 12 | 5'79 | 5'65 | | | | 5'22 | 5'62 |
| 13 | 5'74 | + | + | + | + | + | + |
| 14 | 5'43 | 5'68 | + | + | + | + | + |
| 15 | 6'00 | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 3'95 | + | + | + | + | + | + |
| 17 | 5'05 | + | + | + | + | + | + |
| 18 | 5'20 | + | + | + | + | + | + |
| 19 | 5'26 | + | + | + | + | + | + |
| 20 | 5'82 | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 20 | 10 | 8 | 9 | 8 | 8 | 8 |
| Media: | 5'47 | 5'39 | 4'89 | 4'49 | 4'89 | 5'10 | 5'30 |
| Std: | 0'53 | 0'52 | 0'45 | 0'44 | 0'27 | 0'32 | 0'37 |
| Mx: | 6'26 | 6'39 | 5'79 | 4'98 | 5'36 | 5'80 | 5'79 |
| Mn: | 3'95 | 4'55 | 4'37 | 3'71 | 4'37 | 4'65 | 4'73 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

TABLA Nº 34 BIS:

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS MAS ANALITICA. EVOLUCION DE LOS HEMATIES (RCB) EN (miles/mm³) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 5'82 | 6'62 | | 7'60 | 6'36 | 6'33 | 5'88 |
| 2 | + | + | + | + | + | + | + |
| 3 | + | + | + | + | + | + | + |
| 4 | + | + | + | + | + | + | + |
| 5 | | | | 4'80 | 5'35 | 4'88 | 4'90 |
| 6 | | 4'67 | 5'21 | 5'40 | 5'52 | 5'00 | 4'72 |
| 7 | 5'82 | 5'79 | 6'27 | 5'50 | 5'82 | 5'40 | 5'40 |
| 8 | 4'85 | 5'47 | 5'31 | 4'91 | 4'87 | 4'58 | 4'88 |
| 9 | 5'46 | 5'35 | 5'06 | 5'00 | 4'96 | 4'81 | 5'07 |
| 10 | 5'40 | 5'52 | 6'03 | 6'25 | 6'77 | 6'75 | 6'90 |
| 11 | 5'28 | 4'75 | 5'18 | 4'62 | 4'78 | 5'45 | 5'41 |
| 12 | 5'22 | 5'49 | 5'09 | 4'88 | 5'30 | 5'16 | 5'14 |
| 13 | + | + | + | + | + | + | + |
| 14 | + | + | + | + | + | + | + |
| 15 | + | + | + | + | + | + | + |
| 16 | + | + | + | + | + | + | + |
| 17 | + | + | + | + | + | + | + |
| 18 | + | + | + | + | + | + | + |
| 19 | + | + | + | + | + | + | + |
| 20 | + | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 7 | 8 | 7 | 9 | 9 | 9 | 9 |
| Media: | 5'40 | 5'45 | 5'45 | 5'44 | 5'52 | 5'37 | 5'36 |
| Std: | 0'31 | 0'57 | 0'45 | 0'89 | 0'64 | 0'68 | 0'63 |
| Mx: | 5'82 | 6'62 | 6'27 | 6'25 | 6'77 | 6'75 | 6'90 |
| Mn: | 4'85 | 4'67 | 5'06 | 4'80 | 4'78 | 4'81 | 4'72 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

TABLA Nº 35:

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS MAS ANALITICA. EVOLUCION DE LA HEMOGLOBINA (HGB) EN (grs/dl) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 12'00 | 12'60 | 11'30 | 9'90 | 12'10 | 11'60 | 12'20 |
| 2 | 11'00 | + | + | + | + | + | + |
| 3 | 10'90 | | 9'20 | 7'70 | + | + | + |
| 4 | 10'70 | + | + | + | + | + | + |
| 5 | 10'40 | 10'40 | | 9'20 | 8'80 | 9'50 | 10'10 |
| 6 | 10'90 | 9'00 | 9'30 | 9'70 | 11'10 | 10'90 | 10'40 |
| 7 | 14'10 | 12'30 | 11'50 | 11'00 | 10'70 | 11'10 | 12'40 |
| 8 | 11'10 | 9'90 | 9'70 | 8'80 | 10'10 | 10'40 | 10'10 |
| 9 | 11'40 | 11'40 | 10'10 | 10'00 | 10'30 | 11'40 | 12'00 |
| 10 | 11'60 | 11'70 | 10'00 | 9'80 | 10'80 | 10'90 | |
| 11 | 9'00 | 9'80 | 9'40 | 9'70 | 9'60 | 10'00 | 10'50 |
| 12 | 13'00 | 12'30 | | | 10'40 | 11'20 | 11'00 |
| 13 | 11'80 | + | + | + | + | + | + |
| 14 | 11'90 | 12'20 | + | + | + | + | + |
| 15 | 12'80 | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 9'30 | + | + | + | + | + | + |
| 17 | 10'90 | + | + | + | + | + | + |
| 18 | 11'70 | + | + | + | + | + | + |
| 19 | 11'00 | + | + | + | + | + | + |
| 20 | 12'70 | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 20 | 10 | 8 | 9 | 9 | 9 | 8 |
| Media: | 11'41 | 11'16 | 10'06 | 9'53 | 10'43 | 10'77 | 11'08 |
| Std: | 1'16 | 1'21 | 0'82 | 0'85 | 0'87 | 0'64 | 0'90 |
| Mx: | 14'10 | 12'60 | 11'50 | 11'00 | 11'10 | 11'60 | 12'40 |
| Mn: | 9'00 | 9'00 | 9'20 | 7'70 | 8'80 | 9'50 | 10'10 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 35 BIS:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS MAS ANALITICA. EVOLUCION DE LA HEMOGLOBINA (HGB) EN (grs/dl) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 11'80 | 13'80 | | 14'80 | 12'70 | 12'80 | 12'30 |
| 2 | + | + | + | + | + | + | + |
| 3 | + | + | + | + | + | + | + |
| 4 | + | + | + | + | + | + | + |
| 5 | | | | 10'50 | 11'60 | 11'30 | 11'20 |
| 6 | | 10'70 | 11'70 | 11'90 | 12'10 | 11'20 | 10'70 |
| 7 | 12'90 | 13'30 | 13'50 | 12'80 | 14'00 | 12'80 | 12'80 |
| 8 | 10'80 | | 11'20 | 10'50 | 10'90 | 10'50 | 11'00 |
| 9 | 12'10 | 12'30 | 11'10 | 11'50 | 11'80 | 11'20 | 11'70 |
| 10 | 11'70 | 11'40 | 13'10 | 13'70 | 15'00 | 15'10 | 14'90 |
| 11 | 11'20 | 10'30 | 11'30 | 10'10 | 10'20 | 12'10 | 12'00 |
| 12 | 11'50 | 10'90 | 13'00 | 11'70 | 11'40 | 11'80 | |
| 13 | + | + | + | + | + | + | + |
| 14 | + | + | + | + | + | + | + |
| 15 | + | + | + | + | + | + | + |
| 16 | + | + | + | + | + | + | + |
| 17 | + | + | + | + | + | + | + |
| 18 | + | + | + | + | + | + | + |
| 19 | + | + | + | + | + | + | + |
| 20 | + | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 7 | 7 | 7 | 9 | 9 | 9 | 8 |
| Media: | 11'71 | 11'81 | 12'12 | 11'94 | 12'18 | 12'08 | 12'07 |
| Std: | 0'62 | 1'24 | 0'95 | 1'48 | 1'42 | 1'28 | 1'25 |
| Mx: | 12'90 | 13'80 | 13'50 | 14'80 | 14'00 | 15'10 | 14'90 |
| Mn: | 10'80 | 10'30 | 11'20 | 10'10 | 10'20 | 11'20 | 10'70 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 36:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS MAS ANALITICA. EVOLUCION DEL HEMATOCRITO (HCT) EN (%) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 37'60 | 38'80 | 34'00 | 22'00 | 30'50 | 35'00 | 34'90 |
| 2 | 35'60 | + | + | + | + | + | + |
| 3 | 33'60 | | 28'20 | 23'80 | + | + | + |
| 4 | 33'00 | + | + | + | + | + | + |
| 5 | 38'20 | 33'80 | 28'60 | 28'90 | 26'90 | 29'30 | 30'90 |
| 6 | 33'40 | 29'00 | 27'90 | 29'60 | 33'00 | 33'10 | 31'00 |
| 7 | 41'10 | 37'00 | 34'70 | 32'60 | 31'90 | 32'50 | 36'70 |
| 8 | 33'90 | 29'90 | 29'70 | 26'10 | 30'00 | 30'90 | 29'50 |
| 9 | 33'60 | 34'40 | 30'30 | 29'70 | 30'10 | 33'30 | 35'20 |
| 10 | 35'70 | 35'70 | 30'40 | 29'50 | 32'10 | 32'90 | |
| 11 | 30'20 | 29'30 | 28'20 | 29'70 | 29'60 | 29'30 | 31'50 |
| 12 | 37'80 | 36'90 | | | 31'00 | 33'80 | 33'30 |
| 13 | 36'50 | + | + | + | + | + | + |
| 14 | 35'30 | 36'80 | + | + | + | + | + |
| 15 | 38'70 | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 28'10 | + | + | + | + | + | + |
| 17 | 32'60 | + | + | + | + | + | + |
| 18 | 33'90 | + | + | + | + | + | + |
| 19 | 33'00 | + | + | + | + | + | + |
| 20 | 37'60 | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 20 | 10 | 9 | 9 | 9 | 9 | 8 |
| Media: | 34'97 | 34'16 | 30'22 | 27'98 | 30'56 | 32'23 | 32'87 |
| Std: | 2'99 | 3'39 | 2'37 | 3'15 | 1'67 | 1'87 | 2'37 |
| Mx: | 41'10 | 38'80 | 34'70 | 32'60 | 33'00 | 35'00 | 36'70 |
| Mn: | 28'10 | 29'00 | 28'20 | 22'00 | 26'90 | 29'30 | 29'50 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 36 BIS:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS MAS ANALITICA. EVOLUCION DEL HEMATOCRITO (HCT) EN (%) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 35'00 | 40'00 | | 44'90 | 38'00 | 40'50 | 35'60 |
| 2 | + | + | + | + | + | + | + |
| 3 | + | + | + | + | + | + | + |
| 4 | + | + | + | + | + | + | + |
| 5 | | | | 30'70 | 34'80 | 33'10 | 32'10 |
| 6 | | 31'30 | 34'40 | 35'50 | 35'40 | 31'80 | 30'30 |
| 7 | 38'00 | 39'30 | 41'70 | 36'90 | 40'10 | 36'50 | 36'10 |
| 8 | 37'90 | | 33'60 | 30'50 | 31'10 | 29'40 | 31'00 |
| 9 | 35'70 | 36'20 | 38'50 | 33'00 | 32'60 | 31'20 | 33'20 |
| 10 | | 35'00 | 41'40 | 38'70 | 39'50 | 42'10 | 41'80 |
| 11 | 33'80 | 29'80 | 32'50 | 29'20 | 30'20 | 35'00 | 34'00 |
| 12 | 37'50 | 31'60 | 30'70 | 33'70 | 33'30 | 33'40 | |
| 13 | + | + | + | + | + | + | + |
| 14 | + | + | + | + | + | + | + |
| 15 | + | + | + | + | + | + | + |
| 16 | + | + | + | + | + | + | + |
| 17 | + | + | + | + | + | + | + |
| 18 | + | + | + | + | + | + | + |
| 19 | + | + | + | + | + | + | + |
| 20 | + | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 6 | 7 | 7 | 9 | 9 | 9 | 8 |
| Media: | 36'31 | 34'74 | 36'11 | 34'78 | 35'00 | 34'77 | 34'26 |
| Std: | 1'59 | 3'71 | 4'07 | 4'63 | 3'37 | 4'00 | 3'43 |
| Mx: | 38'00 | 40'00 | 41'70 | 44'90 | 40'10 | 42'20 | 41'80 |
| Mn: | 33'80 | 29'80 | 30'70 | 29'20 | 30'20 | 29'40 | 30'30 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 37:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS MAS ANALITICA. EVOLUCION DE LAS PLAQUETAS (PLT) EN (miles/mm³) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 431'00 | 469'00 | 699'00 | 338'00 | 534'00 | 621'00 | 655'00 |
| 2 | 362'00 | + | + | + | + | + | + |
| 3 | 628'00 | | 549'00 | 1146'00 | + | + | + |
| 4 | 489'00 | + | + | + | + | + | + |
| 5 | 506'00 | 363'00 | 697'00 | 513'00 | 679'00 | 620'00 | 553'00 |
| 6 | 450'00 | 543'00 | 553'00 | 289'00 | 309'00 | 281'00 | 242'00 |
| 7 | 551'00 | 507'00 | 783'00 | 639'00 | 910'00 | 586'00 | 422'00 |
| 8 | 398'00 | 311'00 | 296'00 | 594'00 | 551'00 | 407'00 | 456'00 |
| 9 | 424'00 | 447'00 | 630'00 | 466'00 | 574'00 | 423'00 | 459'00 |
| 10 | 437'00 | 305'00 | 529'00 | 551'00 | 614'00 | 468'00 | |
| 11 | 576'00 | 523'00 | 675'00 | 549'00 | 543'00 | 470'00 | 529'00 |
| 12 | 621'00 | 507'00 | | | 1230'00 | 944'00 | 728'00 |
| 13 | 460'00 | + | + | + | + | + | + |
| 14 | 418'00 | 222'00 | + | + | + | + | + |
| 15 | 441'00 | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 622'00 | + | + | + | + | + | + |
| 17 | 540'00 | + | + | + | + | + | + |
| 18 | 584'00 | + | + | + | + | + | + |
| 19 | 476'00 | + | + | + | + | + | + |
| 20 | 484'00 | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 20 | 10 | 9 | 9 | 9 | 9 | 8 |
| Media: | 494'90 | 419'70 | 601'22 | 565'00 | 660'44 | 535'55 | 505'50 |
| Std: | 77'99 | 105'62 | 133'94 | 232'02 | 249'87 | 178'46 | 139'50 |
| Mx: | 628'00 | 543'00 | 783'00 | 1146'00 | 1230'00 | 944'00 | 728'00 |
| Mn: | 362'00 | 222'00 | 296'00 | 289'00 | 309'00 | 281'00 | 242'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

## TABLA Nº 37 BIS:

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS MAS ANALITICA. EVOLUCION DE LAS PLAQUETAS (PLT) EN (miles/mm³) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 459'00 | 540'00 | | 731'00 | 542'00 | 298'00 | 507'00 |
| 2 | + | + | + | + | + | + | + |
| 3 | + | + | + | + | + | + | + |
| 4 | + | + | + | + | + | + | + |
| 5 | | | | 567'00 | 535'00 | 453'00 | 433'00 |
| 6 | | 329'00 | 346'00 | 377'00 | 255'00 | 435'00 | 336'00 |
| 7 | 574'00 | 544'00 | 407'00 | 566'00 | 583'00 | 508'00 | 609'00 |
| 8 | 159'00 | | 463'00 | 398'00 | 359'00 | 394'00 | 362'00 |
| 9 | 297'00 | 551'00 | 409'00 | 459'00 | 450'00 | 400'00 | 386'00 |
| 10 | 546'00 | 218'00 | 449'00 | 717'00 | 521'00 | 361'00 | 332'00 |
| 11 | 437'00 | 258'00 | 309'00 | 278'00 | 404'00 | 473'00 | 536'00 |
| 12 | 914'00 | 799'00 | 3585'00 | 719'00 | 834'00 | 598'00 | |
| 13 | + | + | + | + | + | + | + |
| 14 | + | + | + | + | + | + | + |
| 15 | + | + | + | + | + | + | + |
| 16 | + | + | + | + | + | + | + |
| 17 | + | + | + | + | + | + | + |
| 18 | + | + | + | + | + | + | + |
| 19 | + | + | + | + | + | + | + |
| 20 | + | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 7 | 7 | 7 | 9 | 9 | 9 | 8 |
| Media: | 483'71 | 462'71 | 852'57 | 534'66 | 498'11 | 435'55 | 437'62 |
| Std: | 220'47 | 190'16 | 1116'63 | 157'38 | 154'00 | 82'20 | 96'01 |
| Mx: | 914'00 | 799'00 | 3585'00 | 731'00 | 834'00 | 598'00 | 609'00 |
| Mn: | 159'00 | 218'00 | 309'00 | 377'00 | 255'00 | 298'00 | 332'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

TABLA Nº 38:

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS MAS ANALITICA. EVOLUCION DE LA ALBUMINA (ALB) EN (grs/dl) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 3'80 | 3'10 | 3'50 | 3'60 | 3'60 | 3'50 | 3'60 |
| 2 | 3'50 | + | + | + | + | + | + |
| 3 | 4'20 | 3'50 | 3'40 | 2'40 | + | + | + |
| 4 | 4'20 | + | + | + | + | + | + |
| 5 | 4'10 | 2'70 | 3'50 | 3'00 | 3'60 | 3'60 | 3'70 |
| 6 | 3'90 | 3'50 | 3'70 | 3'30 | 3'60 | 3'80 | 3'90 |
| 7 | 4'50 | 3'20 | 3'30 | 3'20 | 3'60 | 3'70 | 3'90 |
| 8 | 4'00 | 3'10 | 3'70 | 3'40 | 4'20 | 3'60 | 4'00 |
| 9 | 4'20 | 3'50 | 3'60 | 3'40 | 3'60 | 3'80 | 3'80 |
| 10 | 3'90 | 3'10 | 3'60 | 3'40 | 3'90 | 3'90 | 3'90 |
| 11 | 3'70 | 3'40 | 3'20 | 3'90 | 3'70 | 3'90 | 4'00 |
| 12 | 4'00 | 2'80 | 3'30 | 3'50 | 3'40 | | |
| 13 | 3'40 | + | + | + | + | + | + |
| 14 | 3'70 | 2'70 | + | + | + | + | + |
| 15 | 4'00 | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 3'70 | + | + | + | + | + | + |
| 17 | 4'10 | + | + | + | + | + | + |
| 18 | 4'20 | + | + | + | + | + | + |
| 19 | 3'80 | + | + | + | + | + | + |
| 20 | | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 19 | 11 | 10 | 10 | 9 | 8 | 8 |
| Media: | 3'94 | 3'14 | 3'48 | 3'31 | 3'68 | 3'72 | 3'85 |
| Std: | 0'26 | 0'29 | 0'16 | 0'37 | 0'21 | 0'13 | 0'13 |
| Mx: | 4'50 | 3'50 | 3'70 | 3'90 | 4'20 | 3'90 | 4'00 |
| Mn: | 3'50 | 2'70 | 3'20 | 2'40 | 3'40 | 3'50 | 3'60 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

## TABLA Nº 38 BIS:

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS MAS ANALITICA. EVOLUCION DE LA ALBUMINA (ALB) EN (mgrs/dl) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 3'80 | 4'10 | 3'70 | 3'90 | 3'40 | | 3'90 |
| 2 | + | + | + | + | + | + | + |
| 3 | + | + | + | + | + | + | + |
| 4 | + | + | + | + | + | + | + |
| 5 | 3'80 | 4'10 | | 4'50 | | | 4'10 |
| 6 | 3'40 | 3'30 | | 3'80 | | | 3'50 |
| 7 | 3'90 | 3'90 | | 4'10 | | | 3'90 |
| 8 | 3'60 | 3'80 | | 3'50 | | | 3'90 |
| 9 | 3'80 | 4'10 | | 4'20 | | | 3'70 |
| 10 | 3'70 | 4'10 | | 3'90 | | | 2'90 |
| 11 | 4'10 | | 4'20 | | 3'80 | | |
| 12 | 3'50 | | 3'70 | | | | |
| 13 | + | + | + | + | + | + | + |
| 14 | + | + | + | + | + | + | + |
| 15 | + | + | + | + | + | + | + |
| 16 | + | + | + | + | + | + | + |
| 17 | + | + | + | + | + | + | + |
| 18 | + | + | + | + | + | + | + |
| 19 | + | + | + | + | + | + | + |
| 20 | + | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 9 | 7 | 3 | 7 | 2 | 0 | 7 |
| Media: | 3'73 | 3'91 | 3'86 | 3'98 | 3'60 | | 3'70 |
| Std: | 0'20 | 0'27 | 0'23 | 0'29 | 0'19 | | 0'37 |
| Mx: | 4'10 | 4'10 | 4'20 | 4'50 | 3'80 | | 4'10 |
| Mn: | 3'40 | 3'30 | 3'70 | 3'80 | 3'40 | | 2'90 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 39:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS MAS ANALITICA. EVOLUCION DE LAS PROTEINAS (PROT.T) EN (mgrs/dl) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 4'50 | 4'30 | 4'80 | 4'80 | 4'70 | 5'00 | 4'90 |
| 2 | 4'20 | + | + | + | + | + | + |
| 3 | 5'60 | 5'80 | 5'20 | 5'80 | + | + | + |
| 4 | 5'30 | + | + | + | + | + | + |
| 5 | 5'20 | 4'40 | 5'20 | 4'80 | 5'40 | 5'20 | 5'60 |
| 6 | 4'60 | 4'80 | 4'40 | 4'80 | 5'10 | 5'10 | 4'70 |
| 7 | 5'30 | 5'00 | 4'60 | 5'30 | 5'10 | 5'80 | 5'50 |
| 8 | 4'80 | 5'50 | 4'90 | 5'60 | 5'40 | 5'20 | 5'20 |
| 9 | 4'70 | 4'80 | 4'40 | 4'40 | 4'40 | 5'10 | 4'80 |
| 10 | 4'80 | 5'10 | 4'60 | 5'00 | 4'60 | 5'20 | 4'80 |
| 11 | 4'90 | 4'70 | 4'70 | 5'10 | 4'80 | 5'30 | 5'40 |
| 12 | 4'80 | 4'00 | 5'30 | 5'50 | 5'70 | 5'20 | 5'50 |
| 13 | 4'30 | + | + | + | + | + | + |
| 14 | 4'30 | 3'60 | + | + | + | + | + |
| 15 | 4'00 | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 5'20 | + | + | + | + | + | + |
| 17 | 5'20 | + | + | + | + | + | + |
| 18 | 5'10 | + | + | + | + | + | + |
| 19 | 4'90 | + | + | + | + | + | + |
| 20 | 4'50 | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 20 | 11 | 10 | 10 | 9 | 9 | 9 |
| Media: | 4'81 | 4'72 | 4'81 | 5'11 | 5'02 | 5'23 | 5'15 |
| Std: | 0'41 | 0'60 | 0'31 | 0'41 | 0'40 | 0'21 | 0'33 |
| Mx: | 5'60 | 5'80 | 5'30 | 5'80 | 5'70 | 5'80 | 5'60 |
| Mn: | 4'20 | 3'60 | 4'40 | 4'40 | 4'60 | 5'00 | 4'80 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 39 BIS:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS MAS ANALITICA. EVOLUCION DE LAS PROTEINAS (PROT.T) EN (mgrs/dl) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 5'30 | 5'60 | 5'30 | 5'60 | 5'50 | 6'20 | 7'00 |
| 2 | + | + | + | + | + | + | + |
| 3 | + | + | + | + | + | + | + |
| 4 | + | + | + | + | + | + | + |
| 5 | 5'60 | 6'10 | 5'00 | 5'40 | 6'00 | 5'60 | 5'70 |
| 6 | 4'90 | 4'80 | 4'70 | 5'00 | 4'90 | 5'10 | 5'30 |
| 7 | 5'40 | 5'50 | 5'50 | 5'80 | 5'80 | 5'80 | 6'10 |
| 8 | 5'30 | 5'10 | 5'10 | 4'70 | 5'30 | 5'40 | 5'80 |
| 9 | 5'10 | 5'00 | 5'10 | 5'20 | 4'90 | 5'30 | 5'10 |
| 10 | 5'30 | 4'90 | 5'10 | 4'90 | 5'00 | 5'90 | 6'00 |
| 11 | 5'60 | 5'30 | 5'40 | 5'30 | 5'60 | 5'10 | 5'20 |
| 12 | 5'30 | 5'40 | 5'80 | 5'90 | 5'70 | 5'50 | 5'80 |
| 13 | + | + | + | + | + | + | + |
| 14 | + | + | + | + | + | + | + |
| 15 | + | + | + | + | + | + | + |
| 16 | + | + | + | + | + | + | + |
| 17 | + | + | + | + | + | + | + |
| 18 | + | + | + | + | + | + | + |
| 19 | + | + | + | + | + | + | + |
| 20 | + | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 |
| Media: | 5'31 | 5'30 | 5'22 | 5'31 | 5'41 | 5'54 | 5'77 |
| Std: | 0'20 | 0'38 | 0'30 | 0'38 | 0'38 | 0'34 | 0'54 |
| Mx: | 5'60 | 6'10 | 5'80 | 5'90 | 6'00 | 6'20 | 7'00 |
| Mn: | 4'90 | 4'80 | 4'70 | 4'70 | 4'90 | 5'10 | 5'10 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 40:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS MAS ANALITICA. EVOLUCION DE LA GLUCOSA (GLUC) EN (mgrs/dl) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 132'00 | 107'00 | 135'00 | 152'00 | 152'00 | 149'00 | 123'00 |
| 2 | 118'00 | + | + | + | + | + | + |
| 3 | 155'00 | 136'00 | 128'00 | 126'00 | + | + | + |
| 4 | 149'00 | + | + | + | + | + | + |
| 5 | 146'00 | 173'00 | 160'00 | 146'00 | 150'00 | 135'00 | 146'00 |
| 6 | 175'00 | 148'00 | 148'00 | 160'00 | 151'00 | 172'00 | 150'00 |
| 7 | 84'00 | 158'00 | 155'00 | 140'00 | 183'00 | 143'00 | 136'00 |
| 8 | 113'00 | 137'00 | 179'00 | 214'00 | 181'00 | 163'00 | 141'00 |
| 9 | 104'00 | 153'00 | 153'00 | 146'00 | 152'00 | 177'00 | 160'00 |
| 10 | 115'00 | 147'00 | 152'00 | 146'00 | 165'00 | 163'00 | 164'00 |
| 11 | 142'00 | 24'00 | 139'00 | 145'00 | 154'00 | 137'00 | 177'00 |
| 12 | 152'00 | 134'00 | 141'00 | 156'00 | 131'00 | 122'00 | 143'00 |
| 13 | 163'00 | + | + | + | + | + | + |
| 14 | 146'00 | 199'00 | + | + | + | + | + |
| 15 | 149'00 | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 165'00 | + | + | + | + | + | + |
| 17 | 152'00 | + | + | + | + | + | + |
| 18 | 156'00 | + | + | + | + | + | + |
| 19 | 163'00 | + | + | + | + | + | + |
| 20 | 147'00 | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 20 | 11 | 10 | 10 | 9 | 9 | 9 |
| Media: | 141'30 | 137'81 | 149'00 | 153'10 | 157'66 | 151'22 | 148'88 |
| Std: | 22'65 | 42'35 | 13'72 | 22'11 | 15'39 | 17'52 | 15'22 |
| Mx: | 175'00 | 199'00 | 179'00 | 214'00 | 183'00 | 177'00 | 177'00 |
| Mn: | 84'00 | 24'00 | 128'00 | 126'00 | 131'00 | 122'00 | 123'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 40 BIS:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS MAS ANALITICA. EVOLUCION DE LA GLUCOSA (GLUC) EN (mgrs/dl) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 151'00 | 132'00 | 142'00 | 154'00 | 284'00 | 168'00 | 107'00 |
| 2 | + | + | + | + | + | + | + |
| 3 | + | + | + | + | + | + | + |
| 4 | + | + | + | + | + | + | + |
| 5 | 155'00 | 204'00 | 134'00 | 143'00 | 132'00 | 125'00 | 106'00 |
| 6 | 152'00 | 288'00 | 158'00 | 148'00 | 150'00 | 128'00 | 166'00 |
| 7 | 216'00 | 171'00 | 134'00 | 148'00 | 152'00 | 124'00 | 150'00 |
| 8 | 164'00 | 147'00 | 143'00 | 143'00 | 164'00 | 130'00 | 174'00 |
| 9 | 175'00 | 153'00 | 144'00 | 177'00 | 157'00 | 139'00 | 160'00 |
| 10 | 175'00 | 136'00 | 142'00 | 151'00 | 157'00 | 154'00 | 184'00 |
| 11 | 141'00 | 145'00 | 134'00 | 143'00 | 126'00 | 155'00 | 104'00 |
| 12 | 141'00 | 129'00 | 156'00 | 80'00 | 129'00 | 146'00 | 90'00 |
| 13 | + | + | + | + | + | + | + |
| 14 | + | + | + | + | + | + | + |
| 15 | + | + | + | + | + | + | + |
| 16 | + | + | + | + | + | + | + |
| 17 | + | + | + | + | + | + | + |
| 18 | + | + | + | + | + | + | + |
| 19 | + | + | + | + | + | + | + |
| 20 | + | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 |
| Media: | 163'33 | 167'22 | 143'00 | 143'00 | 161'22 | 141'00 | 137'88 |
| Std: | 22'09 | 47'99 | 8'43 | 24'40 | 45'29 | 14'74 | 33'77 |
| Mx: | 216'00 | 288'00 | 158'00 | 177'00 | 284'00 | 168'00 | 184'00 |
| Mn: | 141'00 | 129'00 | 134'00 | 80'00 | 126'00 | 124'00 | 90'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 41:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS MAS ANALITICA. EVOLUCION DEL NITROGENO UREICO SANGUINEO (BUN) EN (mgrs/dl) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | basal | 24h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 21'00 | 98'00 | 23'00 | 15'00 | 13'00 | 13'00 | 15'00 |
| 2 | 19'00 | + | + | + | + | + | + |
| 3 | 19'00 | 32'00 | 21'00 | 33'00 | + | + | + |
| 4 | 17'00 | + | + | + | + | + | + |
| 5 | 25'00 | 113'00 | 23'00 | 21'00 | 21'00 | 19'00 | 20'00 |
| 6 | 12'00 | 18'00 | 19'00 | 16'00 | 19'00 | 17'00 | 17'00 |
| 7 | 16'00 | 97'00 | 24'00 | 15'00 | 15'00 | 16'00 | 15'00 |
| 8 | 16'00 | 130'00 | 64'00 | 14'00 | 14'00 | 11'00 | 15'00 |
| 9 | 14'00 | 112'00 | 20'00 | 17'00 | 15'00 | 21'00 | 18'00 |
| 10 | 15'00 | 117'00 | 27'00 | 20'00 | 14'00 | 16'00 | 16'00 |
| 11 | 19'00 | 39'00 | 28'00 | 24'00 | 23'00 | 24'00 | 21'00 |
| 12 | 17'00 | 90'00 | 35'00 | 15'00 | 16'00 | 14'00 | 15'00 |
| 13 | 21'00 | + | + | + | + | + | + |
| 14 | 20'00 | 53'00 | + | + | + | + | + |
| 15 | 13'00 | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 18'00 | + | + | + | + | + | + |
| 17 | 15'00 | + | + | + | + | + | + |
| 18 | 20'00 | + | + | + | + | + | + |
| 19 | 15'00 | + | + | + | + | + | + |
| 20 | 13'00 | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 20 | 11 | 10 | 10 | 9 | 9 | 9 |
| Media: | 17'25 | 81'72 | 28'40 | 29'00 | 16'66 | 16'77 | 16'88 |
| Std: | 3'20 | 37'19 | 12'66 | 34'80 | 3'29 | 3'82 | 2'18 |
| Mx: | 25'00 | 130'00 | 64'00 | 33'00 | 23'00 | 24'00 | 21'00 |
| Mn: | 12'00 | 18'00 | 19'00 | 14'00 | 13'00 | 11'00 | 15'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 41 BIS:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS MAS ANALITICA. EVOLUCION DEL NITROGENO UREICO SANGUINEO (BUN) EN (mgrs/dl) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 16'00 | 16'00 | 16'00 | 16'00 | 20'00 | 40'00 | 13'00 |
| 2 | + | + | + | + | + | + | + |
| 3 | + | + | + | + | + | + | + |
| 4 | + | + | + | + | + | + | + |
| 5 | 23'00 | 33'00 | 17'00 | 21'00 | 26'00 | 29'00 | 14'00 |
| 6 | 17'00 | 17'00 | 17'00 | 20'00 | 20'00 | 24'00 | 16'00 |
| 7 | 19'00 | 13'00 | 16'00 | 16'00 | 18'00 | 18'00 | 14'00 |
| 8 | 13'00 | 12'00 | 12'00 | 12'00 | 10'00 | 17'00 | 11'00 |
| 9 | 16'00 | 19'00 | 21'00 | 20'00 | 21'00 | 20'00 | 19'00 |
| 10 | 16'00 | 20'00 | 19'00 | 20'00 | 21'00 | 26'00 | 21'00 |
| 11 | 26'00 | 21'00 | 25'00 | 27'00 | 29'00 | 22'00 | 28'00 |
| 12 | 14'00 | 17'00 | 15'00 | 19'00 | 19'00 | 17'00 | 20'00 |
| 13 | + | + | + | + | + | + | + |
| 14 | + | + | + | + | + | + | + |
| 15 | + | + | + | + | + | + | + |
| 16 | + | + | + | + | + | + | + |
| 17 | + | + | + | + | + | + | + |
| 18 | + | + | + | + | + | + | + |
| 19 | + | + | + | + | + | + | + |
| 20 | + | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 |
| Media: | 17'77 | 18'66 | 17'55 | 19'00 | 20'44 | 23'66 | 17'33 |
| Std: | 3'99 | 5'79 | 3'53 | 3'91 | 4'96 | 6'97 | 4'94 |
| Mx: | 26'00 | 33'00 | 25'00 | 27'00 | 29'00 | 40'00 | 28'00 |
| Mn: | 13'00 | 12'00 | 12'00 | 12'00 | 10'00 | 17'00 | 11'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 42:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS Y ANALITICA. EVOLUCION DE LA CREATININA (CREAT) EN (mgrs/dl) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 1'60 | 3'40 | 1'40 | 1'60 | 1'40 | 1'30 | 0'90 |
| 2 | 1'20 | + | + | + | + | + | + |
| 3 | 1'30 | 1'50 | 1'10 | 9'00 | + | + | + |
| 4 | 1'40 | + | + | + | + | + | + |
| 5 | 1'70 | 4'90 | 1'20 | 1'20 | 1'10 | 1'10 | 1'00 |
| 6 | 1'30 | 1'40 | 1'20 | 1'40 | 1'40 | 1'40 | 1'10 |
| 7 | 1'30 | 2'00 | 1'40 | 1'10 | 1'50 | 1'20 | 1'10 |
| 8 | 1'20 | 5'50 | 2'20 | 1'20 | 1'30 | 1'20 | 1'30 |
| 9 | 1'30 | 2'10 | 1'20 | 1'40 | 1'30 | 1'20 | 1'10 |
| 10 | 1'50 | 3'40 | 1'60 | 1'40 | 1'20 | 1'20 | 1'30 |
| 11 | 1'40 | 1'60 | 1'50 | 1'40 | 1'60 | 1'30 | 1'10 |
| 12 | 0'90 | 1'70 | 1'20 | 0'70 | 1'00 | 0'70 | 1'20 |
| 13 | 0'90 | + | + | + | + | + | + |
| 14 | 1'00 | 1'60 | + | + | + | + | + |
| 15 | 0'90 | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 0'70 | + | + | + | + | + | + |
| 17 | 0'60 | + | + | + | + | + | + |
| 18 | 0'90 | + | + | + | + | + | + |
| 19 | 0'80 | + | + | + | + | + | + |
| 20 | 0'80 | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 20 | 11 | 10 | 10 | 9 | 9 | 9 |
| Media: | 1'13 | 2'64 | 1'40 | 2'04 | 1'31 | 1'17 | 1'12 |
| Std: | 0'30 | 1'38 | 0'30 | 2'33 | 0'17 | 0'18 | 0'12 |
| Mx: | 1'70 | 5'50 | 2'20 | 9'00 | 1'60 | 1'40 | 1'30 |
| Mn: | 0'60 | 1'40 | 1'10 | 0'70 | 1'00 | 0'70 | 0'90 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 42 BIS:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS MAS ANALITICA. EVOLUCION DE LA CREATININA (CREAT) EN (mgrs/dl) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 1'10 | 1'20 | 0'90 | 0'90 | 1'30 | 1'40 | 1'00 |
| 2 | + | + | + | + | + | + | + |
| 3 | + | + | + | + | + | + | + |
| 4 | + | + | + | + | + | + | + |
| 5 | 1'00 | 1'70 | 0'70 | 1'40 | 1'40 | 1'50 | 1'20 |
| 6 | 1'20 | 1'60 | 1'00 | 1'60 | 1'40 | 1'50 | 1'70 |
| 7 | 1'00 | 1'30 | 0'90 | 1'30 | 1'30 | 1'30 | 1'10 |
| 8 | 1'10 | 1'20 | 0'80 | 1'20 | 1'10 | 1'50 | 1'10 |
| 9 | 0'90 | 1'20 | 1'00 | 1'40 | 1'20 | 1'50 | 1'40 |
| 10 | 1'00 | 1'30 | 1'10 | 1'50 | 1'40 | 1'60 | 1'40 |
| 11 | 1'40 | 1'10 | 1'70 | 1'60 | 1'60 | 1'60 | 1'50 |
| 12 | 1'20 | 1'20 | 1'20 | 1'20 | 1'30 | 1'20 | 1'10 |
| 13 | + | + | + | + | + | + | + |
| 14 | + | + | + | + | + | + | + |
| 15 | + | + | + | + | + | + | + |
| 16 | + | + | + | + | + | + | + |
| 17 | + | + | + | + | + | + | + |
| 18 | + | + | + | + | + | + | + |
| 19 | + | + | + | + | + | + | + |
| 20 | + | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 |
| Media: | 1'10 | 1'31 | 1'03 | 1'34 | 1'33 | 1'45 | 1'27 |
| Std: | 0'14 | 0'19 | 0'27 | 0'21 | 0'13 | 0'12 | 0'21 |
| Mx: | 1'40 | 1'70 | 1'70 | 1'60 | 1'60 | 1'60 | 1'70 |
| Mn: | 0'90 | 1'10 | 0'70 | 0'90 | 1'10 | 1'20 | 1'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 43:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS Y ANALITICA. EVOLUCION DEL COLESTEROL (CHOL) EN (mgrs/dl) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | BASAL | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 50'00 | 88'00 | 98'00 | 92'00 | 60'00 | 55'00 | 80'00 |
| 2 | 52'00 | + | + | + | + | + | + |
| 3 | 75'00 | 167'00 | 157'00 | 259'00 | + | + | + |
| 4 | 44'00 | + | + | + | + | + | + |
| 5 | 114'00 | 152'00 | 126'00 | 73'00 | 87'00 | 71'00 | 77'00 |
| 6 | 68'00 | 87'00 | 107'00 | 73'00 | 71'00 | 66'00 | 62'00 |
| 7 | 42'00 | 73'00 | 56'00 | 65'00 | 74'00 | 47'00 | 49'00 |
| 8 | 69'00 | 131'00 | 155'00 | 152'00 | 105'00 | 115'00 | 105'00 |
| 9 | 72'00 | 128'00 | 166'00 | 164'00 | 86'00 | 91'00 | 83'00 |
| 10 | 80'00 | 107'00 | 118'00 | 101'00 | 82'00 | 87'00 | 96'00 |
| 11 | 83'00 | 92'00 | 129'00 | 121'00 | 73'00 | 68'00 | 126'00 |
| 12 | 67'00 | 113'00 | 133'00 | 134'00 | 176'00 | 184'00 | 171'00 |
| 13 | 66'00 | + | + | + | + | + | + |
| 14 | 90'00 | 100'00 | + | + | + | + | + |
| 15 | 73'00 | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 66'00 | + | + | + | + | + | + |
| 17 | 104'00 | + | + | + | + | + | + |
| 18 | 57'00 | + | + | + | + | + | + |
| 19 | 54'00 | + | + | + | + | + | + |
| 20 | 95'00 | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 20 | 11 | 10 | 10 | 9 | 9 | 9 |
| Media: | 71'05 | 112'54 | 124'50 | 123'40 | 90'44 | 87'11 | 94'33 |
| Std: | 18'78 | 27'84 | 30'89 | 55'63 | 32'51 | 39'28 | 34'53 |
| Mx: | 114'00 | 167'00 | 166'00 | 259'00 | 176'00 | 184'00 | 171'00 |
| Mn: | 44'00 | 73'00 | 56'00 | 65'00 | 60'00 | 47'00 | 49'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnico. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 43 BIS:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS MAS ANALITICA. EVOLUCION DEL COLESTEROL (CHOL) EN (mgrs/dl) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 75'00 | 75'00 | 61'00 | 55'00 | 75'00 | 213'00 | 132'00 |
| 2 | + | + | + | + | + | + | + |
| 3 | + | + | + | + | + | + | + |
| 4 | + | + | + | + | + | + | + |
| 5 | 92'00 | 144'00 | 74'00 | 77'00 | 69'00 | 59'00 | 89'00 |
| 6 | 75'00 | 53'00 | 57'00 | 64'00 | 70'00 | 72'00 | 61'00 |
| 7 | 91'00 | 41'00 | 38'00 | 33'00 | 37'00 | 41'00 | 61'00 |
| 8 | 110'00 | 90'00 | 81'00 | 85'00 | 89'00 | 93'00 | 80'00 |
| 9 | 68'00 | 89'00 | 90'00 | 94'00 | 94'00 | 99'00 | 80'00 |
| 10 | 82'00 | 76'00 | 76'00 | 91'00 | 86'00 | 127'00 | 97'00 |
| 11 | 90'00 | 70'00 | 93'00 | 79'00 | 107'00 | 86'00 | 89'00 |
| 12 | 183'00 | 177'00 | 100'00 | 102'00 | 92'00 | 123'00 | 104'00 |
| 13 | + | + | + | + | + | + | + |
| 14 | + | + | + | + | + | + | + |
| 15 | + | + | + | + | + | + | + |
| 16 | + | + | + | + | + | + | + |
| 17 | + | + | + | + | + | + | + |
| 18 | + | + | + | + | + | + | + |
| 19 | + | + | + | + | + | + | + |
| 20 | + | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 |
| Media: | 96'22 | 90'55 | 74'44 | 75'55 | 79'88 | 101'44 | 88'11 |
| Std: | 32'83 | 40'92 | 18'55 | 20'40 | 19'09 | 47'37 | 20'71 |
| Mx: | 183'00 | 177'00 | 100'38 | 102'00 | 107'00 | 213'00 | 132'00 |
| Mn: | 68'00 | 41'00 | 38'00 | 33'00 | 37'00 | 41'00 | 61'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 44:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS MAS ANALITICA. EVOLUCION DE LOS TRIGLICERIDOS (TRIG) EN (mgrs/dl) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 95'00 | 371'00 | 122'00 | 203'00 | 78'00 | 87'00 | 93'00 |
| 2 | 116'00 | + | + | + | + | + | + |
| 3 | 136'00 | 455'00 | 349'00 | 1488'00 | + | + | + |
| 4 | 98'00 | + | + | + | + | + | + |
| 5 | 130'00 | 639'00 | 303'00 | 268'00 | 201'00 | 139'00 | 102'00 |
| 6 | 127'00 | 117'00 | 226'00 | 166'00 | 204'00 | 122'00 | 99'00 |
| 7 | 141'00 | 332'00 | 141'00 | 202'00 | 79'00 | 103'00 | 111'00 |
| 8 | 75'00 | 641'00 | 189'00 | 103'00 | 72'00 | 114'00 | 92'00 |
| 9 | 73'00 | 295'00 | 107'00 | 84'00 | 76'00 | 133'00 | 54'00 |
| 10 | 111'00 | 295'00 | 106'00 | 141'00 | 88'00 | 68'00 | 59'00 |
| 11 | 68'00 | 156'00 | 108'00 | 95'00 | 71'00 | 64'00 | 167'00 |
| 12 | 133'00 | 573'00 | 454'00 | 267'00 | 304'00 | 292'00 | 327'00 |
| 13 | 114'00 | + | + | + | + | + | + |
| 14 | 190'00 | 306'00 | + | + | + | + | + |
| 15 | 79'00 | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 185'00 | + | + | + | + | + | + |
| 17 | 144'00 | + | + | + | + | + | + |
| 18 | 194'00 | + | + | + | + | + | + |
| 19 | 84'00 | + | + | + | + | + | + |
| 20 | 234'00 | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 20 | 11 | 10 | 10 | 9 | 9 | 9 |
| Media: | 126'35 | 380'00 | 210'50 | 301'70 | 130'33 | 124'66 | 122'66 |
| Std: | 44'46 | 170'48 | 115'12 | 400'39 | 80'01 | 64'27 | 78'47 |
| Mx: | 234'00 | 641'00 | 454'00 | 1488'00 | 304'00 | 292'00 | 327'00 |
| Mn: | 68'00 | 117'00 | 106'00 | 84'00 | 71'00 | 68'00 | 54'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 44 BIS:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS MAS ANALITICA. EVOLUCION DE LOS TRIGLICERIDOS (TRIG) EN (mgrs/dl) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 107'00 | 69'00 | 112'00 | 73'00 | 72'00 | 65'00 | 26'00 |
| 2 | + | + | + | + | + | + | + |
| 3 | + | + | + | + | + | + | + |
| 4 | + | + | + | + | + | + | + |
| 5 | 128'00 | 80'00 | 66'00 | 50'00 | 55'00 | 33'00 | 57'00 |
| 6 | 114'00 | 90'00 | 41'00 | 42'00 | 54'00 | 54'00 | 181'00 |
| 7 | 79'00 | 74'00 | 75'00 | 61'00 | 83'00 | 80'00 | 199'00 |
| 8 | 131'00 | 56'00 | 38'00 | 33'00 | 33'00 | 32'00 | 113'00 |
| 9 | 65'00 | 41'00 | 29'00 | 33'00 | 45'00 | 61'00 | 56'00 |
| 10 | 67'00 | 46'00 | 40'00 | 38'00 | 41'00 | 51'00 | 35'00 |
| 11 | 45'00 | 47'00 | 38'00 | 46'00 | 75'00 | 89'00 | 51'00 |
| 12 | 333'00 | 286'00 | 228'00 | 125'00 | 256'00 | 136'00 | 136'00 |
| 13 | + | + | + | + | + | + | + |
| 14 | + | + | + | + | + | + | + |
| 15 | + | + | + | + | + | + | + |
| 16 | + | + | + | + | + | + | + |
| 17 | + | + | + | + | + | + | + |
| 18 | + | + | + | + | + | + | + |
| 19 | + | + | + | + | + | + | + |
| 20 | + | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 |
| Media: | 118'77 | 87'66 | 74'11 | 55'66 | 79'33 | 66'77 | 94'88 |
| Std: | 80'88 | 71'88 | 59'70 | 27'46 | 64'39 | 30'29 | 60'99 |
| Mx: | 333'00 | 286'00 | 228'00 | 125'00 | 256'00 | 136'00 | 199'00 |
| Mn: | 45'00 | 41'00 | 38'00 | 33'00 | 33'00 | 32'00 | 26'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 45:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS MAS ANALITICA. EVOLUCION DE LA AMINO TRANSFERRASA (AST) EN (U/l) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 19'00 | 53'00 | 12'00 | 21'00 | 18'00 | 13'00 | 12'00 |
| 2 | 15'00 | + | + | + | + | + | + |
| 3 | 67'00 | 191'00 | 13'00 | 117'00 | + | + | + |
| 4 | 20'00 | + | + | + | + | + | + |
| 5 | 21'00 | 137'00 | 16'00 | 26'00 | 20'00 | 32'00 | 15'00 |
| 6 | 37'00 | 20'00 | 14'00 | 17'00 | 26'00 | 49'00 | 21'00 |
| 7 | 36'00 | 110'00 | 34'00 | 15'00 | 15'00 | 25'00 | 15'00 |
| 8 | 30'00 | 138'00 | 48'00 | 17'00 | 10'00 | 14'00 | 28'00 |
| 9 | 30'00 | 52'00 | 12'00 | 25'00 | 9'00 | 18'00 | 8'00 |
| 10 | 36'00 | 39'00 | 17'00 | 14'00 | 13'00 | 20'00 | 16'00 |
| 11 | 19'00 | 62'00 | 14'00 | 16'00 | 23'00 | 14'00 | 12'00 |
| 12 | 22'00 | 41'00 | 6'00 | 29'00 | 38'00 | 21'00 | 25'00 |
| 13 | 15'00 | + | + | + | + | + | + |
| 14 | 29'00 | 45'00 | + | + | + | + | + |
| 15 | 17'00 | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 26'00 | + | + | + | + | + | + |
| 17 | 28'00 | + | + | + | + | + | + |
| 18 | 26'00 | + | + | + | + | + | + |
| 19 | 20'00 | + | + | + | + | + | + |
| 20 | 28'00 | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 20 | 11 | 10 | 10 | 9 | 9 | 9 |
| Media: | 27'05 | 80'72 | 18'60 | 29'70 | 19'11 | 22'88 | 16'88 |
| Std: | 11'32 | 51'95 | 11'95 | 29'50 | 8'56 | 10'85 | 6'15 |
| Mx: | 67'00 | 191'00 | 48'00 | 117'00 | 38'00 | 49'00 | 28'00 |
| Mn: | 15'00 | 20'00 | 6'00 | 14'00 | 9'00 | 13'00 | 8'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 45 BIS:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS MAS ANALITICA. EVOLUCION DEL ASPARTICO AMINOTRANSFERRASA (AST) EN (U/l) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 8'00 | 14'00 | 11'00 | 24'00 | 17'00 | 18'00 | 26'00 |
| 2 | + | + | + | + | + | + | + |
| 3 | + | + | + | + | + | + | + |
| 4 | + | + | + | + | + | + | + |
| 5 | 19'00 | 16'00 | 18'00 | 30'00 | 18'00 | 26'00 | 30'00 |
| 6 | 19'00 | 23'00 | 35'00 | 42'00 | 25'00 | 23'00 | 38'00 |
| 7 | 26'00 | 16'00 | 29'00 | 34'00 | 29'00 | 32'00 | 33'00 |
| 8 | 14'00 | 14'00 | 26'00 | 23'00 | 19'00 | 21'00 | 28'00 |
| 9 | 12'00 | 16'00 | 34'00 | 20'00 | 22'00 | 24'00 | 28'00 |
| 10 | 10'00 | 11'00 | 20'00 | 18'00 | 16'00 | 40'00 | 22'00 |
| 11 | 17'00 | 29'00 | 27'00 | 27'00 | 23'00 | 69'00 | 28'00 |
| 12 | 25'00 | 25'00 | 22'00 | 25'00 | 23'00 | 11'00 | 22'00 |
| 13 | + | + | + | + | + | + | + |
| 14 | + | + | + | + | + | + | + |
| 15 | + | + | + | + | + | + | + |
| 16 | + | + | + | + | + | + | + |
| 17 | + | + | + | + | + | + | + |
| 18 | + | + | + | + | + | + | + |
| 19 | + | + | + | + | + | + | + |
| 20 | + | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 |
| Media: | 16'66 | 18'22 | 24'66 | 27'00 | 21'33 | 29'33 | 28'33 |
| Std: | 5'92 | 5'65 | 7'30 | 7'00 | 3'97 | 16'01 | 4'76 |
| Mx: | 25'00 | 25'00 | 35'00 | 42'00 | 29'00 | 69'00 | 38'00 |
| Mn: | 8'00 | 11'00 | 11'00 | 18'00 | 16'00 | 11'00 | 22'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 46:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS MAS ANALITICA. EVOLUCION DE LA ALANINA AMINO TRANSFERRASA (ALT) EN (U/l) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 36'00 | 95'00 | 35'00 | 53'00 | 57'00 | 41'00 | 41'00 |
| 2 | 25'00 | + | + | + | + | + | + |
| 3 | 35'00 | 158'00 | 30'00 | 112'00 | + | + | + |
| 4 | 40'00 | + | + | + | + | + | + |
| 5 | 38'00 | 109'00 | 27'00 | 50'00 | 55'00 | 50'00 | 39'00 |
| 6 | 47'00 | 94'00 | 35'00 | 39'00 | 50'00 | 62'00 | 60'00 |
| 7 | 43'00 | 100'00 | 35'00 | 30'00 | 37'00 | 45'00 | 42'00 |
| 8 | 49'00 | 124'00 | 80'00 | 47'00 | 55'00 | 65'00 | 80'00 |
| 9 | 39'00 | 59'00 | 24'00 | 31'00 | 32'00 | 28'00 | 26'00 |
| 10 | 35'00 | 55'00 | 18'00 | 21'00 | 51'00 | 35'00 | 29'00 |
| 11 | 27'00 | 75'00 | 33'00 | 35'00 | 50'00 | 35'00 | 32'00 |
| 12 | 55'00 | 99'00 | 34'00 | 144'00 | 138'00 | 67'00 | 66'00 |
| 13 | 36'00 | + | + | + | + | + | + |
| 14 | 48'00 | 103'00 | + | + | + | + | + |
| 15 | 28'00 | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 46'00 | + | + | + | + | + | + |
| 17 | 74'00 | + | + | + | + | + | + |
| 18 | 59'00 | + | + | + | + | + | + |
| 19 | 50'00 | + | + | + | + | + | + |
| 20 | 77'00 | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 20 | 11 | 10 | 10 | 9 | 9 | 9 |
| Media: | 44'35 | 97'36 | 35'10 | 56'20 | 58'33 | 47'55 | 46'11 |
| Std: | 13'59 | 27'54 | 15'90 | 37'76 | 29'27 | 13'51 | 17'40 |
| Mx: | 77'00 | 158'00 | 80'00 | 144'00 | 138'00 | 67'00 | 80'00 |
| Mn: | 27'00 | 55'00 | 18'00 | 21'00 | 32'00 | 28'00 | 26'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 46 BIS:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS MAS ANALITICA. EVOLUCION DE LA ALANINA AMINO TRANSFERRASA (ALT) EN (U/l) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 38'00 | 99'00 | 56'00 | 78'00 | 22'00 | 38'00 | 26'00 |
| 2 | + | + | + | + | + | + | + |
| 3 | + | + | + | + | + | + | + |
| 4 | + | + | + | + | + | + | + |
| 5 | 45'00 | 35'00 | 33'00 | 40'00 | 44'00 | 40'00 | 75'00 |
| 6 | 63'00 | 61'00 | 60'00 | 94'00 | 66'00 | 71'00 | 58'00 |
| 7 | 45'00 | 43'00 | 39'00 | 43'00 | 42'00 | 48'00 | 41'00 |
| 8 | 45'00 | 42'00 | 45'00 | 49'00 | 48'00 | 53'00 | 55'00 |
| 9 | 30'00 | 34'00 | 34'00 | 42'00 | 39'00 | 42'00 | 46'00 |
| 10 | 23'00 | 28'00 | 30'00 | 33'00 | 33'00 | 43'00 | 45'00 |
| 11 | 35'00 | 39'00 | 47'00 | 49'00 | 49'00 | 65'00 | 55'00 |
| 12 | 52'00 | 42'00 | 48'00 | 65'00 | 61'00 | 51'00 | 68'00 |
| 13 | + | + | + | + | + | + | + |
| 14 | + | + | + | + | + | + | + |
| 15 | + | + | + | + | + | + | + |
| 16 | + | + | + | + | + | + | + |
| 17 | + | + | + | + | + | + | + |
| 18 | + | + | + | + | + | + | + |
| 19 | + | + | + | + | + | + | + |
| 20 | + | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 |
| Media: | 41'77 | 47'00 | 43'55 | 54'77 | 44'88 | 50'11 | 52'11 |
| Std: | 11'24 | 20'28 | 9'81 | 18'89 | 12'65 | 10'73 | 13'82 |
| Mx: | 63'00 | 99'00 | 60'00 | 78'00 | 66'00 | 71'00 | 75'00 |
| Mn: | 23'00 | 28'00 | 30'00 | 33'00 | 22'00 | 38'00 | 26'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 47:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTO MAS ANALITICA. EVOLUCION DE LA GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA (GGT) EN (U/l) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 5'00 | 2'00 | 4'00 | 5'00 | 5'00 | 5'00 | 6'00 |
| 2 | 5'00 | + | + | + | + | + | + |
| 3 | 5'00 | 4'00 | 3'00 | 12'00 | + | + | + |
| 4 | 5'00 | + | + | + | + | + | + |
| 5 | 3'00 | 4'00 | 2'00 | 3'00 | 3'00 | 4'00 | 5'00 |
| 6 | 5'00 | 4'00 | 5'00 | 5'00 | 5'00 | 6'00 | 5'00 |
| 7 | 5'00 | 3'00 | 2'00 | 3'00 | 5'00 | 6'00 | 7'00 |
| 8 | 6'00 | 3'00 | 6'00 | 6'00 | 8'00 | 7'00 | 8'00 |
| 9 | 5'00 | 3'00 | 4'00 | 6'00 | 6'00 | 6'00 | 4'00 |
| 10 | 6'00 | 4'00 | 4'00 | 4'00 | 5'00 | 5'00 | 5'00 |
| 11 | 5'00 | 4'00 | 5'00 | 6'00 | 8'00 | 6'00 | 6'00 |
| 12 | 5'00 | | 4'00 | 10'00 | 15'00 | | |
| 13 | 6'00 | + | + | + | + | + | + |
| 14 | 6'00 | | + | + | + | + | + |
| 15 | 5'00 | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 7'00 | + | + | + | + | + | + |
| 17 | 7'00 | + | + | + | + | + | + |
| 18 | 6'00 | + | + | + | + | + | + |
| 19 | 9'00 | + | + | + | + | + | + |
| 20 | | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 19 | 9 | 10 | 10 | 9 | 8 | 8 |
| Media: | 5'57 | 3'44 | 3'90 | 6'00 | 6'66 | 5'62 | 5'75 |
| Std: | 1'18 | 0'68 | 1'22 | 2'75 | 3'29 | 0'85 | 1'19 |
| Mx: | 9'00 | 4'00 | 6'00 | 12'00 | 15'00 | 7'00 | 8'00 |
| Mn: | 3'00 | 2'00 | 2'00 | 3'00 | 3'00 | 4'00 | 4'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 47 BIS:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS MAS ANALITICA. EVOLUCION DE LA GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA (GGT) EN (U/l) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 8'00 | 8'00 | 6'00 | 6'00 | 6'00 | | 5'00 |
| 2 | + | + | + | + | + | + | + |
| 3 | + | + | + | + | + | + | + |
| 4 | + | + | + | + | + | + | + |
| 5 | 5'00 | 4'00 | | 6'00 | | | 6'00 |
| 6 | 6'00 | 5'00 | | 7'00 | | | 6'00 |
| 7 | 6'00 | 7'00 | | 6'00 | | | 5'00 |
| 8 | 8'00 | 7'00 | | 8'00 | | | 7'00 |
| 9 | 6'00 | 6'00 | | 6'00 | | | 5'00 |
| 10 | 5'00 | 5'00 | | 5'00 | | | 5'00 |
| 11 | 5'00 | | 5'00 | | | 4'00 | |
| 12 | 13'00 | | | 11'00 | | | |
| 13 | + | + | + | + | + | + | + |
| 14 | + | + | + | + | + | + | + |
| 15 | + | + | + | + | + | + | + |
| 16 | + | + | + | + | + | + | + |
| 17 | + | + | + | + | + | + | + |
| 18 | + | + | + | + | + | + | + |
| 19 | + | + | + | + | + | + | + |
| 20 | + | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 9 | 7 | 2 | 8 | 1 | 1 | 7 |
| Media: | 6'88 | 6'00 | 5'50 | 6'87 | 6'00 | 4'00 | 5'57 |
| Std: | 2'42 | 1'30 | 0'50 | 1'76 | 0'00 | 0'00 | 0'72 |
| Mx: | 13'00 | 8'00 | 6'00 | 11'00 | 6'00 | 4'00 | 7'00 |
| Mn: | 5'00 | 4'00 | 5'00 | 5'00 | 6'00 | 4'00 | 5'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 48:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS MAS ANALITICA. EVOLUCION DE LA AMILASA (AMY) EN (U/l) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 491'00 | 481'00 | 500'00 | 376'00 | 395'00 | 370'00 | 381'00 |
| 2 | 316'00 | + | + | + | + | + | + |
| 3 | 312'00 | 464'00 | 315'00 | 586'00 | + | + | + |
| 4 | 250'00 | + | + | + | + | + | + |
| 5 | 257'00 | 358'00 | 295'00 | 236'00 | 237'00 | 247'00 | 283'00 |
| 6 | 281'00 | 477'00 | 340'00 | 297'00 | 314'00 | 259'00 | 275'00 |
| 7 | 323'00 | | 336'00 | 261'00 | 239'00 | 314'00 | 339'00 |
| 8 | 200'00 | | 235'00 | 199'00 | 200'00 | 213'00 | 218'00 |
| 9 | 251'00 | | 263'00 | 211'00 | 247'00 | 264'00 | 272'00 |
| 10 | 241'00 | | 278'00 | 231'00 | 244'00 | 259'00 | 258'00 |
| 11 | 269'00 | 406'00 | 233'00 | 201'00 | 215'00 | 266'00 | 262'00 |
| 12 | 295'00 | 293'00 | 289'00 | 272'00 | 251'00 | 307'00 | 344'00 |
| 13 | 252'00 | + | + | + | + | + | + |
| 14 | 241'00 | 250'00 | + | + | + | + | + |
| 15 | 309'00 | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 228'00 | + | + | + | + | + | + |
| 17 | 283'00 | + | + | + | + | + | + |
| 18 | 292'00 | + | + | + | + | + | + |
| 19 | 305'00 | + | + | + | + | + | + |
| 20 | 305'00 | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 20 | 7 | 10 | 10 | 9 | 9 | 9 |
| Media: | 285'05 | 389'85 | 308'40 | 287'00 | 260'22 | 277'66 | 292'44 |
| Std: | 57'43 | 85'86 | 72'88 | 111'79 | 56'01 | 43'26 | 48'45 |
| Mx: | 491'00 | 481'00 | 500'00 | 586'00 | 395'00 | 370'00 | 381'00 |
| Mn: | 200'00 | 250'00 | 233'00 | 201'00 | 200'00 | 213'00 | 218'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 48 BIS:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS Y ANALITICA. EVOLUCION DE LA AMILASA (AMY) EN (U/l) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 362'00 | 376'00 | 415'00 | 452'00 | 329'00 | 665'00 | 704'00 |
| 2 | + | + | + | + | + | + | + |
| 3 | + | + | + | + | + | + | + |
| 4 | + | + | + | + | + | + | + |
| 5 | 267'00 | 233'00 | 285'00 | 258'00 | 326'00 | 336'00 | 214'00 |
| 6 | 278'00 | 241'00 | 290'00 | 267'00 | 262'00 | 285'00 | 431'00 |
| 7 | 525'00 | 314'00 | 334'00 | 310'00 | 349'00 | 353'00 | 358'00 |
| 8 | 208'00 | 184'00 | 204'00 | 202'00 | 218'00 | 268'00 | 288'00 |
| 9 | 292'00 | 257'00 | 260'00 | 293'00 | 303'00 | 261'00 | 291'00 |
| 10 | 242'00 | 247'00 | 256'00 | 245'00 | 257'00 | 244'00 | 246'00 |
| 11 | 278'00 | 285'00 | 298'00 | 309'00 | 267'00 | 266'00 | 246'00 |
| 12 | 311'00 | 394'00 | 303'00 | 312'00 | 265'00 | 272'00 | 263'00 |
| 13 | + | + | + | + | + | + | + |
| 14 | + | + | + | + | + | + | + |
| 15 | + | + | + | + | + | + | + |
| 16 | + | + | + | + | + | + | + |
| 17 | + | + | + | + | + | + | + |
| 18 | + | + | + | + | + | + | + |
| 19 | + | + | + | + | + | + | + |
| 20 | + | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 |
| Media: | 307'00 | 281'22 | 293'88 | 294'22 | 286'22 | 327'77 | 337'88 |
| Std: | 86'98 | 64'93 | 54'90 | 65'54 | 40'20 | 123'93 | 143'62 |
| Mx: | 525'00 | 394'00 | 415'00 | 452'00 | 349'00 | 665'00 | 704'00 |
| Mn: | 208'00 | 184'00 | 204'00 | 202'00 | 218'00 | 244'00 | 214'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 49:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS MAS ANALITICA. EVOLUCION DE LA LACTODESHIDROGENASA (LD) EN (U/l) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 143'00 | 281'00 | 115'00 | 133'00 | 120'00 | 182'00 | 111'00 |
| 2 | 203'00 | + | + | + | + | + | + |
| 3 | 435'00 | 241'00 | 96'00 | 234'00 | + | + | + |
| 4 | 243'00 | + | + | + | + | + | + |
| 5 | 144'00 | 356'00 | 74'00 | 140'00 | 98'00 | 160'00 | |
| 6 | 141'00 | 161'00 | 76'00 | 87'00 | 185'00 | 199'00 | 227'00 |
| 7 | 734'00 | 488'00 | 184'00 | 98'00 | 160'00 | 323'00 | 84'00 |
| 8 | 559'00 | 486'00 | 170'00 | 225'00 | 66'00 | 262'00 | 109'00 |
| 9 | 452'00 | 270'00 | 103'00 | 245'00 | 108'00 | 264'00 | 134'00 |
| 10 | 554'00 | 318'00 | 168'00 | 157'00 | 132'00 | 231'00 | 83'00 |
| 11 | 253'00 | 844'00 | 95'00 | 100'00 | 279'00 | 177'00 | 235'00 |
| 12 | 143'00 | 286'00 | | | 149'00 | 194'00 | 83'00 |
| 13 | 92'00 | + | + | + | + | + | + |
| 14 | 108'00 | 514'00 | + | + | + | + | + |
| 15 | 147'00 | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 223'00 | + | + | + | + | + | + |
| 17 | 145'00 | + | + | + | + | + | + |
| 18 | 184'00 | + | + | + | + | + | + |
| 19 | 88'00 | + | + | + | + | + | + |
| 20 | 207'00 | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 20 | 11 | 9 | 9 | 9 | 9 | 8 |
| Media: | 259'90 | 385'90 | 120'11 | 157'00 | 144'11 | 221'33 | 133'25 |
| Std: | 179'36 | 180'45 | 40'09 | 58'48 | 58'12 | 49'91 | 58'84 |
| mx: | 734'00 | 844'00 | 184'00 | 245'00 | 279'00 | 323'00 | 235'00 |
| Mn: | 88'00 | 161'00 | 74'00 | 87'00 | 66'00 | 160'00 | 83'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 49 BIS:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS MAS ANALITICA. EVOLUCION DE LA LACTODESHIDROGENASA (LD) EN (U/l) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 89'00 | 67'00 | 168'00 | 139'00 | 38'00 | 367'00 | 349'00 |
| 2 | + | + | + | + | + | + | + |
| 3 | + | + | + | + | + | + | + |
| 4 | + | + | + | + | + | + | + |
| 5 | 111'00 | 113'00 | 66'00 | 73'00 | 215'00 | 213'00 | |
| 6 | 101'00 | 220'00 | 94'00 | 119'00 | 124'00 | 259'00 | 156'00 |
| 7 | 229'00 | 211'00 | 102'00 | 218'00 | 188'00 | 272'00 | 173'00 |
| 8 | 194'00 | 105'00 | 154'00 | 154'00 | 276'00 | 417'00 | 108'00 |
| 9 | 338'00 | 85'00 | 126'00 | 295'00 | 117'00 | 297'00 | 105'00 |
| 10 | 297'00 | 91'00 | 99'00 | 290'00 | 170'00 | 234'00 | 120'00 |
| 11 | 116'00 | 134'00 | 153'00 | 269'00 | 229'00 | 152'00 | 54'00 |
| 12 | 154'00 | 192'00 | 140'00 | 189'00 | 178'00 | 76'00 | 205'00 |
| 13 | + | + | + | + | + | + | + |
| 14 | + | + | + | + | + | + | + |
| 15 | + | + | + | + | + | + | + |
| 16 | + | + | + | + | + | + | + |
| 17 | + | + | + | + | + | + | + |
| 18 | + | + | + | + | + | + | + |
| 19 | + | + | + | + | + | + | + |
| 20 | + | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 8 |
| Media: | 181'00 | 135'33 | 122'44 | 194'00 | 170'55 | 254'11 | 158'75 |
| Std: | 85'17 | 54'46 | 32'12 | 74'93 | 66'22 | 97'58 | 84'02 |
| Mx: | 338'00 | 220'00 | 168'00 | 295'00 | 276'00 | 417'00 | 349'00 |
| Mn: | 89'00 | 67'00 | 66'00 | 73'00 | 38'00 | 76'00 | 54'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 50:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS MAS ANALITICA. EVOLUCION DE LA FOSFATASA ALCALINA (ALP) EN (U/l) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 278'00 | 144'00 | 82'00 | 128'00 | 168'00 | 125'00 | 97'00 |
| 2 | 145'00 | + | + | + | + | + | + |
| 3 | 348'00 | 173'00 | 128'00 | 75'00 | + | + | + |
| 4 | 255'00 | + | + | + | + | + | + |
| 5 | 148'00 | 80'00 | 54'00 | 57'00 | 76'00 | 76'00 | 71'00 |
| 6 | 142'00 | 76'00 | 55'00 | 69'00 | 67'00 | 75'00 | 63'00 |
| 7 | 236'00 | 95'00 | 57'00 | 54'00 | 76'00 | 85'00 | 92'00 |
| 8 | 211'00 | 120'00 | 70'00 | 74'00 | 156'00 | 112'00 | 129'00 |
| 9 | 278'00 | 160'00 | 101'00 | 112'00 | 137'00 | 129'00 | 131'00 |
| 10 | 154'00 | 87'00 | 45'00 | 49'00 | 86'00 | 90'00 | 85'00 |
| 11 | 110'00 | 75'00 | 54'00 | 85'00 | 76'00 | 75'00 | 62'00 |
| 12 | 225'00 | 122'00 | 72'00 | 98'00 | 137'00 | | |
| 13 | 137'00 | + | + | + | + | + | + |
| 14 | 153'00 | 104'00 | + | + | + | + | + |
| 15 | 229'00 | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 138'00 | + | + | + | + | + | + |
| 17 | 170'00 | + | + | + | + | + | + |
| 18 | 198'00 | + | + | + | + | + | + |
| 19 | 186'00 | + | + | + | + | + | + |
| 20 | | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 19 | 11 | 10 | 10 | 9 | 8 | 8 |
| Media: | 196'89 | 112'36 | 71'80 | 80'10 | 108'77 | 95'87 | 91'25 |
| Std: | 60'79 | 32'86 | 24'34 | 24'54 | 37'73 | 21'28 | 25'35 |
| Mx: | 348'00 | 173'00 | 128'00 | 128'00 | 168'00 | 129'00 | 131'00 |
| Mn: | 110'00 | 75'00 | 48'00 | 49'00 | 67'00 | 75'00 | 62'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

## TABLA Nº 50 BIS:

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS MAS ANALITICA. EVOLUCION DE LA FOSFATASA ALCALINA (ALP) EN (U/l) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 142'00 | 123'00 | 117'00 | 124'00 | 85'00 | | 102'00 |
| 2 | + | + | + | + | + | + | + |
| 3 | + | + | + | + | + | + | + |
| 4 | + | + | + | + | + | + | + |
| 5 | 81'00 | 62'00 | | | 77'00 | | 59'00 |
| 6 | 54'00 | 56'00 | | | 46'00 | | 47'00 |
| 7 | 77'00 | 84'00 | | | 96'00 | | 67'00 |
| 8 | 97'00 | 103'00 | | | 87'00 | | 93'00 |
| 9 | 126'00 | 121'00 | | | 103'00 | | 90'00 |
| 10 | 74'00 | 67'00 | | | | 61'00 | 34'00 |
| 11 | 87'00 | | | 62'00 | | 42'00 | |
| 12 | 105'00 | | | 104'00 | | | |
| 13 | + | + | + | + | + | + | + |
| 14 | + | + | + | + | + | + | + |
| 15 | + | + | + | + | + | + | + |
| 16 | + | + | + | + | + | + | + |
| 17 | + | + | + | + | + | + | + |
| 18 | + | + | + | + | + | + | + |
| 19 | + | + | + | + | + | + | + |
| 20 | + | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 9 | 7 | 1 | 3 | 6 | 2 | 7 |
| Media: | 93'66 | 88'00 | 117'00 | 96'66 | 82'33 | 51'50 | 70'28 |
| Std: | 25'74 | 25'90 | 0'00 | 25'83 | 18'21 | 9'50 | 23'62 |
| Mx: | 142'00 | 126'00 | 117'00 | 124'00 | 103'00 | 61'00 | 102'00 |
| Mn: | 54'00 | 56'00 | 117'00 | 62'00 | 46'00 | 42'00 | 34'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 51:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS MAS ANALITICA. EVOLUCION DEL CALCIO (CA) EN (mgrs/dl) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 14'70 | 11'90 | 13'40 | 13'80 | 14'20 | 13'60 | 14'10 |
| 2 | 14'00 | + | + | + | + | + | + |
| 3 | 14'60 | 12'80 | 13'10 | 11'10 | + | + | + |
| 4 | 14'20 | + | + | + | + | + | + |
| 5 | 14'30 | 10'80 | 14'40 | 13'50 | 12'80 | 13'60 | 13'70 |
| 6 | 13'60 | 12'90 | 14'00 | 14'00 | 13'30 | 13'20 | 13'60 |
| 7 | 14'30 | 10'50 | 13'50 | 13'70 | 13'50 | 14'70 | 14'30 |
| 8 | 14'00 | 8'10 | 13'20 | 13'40 | 13'70 | 13'40 | 13'10 |
| 9 | 14'20 | 9'80 | 14'00 | 13'40 | 13'30 | 14'40 | 13'50 |
| 10 | 14'40 | 9'10 | 13'80 | 14'10 | 12'80 | 14'00 | 13'30 |
| 11 | 13'30 | 10'20 | 13'80 | 13'90 | 13'70 | 14'10 | 13'90 |
| 12 | 13'50 | 8'00 | 13'40 | 13'80 | 13'10 | | |
| 13 | 12'80 | + | + | + | + | + | + |
| 14 | 13'30 | 8'80 | + | + | + | + | + |
| 15 | 13'30 | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 14'50 | + | + | + | + | + | + |
| 17 | 15'10 | + | + | + | + | + | + |
| 18 | 14'80 | + | + | + | + | + | + |
| 19 | 13'90 | + | + | + | + | + | + |
| 20 | | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 19 | 11 | 10 | 10 | 9 | 8 | 8 |
| Media: | 14'04 | 10'26 | 13'66 | 13'47 | 13'37 | 13'87 | 13'68 |
| Std: | 0'59 | 1'64 | 0'38 | 0'82 | 0'42 | 0'48 | 0'37 |
| Mx: | 15'10 | 12'90 | 14'40 | 14'10 | 14'20 | 14'70 | 14'30 |
| Mn: | 12'80 | 8'00 | 13'10 | 11'10 | 12'80 | 13'20 | 13'10 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 51 BIS:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS MAS ANALITICA. EVOLUCION DEL CALCIO (CA) EN (mg/dl) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 14'30 | 14'90 | 13'90 | 13'90 | 12'90 | | 14'50 |
| 2 | + | + | + | + | + | + | + |
| 3 | + | + | + | + | + | + | + |
| 4 | + | + | + | + | + | + | + |
| 5 | 13'50 | 12'70 | | | 13'50 | | 12'80 |
| 6 | 13'90 | 12'30 | | | 14'20 | | 13'50 |
| 7 | 13'90 | 14'00 | | | 14'90 | | 13'80 |
| 8 | 14'00 | 12'90 | | | 12'90 | | 12'60 |
| 9 | 13'50 | 14'00 | | | 14'40 | | 13'20 |
| 10 | 13'50 | 13'00 | | | 13'90 | | 13'20 |
| 11 | 12'80 | | | 14'10 | | 12'80 | |
| 12 | 15'00 | | | 13'70 | | | |
| 13 | + | + | + | + | + | + | + |
| 14 | + | + | + | + | + | + | + |
| 15 | + | + | + | + | + | + | + |
| 16 | + | + | + | + | + | + | + |
| 17 | + | + | + | + | + | + | + |
| 18 | + | + | + | + | + | + | + |
| 19 | + | + | + | + | + | + | + |
| 20 | + | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 9 | 7 | 1 | 3 | 7 | 1 | 7 |
| Media: | 13'82 | 13'40 | 13'90 | 13'90 | 13'81 | 12'80 | 13'37 |
| Std: | 0'57 | 0'85 | 0'00 | 0'16 | 0'70 | 0'00 | 0'59 |
| Mx: | 15'00 | 14'90 | 13'90 | 14'10 | 14'90 | 12'80 | 14'50 |
| Mn: | 12'80 | 12'30 | 13'90 | 13'70 | 12'90 | 12'80 | 12'60 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 52:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS MAS ANALITICA. EVOLUCION DEL FOSFORO INORGANICO (IP) EN (mgrs/dl) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 4'70 | 9'50 | 6'20 | 6'80 | 6'50 | 6'00 | 6'50 |
| 2 | 4'70 | + | + | + | + | + | + |
| 3 | 8'00 | 8'00 | 5'10 | 12'30 | + | + | + |
| 4 | 7'90 | + | + | + | + | + | + |
| 5 | 6'50 | 11'40 | 6'00 | 6'90 | 6'90 | 6'10 | 5'80 |
| 6 | 6'60 | 6'20 | 5'80 | 7'50 | 8'00 | 7'40 | 5'20 |
| 7 | 9'10 | 9'00 | 6'40 | 5'60 | 6'80 | 6'40 | 6'90 |
| 8 | 7'70 | 10'90 | 7'90 | 7'70 | 7'20 | 6'50 | 7'20 |
| 9 | 8'50 | 12'10 | 6'80 | 7'50 | 7'40 | 4'20 | 6'60 |
| 10 | 9'50 | 11'40 | 6'90 | 6'60 | 8'00 | 6'80 | 7'50 |
| 11 | 6'20 | 16'70 | 7'70 | 6'70 | 6'00 | 5'60 | 3'90 |
| 12 | 6'10 | | 7'70 | 5'00 | 6'60 | | |
| 13 | 6'10 | + | + | + | + | + | + |
| 14 | 5'40 | | + | + | + | + | + |
| 15 | 5'80 | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 6'70 | + | + | + | + | + | + |
| 17 | 6'80 | + | + | + | + | + | + |
| 18 | 6'70 | + | + | + | + | + | + |
| 19 | 6'50 | + | + | + | + | + | + |
| 20 | | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 19 | 9 | 10 | 10 | 9 | 8 | 8 |
| Media: | 6'81 | 10'57 | 6'65 | 7'26 | 7'04 | 6'12 | 6'20 |
| Std: | 1'30 | 2'80 | 0'87 | 1'86 | 0'63 | 0'88 | 1'11 |
| Mx: | 9'50 | 16'70 | 7'90 | 12'30 | 8'00 | 7'40 | 7'50 |
| Mn: | 4'50 | 6'20 | 5'10 | 5'00 | 6'00 | 4'20 | 3'90 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 52 BIS:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS MAS ANALITICA. EVOLUCION DEL FOSFORO INORGANICO (IP) EN (mgrs/dl) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 5'90 | 6'30 | 6'30 | 5'00 | 6'70 | | 6'70 |
| 2 | + | + | + | + | + | + | + |
| 3 | + | + | + | + | + | + | + |
| 4 | + | + | + | + | + | + | + |
| 5 | 4'80 | 6'20 | | | 6'70 | | 4'70 |
| 6 | 5'30 | 6'90 | | | 6'40 | | 4'00 |
| 7 | 4'00 | 5'70 | | | 5'40 | | 6'00 |
| 8 | 3'10 | 6'50 | | | 5'90 | | 6'10 |
| 9 | 4'80 | 6'60 | | | 5'10 | | 4'00 |
| 10 | 6'30 | 7'10 | | | 6'50 | | 4'70 |
| 11 | 4'60 | | | 4'60 | | 3'30 | |
| 12 | | 6'40 | | 5'70 | | | |
| 13 | + | + | + | + | + | + | + |
| 14 | + | + | + | + | + | + | + |
| 15 | + | + | + | + | + | + | + |
| 16 | + | + | + | + | + | + | + |
| 17 | + | + | + | + | + | + | + |
| 18 | + | + | + | + | + | + | + |
| 19 | + | + | + | + | + | + | + |
| 20 | + | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 8 | 8 | 1 | 3 | 7 | 1 | 7 |
| Media: | 4'85 | 6'46 | 6'30 | 5'10 | 6'09 | 3'30 | 5'17 |
| Std: | 0'95 | 0'40 | 0'00 | 0'45 | 0'59 | 0'00 | 1'00 |
| Mx: | 6'30 | 7'10 | 6'30 | 5'70 | 6'70 | 3'30 | 6'70 |
| Mn: | 4'00 | 5'70 | 6'30 | 4'60 | 5'10 | 3'30 | 4'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 53:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS MAS ANALITICA. EVOLUCION DEL HIERRO (FE) EN (uG/dl) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 190'00 | 32'00 | 120'00 | 135'00 | 165'00 | 120'00 | 146'00 |
| 2 | 162'00 | + | + | + | + | + | + |
| 3 | 260'00 | 97'00 | 143'00 | 58'00 | + | + | + |
| 4 | 242'00 | + | + | + | + | + | + |
| 5 | 173'00 | 58'00 | 110'00 | 158'00 | 93'00 | 125'00 | 273'00 |
| 6 | 232'00 | 69'00 | 127'00 | 206'00 | 157'00 | 279'00 | 140'00 |
| 7 | 192'00 | 52'00 | 85'00 | 94'00 | 88'00 | 119'00 | 158'00 |
| 8 | 221'00 | 40'00 | 116'00 | 108'00 | 122'00 | 100'00 | 94'00 |
| 9 | 190'00 | 55'00 | 137'00 | 105'00 | 124'00 | 118'00 | 147'00 |
| 10 | 178'00 | 37'00 | 156'00 | 144'00 | 133'00 | 210'00 | 218'00 |
| 11 | 162'00 | 64'00 | 127'00 | 174'00 | 111'00 | 175'00 | 149'00 |
| 12 | 156'00 | | 100'00 | 101'00 | 90'00 | | |
| 13 | 145'00 | + | + | + | + | + | + |
| 14 | 174'00 | | + | + | + | + | + |
| 15 | 115'00 | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 273'00 | + | + | + | + | + | + |
| 17 | 172'00 | + | + | + | + | + | + |
| 18 | 225'00 | + | + | + | + | + | + |
| 19 | 279'00 | + | + | + | + | + | + |
| 20 | | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 19 | 9 | 10 | 10 | 9 | 8 | 8 |
| Media: | 196'89 | 56'00 | 122'10 | 128'30 | 120'33 | 155'75 | 165'62 |
| Std: | 44'04 | 18'64 | 19'77 | 41'37 | 26'49 | 57'67 | 51'38 |
| Mx: | 279'00 | 97'00 | 156'00 | 206'00 | 165'00 | 279'00 | 273'00 |
| Mn: | 115'00 | 32'00 | 85'00 | 58'00 | 88'00 | 100'00 | 94'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 53 BIS:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS Y ANALITICA. EVOLUCION DEL HIERRO (FE) EN (uG/dl) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 178'00 | 153'00 | 183'00 | 124'00 | 148'00 | | 181'00 |
| 2 | + | + | + | + | + | + | + |
| 3 | + | + | + | + | + | + | + |
| 4 | + | + | + | + | + | + | + |
| 5 | 132'00 | 173'00 | | | 150'00 | | 151'00 |
| 6 | 226'00 | 160'00 | | | 148'00 | | 174'00 |
| 7 | 161'00 | 186'00 | | | 199'00 | | 173'00 |
| 8 | 81'00 | 143'00 | | | 136'00 | | 180'00 |
| 9 | 135'00 | 182'00 | | | 194'00 | | 164'00 |
| 10 | 204'00 | 110'00 | | | 171'00 | | 254'00 |
| 11 | 117'00 | | | 137'00 | | 102'00 | |
| 12 | 190'00 | | | 137'00 | | 102'00 | |
| 13 | + | + | + | + | + | + | + |
| 14 | + | + | + | + | + | + | + |
| 15 | + | + | + | + | + | + | + |
| 16 | + | + | + | + | + | + | + |
| 17 | + | + | + | + | + | + | + |
| 18 | + | + | + | + | + | + | + |
| 19 | + | + | + | + | + | + | + |
| 20 | + | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 9 | 7 | 1 | 3 | 7 | 1 | 7 |
| Media: | 158'22 | 158'14 | 183'00 | 132'66 | 163'71 | 102'00 | 182'42 |
| Std: | 43'44 | 24'32 | 0'00 | 6'12 | 22'88 | 0'00 | 30'74 |
| Mx: | 226'00 | 186'00 | 183'00 | 137'00 | 199'00 | 102'00 | 254'00 |
| Mn: | 81'00 | 110'00 | 183'00 | 124'00 | 136'00 | 102'00 | 181'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 54:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS MAS ANALITICA. EVOLUCION DEL SODIO ($Na^+$) EN (mEq/l) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | | 138'00 | 141'00 | 138'00 | 138'00 | 140'00 | 138'00 |
| 2 | 140'00 | + | + | + | + | + | + |
| 3 | 139'00 | 136'00 | 140'00 | 138'00 | + | + | + |
| 4 | 140'00 | + | + | + | + | + | + |
| 5 | 139'00 | 139'00 | 141'00 | 139'00 | 139'00 | | |
| 6 | 141'00 | 143'00 | 142'00 | 137'00 | 139'00 | 137'00 | |
| 7 | 145'00 | 142'00 | 140'00 | 138'00 | 136'00 | | 138'00 |
| 8 | 141'00 | 140'00 | 141'00 | 139'00 | 142'00 | | |
| 9 | 141'00 | 148'00 | 140'00 | 135'00 | 137'00 | | 142'00 |
| 10 | 142'00 | 146'00 | 139'00 | 138'00 | 139'00 | | 136'00 |
| 11 | 141'00 | 142'00 | 140'00 | 140'00 | 141'00 | 142'00 | 140'00 |
| 12 | | | | | | 141'00 | 138'00 |
| 13 | | + | + | + | + | + | + |
| 14 | | | + | + | + | + | + |
| 15 | | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 138'00 | + | + | + | + | + | + |
| 17 | 138'00 | + | + | + | + | + | + |
| 18 | 138'00 | + | + | + | + | + | + |
| 19 | 139'00 | + | + | + | + | + | + |
| 20 | 140'00 | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 15 | 9 | 9 | 9 | 8 | 4 | 6 |
| Media: | 140'13 | 141'55 | 140'44 | 138'00 | 138'87 | 140'00 | 138'66 |
| Std: | 1'78 | 3'59 | 0'83 | 1'33 | 1'83 | 1'87 | 1'88 |
| Mx: | 145'00 | 148'00 | 142'00 | 139'00 | 142'00 | 142'00 | 140'00 |
| Mn: | 138'00 | 136'00 | 139'00 | 135'00 | 136'00 | 137'00 | 136'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 54 BIS:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS MAS ANALITICA. EVOLUCION DEL SODIO ($Na^+$) EN (mEq/l) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 140'00 | 142'00 | 141'00 | 150'00 | 145'00 | 137'00 | |
| 2 | + | + | + | + | + | + | + |
| 3 | + | + | + | + | + | + | + |
| 4 | + | + | + | + | + | + | + |
| 5 | 149'00 | | 139'00 | 137'00 | 142'00 | 141'00 | 138'00 |
| 6 | 135'00 | 137'00 | 141'00 | 136'00 | 138'00 | 140'00 | 137'00 |
| 7 | 141'00 | 137'00 | 140'00 | 142'00 | 145'00 | 144'00 | 141'00 |
| 8 | 140'00 | 141'00 | 141'00 | 136'00 | 137'00 | 138'00 | 140'00 |
| 9 | 141'00 | 140'00 | 139'00 | 141'00 | 141'00 | 141'00 | 140'00 |
| 10 | 140'00 | 138'00 | 138'00 | 140'00 | 144'00 | 147'00 | 149'00 |
| 11 | 141'00 | 141'00 | 141'00 | 139'00 | 138'00 | 145'00 | 158'00 |
| 12 | 139'00 | 137'00 | 139'00 | 143'00 | 135'00 | 140'00 | 139'00 |
| 13 | + | + | + | + | + | + | + |
| 14 | + | + | + | + | + | + | + |
| 15 | + | + | + | + | + | + | + |
| 16 | + | + | + | + | + | + | + |
| 17 | + | + | + | + | + | + | + |
| 18 | + | + | + | + | + | + | + |
| 19 | + | + | + | + | + | + | + |
| 20 | + | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 9 | 8 | 9 | 9 | 9 | 9 | 8 |
| Media: | 140'66 | 139'12 | 139'88 | 140'44 | 140'55 | 141'44 | 142'75 |
| Std: | 3'43 | 1'96 | 1'09 | 4'13 | 3'49 | 3'09 | 6'70 |
| Mx: | 149'00 | 142'00 | 141'00 | 150'00 | 145'00 | 147'00 | 158'00 |
| Mn: | 135'00 | 137'00 | 138'00 | 136'00 | 135'00 | 137'00 | 137'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 55:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS MAS ANALITICA. EVOLUCION DEL POTASIO ($K^+$) EN (mEq/l) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 6'20 | 4'50 | 4'30 | 4'30 | 4'50 | 3'90 | 4'60 |
| 2 | 5'00 | + | + | + | + | + | + |
| 3 | 5'10 | 3'50 | 4'20 | 3'20 | + | + | + |
| 4 | 4'90 | + | + | + | + | + | + |
| 5 | 3'90 | 6'70 | 4'10 | 3'80 | 4'60 | 4'10 | 3'70 |
| 6 | 3'90 | 4'00 | 3'90 | 4'40 | 4'00 | 3'80 | 4'10 |
| 7 | 4'60 | 4'30 | 3'80 | 3'90 | 3'50 | 4'10 | 4'10 |
| 8 | 5'20 | 4'70 | 3'70 | 3'90 | 3'50 | 3'20 | 3'40 |
| 9 | 5'30 | 4'00 | 4'50 | 4'60 | 4'20 | 4'80 | 3'90 |
| 10 | 5'30 | 3'60 | 4'10 | 4'10 | 3'90 | 4'20 | 3'80 |
| 11 | 4'00 | 8'00 | 4'30 | 4'20 | 4'40 | 4'40 | 5'10 |
| 12 | 3'90 | 5'50 | 3'80 | | 5'70 | 3'60 | 3'80 |
| 13 | 3'70 | + | + | + | + | + | + |
| 14 | 4'00 | 4'20 | + | + | + | + | + |
| 15 | 3'60 | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 7'00 | + | + | + | + | + | + |
| 17 | 5'70 | + | + | + | + | + | + |
| 18 | 6'00 | + | + | + | + | + | + |
| 19 | 5'60 | + | + | + | + | + | + |
| 20 | 3'90 | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 20 | 11 | 10 | 9 | 9 | 9 | 9 |
| Media: | 4'84 | 4'81 | 4'07 | 4'04 | 4'25 | 4'01 | 4'50 |
| Std: | 0'93 | 1'32 | 0'24 | 0'38 | 0'63 | 0'43 | 0'48 |
| Mx: | 7'00 | 8'00 | 4'50 | 4'60 | 5'70 | 4'80 | 5'10 |
| Mn: | 3'60 | 3'50 | 3'70 | 3'20 | 3'70 | 3'20 | 3'70 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 55 BIS:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS MAS ANALITICA. EVOLUCION DEL POTASIO ($K^+$) EN (mEq/l) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 4'00 | 5'20 | 3'60 | 3'70 | 4'40 | 4'70 | 4'10 |
| 2 | + | + | + | + | + | + | + |
| 3 | + | + | + | + | + | + | + |
| 4 | + | + | + | + | + | + | + |
| 5 | | 5'60 | 3'80 | 4'20 | 3'40 | 3'70 | 4'70 |
| 6 | 4'20 | 4'60 | 4'40 | 5'30 | 4'70 | 4'50 | 4'40 |
| 7 | 5'60 | 4'00 | 3'90 | 4'00 | 4'00 | 4'30 | 7'00 |
| 8 | 5'10 | 4'10 | 4'00 | 3'90 | 3'90 | 4'10 | 6'30 |
| 9 | 5'90 | 4'50 | 4'00 | 4'60 | 4'10 | 4'00 | 5'00 |
| 10 | 5'80 | 4'80 | 4'40 | 4'30 | 3'60 | 4'00 | 5'40 |
| 11 | 4'20 | 4'20 | 4'40 | 4'30 | 3'70 | 5'00 | 4'20 |
| 12 | 3'80 | 3'90 | 4'00 | 5'60 | 3'40 | | 5'70 |
| 13 | + | + | + | + | + | + | + |
| 14 | + | + | + | + | + | + | + |
| 15 | + | + | + | + | + | + | + |
| 16 | + | + | + | + | + | + | + |
| 17 | + | + | + | + | + | + | + |
| 18 | + | + | + | + | + | + | + |
| 19 | + | + | + | + | + | + | + |
| 20 | + | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 8 | 9 | 9 | 9 | 9 | 8 | 9 |
| Media: | 4'82 | 4'54 | 4'05 | 4'43 | 3'91 | 4'28 | 5'20 |
| std: | 0'81 | 0'54 | 0'27 | 0'60 | 0'41 | 0'39 | 0'93 |
| Mx: | 5'90 | 5'60 | 4'40 | 5'60 | 4'70 | 5'00 | 7'00 |
| Mn: | 3'80 | 3'90 | 3'60 | 3'70 | 3'40 | 3'70 | 4'10 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 56:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS MAS ANALITICA. EVOLUCION DE LOS SEGMENTADOS (SEG) EN (%) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 22'00 | 32'00 | 24'00 | 34'00 | 48'00 | 58'00 | 54'00 |
| 2 | 16'00 | + | + | + | + | + | + |
| 3 | 66'00 | + | 34'00 | 52'00 | + | + | + |
| 4 | 44'00 | + | + | + | + | + | + |
| 5 | 42'00 | 52'00 | 55'00 | 54'00 | 42'00 | 32'00 | 42'00 |
| 6 | 36'00 | 36'00 | 42'00 | 4'00 | 24'00 | 14'00 | 50'00 |
| 7 | 38'00 | 58'00 | 48'00 | 66'00 | 48'00 | 50'00 | 46'00 |
| 8 | 30'00 | 50'00 | 42'00 | 36'00 | 30'00 | 22'00 | 40'00 |
| 9 | 32'00 | 70'00 | 57'00 | 50'00 | 49'00 | 51'00 | 32'00 |
| 10 | 30'00 | 48'00 | 56'00 | 44'00 | 54'00 | 36'00 | |
| 11 | 50'00 | 72'00 | 54'00 | 28'00 | 44'00 | 50'00 | 48'00 |
| 12 | 36'00 | 32'00 | | | | 68'00 | 62'00 |
| 13 | 56'00 | + | + | + | + | + | + |
| 14 | 62'00 | 72'00 | + | + | + | + | + |
| 15 | 58'00 | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 58'00 | + | + | + | + | + | + |
| 17 | 42'00 | + | + | + | + | + | + |
| 18 | 22'00 | + | + | + | + | + | + |
| 19 | 14'00 | + | + | + | + | + | + |
| 20 | 46'00 | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 20 | 10 | 9 | 9 | 8 | 9 | 8 |
| Media: | 40'00 | 52'20 | 45'77 | 40'88 | 42'37 | 42'33 | 46'75 |
| Std: | 14'87 | 14'95 | 10'69 | 17'05 | 9'59 | 16'53 | 8'54 |
| Mx: | 66'00 | 72'00 | 57'00 | 66'00 | 54'00 | 68'00 | 62'00 |
| Mn: | 16'00 | 32'00 | 24'00 | 4'00 | 24'00 | 14'00 | 32'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 56 BIS:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS MAS ANALITICA. EVOLUCION DE LOS SEGMENTADOS (SEG) EN (%) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 32'00 | 38'00 | | 48'00 | 58'00 | 36'00 | 46'00 |
| 2 | + | + | + | + | + | + | + |
| 3 | + | + | + | + | + | + | + |
| 4 | + | + | + | + | + | + | + |
| 5 | 50'00 | 44'00 | | | 56'00 | 50'00 | |
| 6 | | 22'00 | 24'00 | 36'00 | 36'00 | 38'00 | 46'00 |
| 7 | 58'00 | 58'00 | 60'00 | 56'00 | 70'00 | 62'00 | 48'00 |
| 8 | 38'00 | 42'00 | 38'00 | 28'00 | 33'00 | 34'00 | 24'00 |
| 9 | 46'00 | 70'00 | 52'00 | 46'00 | 34'00 | 68'00 | 54'00 |
| 10 | 44'00 | 70'00 | 66'00 | 36'00 | 60'00 | 48'00 | 66'00 |
| 11 | 42'00 | 38'00 | 54'00 | 28'00 | 51'00 | 58'00 | 60'00 |
| 12 | 58'00 | 50'00 | 50'00 | 56'00 | 72'00 | 78'00 | 56'00 |
| 13 | + | + | + | + | + | + | + |
| 14 | + | + | + | + | + | + | + |
| 15 | + | + | + | + | + | + | + |
| 16 | + | + | + | + | + | + | + |
| 17 | + | + | + | + | + | + | + |
| 18 | + | + | + | + | + | + | + |
| 19 | + | + | + | + | + | + | + |
| 20 | + | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 8 | 9 | 7 | 8 | 9 | 9 | 8 |
| Media: | 46'00 | 48'00 | 49'14 | 41'75 | 52'22 | 52'44 | 50'00 |
| Std: | 8'54 | 14'90 | 13'04 | 10'65 | 14'06 | 14'38 | 11'83 |
| Mx: | 58'00 | 70'00 | 66'00 | 56'00 | 72'00 | 78'00 | 66'00 |
| Mn: | 32'00 | 22'00 | 24'00 | 28'00 | 33'00 | 34'00 | 24'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 57:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS MAS ANALITICA. EVOLUCION DE LOS LINFOCITOS (LINF) EN (%) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 78'00 | 67'00 | 76'00 | 66'00 | 50'00 | 40'00 | 42'00 |
| 2 | 84'00 | + | + | + | + | + | + |
| 3 | 32'00 | | 66'00 | 40'00 | + | + | + |
| 4 | 56'00 | + | + | + | + | + | + |
| 5 | 52'00 | 48'00 | 45'00 | 46'00 | 58'00 | 66'00 | 56'00 |
| 6 | 64'00 | 62'00 | 58'00 | 94'00 | 74'00 | 86'00 | 48'00 |
| 7 | 62'00 | 42'00 | 52'00 | 34'00 | 50'00 | 48'00 | 52'00 |
| 8 | 68'00 | 48'00 | 56'00 | 64'00 | 68'00 | 76'00 | 56'00 |
| 9 | 68'00 | 30'00 | 43'00 | 50'00 | 51'00 | 48'00 | 64'00 |
| 10 | 75'00 | 50'00 | 44'00 | 54'00 | 38'00 | 62'00 | |
| 11 | 48'00 | 28'00 | 46'00 | 66'00 | 54'00 | 50'00 | 50'00 |
| 12 | 62'00 | 68'00 | | | | 32'00 | 38'00 |
| 13 | 44'00 | + | + | + | + | + | + |
| 14 | 38'00 | 28'00 | + | + | + | + | + |
| 15 | 36'00 | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 40'00 | + | + | + | + | + | + |
| 17 | 58'00 | + | + | + | + | + | + |
| 18 | 78'00 | + | + | + | + | + | + |
| 19 | 82'00 | + | + | + | + | + | + |
| 20 | 54'00 | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 18 | 10 | 9 | 9 | 8 | 9 | 8 |
| Media: | 57'94 | 47'10 | 54'00 | 57'11 | 55'37 | 56'44 | 50'75 |
| Std: | 15'37 | 14'53 | 10'63 | 16'92 | 10'57 | 16'43 | 7'74 |
| Mx: | 84'00 | 68'00 | 76'00 | 94'00 | 74'00 | 86'00 | 64'00 |
| Mn: | 32'00 | 28'00 | 43'00 | 34'00 | 38'00 | 32'00 | 38'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 57 BIS:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS MAS ANALITICA. EVOLUCION DE LOS LINFOCITOS (LINF) EN (%) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 64'00 | 60'00 | | 48'00 | 40'00 | 62'00 | 54'00 |
| 2 | + | + | + | + | + | + | + |
| 3 | + | + | + | + | + | + | + |
| 4 | + | + | + | + | + | + | + |
| 5 | 50'00 | 56'00 | | | 42'00 | | 46'00 |
| 6 | | 72'00 | 72'00 | 64'00 | 60'00 | 60'00 | 50'00 |
| 7 | 42'00 | 42'00 | 38'00 | 28'00 | 30'00 | 38'00 | 52'00 |
| 8 | 60'00 | 57'00 | 58'00 | 64'00 | 63'00 | 50'00 | 76'00 |
| 9 | 53'00 | 28'00 | 44'00 | 54'00 | 64'00 | 30'00 | 46'00 |
| 10 | 54'00 | 30'00 | 32'00 | 60'00 | 36'00 | 50'00 | 34'00 |
| 11 | 58'00 | 60'00 | 46'00 | 70'00 | 49'00 | 38'00 | 34'00 |
| 12 | 38'00 | 49'00 | 48'00 | 40'00 | 28'00 | 20'00 | 42'00 |
| 13 | + | + | + | + | + | + | + |
| 14 | + | + | + | + | + | + | + |
| 15 | + | + | + | + | + | + | + |
| 16 | + | + | + | + | + | + | + |
| 17 | + | + | + | + | + | + | + |
| 18 | + | + | + | + | + | + | + |
| 19 | + | + | + | + | + | + | + |
| 20 | + | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 8 | 9 | 7 | 8 | 9 | 8 | 9 |
| Media: | 52'37 | 50'44 | 48'28 | 53'50 | 45'77 | 43'50 | 48'22 |
| Std: | 8'27 | 13'80 | 12'25 | 13'21 | 13'12 | 13'66 | 11'90 |
| Mx: | 64'00 | 72'00 | 72'00 | 70'00 | 64'00 | 62'00 | 76'00 |
| Mn: | 38'00 | 28'00 | 32'00 | 28'00 | 28'00 | 20'00 | 34'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

TABLA Nº 58:

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS, ANALITICA Y TRATAMIENTO CON FDP. EVOLUCION DE LOS LEUCOCITOS (WBC) EN (miles/mm³) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 8'90 | 4'10 | 12'50 | 3'40 | 4'70 | 6'10 | 5'40 |
| 2 | 4'40 | | 9'60 | 9'50 | 6'70 | 8'00 | 6'40 |
| 3 | 6'60 | | 5'50 | 7'00 | 7'40 | 8'60 | 5'80 |
| 4 | 5'20 | | 7'40 | 4'40 | 4'30 | 4'80 | 6'40 |
| 5 | 7'00 | | + | + | + | + | + |
| 6 | 7'00 | 6'60 | 9'40 | 7'80 | 6'50 | 5'80 | 8'40 |
| 7 | 11'30 | 10'00 | 9'00 | 10'00 | 8'20 | 10'70 | 8'70 |
| 8 | 7'20 | 7'10 | 8'80 | 6'40 | 5'90 | 9'70 | 8'90 |
| 9 | 9'00 | 7'80 | 7'70 | 7'40 | 6'80 | 7'80 | 9'70 |
| 10 | 8'80 | 7'20 | 9'00 | 7'10 | 5'90 | 7'00 | 8'20 |
| 11 | 5'60 | 7'80 | 7'60 | 8'10 | 7'90 | 6'40 | 6'50 |
| 12 | 9'10 | + | + | + | + | + | + |
| 13 | 7'20 | 6'30 | 6'50 | 7'00 | 6'50 | 8'30 | 8'20 |
| 14 | 8'80 | + | + | + | + | + | + |
| 15 | 9'80 | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 9'10 | 10'70 | 5'90 | 9'50 | 6'40 | 7'10 | 8'90 |
| 17 | 11'90 | 9'60 | 11'70 | 11'10 | 9'60 | 9'50 | 17'90 |
| 18 | 6'40 | 6'90 | 7'20 | 6'10 | 8'00 | 7'90 | 5'10 |
| 19 | 9'70 | 9'20 | 9'80 | 10'90 | 9'70 | 8'80 | 8'30 |
| 20 | 7'90 | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 20 | 12 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| Media: | 8'04 | 7'77 | 8'50 | 7'71 | 6'96 | 7'76 | 8'18 |
| Std: | 1'89 | 1'76 | 1'90 | 2'14 | 1'49 | 1'54 | 2'94 |
| Mx: | 11'90 | 10'70 | 12'50 | 11'10 | 9'70 | 10'70 | 17'90 |
| Mn: | 4'40 | 4'10 | 5'50 | 3'40 | 4'30 | 4'80 | 5'10 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA nº 58 BIS:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS, ANALITICA Y TRATAMIENTO CON FDP. EVOLUCION DE LOS LEUCOCITOS (WBC) EN (miles/mm³) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 5'40 | 8'80 | 8'60 | 7'20 | 8'70 | 10'80 | 7'70 |
| 2 | 6'80 | 8'20 | 7'00 | 7'00 | 6'30 | 8'30 | 6'80 |
| 3 | 7'40 | 7'60 | 7'30 | 8'00 | 6'80 | 7'50 | 6'60 |
| 4 | 5'20 | 7'30 | 7'60 | 7'90 | 7'10 | 7'20 | 9'60 |
| 5 | + | + | + | + | + | + | + |
| 6 | 7'00 | 8'70 | 6'30 | 7'50 | 11'80 | 4'90 | 6'20 |
| 7 | 11'90 | 8'40 | 11'30 | 10'50 | 7'70 | 11'30 | 11'90 |
| 8 | 8'80 | 10'40 | 11'10 | 11'30 | 9'70 | 11'90 | 12'50 |
| 9 | 10'10 | 9'90 | 8'30 | 11'60 | 11'30 | 13'40 | 10'90 |
| 10 | 7'20 | 7'50 | 8'70 | 8'90 | 11'00 | 9'00 | 12'70 |
| 11 | 5'70 | 7'20 | 7'40 | 10'60 | 7'10 | 10'10 | 8'90 |
| 12 | + | + | + | + | + | + | + |
| 13 | 7'40 | 11'50 | 9'40 | 9'70 | 10'10 | 8'70 | 10'60 |
| 14 | + | + | + | + | + | + | + |
| 15 | + | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 10'80 | 11'90 | 8'60 | 8'10 | 12'80 | | 15'50 |
| 17 | | 3'40 | + | + | + | + | + |
| 18 | 4'60 | 7'30 | | | | 12'80 | 12'90 |
| 19 | 8'00 | 10'10 | + | + | + | + | + |
| 20 | + | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 14 | 15 | 12 | 12 | 12 | 12 | 13 |
| Media: | 7'59 | 8'54 | 8'46 | 9'05 | 9'20 | 9'65 | 10'21 |
| Std: | 2'08 | 2'02 | 1'47 | 1'57 | 2'11 | 2'40 | 2'76 |
| Mx: | 11'90 | 11'90 | 11'30 | 11'60 | 12'80 | 13'40 | 15'50 |
| Mn: | 4'60 | 3'40 | 6'30 | 7'00 | 6'30 | 4'90 | 6'20 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA nº 59:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS, ANALITICA Y TRATAMIENTO CON FDP. EVOLUCION DE LOS HEMATIES (RCB) EN (millones/mm³) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 4'73 | 4'02 | 5'08 | 3'78 | 4'37 | 4'41 | 4'83 |
| 2 | 4'30 | | 4'14 | 3'93 | 4'39 | 4'96 | 4'59 |
| 3 | 4'47 | | 4'19 | 4'07 | 4'08 | 4'27 | 4'79 |
| 4 | 3'70 | | 3'21 | 3'97 | 4'56 | 4'71 | 4'83 |
| 5 | 3'73 | | + | + | + | + | + |
| 6 | 3'73 | 4'34 | 4'46 | 5'75 | 4'87 | 4'66 | 4'93 |
| 7 | 5'45 | 5'94 | 5'16 | 4'98 | 5'15 | 5'59 | 5'68 |
| 8 | 3'43 | 3'58 | 3'55 | 4'07 | 4'25 | 4'50 | 4'76 |
| 9 | 4'94 | 4'62 | 4'42 | 4'28 | 4'61 | 4'69 | 4'75 |
| 10 | 4'62 | 4'55 | 4'50 | 4'44 | 4'57 | 4'98 | 5'80 |
| 11 | 5'13 | 4'70 | 4'48 | 4'70 | 5'15 | 4'74 | 4'46 |
| 12 | 4'89 | + | + | + | + | + | + |
| 13 | 4'77 | 5'13 | 4'60 | 5'12 | 5'39 | 5'23 | 4'74 |
| 14 | 5'20 | + | + | + | + | + | + |
| 15 | 5'47 | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 5'09 | 4'39 | 5'27 | 4'45 | 4'62 | 4'85 | 5'08 |
| 17 | 5'35 | 4'66 | 4'81 | 4'70 | 4'93 | 5'32 | 5'85 |
| 18 | 4'27 | 4'42 | 3'51 | 4'40 | 5'15 | 5'05 | 5'12 |
| 19 | 4'94 | 4'63 | 4'79 | 4'76 | 5'54 | 5'65 | 5'10 |
| 20 | 4'95 | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 20 | 12 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| Media: | 4'65 | 4'58 | 4'41 | 4'49 | 4'47 | 4'90 | 5'02 |
| Std: | 0'60 | 0'54 | 0'58 | 0'50 | 0'41 | 0'39 | 0'41 |
| Mx: | 5'47 | 5'94 | 5'27 | 5'75 | 5'54 | 5'65 | 5'85 |
| Mn: | 3'43 | 3'58 | 3'21 | 3'78 | 4'08 | 4'41 | 4'46 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 59 BIS:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS, ANALITICA Y TRATAMIENTO CON FDP. EVOLUCION DE LOS HEMATIES (RCB) EN (millones/mm³) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 5'09 | 4'47 | 4'51 | 4'45 | 4'78 | 5'40 | 4'51 |
| 2 | 5'02 | 5'38 | 4'84 | 5'16 | 4'88 | 5'09 | 4'61 |
| 3 | 4'90 | 4'78 | 5'07 | 5'41 | 4'69 | 4'85 | 4'65 |
| 4 | 4'76 | 4'69 | 5'13 | 5'04 | 4'69 | 4'94 | 5'27 |
| 5 | + | + | + | + | + | + | + |
| 6 | 4'40 | 4'94 | 4'97 | 4'94 | 6'27 | 4'69 | 4'70 |
| 7 | 5'80 | 5'62 | 5'60 | 5'27 | 5'72 | 6'20 | 6'04 |
| 8 | 4'28 | 4'63 | 4'47 | 4'58 | 4'93 | 4'96 | 5'28 |
| 9 | 4'61 | 4'44 | 4'67 | 5'47 | 5'48 | 5'46 | 5'31 |
| 10 | 5'13 | 4'84 | 5'61 | 6'14 | 5'85 | 6'21 | 5'55 |
| 11 | 5'13 | 5'42 | 5'98 | 5'76 | 5'91 | 5'91 | 5'74 |
| 12 | + | + | + | + | + | + | + |
| 13 | 5'17 | 5'90 | 6'14 | 5'92 | 5'68 | 5'65 | 5'49 |
| 14 | + | + | + | + | + | + | + |
| 15 | + | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 5'31 | 5'11 | 5'25 | 5'41 | 5'59 | | 4'83 |
| 17 | | 4'18 | + | + | + | + | + |
| 18 | 5'05 | 5'29 | | | | 4'42 | 4'67 |
| 19 | 5'29 | 5'32 | + | + | + | + | + |
| 20 | + | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 14 | 15 | 12 | 12 | 12 | 12 | 13 |
| Media: | 4'99 | 5'00 | 5'18 | 5'29 | 5'37 | 5'31 | 5'12 |
| Std: | 0'37 | 0'46 | 0'52 | 0'48 | 0'52 | 0'56 | 0'47 |
| Mx: | 5'80 | 5'90 | 6'14 | 6'14 | 6'27 | 6'21 | 6'04 |
| Mn: | 4'28 | 4'18 | 4'47 | 4'45 | 4'69 | 4'69 | 4'51 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 60:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS, ANALITICA Y TRATAMIENTO CON FDP. EVOLUCION DE LA HEMOGLOBINA (HGB) EN (grs/100) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 10'70 | 9'20 | 11'50 | 8'90 | 10'10 | 10'60 | 10'80 |
| 2 | 10'10 | | 10'00 | 9'00 | 9'90 | 10'50 | 9'90 |
| 3 | 11'10 | | 10'00 | 9'30 | 9'00 | 9'30 | 10'80 |
| 4 | 9'00 | | 7'40 | 9'30 | 9'90 | 10'10 | 10'30 |
| 5 | 8'90 | | + | + | + | + | + |
| 6 | 8'90 | 10'30 | 10'40 | 12'70 | 10'60 | 10'50 | 11'30 |
| 7 | 11'40 | 12'20 | 10'30 | 10'00 | 10'70 | 11'40 | 11'30 |
| 8 | 8'30 | 8'00 | 7'70 | 9'00 | 9'10 | 9'70 | 10'00 |
| 9 | 10'20 | 9'70 | 8'70 | 8'90 | 9'30 | 9'70 | 9'80 |
| 10 | 10'10 | 10'00 | 9'40 | 9'10 | 9'40 | 10'20 | 11'50 |
| 11 | 10'90 | 9'60 | 9'00 | 9'40 | 10'30 | 9'70 | 9'40 |
| 12 | 11'40 | + | + | + | + | + | + |
| 13 | 9'60 | 10'90 | 9'00 | 9'80 | 10'60 | 10'20 | 9'60 |
| 14 | 10'50 | + | + | + | + | + | + |
| 15 | 12'60 | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 11'30 | 9'60 | 12'00 | 9'90 | 10'50 | 11'00 | 11'80 |
| 17 | 12'00 | 10'50 | 10'80 | 10'50 | 11'10 | 12'30 | 13'10 |
| 18 | 9'30 | 10'10 | 7'70 | 9'60 | 11'10 | 10'60 | 11'10 |
| 19 | 11'10 | 10'60 | 10'40 | 10'40 | 12'30 | 12'10 | 11'00 |
| 20 | 10'90 | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 20 | 12 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| Media: | 10'41 | 10'05 | 9'62 | 9'72 | 10'26 | 10'52 | 10'78 |
| Std: | 1'11 | 0'97 | 1'32 | 0'94 | 0'85 | 0'83 | 0'94 |
| Mx: | 12'60 | 12'20 | 12'00 | 12'70 | 12'30 | 12'30 | 13'10 |
| Mn: | 8'30 | 8'00 | 7'40 | 8'90 | 9'00 | 9'30 | 9'40 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 60 BIS:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS, ANALITICA Y TRATAMIENTO CON FDP. EVOLUCION DE LA HEMOGLOBINA (HGB) EN (grs/100) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 11'00 | 9'90 | 9'90 | 9'30 | 10'10 | 11'30 | 9'70 |
| 2 | 10'90 | 11'90 | 10'50 | 11'00 | 10'90 | 11'20 | 9'90 |
| 3 | 10'70 | 10'30 | 11'00 | 11'20 | 10'50 | 11'30 | 10'50 |
| 4 | 10'20 | 10'00 | 10'70 | 10'70 | 10'20 | 10'40 | 11'10 |
| 5 | + | + | + | + | + | + | + |
| 6 | 9'80 | 10'90 | 11'00 | 10'90 | 14'10 | 10'40 | 10'30 |
| 7 | 11'60 | 11'20 | 11'20 | 10'80 | 11'60 | 13'10 | 12'40 |
| 8 | 9'20 | 9'80 | 9'80 | 10'20 | 10'60 | 10'90 | 11'50 |
| 9 | 9'70 | 9'60 | 9'90 | 11'90 | 11'80 | 11'80 | 11'60 |
| 10 | 10'50 | 10'20 | 11'90 | 12'90 | 11'90 | 13'00 | 11'30 |
| 11 | 10'60 | 11'20 | 12'30 | 11'80 | 12'40 | 12'30 | 12'20 |
| 12 | + | + | + | + | + | + | + |
| 13 | 10'30 | 11'90 | 12'20 | 11'70 | 11'40 | | |
| 14 | + | + | + | + | + | + | + |
| 15 | + | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 12'20 | 11'30 | 11'70 | 12'30 | 12'60 | | 11'00 |
| 17 | | 10'80 | + | + | + | + | + |
| 18 | 11'00 | 11'30 | | | | 9'40 | 9'80 |
| 19 | 11'40 | 11'40 | + | + | + | + | + |
| 20 | + | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 14 | 15 | 12 | 12 | 12 | 11 | 12 |
| Media: | 10'65 | 10'78 | 11'00 | 11'22 | 11'50 | 11'37 | 10'94 |
| std: | 0'76 | 0'73 | 0'84 | 0'92 | 1'11 | 1'07 | 0'87 |
| Mx: | 12'20 | 11'90 | 12'30 | 12'90 | 14'10 | 13'10 | 12'40 |
| Mn: | 9'20 | 9'60 | 9'80 | 9'30 | 10'10 | 9'40 | 9'70 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 61:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS, ANALITICA Y TRATAMIENTO CON FDP. EVOLUCION DEL HEMATOCRITO (HCT) EN (%) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 31'00 | 26'50 | 34'70 | 24'70 | 29'10 | 29'40 | 33'80 |
| 2 | 10'10 | | 26'80 | 25'30 | 28'20 | 31'70 | 31'70 |
| 3 | 29'10 | | 27'40 | 26'30 | 28'00 | 28'60 | 30'70 |
| 4 | 24'90 | | 21'00 | 26'50 | 31'90 | 30'60 | 30'60 |
| 5 | 23'80 | | + | + | + | + | + |
| 6 | 23'80 | 28'80 | 29'00 | 39'30 | 31'60 | 31'00 | 33'50 |
| 7 | 32'10 | 36'10 | 32'60 | 29'80 | 31'40 | 34'50 | 35'20 |
| 8 | 23'10 | 26'40 | 24'20 | 26'80 | 26'70 | 28'90 | 30'70 |
| 9 | 30'30 | 29'50 | 26'30 | 26'70 | 28'70 | 29'20 | 29'60 |
| 10 | 29'20 | 28'20 | 28'20 | 28'50 | 28'50 | 30'60 | 36'00 |
| 11 | 32'80 | 29'00 | 27'90 | 28'40 | 31'70 | 29'20 | 28'90 |
| 12 | 33'70 | + | + | + | + | + | + |
| 13 | 29'30 | 32'20 | 28'10 | 30'70 | 32'70 | 31'00 | 29'20 |
| 14 | 31'80 | + | + | + | + | + | + |
| 15 | 36'90 | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 33'90 | 28'90 | 34'80 | 29'10 | 31'40 | 32'30 | 34'90 |
| 17 | 35'50 | 31'20 | 31'70 | 32'00 | 32'80 | 36'40 | 39'30 |
| 18 | 27'20 | 28'90 | 22'50 | 28'30 | 32'70 | 32'00 | 33'50 |
| 19 | 32'80 | 30'60 | 31'40 | 31'70 | 35'60 | 36'20 | 32'30 |
| 20 | 32'00 | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 20 | 12 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| Media: | 29'16 | 29'69 | 28'44 | 28'94 | 30'73 | 31'44 | 32'66 |
| Std: | 5'82 | 2'52 | 3'95 | 3'49 | 2'33 | 2'42 | 2'80 |
| Mx: | 36'90 | 36'10 | 34'80 | 32'00 | 35'60 | 36'40 | 39'30 |
| Mn: | 10'10 | 26'40 | 21'00 | 24'70 | 26'70 | 28'60 | 28'90 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 61 BIS:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS, ANALITICA Y TRATAMIENTO CON FDP. EVOLUCION DEL HEMATOCRITO (HCT) EN (%) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 32'80 | 28'80 | 29'50 | 29'30 | 31'10 | 34'60 | 28'50 |
| 2 | 31'90 | 35'60 | 31'40 | 33'30 | 31'30 | 33'80 | 29'30 |
| 3 | 31'70 | 31'00 | 32'80 | 34'80 | 30'90 | 33'20 | 31'70 |
| 4 | 30'80 | 30'70 | 33'00 | 31'80 | 30'10 | 31'40 | 34'40 |
| 5 | + | + | + | + | + | + | + |
| 6 | 29'80 | 32'80 | 32'80 | 32'90 | 43'20 | 29'80 | 32'10 |
| 7 | 35'40 | 34'00 | 34'00 | 32'80 | 35'20 | 38'30 | 37'70 |
| 8 | 26'90 | 29'20 | 28'50 | 30'30 | 31'70 | 31'90 | 33'40 |
| 9 | 28'70 | 28'70 | 29'30 | 35'60 | 35'00 | 35'30 | 33'80 |
| 10 | 31'70 | 30'50 | 34'60 | 37'40 | 35'90 | 38'80 | 33'00 |
| 11 | 32'20 | 34'80 | 37'40 | 36'10 | 36'40 | 36'40 | 36'00 |
| 12 | + | + | + | + | + | + | + |
| 13 | 31'00 | 36'30 | 36'70 | 35'10 | 35'50 | 35'80 | 32'50 |
| 14 | + | + | + | + | + | + | + |
| 15 | + | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 34'60 | 33'60 | 34'90 | 35'40 | 37'10 | | 32'10 |
| 17 | | 28'40 | + | + | + | + | + |
| 18 | 32'30 | 33'40 | | | | 27'70 | 29'50 |
| 19 | 33'60 | 34'20 | + | + | + | + | + |
| 20 | + | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 14 | 15 | 12 | 12 | 12 | 12 | 13 |
| Media: | 31'67 | 32'13 | 32'90 | 33'73 | 34'45 | 33'91 | 32'61 |
| Std: | 2'14 | 2'58 | 2'72 | 2'33 | 3'55 | 3'18 | 2'50 |
| Mx: | 35'40 | 36'30 | 37'40 | 37'40 | 43'20 | 38'80 | 36'00 |
| Mn: | 26'90 | 28'40 | 28'50 | 29'30 | 30'10 | 27'70 | 28'50 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 62:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS, ANALITICA Y TRATAMIENTO CON FDP. EVOLUCION DE LAS PLAQUETAS (PLT) EN (miles/mm³) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 548'00 | 618'00 | 624'00 | 169'00 | 358'00 | 411'00 | 318'00 |
| 2 | 218'00 | | 334'00 | 707'00 | 181'00 | 323'00 | 86'00 |
| 3 | 267'00 | | 295'00 | 205'00 | 149'00 | 333'00 | 263'00 |
| 4 | 288'00 | | 287'00 | 438'00 | 386'00 | 216'00 | 296'00 |
| 5 | 242'00 | | + | + | + | + | + |
| 6 | 242'00 | 500'00 | 359'00 | 418'00 | 267'00 | 201'00 | 163'00 |
| 7 | 329'00 | 404'00 | 415'00 | 460'00 | 481'00 | 340'00 | 428'00 |
| 8 | 247'00 | 410'00 | 456'00 | 598'00 | 249'00 | 306'00 | 389'00 |
| 9 | 526'00 | 264'00 | 692'00 | 343'00 | 487'00 | 454'00 | 531'00 |
| 10 | 222'00 | 293'00 | 328'00 | 347'00 | 351'00 | 432'00 | 386'00 |
| 11 | 429'00 | 265'00 | 479'00 | 588'00 | 544'00 | 4190'00 | 386'00 |
| 12 | 450'00 | + | + | + | + | + | + |
| 13 | 321'00 | 652'00 | 524'00 | 342'00 | 451'00 | 296'00 | 371'00 |
| 14 | 424'00 | + | + | + | + | + | + |
| 15 | 298'00 | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 435'00 | 712'00 | 291'00 | 478'00 | 504'00 | 415'00 | 304'00 |
| 17 | 504'00 | 572'00 | 681'00 | 443'00 | 453'00 | 370'00 | 481'00 |
| 18 | 314'00 | 275'00 | 202'00 | 201'00 | 389'00 | 415'00 | 360'00 |
| 19 | 369'00 | 364'00 | 591'00 | 392'00 | 773'00 | 783'00 | 589'00 |
| 20 | 463'00 | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 20 | 12 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| Media: | 356'80 | 444'08 | 437'20 | 408'60 | 401'53 | 632'33 | 356'73 |
| Std: | 104'59 | 155'41 | 150'82 | 146'39 | 151'90 | 959'64 | 125'27 |
| Mx: | 548'00 | 712'00 | 692'00 | 707'00 | 773'00 | 4190'00 | 589'00 |
| Mn: | 218'00 | 264'00 | 202'00 | 169'00 | 149'00 | 201'00 | 86'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 62 BIS:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS, ANALITICA Y TRATAMIENTO CON FDP. EVOLUCION DE LAS PLAQUETAS (PLT) EN (miles/mm³) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 387'00 | 212'00 | 118'00 | 216'00 | 249'00 | 263'00 | 135'00 |
| 2 | 211'00 | 119'00 | 299'00 | 185'00 | 201'00 | 302'00 | 256'00 |
| 3 | 187'00 | 230'00 | 231'00 | 409'00 | 267'00 | 173'00 | 271'00 |
| 4 | 190'00 | 220'00 | 224'00 | 273'00 | 334'00 | 442'00 | 265'00 |
| 5 | + | + | + | + | + | + | + |
| 6 | 250'00 | 262'00 | 243'00 | 308'00 | 326'00 | 205'00 | 328'00 |
| 7 | 498'00 | 478'00 | 448'00 | 360'00 | 349'00 | 433'00 | 418'00 |
| 8 | 308'00 | 348'00 | 418'00 | 250'00 | 295'00 | 317'00 | 355'00 |
| 9 | 509'00 | 295'00 | 444'00 | 362'00 | 531'00 | 529'00 | 465'00 |
| 10 | 285'00 | 236'00 | 303'00 | 366'00 | 314'00 | 314'00 | 488'00 |
| 11 | 404'00 | 293'00 | 475'00 | 460'00 | 416'00 | 447'00 | 415'00 |
| 12 | + | + | + | + | + | + | + |
| 13 | 383'00 | 308'00 | 296'00 | 325'00 | 411'00 | 385'00 | 392'00 |
| 14 | + | + | + | + | + | + | + |
| 15 | + | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 466'00 | 450'00 | 270'00 | 398'00 | 480'00 | | 446'00 |
| 17 | | 183'00 | + | + | + | + | + |
| 18 | 321'00 | 292'00 | | | | 372'00 | 278'00 |
| 19 | 744'00 | 629'00 | + | + | + | + | + |
| 20 | + | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 14 | 15 | 12 | 12 | 12 | 12 | 13 |
| Media: | 367'35 | 303'66 | 314'08 | 326'00 | 347'75 | 348'50 | 347'07 |
| Std: | 147'68 | 125'36 | 105'13 | 79'04 | 92'25 | 101'28 | 98'53 |
| Mx: | 744'00 | 629'00 | 475'00 | 460'00 | 531'00 | 529'00 | 488'00 |
| Mn: | 190'00 | 119'00 | 118'00 | 185'00 | 201'00 | 173'00 | 135'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 63:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS, ANALITICA Y TRATAMIENTO CON FDP. EVOLUCION DE LA ALBUMINA (ALB) EN (grs/dl) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | | | | 3'40 | 3'50 | 3'40 | 3'70 |
| 2 | | | 3'20 | 3'60 | 3'90 | 3'60 | 4'50 |
| 3 | | 3'20 | 3'40 | 3'60 | 3'20 | 2'80 | 4'30 |
| 4 | | 2'80 | 3'20 | 3'10 | 3'60 | 3'30 | 4'50 |
| 5 | | 3'00 | + | + | + | + | + |
| 6 | 3'50 | 3'10 | 4'30 | 3'60 | 3'40 | 3'40 | 3'70 |
| 7 | 3'80 | 3'30 | 3'50 | 3'70 | 3'80 | 4'50 | 3'90 |
| 8 | 3'40 | 2'90 | 3'30 | 3'40 | 3'50 | 4'40 | 3'90 |
| 9 | 3'10 | 3'20 | 4'60 | 3'60 | 4'00 | 3'50 | 3'40 |
| 10 | 3'30 | 3'10 | 4'10 | 3'40 | 3'50 | 3'70 | 4'10 |
| 11 | 4'00 | 2'80 | 3'00 | 3'20 | 3'30 | 3'50 | 3'40 |
| 12 | 4'30 | + | + | + | + | + | + |
| 13 | 3'30 | 2'90 | 3'20 | 3'50 | 3'80 | 3'40 | 3'80 |
| 14 | 3'50 | + | + | + | + | + | + |
| 15 | 3'80 | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 3'70 | 3'20 | 3'20 | 3'50 | 3'80 | 3'60 | 3'90 |
| 17 | 4'00 | 2'90 | 3'40 | 3'50 | 3'60 | 4'00 | 3'80 |
| 18 | 4'00 | 3'50 | 3'20 | 3'70 | 4'00 | 4'30 | 3'70 |
| 19 | 3'60 | 3'10 | 3'40 | 3'90 | 3'40 | 3'80 | 3'70 |
| 20 | 3'40 | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 15 | 14 | 14 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| Media: | 3'64 | 3'07 | 3'50 | 3'51 | 3'62 | 3'68 | 3'88 |
| Std: | 0'32 | 0'19 | 0'46 | 0'19 | 0'24 | 0'44 | 0'32 |
| Mx: | 4'30 | 3'50 | 4'60 | 3'90 | 4'00 | 4'50 | 4'50 |
| Mn: | 3'10 | 2'80 | 3'00 | 3'10 | 3'20 | 2'80 | 3'40 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 63 BIS:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS, ANALITICA Y TRATAMIENTO CON FDP. EVOLUCION DE LA ALBUMINA (ALB) EN (grs/dl) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 3'10 | 3'90 | 3'30 | 3'50 | 3'60 | 3'30 | 3'80 |
| 2 | 4'10 | 3'70 | 3'90 | 3'70 | 3'80 | 3'50 | 4'00 |
| 3 | 4'10 | 3'50 | 3'80 | 3'70 | 3'90 | 3'80 | 3'60 |
| 4 | 3'50 | 3'60 | 3'60 | 3'50 | 3'40 | 3'90 | 3'50 |
| 5 | + | + | + | + | + | + | + |
| 6 | 3'80 | 3'70 | 4'60 | 2'80 | 3'50 | 3'90 | 3'70 |
| 7 | 4'00 | 4'00 | 4'00 | 4'20 | 4'30 | 4'50 | 4'30 |
| 8 | 3'60 | 4'10 | 3'80 | 3'90 | 4'00 | 4'00 | 4'20 |
| 9 | 3'80 | 3'70 | 4'20 | 4'10 | 3'80 | 3'90 | 3'60 |
| 10 | 3'90 | 3'80 | 4'20 | 4'30 | 4'00 | 4'40 | 4'80 |
| 11 | 3'40 | 3'90 | 3'80 | 3'80 | 3'70 | 3'60 | 4'40 |
| 12 | + | + | + | + | + | + | + |
| 13 | 3'70 | 4'10 | 4'30 | 3'80 | 3'90 | 4'10 | 4'20 |
| 14 | + | + | + | + | + | + | + |
| 15 | + | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 3'80 | 3'90 | 3'90 | 3'80 | 4'30 | 3'70 | 3'70 |
| 17 | 3'40 | | + | + | + | + | + |
| 18 | 4'20 | 3'30 | 3'90 | 4'10 | 4'30 | 3'90 | 4'30 |
| 19 | 3'40 | 3'80 | + | + | + | + | + |
| 20 | + | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 15 | 14 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 |
| Media: | 3'72 | 3'78 | 3'94 | 3'78 | 3'88 | 3'88 | 4'00 |
| Std: | 0'30 | 0'21 | 0'31 | 0'37 | 0'28 | 0'31 | 0'37 |
| Mx: | 4'20 | 4'10 | 4'30 | 4'30 | 4'30 | 4'50 | 4'80 |
| Mn: | 3'10 | 3'10 | 3'30 | 2'80 | 3'40 | 3'30 | 3'50 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 64:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS, ANALITICA Y TRATAMIENTO CON FDP. EVOLUCION DE LAS PROTEINAS TOTALES (PROT.T) EN (grs/dl) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 5'40 | 5'10 | 6'10 | 4'30 | 4'90 | 4'90 | 4'80 |
| 2 | 5'30 | 5'00 | 5'00 | 5'10 | 5'00 | 5'10 | 5'00 |
| 3 | 5'20 | 5'20 | 5'00 | 5'50 | 4'70 | 4'60 | 7'00 |
| 4 | 5'00 | 4'90 | 5'20 | 5'40 | 4'90 | 4'80 | 4'80 |
| 5 | 4'90 | 4'90 | + | + | + | + | + |
| 6 | 5'60 | 5'10 | | 6'70 | 5'20 | 5'10 | 5'10 |
| 7 | 5'00 | 4'80 | 4'80 | 5'00 | 5'30 | 5'40 | 5'60 |
| 8 | 5'10 | 4'50 | 5'00 | 4'80 | 4'80 | 5'10 | 5'10 |
| 9 | 5'00 | 5'10 | 5'00 | 5'20 | 6'00 | 5'30 | 5'20 |
| 10 | 4'30 | 4'30 | 4'50 | 4'50 | 4'90 | 5'00 | 5'40 |
| 11 | 4'50 | 4'40 | 4'40 | 4'40 | 4'50 | 4'70 | 4'90 |
| 12 | 4'50 | + | + | + | + | + | + |
| 13 | 4'60 | 4'30 | 4'80 | 4'80 | 4'60 | 5'40 | 5'10 |
| 14 | 4'60 | + | + | + | + | + | + |
| 15 | 4'70 | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 4'70 | 4'90 | 4'70 | 5'00 | 5'50 | 5'00 | 5'30 |
| 17 | 5'00 | 4'70 | 4'80 | 5'00 | 4'90 | 5'30 | 5'20 |
| 18 | 5'60 | 5'20 | 5'10 | 5'60 | 5'80 | 6'10 | 5'20 |
| 19 | 4'90 | 5'40 | 5'00 | 5'50 | 5'30 | 5'60 | 5'10 |
| 20 | 5'20 | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 20 | 16 | 14 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| Media: | 4'95 | 4'86 | 4'95 | 5'12 | 5'08 | 5'16 | 5'25 |
| Std: | 0'35 | 0'32 | 0'38 | 0'57 | 0'41 | 0'36 | 0'50 |
| Mx: | 5'60 | 5'40 | 6'10 | 6'70 | 6'00 | 6'10 | 7'00 |
| Mn: | 4'30 | 4'30 | 4'40 | 4'30 | 4'50 | 4'60 | 4'80 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 64 BIS:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS, ANALITICA Y TRATAMIENTO CON FDP. EVOLUCION DE LAS PROTEINAS TOTALES (PROT.T) EN (grs/dl) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 5'00 | 4'90 | 4'50 | 5'10 | 5'50 | 5'30 | 5'00 |
| 2 | 5'20 | 5'20 | 5'20 | 5'20 | 5'10 | 5'70 | 5'00 |
| 3 | 4'70 | 4'80 | 5'20 | 4'70 | 5'40 | 5'20 | 4'80 |
| 4 | 5'00 | 5'00 | 5'10 | 5'10 | 5'20 | 6'00 | 5'80 |
| 5 | + | + | + | + | + | + | + |
| 6 | 5'30 | 5'60 | 5'60 | 7'30 | 4'40 | 5'40 | 5'90 |
| 7 | 5'70 | 5'50 | 5'70 | 6'20 | 6'00 | 6'20 | 6'00 |
| 8 | 5'10 | 5'40 | 5'20 | 5'60 | 5'50 | 5'70 | 5'80 |
| 9 | 5'80 | 5'60 | 6'30 | 6'20 | 5'50 | 5'50 | 5'50 |
| 10 | 5'30 | 5'00 | 5'30 | 5'60 | 4'90 | 5'00 | 5'20 |
| 11 | 4'90 | 5'40 | 5'20 | 4'90 | 4'60 | 4'70 | 5'30 |
| 12 | + | + | + | + | + | + | + |
| 13 | 5'70 | 6'10 | 4'80 | 5'20 | 5'00 | 5'50 | 5'50 |
| 14 | + | + | + | + | + | + | + |
| 15 | + | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 5'50 | 5'70 | 5'20 | 4'90 | 5'20 | 4'90 | 5'40 |
| 17 | 4'40 | | + | + | + | + | + |
| 18 | 5'60 | 4'30 | 5'00 | 5'50 | 5'60 | 5'50 | 5'50 |
| 19 | 5'00 | 5'50 | + | + | + | + | + |
| 20 | + | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 15 | 14 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 |
| Media: | 5'21 | 5'28 | 5'25 | 5'50 | 5'22 | 5'43 | 5'43 |
| Std: | 0'38 | 0'43 | 0'41 | 0'68 | 0'41 | 0'40 | 0'35 |
| Mx: | 5'80 | 6'10 | 6'30 | 7'30 | 6'00 | 6'20 | 6'00 |
| Mn: | 4'40 | 4'30 | 4'50 | 4'70 | 4'40 | 4'70 | 4'80 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 65:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS, ANALITICA Y TRATAMIENTO CON FDP. EVOLUCION DE LA GLUCOSA (GLUC) EN (mgrs/dl) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 138'00 | 147'00 | 89'00 | 118'00 | 110'00 | 96'00 | 132'00 |
| 2 | 136'00 | 71'00 | 109'00 | 97'00 | 139'00 | 110'00 | 137'00 |
| 3 | 121'00 | 67'00 | 112'00 | 110'00 | 150'00 | 67'00 | 112'00 |
| 4 | 121'00 | 62'00 | 105'00 | 37'00 | 116'00 | 134'00 | 138'00 |
| 5 | 123'00 | 85'00 | + | + | + | + | + |
| 6 | 110'00 | 120'00 | 187'00 | 124'00 | 141'00 | 158'00 | 142'00 |
| 7 | 97'00 | 90'00 | 119'00 | 91'00 | 114'00 | 129'00 | 144'00 |
| 8 | 130'00 | 59'00 | 138'00 | 64'00 | 147'00 | 133'00 | 152'00 |
| 9 | 109'00 | 125'00 | 136'00 | 168'00 | 139'00 | 144'00 | 138'00 |
| 10 | 149'00 | 100'00 | 145'00 | 167'00 | 146'00 | 154'00 | 119'00 |
| 11 | 152'00 | 146'00 | 139'00 | 148'00 | 152'00 | 135'00 | 91'00 |
| 12 | 153'00 | + | + | + | + | + | + |
| 13 | 152'00 | 142'00 | 153'00 | 147'00 | 156'00 | 134'00 | 79'00 |
| 14 | 152'00 | + | + | + | + | + | + |
| 15 | 198'00 | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 138'00 | 110'00 | 141'00 | 139'00 | 76'00 | 157'00 | 131'00 |
| 17 | 165'00 | 109'00 | 127'00 | 93'00 | 164'00 | 142'00 | 143'00 |
| 18 | 130'00 | 113'00 | 65'00 | 137'00 | 137'00 | 123'00 | 130'00 |
| 19 | 141'00 | 103'00 | 134'00 | 136'00 | 117'00 | 144'00 | 164'00 |
| 20 | 111'00 | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 20 | 16 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| Media: | 136'30 | 103'06 | 126'60 | 118'40 | 133'60 | 130'66 | 130'13 |
| std: | 22'56 | 28'17 | 27'77 | 35'71 | 22'11 | 23'46 | 21'44 |
| Mx: | 198'00 | 147'00 | 187'00 | 168'00 | 156'00 | 158'00 | 164'00 |
| Mn: | 97'00 | 59'00 | 89'00 | 37'00 | 76'00 | 67'00 | 79'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 65 BIS:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS, ANALITICA Y TRATAMIENTO. EVOLUCION DE LA GLUCOSA (GLUC) EN (mgrs/dl) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS SE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 95'00 | 133'00 | 132'00 | 146'00 | 133'00 | 147'00 | 134'00 |
| 2 | 139'00 | 131'00 | 145'00 | 142'00 | 108'00 | 64'00 | 145'00 |
| 3 | 129'00 | 143'00 | 126'00 | 131'00 | 123'00 | 78'00 | 126'00 |
| 4 | 148'00 | 158'00 | 149'00 | 145'00 | 149'00 | 163'00 | 124'00 |
| 5 | + | + | + | + | + | + | + |
| 6 | 132'00 | 127'00 | 96'00 | 156'00 | 157'00 | 141'00 | 122'00 |
| 7 | 133'00 | 126'00 | 125'00 | 49'00 | 150'00 | 132'00 | 84'00 |
| 8 | 145'00 | 143'00 | 126'00 | 78'00 | 149'00 | 135'00 | 112'00 |
| 9 | 84'00 | 167'00 | 128'00 | 112'00 | 147'00 | 145'00 | 130'00 |
| 10 | 83'00 | 167'00 | 140'00 | 107'00 | 152'00 | 135'00 | 113'00 |
| 11 | 146'00 | 142'00 | 114'00 | 146'00 | 139'00 | 132'00 | 133'00 |
| 12 | + | + | + | + | + | + | + |
| 13 | 150'00 | 136'00 | 108'00 | 148'00 | 144'00 | 131'00 | 102'00 |
| 14 | + | + | + | + | + | + | + |
| 15 | + | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 96'00 | 113'00 | 142'00 | 123'00 | 85'00 | 65'00 | 115'00 |
| 17 | 131'00 | | + | + | + | + | + |
| 18 | 134'00 | 115'00 | 107'00 | 130'00 | 134'00 | 128'00 | 126'00 |
| 19 | 146'00 | 121'00 | + | + | + | + | + |
| 20 | + | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 15 | 14 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 |
| Media: | 126'06 | 137'28 | 126'00 | 124'07 | 136'15 | 122'76 | 120'46 |
| Std: | 23'16 | 16'74 | 15'47 | 29'86 | 19'59 | 30'87 | 15'03 |
| Mx: | 150'00 | 167'00 | 149'00 | 148'00 | 157'00 | 163'00 | 145'00 |
| Mn: | 83'00 | 113'00 | 96'00 | 49'00 | 85'00 | 64'00 | 84'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 66:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS. ANALITICA Y TRATAMIENTO CON FDP. EVOLUCION DEL NITROGENO UREICO (BUN) EN (mgrs/dl) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 17'00 | 38'00 | 96'00 | 14'00 | 13'00 | 17'00 | 15'00 |
| 2 | 20'00 | 108'00 | 22'00 | 19'00 | 20'00 | 19'00 | 18'00 |
| 3 | 20'00 | 64'00 | 21'00 | 19'00 | 23'00 | 23'00 | 20'00 |
| 4 | 22'00 | 46'00 | 20'00 | 20'00 | 25'00 | 25'00 | 28'00 |
| 5 | 18'00 | 48'00 | + | + | + | + | + |
| 6 | 20'00 | 16'00 | 33'00 | 14'00 | 18'00 | 23'00 | 27'00 |
| 7 | 20'00 | 80'00 | 22'00 | 18'00 | 17'00 | 19'00 | 22'00 |
| 8 | 16'00 | 26'00 | 20'00 | 19'00 | 14'00 | 21'00 | 27'00 |
| 9 | 48'00 | 19'00 | 20'00 | 15'00 | 21'00 | 18'00 | 22'00 |
| 10 | 13'00 | 24'00 | 16'00 | 19'00 | 24'00 | 20'00 | 26'00 |
| 11 | 12'00 | 21'00 | 18'00 | 15'00 | 16'00 | 15'00 | 17'00 |
| 12 | 13'00 | + | + | + | + | + | + |
| 13 | 16'00 | 42'00 | 16'00 | 16'00 | 19'00 | 17'00 | 20'00 |
| 14 | 10'00 | + | + | + | + | + | + |
| 15 | 13'00 | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 11'00 | 42'00 | 14'00 | 12'00 | 15'00 | 16'00 | 13'00 |
| 17 | 17'00 | 20'00 | 16'00 | 15'00 | 18'00 | 18'00 | 22'00 |
| 18 | 25'00 | 33'00 | 27'00 | 26'00 | 24'00 | 27'00 | 25'00 |
| 19 | 26'00 | 33'00 | 22'00 | 16'00 | 25'00 | 27'00 | 29'00 |
| 20 | 23'00 | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 20 | 16 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| Media: | 19'00 | 41'25 | 25'53 | 17'13 | 19'46 | 20'33 | 22'06 |
| Std: | 8'01 | 23'99 | 19'38 | 3'30 | 3'93 | 3'73 | 4'75 |
| Mx: | 48'00 | 108'00 | 96'00 | 26'00 | 25'00 | 27'00 | 29'00 |
| Mn: | 10'00 | 16'00 | 14'00 | 12'00 | 13'00 | 15'00 | 13'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nª 66 BIS:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS, ANALITICA Y TRATAMIENTO CON FDP. EVOLUCION DEL NITROGENO UREICO (BUN) EN (mgrs/dl) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 21'00 | 19'00 | 21'00 | 22'00 | 26'00 | 24'00 | 19'00 |
| 2 | 26'00 | 23'00 | 26'00 | 24'00 | 23'00 | 23'00 | 26'00 |
| 3 | 19'00 | 19'00 | 22'00 | 20'00 | 18'00 | 24'00 | 24'00 |
| 4 | 28'00 | 32'00 | 31'00 | 29'00 | 29'00 | 26'00 | 25'00 |
| 5 | + | + | + | + | + | + | + |
| 6 | 26'00 | 24'00 | 57'00 | 38'00 | 16'00 | 24'00 | 19'00 |
| 7 | 21'00 | 19'00 | 21'00 | 23'00 | 23'00 | 23'00 | 20'00 |
| 8 | 22'00 | 22'00 | 22'00 | 26'00 | 26'00 | 21'00 | 25'00 |
| 9 | 21'00 | 22'00 | 23'00 | 22'00 | 26'00 | 27'00 | 23'00 |
| 10 | 24'00 | 24'00 | 24'00 | 26'00 | 21'00 | 26'00 | 26'00 |
| 11 | 19'00 | 15'00 | 19'00 | 19'00 | 26'00 | 19'00 | 20'00 |
| 12 | + | + | + | + | + | + | + |
| 13 | 25'00 | 18'00 | 21'00 | 18'00 | 20'00 | 25'00 | 26'00 |
| 14 | + | + | + | + | + | + | + |
| 15 | + | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 14'00 | 14'00 | 19'00 | 19'00 | 23'00 | 18'00 | 12'00 |
| 17 | 19'00 | | + | + | + | + | + |
| 18 | 32'00 | 27'00 | 27'00 | 29'00 | 33'00 | 32'00 | 30'00 |
| 19 | 25'00 | 52'00 | + | + | + | + | + |
| 20 | + | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 15 | 14 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 |
| Media: | 22'80 | 23'57 | 25'61 | 24'23 | 23'84 | 24'00 | 22'69 |
| Std: | 4'27 | 9'08 | 9'61 | 5'29 | 4'38 | 3'44 | 4'42 |
| Mx: | 32'00 | 52'00 | 57'00 | 38'00 | 33'00 | 32'00 | 30'00 |
| Mn: | 14'00 | 14'00 | 19'00 | 18'00 | 16'00 | 18'00 | 12'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 67:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS, ANALITICA Y TRATAMIENTO CON FDP. EVOLUCION DE LA CREATININA (CREAT) EN (mgrs/dl) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 1'00 | 1'00 | 2'60 | 0'90 | 1'00 | 1'00 | 1'00 |
| 2 | 1'20 | 1'70 | 1'10 | 1'00 | 0'90 | 1'10 | 1'40 |
| 3 | 1'00 | 1'10 | 0'90 | 0'90 | 1'10 | 1'00 | 1'70 |
| 4 | 1'30 | 1'40 | 1'10 | 1'10 | 1'40 | 1'50 | 1'70 |
| 5 | 1'20 | 1'40 | + | + | + | + | + |
| 6 | 1'20 | 1'10 | 1'30 | 1'10 | 1'40 | 1'70 | 1'70 |
| 7 | 1'20 | 2'00 | 1'20 | 1'20 | 1'50 | 1'60 | 1'90 |
| 8 | 0'90 | 0'80 | 0'80 | 1'00 | 1'30 | 1'40 | 1'60 |
| 9 | 1'50 | 1'30 | 1'50 | 1'70 | 1'70 | 1'70 | 1'70 |
| 10 | 1'10 | 1'30 | 1'30 | 1'50 | 1'60 | 1'60 | 1'50 |
| 11 | 1'20 | 1'20 | 1'30 | 1'40 | 1'30 | 1'20 | 1'30 |
| 12 | 1'20 | + | + | + | + | + | + |
| 13 | 1'20 | 1'50 | 1'40 | 1'30 | 1'40 | 1'20 | 1'40 |
| 14 | 1'30 | + | + | + | + | + | + |
| 15 | 1'40 | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 1'20 | 1'60 | 1'20 | 1'30 | 1'40 | 1'30 | 1'40 |
| 17 | 1'30 | 1'20 | 1'30 | 1'40 | 1'20 | 1'40 | 1'20 |
| 18 | 1'40 | 1'40 | 1'60 | 1'40 | 1'60 | 1'70 | 1'70 |
| 19 | 1'40 | 1'50 | 1'50 | 1'40 | 1'40 | 1'70 | 1'60 |
| 20 | 1'50 | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 20 | 16 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| Media: | 1'23 | 1'34 | 1'34 | 1'24 | 1'34 | 1'40 | 1'52 |
| std: | 0'15 | 0'28 | 0'39 | 0'22 | 0'21 | 0'25 | 0'22 |
| Mx: | 1'50 | 2'00 | 2'60 | 1'70 | 1'70 | 1'70 | 1'70 |
| Mn: | 0'90 | 0'80 | 0'80 | 0'90 | 0'90 | 1'00 | 1'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 67 BIS:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS, ANALITICA Y TRATAMIENTO CON FDP. EVOLUCION DE LA CREATININA (CREAT) EN (mgrs/dl) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 1'20 | 1'30 | 1'50 | 1'40 | 1'50 | 1'50 | 1'40 |
| 2 | 1'50 | 1'50 | 1'70 | 1'50 | 1'50 | 1'70 | 1'70 |
| 3 | 1'50 | 1'60 | 1'70 | 1'60 | 1'40 | 1'70 | 1'50 |
| 4 | 1'80 | 2'10 | 1'90 | 1'90 | 1'90 | 2'10 | 2'10 |
| 5 | + | + | + | + | + | + | + |
| 6 | 1'70 | 1'60 | 2'60 | 1'80 | 1'50 | 1'80 | 1'50 |
| 7 | 1'90 | 1'70 | 1'60 | 1'80 | 1'50 | 1'80 | 1'70 |
| 8 | 1'50 | 1'60 | 1'50 | 1'50 | 1'60 | 1'60 | 1'70 |
| 9 | 1'60 | 1'60 | 1'50 | 1'70 | 1'90 | 2'00 | 1'60 |
| 10 | 1'50 | 1'50 | 1'60 | 1'50 | 1'60 | 1'60 | 1'90 |
| 11 | 1'40 | 1'30 | 1'60 | 1'30 | 1'50 | 1'60 | 1'90 |
| 12 | + | + | + | + | + | + | + |
| 13 | 1'40 | 1'50 | 1'40 | 1'50 | 1'60 | 1'50 | 1'90 |
| 14 | + | + | + | + | + | + | + |
| 15 | + | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 1'40 | 1'30 | 1'50 | 1'50 | 1'80 | 1'40 | 1'40 |
| 17 | 1'50 | | + | + | + | + | + |
| 18 | 1'90 | 1'60 | 1'70 | 1'80 | 1'80 | 2'10 | 2'00 |
| 19 | 1'40 | 1'50 | + | + | + | + | + |
| 20 | + | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 15 | 14 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 |
| Media: | 1'54 | 1'55 | 1'67 | 1'60 | 1'62 | 1'72 | 1'71 |
| Std: | 0'19 | 0'19 | 0'29 | 0'17 | 0'16 | 0'21 | 0'22 |
| Mx: | 1'90 | 2'10 | 2'60 | 1'90 | 1'90 | 2'10 | 2'10 |
| Mn: | 1'20 | 1'30 | 1'40 | 1'30 | 1'40 | 1'40 | 1'40 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 68:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS, ANALITICA Y TRATAMIENTO CON FDP. EVOLUCION DEL COLESTEROL (CHOL) EN (mgrs/dl) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 84'00 | 115'00 | 104'00 | 87'00 | 78'00 | 59'00 | 57'00 |
| 2 | 60'00 | 66'00 | 112'00 | 110'00 | 56'00 | 76'00 | 74'00 |
| 3 | 95'00 | 146'00 | 167'00 | 163'00 | 67'00 | 171'00 | 49'00 |
| 4 | 88'00 | 128'00 | 134'00 | 101'00 | 60'00 | 58'00 | 51'00 |
| 5 | 96'00 | 139'00 | + | + | + | + | + |
| 6 | 99'00 | 84'00 | 164'00 | 105'00 | 71'00 | 68'00 | 91'00 |
| 7 | 63'00 | 62'00 | 74'00 | 65'00 | 50'00 | 50'00 | 60'00 |
| 8 | 105'00 | 96'00 | 128'00 | 91'00 | 77'00 | 65'00 | 75'00 |
| 9 | 131'00 | 151'00 | 82'00 | 84'00 | 70'00 | 78'00 | 64'00 |
| 10 | 57'00 | 95'00 | 50'00 | 50'00 | 73'00 | 43'00 | 50'00 |
| 11 | | 88'00 | 97'00 | 100'00 | 77'00 | 65'00 | 53'00 |
| 12 | | + | + | + | + | + | + |
| 13 | | 107'00 | 78'00 | 72'00 | 62'00 | 80'00 | 58'00 |
| 14 | 62'00 | + | + | + | + | + | + |
| 15 | 42'00 | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 68'00 | 118'00 | 93'00 | 110'00 | 91'00 | 71'00 | 69'00 |
| 17 | 79'00 | 87'00 | 63'00 | 72'00 | 71'00 | 69'00 | 63'00 |
| 18 | 63'00 | 87'00 | 129'00 | 131'00 | 57'00 | 68'00 | 41'00 |
| 19 | 54'00 | 87'00 | 80'00 | 73'00 | 88'00 | 150'00 | 143'00 |
| 20 | 62'00 | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 17 | 16 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| Media: | 76'94 | 103'50 | 103'66 | 94'00 | 69'86 | 78'06 | 66'53 |
| Std: | 22'24 | 26'18 | 33'79 | 26'00 | 11'18 | 33'94 | 23'75 |
| Mx: | 131'00 | 151'00 | 164'00 | 163'00 | 91'00 | 171'00 | 143'00 |
| Mn: | 42'00 | 62'00 | 63'00 | 50'00 | 50'00 | 43'00 | 41'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 68 BIS:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS, ANALITICA Y TRATAMIENTO CON FDP. EVOLUCION DEL COLESTEROL (CHOL) EN (mgrs/dl) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 85'00 | 110'00 | 76'00 | 73'00 | 71'00 | 69'00 | 80'00 |
| 2 | 61'00 | 60'00 | 55'00 | 65'00 | 80'00 | 51'00 | 65'00 |
| 3 | 51'00 | 49'00 | 46'00 | 44'00 | 44'00 | 40'00 | 37'00 |
| 4 | 52'00 | 47'00 | 48'00 | 51'00 | 56'00 | 48'00 | 46'00 |
| 5 | + | + | + | + | + | + | + |
| 6 | 89'00 | 90'00 | 292'00 | 168'00 | 81'00 | 77'00 | 63'00 |
| 7 | 47'00 | 48'00 | 49'00 | 42'00 | 48'00 | 49'00 | 47'00 |
| 8 | 52'00 | 53'00 | 50'00 | 69'00 | 74'00 | 88'00 | 59'00 |
| 9 | 55'00 | 54'00 | 49'00 | 54'00 | 63'00 | 83'00 | 83'00 |
| 10 | 48'00 | 41'00 | 64'00 | 50'00 | 41'00 | 53'00 | |
| 11 | 56'00 | 47'00 | 53'00 | 53'00 | 69'00 | 70'00 | 72'00 |
| 12 | + | + | + | + | + | + | + |
| 13 | 47'00 | 56'00 | 54'00 | 61'00 | 49'00 | 42'00 | 64'00 |
| 14 | + | + | + | + | + | + | + |
| 15 | + | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 110'00 | 111'00 | 102'00 | 109'00 | 124'00 | 123'00 | 63'00 |
| 17 | 44'00 | | + | + | + | + | + |
| 18 | 40'00 | 15'00 | 110'00 | 90'00 | 81'00 | 94'00 | 83'00 |
| 19 | 81'00 | 99'00 | + | + | + | + | + |
| 20 | + | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 15 | 14 | 13 | 13 | 13 | 13 | 12 |
| Media: | 61'20 | 62'85 | 80'61 | 71'46 | 67'76 | 68'23 | 63'50 |
| Std: | 19'62 | 27'38 | 64'22 | 33'25 | 21'20 | 23'44 | 14'16 |
| Mx: | 110'00 | 111'00 | 292'00 | 168'00 | 124'00 | 123'00 | 83'00 |
| Mn: | 40'00 | 15'00 | 46'00 | 42'00 | 41'00 | 40'00 | 37'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 69:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS, ANALITICA Y TRATAMIENTO CON FDP. EVOLUCION DE LOS TRIGLICERIDOS (TRIG) EN (mgrs/dl) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 112'00 | 399'00 | 331'00 | 127'00 | 192'00 | 92'00 | 79'00 |
| 2 | 102'00 | 373'00 | 168'00 | 414'00 | 113'00 | 82'00 | 64'00 |
| 3 | 82'00 | 245'00 | 146'00 | 304'00 | 156'00 | 255'00 | 153'00 |
| 4 | 209'00 | 333'00 | 259'00 | 173'00 | 102'00 | 101'00 | 68'00 |
| 5 | 217'00 | 439'00 | + | + | + | + | + |
| 6 | 186'00 | 138'00 | 151'00 | 132'00 | 68'00 | 88'00 | 113'00 |
| 7 | 37'00 | 116'00 | 59'00 | 71'00 | 66'00 | 53'00 | 73'00 |
| 8 | 154'00 | 202'00 | 166'00 | 202'00 | 51'00 | 88'00 | 68'00 |
| 9 | 227'00 | 88'00 | 105'00 | 38'00 | 81'00 | 89'00 | 64'00 |
| 10 | 65'00 | 180'00 | 99'00 | 88'00 | 76'00 | 78'00 | 55'00 |
| 11 | 192'00 | 136'00 | 143'00 | 150'00 | 192'00 | 113'00 | 82'00 |
| 12 | 150'00 | + | + | + | + | + | + |
| 13 | 165'00 | 168'00 | 148'00 | 119'00 | 90'00 | 72'00 | 97'00 |
| 14 | 99'00 | + | + | + | + | + | + |
| 15 | 64'00 | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 113'00 | 416'00 | 159'00 | 160'00 | 101'00 | 52'00 | 56'00 |
| 17 | 91'00 | 150'00 | 69'00 | 67'00 | 56'00 | 44'00 | 46'00 |
| 18 | 89'00 | 138'00 | 203'00 | 210'00 | 123'00 | 56'00 | 73'00 |
| 19 | 76'00 | 152'00 | 93'00 | 74'00 | 123'00 | 121'00 | 96'00 |
| 20 | 74'00 | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 20 | 16 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| Media: | 125'20 | 229'56 | 153'26 | 155'26 | 106'00 | 92'26 | 79'13 |
| Std: | 56'16 | 116'36 | 68'67 | 95'58 | 43'44 | 48'57 | 26'09 |
| Mx: | 227'00 | 416'00 | 331'00 | 414'00 | 192'00 | 255'00 | 153'00 |
| Mn: | 37'00 | 88'00 | 59'00 | 38'00 | 51'00 | 44'00 | 46'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 69 BIS:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS, ANALITICA Y TRATAMIENTO CON FDP. EVOLUCION DE LOS TRIGLICERIDOS (TRIG) EN (mgrs/dl) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 77'00 | 140'00 | 95'00 | 69'00 | 85'00 | 77'00 | 52'00 |
| 2 | 69'00 | 58'00 | 54'00 | 94'00 | 101'00 | 111'00 | 71'00 |
| 3 | 70'00 | 68'00 | 75'00 | 65'00 | 59'00 | 64'00 | 48'00 |
| 4 | 75'00 | 95'00 | 87'00 | 89'00 | 102'00 | 90'00 | 98'00 |
| 5 | + | + | + | + | + | + | + |
| 6 | 131'00 | 69'00 | 278'00 | 193'00 | 156'00 | 80'00 | 71'00 |
| 7 | 93'00 | 88'00 | 77'00 | 78'00 | 70'00 | 82'00 | 71'00 |
| 8 | 112'00 | 85'00 | 67'00 | 75'00 | 51'00 | 69'00 | 51'00 |
| 9 | 88'00 | 56'00 | 38'00 | 35'00 | 57'00 | 69'00 | 57'00 |
| 10 | 75'00 | 46'00 | 63'00 | 47'00 | 61'00 | 84'00 | 37'00 |
| 11 | 69'00 | 89'00 | 78'00 | 73'00 | 80'00 | 104'00 | 95'00 |
| 12 | + | + | + | + | + | + | + |
| 13 | 73'00 | 87'00 | 75'00 | 97'00 | 90'00 | 84'00 | 118'00 |
| 14 | + | + | + | + | + | + | + |
| 15 | + | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 56'00 | 76'00 | 50'00 | 66'00 | 55'00 | 97'00 | 217'00 |
| 17 | 77'00 | | + | + | + | + | + |
| 18 | 252'00 | 66'00 | 88'00 | 77'00 | 47'00 | 118'00 | 61'00 |
| 19 | 247'00 | 76'00 | + | + | + | + | + |
| 20 | + | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 15 | 14 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 |
| Media: | 104'26 | 78'50 | 86'53 | 81'38 | 78'00 | 86'84 | 80'53 |
| Std: | 59'73 | 21'91 | 57'41 | 36'21 | 28'76 | 15'94 | 45'05 |
| Mx: | 252'00 | 140'00 | 278'00 | 193'00 | 156'00 | 118'00 | 217'00 |
| Mn: | 56'00 | 46'00 | 38'00 | 47'00 | 47'00 | 64'00 | 37'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 70:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS, ANALITICA Y TRATAMIENTO CON FDP. EVOLUCION DEL ASPARTICO-AMINOTRANSFERRASA (AST) EN (U/l) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 18'00 | 25'00 | 25'00 | 24'00 | 19'00 | 24'00 | 26'00 |
| 2 | 17'00 | 57'00 | 18'00 | 16'00 | 17'00 | 26'00 | 26'00 |
| 3 | 26'00 | 36'00 | 23'00 | 40'00 | 23'00 | 43'00 | 93'00 |
| 4 | 17'00 | 61'00 | 31'00 | 24'00 | 25'00 | 22'00 | 21'00 |
| 5 | 16'00 | 29'00 | + | + | + | + | + |
| 6 | 21'00 | 15'00 | 26'00 | 30'00 | 20'00 | 17'00 | 25'00 |
| 7 | 19'00 | 124'00 | 15'00 | 48'00 | 41'00 | 28'00 | 27'00 |
| 8 | 23'00 | 16'00 | 18'00 | 36'00 | 29'00 | 35'00 | 27'00 |
| 9 | 37'00 | 33'00 | 28'00 | 15'00 | 47'00 | 26'00 | 30'00 |
| 10 | 39'00 | 26'00 | 29'00 | 21'00 | 28'00 | 23'00 | 26'00 |
| 11 | 24'00 | 29'00 | 12'00 | 14'00 | 14'00 | 15'00 | 24'00 |
| 12 | 15'00 | + | + | + | + | + | + |
| 13 | 18'00 | 25'00 | 21'00 | 20'00 | 20'00 | 24'00 | 39'00 |
| 14 | 20'00 | + | + | + | + | + | + |
| 15 | 15'00 | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 27'00 | 90'00 | 17'00 | 15'00 | 38'00 | 22'00 | 22'00 |
| 17 | 7'00 | 12'00 | 12'00 | 28'00 | 12'00 | 7'00 | 11'00 |
| 18 | 25'00 | 23'00 | 31'00 | 12'00 | 16'00 | 20'00 | 16'00 |
| 19 | 17'00 | 30'00 | 21'00 | 26'00 | 23'00 | 21'00 | 32'00 |
| 20 | 11'00 | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 20 | 16 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| Media: | 20'60 | 39'43 | 21'80 | 24'60 | 24'80 | 23'53 | 29'66 |
| Std: | 7'51 | 29'16 | 6'22 | 10'07 | 9'87 | 7'98 | 18'03 |
| Mx: | 39'00 | 124'00 | 31'00 | 48'00 | 47'00 | 43'00 | 93'00 |
| Mn: | 7'00 | 12'00 | 12'00 | 12'00 | 12'00 | 7'00 | 11'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 70 BIS:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS, ANALITICA Y TRATAMIENTO CON FDP. EVOLUCION DEL ASPARTICO-AMINOTRANSFERRASA (AST) EN (U/l) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 22'00 | 23'00 | 24'00 | 22'00 | 25'00 | 17'00 | 18'00 |
| 2 | 24'00 | 16'00 | 16'00 | 19'00 | 20'00 | 31'00 | 13'00 |
| 3 | 23'00 | 21'00 | 23'00 | 20'00 | 32'00 | 30'00 | 14'00 |
| 4 | 26'00 | 25'00 | 52'00 | 30'00 | 16'00 | 15'00 | 17'00 |
| 5 | + | + | + | + | + | + | + |
| 6 | 17'00 | 21'00 | 34'00 | 26'00 | 17'00 | 22'00 | 15'00 |
| 7 | 25'00 | 23'00 | 25'00 | 38'00 | 43'00 | 17'00 | 18'00 |
| 8 | 17'00 | 22'00 | 18'00 | 32'00 | 22'00 | 29'00 | 21'00 |
| 9 | 42'00 | 22'00 | 33'00 | 18'00 | 27'00 | 23'00 | 38'00 |
| 10 | 30'00 | 20'00 | 24'00 | 21'00 | 22'00 | 17'00 | 16'00 |
| 11 | 10'00 | 17'00 | 18'00 | 13'00 | 15'00 | 24'00 | 36'00 |
| 12 | + | + | + | + | + | + | + |
| 13 | 23'00 | 24'00 | 38'00 | 17'00 | 13'00 | 24'00 | 17'00 |
| 14 | + | + | + | + | + | + | + |
| 15 | + | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 21'00 | 46'00 | 14'00 | 29'00 | 27'00 | 35'00 | 19'00 |
| 17 | 15'00 | | + | + | + | + | + |
| 18 | 26'00 | 33'00 | 25'00 | 15'00 | 18'00 | 15'00 | 10'00 |
| 19 | 26'00 | 20'00 | + | + | + | + | + |
| 20 | + | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 15 | 14 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 |
| Media: | 23'13 | 23'78 | 26'46 | 23'07 | 22'84 | 23'00 | 19'38 |
| Std: | 7'07 | 7'26 | 10'08 | 7'09 | 7'85 | 6'39 | 7'98 |
| Mx: | 42'00 | 46'00 | 52'00 | 38'00 | 43'00 | 35'00 | 38'00 |
| Mn: | 10'00 | 16'00 | 14'00 | 13'00 | 13'00 | 15'00 | 13'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 71:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS, ANALITICA Y TRATAMIENTO CON FDP. EVOLUCION DE LA ALANINA-AMINOTRANSFERRASA (ALT) EN (U/l) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 59'00 | 66'00 | 39'00 | 45'00 | 56'00 | 54'00 | 49'00 |
| 2 | 36'00 | 83'00 | 23'00 | 30'00 | 36'00 | 42'00 | 39'00 |
| 3 | 37'00 | 66'00 | 34'00 | 33'00 | 48'00 | 29'00 | 50'00 |
| 4 | 39'00 | 81'00 | 37'00 | 120'00 | 49'00 | 39'00 | 40'00 |
| 5 | 36'00 | 93'00 | + | + | + | + | + |
| 6 | 47'00 | 45'00 | 49'00 | 64'00 | 51'00 | 44'00 | 52'00 |
| 7 | 46'00 | 191'00 | 60'00 | 64'00 | 58'00 | 66'00 | 61'00 |
| 8 | 61'00 | 82'00 | 39'00 | 60'00 | 56'00 | 74'00 | 112'00 |
| 9 | 74'00 | 35'00 | 61'00 | 45'00 | 63'00 | 51'00 | 48'00 |
| 10 | 49'00 | 79'00 | 31'00 | 37'00 | 43'00 | 55'00 | 49'00 |
| 11 | 37'00 | 57'00 | 22'00 | 22'00 | 26'00 | 27'00 | 22'00 |
| 12 | 33'00 | + | + | + | + | + | + |
| 13 | 47'00 | 54'00 | 34'00 | 38'00 | 36'00 | 30'00 | 36'00 |
| 14 | 48'00 | + | + | + | + | + | + |
| 15 | 35'00 | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 43'00 | 121'00 | 48'00 | 46'00 | 57'00 | 69'00 | 65'00 |
| 17 | 31'00 | 56'00 | 29'00 | 29'00 | 26'00 | 39'00 | 44'00 |
| 18 | 32'00 | 62'00 | 26'00 | 26'00 | 30'00 | 35'00 | 31'00 |
| 19 | 26'00 | 53'00 | 21'00 | 30'00 | 33'00 | 32'00 | 27'00 |
| 20 | 31'00 | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 20 | 16 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| Media: | 42'35 | 76'50 | 36'86 | 45'93 | 44'53 | 45'73 | 48'33 |
| Std: | 11'58 | 35'76 | 12'36 | 23'68 | 12'09 | 14'65 | 20'47 |
| Mx: | 74'00 | 191'00 | 60'00 | 120'00 | 63'00 | 74'00 | 112'00 |
| Mn: | 26'00 | 35'00 | 21'00 | 22'00 | 26'00 | 27'00 | 22'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 71 BIS:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS, ANALITICA Y TRATAMIENTO CON FDP. EVOLUCION DE LA ALANINA-AMINOTRANSFERRASA (ALT) EN (U/l) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 43'00 | 26'00 | 26'00 | 32'00 | 30'00 | 27'00 | 25'00 |
| 2 | 41'00 | 33'00 | 26'00 | 26'00 | 28'00 | 28'00 | 24'00 |
| 3 | 56'00 | 47'00 | 54'00 | 49'00 | 47'00 | 54'00 | 39'00 |
| 4 | 47'00 | 39'00 | 50'00 | 41'00 | 30'00 | 31'00 | 35'00 |
| 5 | + | + | + | + | + | + | + |
| 6 | 47'00 | 52'00 | 41'00 | 37'00 | 57'00 | 85'00 | 50'00 |
| 7 | 65'00 | 45'00 | 53'00 | 43'00 | 41'00 | 54'00 | 42'00 |
| 8 | 77'00 | 67'00 | 53'00 | 61'00 | 69'00 | 86'00 | 71'00 |
| 9 | 53'00 | 42'00 | 61'00 | 53'00 | 66'00 | 54'00 | 36'00 |
| 10 | 36'00 | 34'00 | 54'00 | 54'00 | 38'00 | 43'00 | 46'00 |
| 11 | 22'00 | 26'00 | 25'00 | 23'00 | 28'00 | 36'00 | 33'00 |
| 12 | + | + | + | + | + | + | + |
| 13 | 49'00 | 44'00 | 45'00 | 44'00 | 45'00 | 44'00 | 59'00 |
| 14 | + | + | + | + | + | + | + |
| 15 | + | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 57'00 | 47'00 | 54'00 | 55'00 | 55'00 | 44'00 | 55'00 |
| 17 | 33'00 | | + | + | + | + | + |
| 18 | 35'00 | 31'00 | 34'00 | 31'00 | 36'00 | 31'00 | 26'00 |
| 19 | 27'00 | 24'00 | + | + | + | + | + |
| 20 | + | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 15 | 14 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 |
| Media: | 45'86 | 39'78 | 44'30 | 42'23 | 43'84 | 47'64 | 41'61 |
| Std: | 14'05 | 11'43 | 12'10 | 11'47 | 13'64 | 18'68 | 13'64 |
| Mx: | 77'00 | 67'00 | 61'00 | 61'00 | 69'00 | 86'00 | 71'00 |
| Mn: | 22'00 | 24'00 | 26'00 | 23'00 | 28'00 | 27'00 | 24'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 72:**

**SERIE IQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS, ANALITICA Y TRATAMIENTO CON FDP. EVOLUCION DE LA GAMMA-GLUTAMILTRANSPEPTIDASA (GGT) EN ( U/l) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | | | | 4'00 | 5'00 | 6'00 | 5'00 |
| 2 | | | 3'00 | 6'00 | 8'00 | 6'00 | 7'00 |
| 3 | | 3'00 | 3'00 | 4'00 | 5'00 | 5'00 | 12'00 |
| 4 | | 4'00 | 6'00 | 5'00 | 6'00 | 5'00 | 5'00 |
| 5 | | 5'00 | + | + | + | + | + |
| 6 | 6'00 | 5'00 | 6'00 | 6'00 | 4'00 | 5'00 | 7'00 |
| 7 | 4'00 | 5'00 | 4'00 | 3'00 | 4'00 | 3'00 | 3'00 |
| 8 | 8'00 | 6'00 | 7'00 | 7'00 | 6'00 | 7'00 | 7'00 |
| 9 | 6'00 | 5'00 | 6'00 | 5'00 | 7'00 | 5'00 | 5'00 |
| 10 | 4'00 | 4'00 | 4'00 | 5'00 | 4'00 | 5'00 | 6'00 |
| 11 | 7'00 | 5'00 | 6'00 | 5'00 | 5'00 | 6'00 | 6'00 |
| 12 | 8'00 | + | + | + | + | + | + |
| 13 | 5'00 | 6'00 | 5'00 | 5'00 | 5'00 | 5'00 | 5'00 |
| 14 | 5'00 | + | + | + | + | + | + |
| 15 | 8'00 | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 6'00 | 4'00 | 4'00 | 6'00 | 5'00 | 5'00 | 5'00 |
| 17 | 3'00 | 2'00 | 3'00 | 4'00 | 3'00 | 3'00 | 3'00 |
| 18 | 4'00 | 6'00 | 5'00 | 5'00 | 5'00 | 5'00 | 4'00 |
| 19 | 4'00 | 3'00 | 2'00 | 3'00 | 2'00 | 2'00 | 2'00 |
| 20 | 3'00 | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 15 | 14 | 14 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| Media: | 5'40 | 4'50 | 4'57 | 4'86 | 4'93 | 4'86 | 5'46 |
| Std: | 1'70 | 1'18 | 1'44 | 1'08 | 1'43 | 1'25 | 2'27 |
| Mx: | 8'00 | 6'00 | 7'00 | 7'00 | 8'00 | 7'00 | 12'00 |
| Mn: | 3'00 | 2'00 | 2'00 | 3'00 | 2'00 | 2'00 | 2'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 72 BIS:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS, ANALITICA Y TRATAMIENTO CON FDP. EVOLUCION DE LA GAMMA-GLUTAMILTRANSPEPTIDASA (GGT) EN (U/l) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 4'00 | 4'00 | 5'00 | 5'00 | 5'00 | 5'00 | 6'00 |
| 2 | 7'00 | 5'00 | 5'00 | 5'00 | 5'00 | 4'00 | 5'00 |
| 3 | 5'00 | 4'00 | 4'00 | 4'00 | 6'00 | 4'00 | 3'00 |
| 4 | 5'00 | 5'00 | 5'00 | 4'00 | 4'00 | 4'00 | 4'00 |
| 5 | + | + | + | + | + | + | + |
| 6 | 6'00 | 8'00 | 6'00 | 2'00 | 5'00 | 5'00 | 5'00 |
| 7 | 4'00 | 3'00 | 4'00 | 4'00 | 2'00 | 4'00 | 4'00 |
| 8 | 7'00 | 6'00 | 6'00 | 6'00 | 6'00 | 7'00 | 7'00 |
| 9 | 5'00 | 6'00 | 7'00 | 7'00 | 7'00 | 6'00 | 6'00 |
| 10 | 6'00 | 5'00 | 5'00 | 6'00 | 6'00 | 6'00 | 5'00 |
| 11 | 6'00 | 7'00 | 6'00 | 7'00 | 6'00 | 6'00 | 7'00 |
| 12 | + | + | + | + | + | + | + |
| 13 | 5'00 | 6'00 | 8'00 | 6'00 | 5'00 | 5'00 | 5'00 |
| 14 | + | + | + | + | + | + | + |
| 15 | + | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 6'00 | 4'00 | 6'00 | 6'00 | 6'00 | 5'00 | 6'00 |
| 17 | 3'00 | | + | + | + | + | + |
| 18 | 5'00 | 3'00 | 5'00 | 4'00 | 5'00 | 5'00 | 4'00 |
| 19 | 1'00 | 1'00 | + | + | + | + | + |
| 20 | + | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 15 | 14 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 |
| Media: | 5'00 | 4'78 | 5'53 | 5'07 | 5'23 | 5'07 | 5'15 |
| Std: | 1'50 | 1'73 | 1'08 | 1'38 | 1'18 | 0'91 | 1'16 |
| Mx: | 7'00 | 8'00 | 8'00 | 7'00 | 7'00 | 7'00 | 7'00 |
| Mn: | 1'00 | 1'00 | 4'00 | 2'00 | 2'00 | 4'00 | 3'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 73:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS, ANALITICA Y TRATAMIENTO CON FDP. EVOLUCION DE LA AMILASA (AMY) EN (U/l) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 194'00 | 255'00 | 253'00 | 198'00 | 262'00 | 299'00 | 226'00 |
| 2 | 263'00 | 443'00 | 300'00 | 267'00 | 273'00 | 259'00 | 251'00 |
| 3 | 206'00 | 202'00 | 237'00 | 156'00 | 305'00 | 248'00 | 212'00 |
| 4 | 261'00 | 275'00 | 308'00 | 240'00 | 302'00 | 303'00 | 286'00 |
| 5 | 203'00 | 287'00 | + | + | + | + | + |
| 6 | 250'00 | 210'00 | 209'00 | 233'00 | 221'00 | 235'00 | 213'00 |
| 7 | 264'00 | 236'00 | 286'00 | 356'00 | 333'00 | 298'00 | 300'00 |
| 8 | 226'00 | 248'00 | 281'00 | 263'00 | 222'00 | 272'00 | 406'00 |
| 9 | 313'00 | 300'00 | 266'00 | 275'00 | 288'00 | 311'00 | 348'00 |
| 10 | 219'00 | 236'00 | 218'00 | 248'00 | 262'00 | 305'00 | 298'00 |
| 11 | 315'00 | 241'00 | 315'00 | 261'00 | 298'00 | 356'00 | 351'00 |
| 12 | 241'00 | + | + | + | + | + | + |
| 13 | 231'00 | 315'00 | 263'00 | 277'00 | 267'00 | 288'00 | 266'00 |
| 14 | 237'00 | + | + | + | + | + | + |
| 15 | 266'00 | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 242'00 | 182'00 | 231'00 | 217'00 | 256'00 | 265'00 | 258'00 |
| 17 | 244'00 | 296'00 | 233'00 | 245'00 | 258'00 | 281'00 | 274'00 |
| 18 | 321'00 | 313'00 | 281'00 | 269'00 | 333'00 | 354'00 | 316'00 |
| 19 | 290'00 | 263'00 | 264'00 | 288'00 | 652'00 | 343'00 | 443'00 |
| 20 | 268'00 | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 20 | 16 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| Media: | 252'70 | 268'87 | 263'00 | 252'86 | 302'13 | 294'46 | 296'53 |
| Std: | 35'55 | 58'92 | 31'54 | 43'12 | 98'96 | 35'33 | 65'14 |
| Mx: | 321'00 | 443'00 | 315'00 | 356'00 | 652'00 | 356'00 | 443'00 |
| Mn: | 194'00 | 182'00 | 209'00 | 156'00 | 221'00 | 235'00 | 212'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA 73 BIS:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS, ANALITICA Y TRATAMIENTO CON FDP. EVOLUCION DE LA AMILASA (AMY) EN (U/l) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 237'00 | 210'00 | 205'00 | 222'00 | 210'00 | 194'00 | 213'00 |
| 2 | 255'00 | 321'00 | 284'00 | 275'00 | 276'00 | 293'00 | 295'00 |
| 3 | 272'00 | 249'00 | 252'00 | 255'00 | 284'00 | 360'00 | 265'00 |
| 4 | 281'00 | 279'00 | 264'00 | 286'00 | 267'00 | 311'00 | 298'00 |
| 5 | + | + | + | + | + | + | + |
| 6 | 241'00 | 281'00 | 336'00 | 227'00 | 230'00 | 270'00 | 238'00 |
| 7 | 282'00 | 279'00 | 332'00 | 316'00 | 279'00 | 335'00 | 347'00 |
| 8 | 257'00 | 274'00 | 287'00 | 291'00 | 266'00 | 271'00 | 265'00 |
| 9 | 332'00 | 322'00 | 340'00 | 321'00 | 347'00 | 408'00 | 424'00 |
| 10 | 321'00 | 277'00 | 331'00 | 265'00 | 328'00 | 336'00 | 286'00 |
| 11 | 311'00 | 414'00 | 382'00 | 415'00 | 374'00 | 372'00 | 393'00 |
| 12 | + | + | + | + | + | + | + |
| 13 | 293'00 | 273'00 | 282'00 | 292'00 | 275'00 | 279'00 | 258'00 |
| 14 | + | + | + | + | + | + | + |
| 15 | + | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 195'00 | 205'00 | 230'00 | 233'00 | 229'00 | 207'00 | 304'00 |
| 17 | 289'00 | | + | + | + | + | + |
| 18 | 516'00 | 661'00 | 355'00 | 320'00 | 325'00 | 340'00 | 320'00 |
| 19 | 239'00 | 395'00 | + | + | + | + | + |
| 20 | + | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 15 | 14 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 |
| Media: | 288'06 | 317'00 | 298'00 | 286'00 | 283'84 | 305'84 | 300'46 |
| Std: | 70'14 | 110'85 | 50'28 | 49'53 | 46'31 | 59'71 | 57'17 |
| Mx: | 516'00 | 661'00 | 382'00 | 415'00 | 374'00 | 408'00 | 424'00 |
| Mn: | 195'00 | 205'00 | 205'00 | 222'00 | 210'00 | 194'00 | 213'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 74:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS, ANALITICA Y TRATAMIENTO CON FDP. EVOLUCION DE LA LACTODESHIDROGENASA (LD) EN (U/l) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 115'00 | 215'00 | 492'00 | 245'00 | 128'00 | 212'00 | 158'00 |
| 2 | 116'00 | 582'00 | 221'00 | 141'00 | 84'00 | 302'00 | 206'00 |
| 3 | 256'00 | 595'00 | 307'00 | 508'00 | 83'00 | 563'00 | 1387'00 |
| 4 | 101'00 | 356'00 | 442'00 | 315'00 | 174'00 | 111'00 | 113'00 |
| 5 | 177'00 | 327'00 | + | + | + | + | + |
| 6 | 83'00 | 125'00 | 343'00 | 394'00 | 148'00 | 80'00 | 274'00 |
| 7 | 103'00 | 421'00 | 86'00 | 371'00 | 311'00 | 106'00 | 144'00 |
| 8 | 153'00 | 155'00 | 178'00 | 579'00 | 130'00 | 191'00 | 85'00 |
| 9 | 390'00 | 505'00 | 287'00 | 71'00 | 700'00 | 322'00 | 360'00 |
| 10 | 172'00 | 330'00 | 520'00 | 170'00 | 266'00 | 261'00 | 231'00 |
| 11 | 149'00 | 159'00 | 145'00 | 176'00 | 109'00 | 216'00 | 489'00 |
| 12 | 178'00 | + | + | + | + | + | + |
| 13 | 92'00 | 125'00 | 194'00 | 176'00 | 136'00 | 251'00 | 492'00 |
| 14 | 94'00 | + | + | + | + | + | + |
| 15 | 84'00 | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 182'00 | 1204'00 | 172'00 | 206'00 | 719'00 | 263'00 | 261'00 |
| 17 | 123'00 | 205'00 | 219'00 | 620'00 | 281'00 | 115'00 | 103'00 |
| 18 | 380'00 | 229'00 | 495'00 | 152'00 | 168'00 | 196'00 | 112'00 |
| 19 | 101'00 | 193'00 | 303'00 | 393'00 | 132'00 | 211'00 | 200'00 |
| 20 | 130'00 | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 20 | 16 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| Media: | 158'95 | 357'87 | 293'60 | 301'13 | 237'93 | 226'66 | 307'66 |
| Std: | 86'32 | 265'34 | 134'17 | 164'39 | 196'57 | 114'21 | 314'37 |
| Mx: | 390'00 | 1204'00 | 520'00 | 620'00 | 719'00 | 563'00 | 1387'00 |
| Mn: | 83'00 | 125'00 | 86'00 | 71'00 | 83'00 | 80'00 | 85'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 74 BIS:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS, ANALITICA Y TRATAMIENTO CON FDP. EVOLUCION DE LA LACTODESHIDROGENASA (LD) EN (U/l) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 317'00 | 271'00 | 391'00 | 189'00 | 388'00 | 158'00 | 241'00 |
| 2 | 159'00 | 112'00 | 86'00 | 262'00 | 225'00 | 444'00 | 65'00 |
| 3 | 246'00 | 213'00 | 253'00 | 331'00 | 487'00 | 440'00 | 222'00 |
| 4 | 73'00 | 67'00 | 208'00 | 266'00 | 176'00 | 72'00 | 114'00 |
| 5 | + | + | + | + | + | + | + |
| 6 | 203'00 | 153'00 | 550'00 | 293'00 | 86'00 | 86'00 | 205'00 |
| 7 | 82'00 | 238'00 | 118'00 | 522'00 | 501'00 | 80'00 | 196'00 |
| 8 | 71'00 | 211'00 | 209'00 | 454'00 | 129'00 | 132'00 | 105'00 |
| 9 | 611'00 | 154'00 | 279'00 | 199'00 | 133'00 | 102'00 | 372'00 |
| 10 | 492'00 | 256'00 | 163'00 | 132'00 | 109'00 | 123'00 | 260'00 |
| 11 | 147'00 | 274'00 | 259'00 | 122'00 | 114'00 | 153'00 | 325'00 |
| 12 | + | + | + | + | + | + | + |
| 13 | 147'00 | 122'00 | 519'00 | 142'00 | 75'00 | 87'00 | 190'00 |
| 14 | + | + | + | + | + | + | + |
| 15 | + | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 379'00 | 789'00 | 67'00 | 272'00 | 506'00 | 687'00 | 146'00 |
| 17 | 132'00 | | + | + | + | + | + |
| 18 | 134'00 | 145'00 | 172'00 | 67'00 | 75'00 | 107'00 | 125'00 |
| 19 | 114'00 | 140'00 | + | + | + | + | + |
| 20 | + | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 15 | 14 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 |
| Media: | 220'46 | 224'64 | 251'84 | 250'07 | 231'07 | 205'46 | 197'38 |
| Std: | 156'23 | 168'24 | 146'24 | 126'08 | 166'42 | 184'65 | 85'13 |
| Mx: | 611'00 | 789'00 | 550'00 | 522'00 | 506'00 | 687'00 | 372'00 |
| Mn: | 71'00 | 67'00 | 67'00 | 67'00 | 75'00 | 72'00 | 65'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 75:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS, ANALITICA Y TRATAMIENTO CON FDP. EVOLUCION DE LA FOSFATASA ALCALINA (ALP) EN (U/l) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | | | | 103'00 | 103'00 | 104'00 | 85'00 |
| 2 | | | 66'00 | 92'00 | 80'00 | 84'00 | 76'00 |
| 3 | | 61'00 | 49'00 | 61'00 | 148'00 | 63'00 | 54'00 |
| 4 | | 113'00 | 78'00 | 87'00 | 135'00 | 130'00 | 122'00 |
| 5 | | 126'00 | + | + | + | + | + |
| 6 | 84'00 | 114'00 | 98'00 | 96'00 | 118'00 | 91'00 | 88'00 |
| 7 | 138'00 | 66'00 | 54'00 | 64'00 | 79'00 | 94'00 | 74'00 |
| 8 | 101'00 | 82'00 | 68'00 | 94'00 | 120'00 | 122'00 | 141'00 |
| 9 | 89'00 | 63'00 | 110'00 | 107'00 | 122'00 | 113'00 | 89'00 |
| 10 | 152'00 | 116'00 | 101'00 | 149'00 | 146'00 | 153'00 | 147'00 |
| 11 | 193'00 | 109'00 | 72'00 | 131'00 | 138'00 | 153'00 | 177'00 |
| 12 | 214'00 | + | + | + | + | + | + |
| 13 | 142'00 | 108'00 | 94'00 | 142'00 | 132'00 | 100'00 | 127'00 |
| 14 | 294'00 | + | + | + | + | + | + |
| 15 | 293'00 | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 226'00 | 106'00 | 58'00 | 109'00 | 170'00 | 174'00 | 171'00 |
| 17 | 175'00 | 93'00 | 98'00 | 137'00 | 155'00 | 148'00 | 158'00 |
| 18 | 159'00 | 122'00 | 79'00 | 113'00 | 144'00 | 136'00 | 111'00 |
| 19 | 195'00 | 134'00 | 93'00 | 80'00 | 190'00 | 145'00 | 221'00 |
| 20 | 221'00 | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 15 | 14 | 14 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| Media: | 178'40 | 100'92 | 79'85 | 104'33 | 132'00 | 120'66 | 122'73 |
| Std: | 62'85 | 23'18 | 18'67 | 25'84 | 29'17 | 30'13 | 44'94 |
| Mx: | 293'00 | 134'00 | 110'00 | 149'00 | 190'00 | 174'00 | 221'00 |
| Mn: | 84'00 | 61'00 | 49'00 | 61'00 | 79'00 | 63'00 | 54'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 75 BIS:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS, ANALITICA Y TRATAMIENTO CON FDP. EVOLUCION DE LA FOSFATASA ALCALINA (ALP) EN (U/l) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 76'00 | 58'00 | 68'00 | 69'00 | 70'00 | 72'00 | 69'00 |
| 2 | 71'00 | 73'00 | 66'00 | 56'00 | 64'00 | 65'00 | 72'00 |
| 3 | 91'00 | 84'00 | 93'00 | 87'00 | 73'00 | 85'00 | 79'00 |
| 4 | 124'00 | 118'00 | 102'00 | 82'00 | 62'00 | 68'00 | 69'00 |
| 5 | + | + | + | + | + | + | + |
| 6 | 87'00 | 79'00 | 55'00 | 33'00 | 68'00 | 76'00 | 95'00 |
| 7 | 76'00 | 73'00 | 75'00 | 79'00 | 71'00 | 71'00 | 69'00 |
| 8 | 116'00 | 116'00 | 104'00 | 116'00 | 105'00 | 85'00 | 78'00 |
| 9 | 126'00 | 124'00 | 116'00 | 95'00 | 91'00 | 86'00 | 63'00 |
| 10 | 143'00 | 131'00 | 124'00 | 120'00 | 101'00 | 95'00 | 83'00 |
| 11 | 194'00 | 146'00 | 225'00 | 140'00 | 118'00 | 111'00 | 107'00 |
| 12 | + | + | + | + | + | + | + |
| 13 | 123'00 | 119'00 | 95'00 | 78'00 | 69'00 | 83'00 | 57'00 |
| 14 | + | + | + | + | + | + | + |
| 15 | + | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 162'00 | 123'00 | 136'00 | 136'00 | 116'00 | 99'00 | 66'00 |
| 17 | 118'00 | | + | + | + | + | + |
| 18 | 82'00 | 48'00 | 40'00 | 109'00 | 113'00 | 107'00 | 125'00 |
| 19 | 260'00 | 198'00 | + | + | + | + | + |
| 20 | + | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 15 | 14 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 |
| Media: | 123'26 | 106'42 | 99'92 | 92'00 | 86'23 | 84'84 | 79'38 |
| Std: | 49'62 | 38'51 | 44'95 | 30'00 | 20'72 | 14'13 | 18'45 |
| Mx: | 260'00 | 198'00 | 225'00 | 140'00 | 118'00 | 111'00 | 125'00 |
| Mn: | 71'00 | 48'00 | 40'00 | 33'00 | 62'00 | 65'00 | 57'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 76:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS, ANALITICA Y TRATAMIENTO CON FDP. EVOLUCION DEL CALCIO (Ca) EN (mgrs/dl) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | | | | 12'90 | 12'70 | 13'30 | 10'50 |
| 2 | | | 13'00 | 13'80 | 12'70 | 12'10 | 12'50 |
| 3 | | 10'40 | 12'20 | 12'20 | 13'00 | 11'90 | 12'10 |
| 4 | 9'80 | 12'70 | 11'60 | 11'20 | 13'20 | 13'50 | 13'60 |
| 5 | | 9'60 | + | + | + | + | + |
| 6 | 12'70 | 12'90 | 12'10 | 11'10 | 12'60 | 13'10 | 12'50 |
| 7 | 12'50 | 10'60 | 13'60 | 12'70 | 13'30 | 13'20 | 13'70 |
| 8 | 12'60 | 10'20 | 13'50 | 12'90 | 12'40 | 13'40 | 13'50 |
| 9 | 9'70 | 12'60 | 12'80 | 13'40 | 12'80 | 13'10 | 12'80 |
| 10 | 12'00 | 11'90 | 12'90 | 12'70 | 12'50 | 12'50 | 13'40 |
| 11 | 13'00 | 11'60 | 12'90 | 12'90 | 12'90 | 13'30 | 12'90 |
| 12 | 13'10 | + | + | + | + | + | + |
| 13 | 13'50 | 11'60 | 13'40 | 13'00 | 13'20 | 13'70 | 13'20 |
| 14 | 13'00 | + | + | + | + | + | + |
| 15 | 12'70 | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 13'10 | 8'40 | 13'20 | 13'30 | 12'70 | 12'60 | 13'10 |
| 17 | 14'10 | 12'30 | 13'30 | 13'00 | 13'20 | 13'10 | 13'00 |
| 18 | 13'60 | 11'10 | 13'40 | 13'80 | 12'40 | 13'20 | 13'80 |
| 19 | 13'10 | 12'20 | 13'60 | 12'60 | 13'10 | 12'90 | 12'50 |
| 20 | 13'60 | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 16 | 14 | 14 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| Media: | 12'63 | 11'29 | 12'96 | 12'76 | 12'84 | 12'99 | 12'87 |
| Std: | 1'19 | 1'26 | 0'58 | 0'75 | 0'29 | 0'49 | 0'79 |
| Mx: | 14'10 | 12'90 | 13'60 | 13'80 | 13'30 | 13'70 | 13'80 |
| Mn: | 9'70 | 8'40 | 11'60 | 11'10 | 12'40 | 11'90 | 10'50 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 76 BIS:**

**SERIE ISQUEMIA DE DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS, ANALITICA Y TRATAMIENTO CON FDP. EVOLUCION DEL CALCIO (Ca) EN (mgrs/dl) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 11'50 | 11'80 | 12'40 | 11'80 | 12'40 | 13'00 | 13'00 |
| 2 | 13'80 | 13'30 | 13'30 | 13'60 | 14'10 | 13'00 | 13'20 |
| 3 | 12'40 | 13'30 | 13'20 | 12'90 | 13'00 | 13'10 | 12'90 |
| 4 | 12'90 | 12'70 | 13'20 | 13'20 | 13'50 | 13'50 | 13'30 |
| 5 | + | + | + | + | + | + | + |
| 6 | 13'20 | 12'90 | 13'50 | 11'90 | 12'40 | 12'70 | 13'10 |
| 7 | 13'90 | 13'00 | 13'10 | 13'40 | 12'60 | 13'40 | 13'50 |
| 8 | 13'70 | 13'00 | 13'80 | 14'00 | 13'20 | 12'80 | 13'50 |
| 9 | 12'70 | 12'90 | 13'70 | 13'30 | 14'10 | 13'00 | 12'90 |
| 10 | 13'70 | 13'30 | 13'70 | 13'10 | 14'20 | 13'70 | 14'00 |
| 11 | 12'60 | 12'80 | 13'50 | 14'00 | 13'10 | 13'40 | 14'30 |
| 12 | + | + | + | + | + | + | + |
| 13 | 13'30 | 13'80 | 12'60 | 13'90 | 13'30 | 13'90 | 13'70 |
| 14 | + | + | + | + | + | + | + |
| 15 | + | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 12'90 | 14'00 | 12'70 | 13'00 | 13'60 | 13'50 | 13'60 |
| 17 | 13'30 | | + | + | + | + | + |
| 18 | 13'70 | 12'30 | 14'10 | 14'20 | 14'20 | 14'10 | 14'50 |
| 19 | 13'20 | 14'00 | + | + | + | + | + |
| 20 | + | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 15 | 14 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 |
| Media: | 13'12 | 13'07 | 13'29 | 13'25 | 13'36 | 13'31 | 13'50 |
| Std: | 0'62 | 0'59 | 0'48 | 0'71 | 0'63 | 0'40 | 0'49 |
| Mx: | 13'90 | 14'00 | 14'10 | 14'20 | 14'20 | 14'10 | 14'50 |
| Mn: | 11'50 | 11'80 | 12'40 | 11'80 | 12'40 | 12'70 | 12'90 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 77:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS, ANALITICA Y TRATAMIENTO CON FDP. EVOLUCION DEL FOSFORO INORGANICO (IP) EN (mgrs/dl) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | | | | 7'30 | 6'80 | 6'10 | 6'30 |
| 2 | | | 5'60 | 6'70 | 5'70 | 6'40 | 6'60 |
| 3 | 10'50 | 6'20 | 6'00 | 7'40 | 10'10 | 9'80 | 6'00 |
| 4 | 9'70 | 7'10 | 7'60 | 7'00 | 7'00 | 7'90 | 6'80 |
| 5 | | 10'00 | + | + | + | + | + |
| 6 | 7'60 | 7'00 | 7'20 | 6'30 | 6'90 | 6'80 | 7'50 |
| 7 | 5'50 | 11'30 | 5'40 | 6'10 | 5'80 | 5'90 | 5'90 |
| 8 | 7'90 | 9'00 | 7'40 | 11'20 | 7'60 | 8'20 | 7'70 |
| 9 | 10'40 | 6'10 | 7'20 | 6'00 | 8'60 | 6'70 | 7'10 |
| 10 | 6'60 | 7'80 | 8'70 | 7'70 | 8'10 | 8'80 | 8'20 |
| 11 | 8'50 | 6'00 | 6'90 | 8'20 | 7'80 | 8'00 | 11'70 |
| 12 | 9'10 | + | + | + | + | + | + |
| 13 | 6'40 | 8'80 | 7'90 | 8'00 | 7'50 | 5'60 | 11'00 |
| 14 | 7'80 | + | + | + | + | + | + |
| 15 | 7'70 | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 7'40 | 12'80 | 6'90 | 7'70 | 12'20 | 8'80 | 6'90 |
| 17 | 5'90 | 6'60 | 7'80 | 10'60 | 6'90 | 6'00 | 4'80 |
| 18 | 6'90 | 6'70 | 9'50 | 6'10 | 6'90 | 6'90 | 6'40 |
| 19 | 6'70 | 7'50 | 7'10 | 6'00 | 4'80 | 5'80 | 4'30 |
| 20 | 6'70 | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 17 | 14 | 14 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| Media: | 7'72 | 8'06 | 7'22 | 7'48 | 7'51 | 7'18 | 7'14 |
| Std: | 1'44 | 2'00 | 1'06 | 1'52 | 1'74 | 1'26 | 1'92 |
| Mx: | 10'50 | 12'80 | 9'50 | 10'60 | 12'20 | 9'80 | 11'70 |
| Mn: | 5'50 | 6'00 | 5'40 | 6'00 | 4'80 | 5'60 | 4'30 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 77 BIS:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS, ANALITICA Y TRATAMIENTO CON FDP. EVOLUCION DEL FOSFORO INORGANICO (IP) EN (mgrs/dl) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 5'70 | 6'00 | 5'80 | 6'50 | 6'20 | 5'30 | 9'10 |
| 2 | 5'70 | 5'70 | 4'60 | 5'10 | 9'20 | 5'50 | 5'00 |
| 3 | 6'40 | 6'50 | 6'60 | 6'30 | 9'70 | 5'60 | 7'70 |
| 4 | 7'70 | 7'30 | 7'00 | 6'30 | 6'10 | 6'20 | 6'40 |
| 5 | + | + | + | + | + | + | + |
| 6 | 7'10 | 5'90 | 11'10 | 3'90 | 6'40 | 6'20 | 6'00 |
| 7 | 5'80 | 5'40 | 5'40 | 11'60 | 6'20 | 5'10 | 4'70 |
| 8 | 7'30 | 7'50 | 7'20 | 11'00 | 7'30 | 6'20 | 6'60 |
| 9 | 11'00 | 6'90 | 5'70 | 7'40 | 7'40 | 6'70 | 5'80 |
| 10 | 11'00 | 7'80 | 6'20 | 6'70 | 6'60 | 5'90 | 5'00 |
| 11 | 8'50 | 7'00 | 7'90 | 7'70 | 6'20 | 6'80 | 6'60 |
| 12 | + | + | + | + | + | + | + |
| 13 | 7'70 | 5'40 | 7'40 | 6'00 | 5'30 | 4'70 | 5'60 |
| 14 | + | + | + | + | + | + | + |
| 15 | + | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 6'70 | 7'70 | 7'40 | 5'90 | 5'90 | 7'90 | 5'30 |
| 17 | 7'40 | | + | + | + | + | + |
| 18 | 6'00 | 5'00 | 4'00 | 4'80 | 4'70 | 5'00 | 5'70 |
| 19 | 4'80 | 5'20 | + | + | + | + | + |
| 20 | + | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 15 | 14 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 |
| Media: | 7'25 | 6'37 | 6'63 | 6'86 | 6'70 | 5'93 | 6'11 |
| std: | 1'74 | 0'94 | 1'69 | 2'13 | 1'35 | 0'84 | 1'16 |
| Mx: | 11'00 | 7'80 | 11'10 | 11'60 | 9'70 | 7'90 | 9'10 |
| Mn: | 4'80 | 5'00 | 4'00 | 3'90 | 4'70 | 4'70 | 4'70 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 78:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS, ANALITICA Y TRATAMIENTO CON FDP. EVOLUCION DEL HIERRO (FE) EN (uG/dl) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 116'00 | 56'00 | 111'00 | 142'00 | 162'00 | 190'00 | 155'00 |
| 2 | 130'00 | | 100'00 | 163'00 | 210'00 | 199'00 | 164'00 |
| 3 | | 121'00 | 156'00 | 187'00 | 155'00 | 157'00 | 321'00 |
| 4 | | 67'00 | 178'00 | 105'00 | 184'00 | 264'00 | 151'00 |
| 5 | | 42'00 | + | + | + | + | + |
| 6 | 174'00 | 291'00 | 198'00 | 111'00 | 179'00 | 190'00 | 172'00 |
| 7 | 167'00 | 75'00 | 136'00 | 176'00 | 167'00 | 176'00 | 154'00 |
| 8 | 214'00 | 53'00 | 139'00 | 141'00 | 128'00 | 184'00 | 146'00 |
| 9 | 85'00 | 135'00 | 108'00 | 120'00 | 207'00 | 148'00 | 123'00 |
| 10 | 163'00 | 33'00 | 127'00 | 121'00 | 136'00 | 119'00 | 167'00 |
| 11 | 78'00 | 46'00 | 83'00 | 84'00 | 116'00 | 191'00 | 174'00 |
| 12 | 212'00 | + | + | + | + | + | + |
| 13 | 157'00 | 29'00 | 156'00 | 117'00 | 138'00 | 175'00 | 150'00 |
| 14 | 100'00 | + | + | + | + | + | + |
| 15 | 192'00 | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 195'00 | 145'00 | 130'00 | 137'00 | 188'00 | 246'00 | 125'00 |
| 17 | 120'00 | 75'00 | 135'00 | 217'00 | 202'00 | 151'00 | 117'00 |
| 18 | 236'00 | 78'00 | 158'00 | 211'00 | 202'00 | 197'00 | 220'00 |
| 19 | 199'00 | | 218'00 | 226'00 | 190'00 | 145'00 | 221'00 |
| 20 | | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 16 | 14 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| Media: | 158'62 | 89'00 | 142'20 | 150'53 | 170'93 | 182'13 | 170'66 |
| Std: | 47'29 | 66'14 | 35'28 | 42'61 | 29'62 | 36'25 | 49'54 |
| Mx: | 236'00 | 291'00 | 218'00 | 226'00 | 210'00 | 264'00 | 321'00 |
| Mn: | 78'00 | 29'00 | 83'00 | 84'00 | 116'00 | 119'00 | 117'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 78 BIS:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS, ANALITICA Y TRATAMIENTO CON FDP. EVOLUCION DEL HIERRO (FE) EN (uG/dl) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 175'00 | 115'00 | 169'00 | 176'00 | 169'00 | 221'00 | 179'00 |
| 2 | 169'00 | 162'00 | 121'00 | 145'00 | 141'00 | 125'00 | 224'00 |
| 3 | 139'00 | 171'00 | 169'00 | 125'00 | 157'00 | 162'00 | 144'00 |
| 4 | 140'00 | 232'00 | 143'00 | 115'00 | 152'00 | 172'00 | 140'00 |
| 5 | + | + | + | + | + | + | + |
| 6 | 167'00 | 154'00 | 356'00 | 198'00 | 136'00 | 142'00 | 165'00 |
| 7 | 189'00 | 150'00 | 201'00 | 235'00 | 218'00 | 192'00 | 198'00 |
| 8 | 152'00 | 133'00 | 158'00 | 168'00 | 172'00 | 146'00 | 153'00 |
| 9 | 200'00 | 168'00 | 186'00 | 158'00 | 144'00 | 178'00 | 224'00 |
| 10 | 104'00 | 175'00 | 162'00 | 137'00 | 200'00 | 151'00 | 173'00 |
| 11 | 191'00 | 262'00 | 163'00 | 200'00 | 152'00 | 163'00 | 158'00 |
| 12 | + | + | + | + | + | + | + |
| 13 | 168'00 | 184'00 | 198'00 | 180'00 | 126'00 | 152'00 | 138'00 |
| 14 | + | + | + | + | + | + | + |
| 15 | + | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 215'00 | 315'00 | 208'00 | 239'00 | 198'00 | 248'00 | 369'00 |
| 17 | 168'00 | | + | + | + | + | + |
| 18 | 281'00 | 55'00 | 220'00 | 205'00 | 201'00 | 197'00 | 177'00 |
| 19 | 260'00 | 198'00 | + | + | + | + | + |
| 20 | + | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 15 | 14 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 |
| Media: | 181'20 | 176'71 | 188'76 | 175'46 | 166'61 | 173'00 | 187'84 |
| Std: | 43'85 | 60'97 | 55'01 | 37'77 | 28'05 | 32'85 | 59'01 |
| Mx: | 281'00 | 315'00 | 356'00 | 239'00 | 218'00 | 248'00 | 369'00 |
| Mn: | 104'00 | 55'00 | 121'00 | 115'00 | 126'00 | 125'00 | 138'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 79:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MMINUTOS, ANALITICA Y TRATAMIENTO CON FDP. EVOLUCION DEL SODIO ($Na^+$) EN (mEq/l) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 139'00 | 149'00 | 169'00 | 136'00 | 139'00 | 138'00 | 142'00 |
| 2 | 142'00 | 144'00 | 142'00 | 140'00 | 139'00 | 142'00 | 140'00 |
| 3 | 138'00 | 142'00 | 139'00 | 139'00 | 141'00 | 142'00 | 131'00 |
| 4 | 139'00 | 139'00 | 138'00 | 139'00 | 141'00 | 138'00 | 143'00 |
| 5 | 134'00 | 139'00 | + | + | + | + | + |
| 6 | 141'00 | 138'00 | 153'00 | 142'00 | 142'00 | 141'00 | 138'00 |
| 7 | 138'00 | 138'00 | 138'00 | 140'00 | 139'00 | 142'00 | 144'00 |
| 8 | 136'00 | 137'00 | 141'00 | 141'00 | 140'00 | 143'00 | 145'00 |
| 9 | 136'00 | 141'00 | 142'00 | 144'00 | 141'00 | 145'00 | 139'00 |
| 10 | 143'00 | 146'00 | 143'00 | 147'00 | 144'00 | 145'00 | 146'00 |
| 11 | 144'00 | 145'00 | 139'00 | 141'00 | 144'00 | 139'00 | 144'00 |
| 12 | 141'00 | + | + | + | + | + | + |
| 13 | 141'00 | 141'00 | 145'00 | 142'00 | 148'00 | 141'00 | 142'00 |
| 14 | 139'00 | + | + | + | + | + | + |
| 15 | 140'00 | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 141'00 | 131'00 | 145'00 | 140'00 | 140'00 | 112'00 | 139'00 |
| 17 | 141'00 | 141'00 | 142'00 | 142'00 | 141'00 | 143'00 | 140'00 |
| 18 | 142'00 | 138'00 | 143'00 | 139'00 | 142'00 | 139'00 | 137'00 |
| 19 | 139'00 | 145'00 | 140'00 | 140'00 | 144'00 | 142'00 | 144'00 |
| 20 | 145'00 | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 20 | 16 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| Media: | 139'95 | 140'87 | 143'93 | 140'80 | 141'66 | 139'46 | 140'93 |
| Std: | 2'67 | 4'19 | 7'61 | 2'42 | 2'38 | 7'64 | 3'73 |
| Mx: | 145'00 | 149'00 | 169'00 | 147'00 | 148'00 | 145'00 | 146'00 |
| Mn: | 136'00 | 131'00 | 138'00 | 136'00 | 139'00 | 112'00 | 137'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 79 BIS:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS, ANALITICA Y TRATAMIENTO CON FDP. EVOLUCION DEL SODIO ($Na^+$) EN (mEq/l) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 141'00 | 139'00 | 140'00 | 141'00 | 143'00 | 147'00 | 141'00 |
| 2 | 142'00 | 141'00 | 146'00 | 144'00 | 141'00 | 150'00 | 142'00 |
| 3 | 141'00 | 142'00 | 140'00 | 143'00 | 140'00 | 144'00 | 143'00 |
| 4 | 145'00 | 142'00 | 145'00 | 143'00 | 141'00 | 146'00 | 145'00 |
| 5 | + | + | + | + | + | + | + |
| 6 | 138'00 | 142'00 | 170'00 | 131'00 | 140'00 | 137'00 | 142'00 |
| 7 | 143'00 | 144'00 | 141'00 | 147'00 | 145'00 | 146'00 | 143'00 |
| 8 | 141'00 | 144'00 | 139'00 | 141'00 | 143'00 | 142'00 | 141'00 |
| 9 | 144'00 | 142'00 | 144'00 | 143'00 | 143'00 | 138'00 | 140'00 |
| 10 | 125'00 | 143'00 | 143'00 | 145'00 | 141'00 | 143'00 | 144'00 |
| 11 | 142'00 | 143'00 | 142'00 | 140'00 | 144'00 | 142'00 | 144'00 |
| 12 | + | + | + | + | + | + | + |
| 13 | 140'00 | 140'00 | 143'00 | 136'00 | 141'00 | 143'00 | 143'00 |
| 14 | + | + | + | + | + | + | + |
| 15 | + | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 143'00 | 138'00 | 137'00 | 141'00 | 140'00 | 140'00 | 139'00 |
| 17 | 140'00 | | + | + | + | + | + |
| 18 | 138'00 | 139'00 | 139'00 | 140'00 | 138'00 | 140'00 | 138'00 |
| 19 | 143'00 | 146'00 | + | + | + | + | + |
| 20 | + | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 15 | 14 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 |
| Media: | 140'40 | 141'78 | 143'76 | 141'15 | 141'53 | 142'92 | 141'92 |
| Std: | 4'54 | 2'14 | 7'97 | 3'91 | 1'86 | 3'56 | 1'97 |
| Mx: | 145'00 | 146'00 | 170'00 | 147'00 | 145'00 | 150'00 | 145'00 |
| Mn: | 125'00 | 138'00 | 137'00 | 131'00 | 138'00 | 137'00 | 138'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 80:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS, ANALITICA Y TRATAMIENTO CON FDP. EVOLUCION DEL POTASIO ($K^+$) EN (mEq/l) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 5'80 | 3'70 | 6'60 | 5'50 | 6'50 | 4'60 | 3'60 |
| 2 | 4'40 | 5'30 | 5'90 | 6'60 | 4'20 | 5'00 | 3'70 |
| 3 | 5'40 | 7'90 | 7'20 | 5'70 | 4'20 | 5'10 | 3'30 |
| 4 | 4'80 | 6'10 | 6'10 | 5'40 | 5'10 | 3'80 | 3'90 |
| 5 | 4'60 | 6'20 | + | + | + | + | + |
| 6 | 4'90 | 6'50 | 4'90 | 5'10 | 3'90 | 4'20 | 4'70 |
| 7 | 5'10 | 6'70 | 4'00 | 5'20 | 4'20 | 4'00 | 3'80 |
| 8 | 4'90 | 5'50 | 3'50 | 4'40 | 3'70 | 3'90 | 3'80 |
| 9 | 3'90 | 3'80 | 3'80 | 4'00 | 5'90 | 4'10 | 4'00 |
| 10 | 4'00 | 4'50 | 4'20 | 3'40 | 5'10 | 4'10 | 3'70 |
| 11 | 4'00 | 3'10 | 4'20 | 3'70 | 4'20 | 3'20 | 3'60 |
| 12 | 4'10 | + | + | + | + | + | + |
| 13 | 4'00 | 4'20 | 4'00 | 3'90 | 4'20 | 4'10 | 4'90 |
| 14 | 4'70 | + | + | + | + | + | + |
| 15 | 4'00 | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 4'10 | 5'20 | 4'00 | 3'50 | 4'60 | 3'00 | 3'90 |
| 17 | 4'20 | 3'70 | 3'90 | 5'10 | 4'00 | 4'40 | 3'90 |
| 18 | 4'30 | 3'90 | 4'60 | 4'40 | 4'90 | 5'60 | 4'30 |
| 19 | 3'80 | 5'40 | 4'40 | 6'20 | 6'30 | 5'50 | 3'70 |
| 20 | 6'30 | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 20 | 16 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| Media: | 4'56 | 5'10 | 4'75 | 4'80 | 4'73 | 4'30 | 3'92 |
| Std: | 0'66 | 1'30 | 1'10 | 0'96 | 0'85 | 0'72 | 0'40 |
| Mx: | 6'30 | 7'90 | 7'20 | 6'60 | 6'50 | 5'60 | 4'90 |
| Mn: | 3'80 | 3'10 | 3'50 | 3'40 | 3'70 | 3'00 | 3'30 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 80 BIS:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS, ANALITICA Y TRATAMIENTO CON FDP. EVOLUCION DEL POSTASIO ($K^+$) EN (mEq/l) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 4'70 | 3'50 | 4'00 | 3'60 | 4'10 | 4'70 | 4'30 |
| 2 | 4'20 | 4'00 | 4'40 | 3'80 | 3'70 | 4'60 | 4'20 |
| 3 | 3'50 | 3'60 | 3'60 | 4'30 | 5'00 | 4'70 | 3'80 |
| 4 | 4'30 | 4'30 | 4'30 | 4'00 | 4'50 | 5'90 | 6'70 |
| 5 | + | + | + | + | + | + | + |
| 6 | 4'30 | 4'20 | 4'90 | 3'90 | 5'20 | 4'90 | 5'70 |
| 7 | 4'10 | 3'60 | 3'70 | 5'80 | 6'20 | 5'00 | 5'70 |
| 8 | 3'70 | 3'90 | 3'90 | 4'60 | 3'90 | 4'90 | 5'40 |
| 9 | 5'40 | 4'30 | 4'80 | 6'20 | 5'30 | 5'40 | 5'80 |
| 10 | 4'60 | 4'30 | 4'60 | 6'00 | 4'50 | 5'10 | 4'90 |
| 11 | 3'50 | 4'40 | 5'20 | 4'80 | 3'30 | 4'20 | 6'40 |
| 12 | + | + | + | + | + | + | + |
| 13 | 4'20 | 3'90 | 6'40 | 4'20 | 4'90 | 4'20 | 6'30 |
| 14 | + | + | + | + | + | + | + |
| 15 | + | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 5'40 | 6'00 | 4'00 | 4'00 | 5'60 | 6'90 | 3'80 |
| 17 | 4'40 | | + | + | + | + | + |
| 18 | 4'40 | 4'40 | 5'70 | 4'50 | 4'90 | 4'30 | 5'30 |
| 19 | 4'30 | 5'00 | + | + | + | + | + |
| 20 | + | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 15 | 14 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 |
| Media: | 4'33 | 4'24 | 4'57 | 4'59 | 4'70 | 4'98 | 5'25 |
| Std: | 0'53 | 0'62 | 0'78 | 0'83 | 0'77 | 0'71 | 0'94 |
| Mx: | 5'40 | 6'00 | 6'40 | 6'20 | 6'20 | 6'90 | 6'70 |
| Mn: | 3'40 | 3'50 | 3'60 | 3'60 | 3'30 | 4'20 | 3'80 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 81:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS, ANALITICA Y TRATAMIENTO CON FDP. EVOLUCION DE LOS SEGMENTADOS (SEG) EN (%) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 46'00 | 48'00 | 68'00 | 32'00 | 36'00 | 32'00 | 34'00 |
| 2 | 30'00 | | 48'00 | 56'00 | 34'00 | 30'00 | 26'00 |
| 3 | 42'00 | | 32'00 | 48'00 | 20'00 | 26'00 | 32'00 |
| 4 | 46'00 | | 43'00 | 46'00 | 36'00 | 40'00 | 34'00 |
| 5 | 54'00 | | + | + | + | + | + |
| 6 | | 38'00 | 38'00 | 42'00 | 32'00 | 46'00 | 62'00 |
| 7 | 32'00 | 36'00 | 32'00 | 40'00 | 44'00 | 42'00 | 44'00 |
| 8 | 24'00 | 42'00 | 48'00 | 46'00 | 24'00 | 36'00 | 40'00 |
| 9 | 34'00 | 48'00 | 42'00 | 48'00 | 30'00 | 46'00 | 40'00 |
| 10 | 58'00 | 38'00 | 54'00 | 44'00 | 28'00 | 38'00 | 34'00 |
| 11 | 50'00 | 38'00 | 42'00 | 58'00 | 48'00 | 46'00 | 46'00 |
| 12 | 46'00 | + | + | + | + | + | + |
| 13 | 32'00 | 46'00 | 22'00 | 46'00 | 42'00 | 26'00 | 32'00 |
| 14 | 30'00 | + | + | + | + | + | + |
| 15 | 28'00 | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 42'00 | 48'00 | 48'00 | 56'00 | 38'00 | 48'00 | 52'00 |
| 17 | 54'00 | 62'00 | 46'00 | 60'00 | 52'00 | 46'00 | 46'00 |
| 18 | 36'00 | 68'00 | 42'00 | 34'00 | 32'00 | 24'00 | 62'00 |
| 19 | 36'00 | 42'00 | 44'00 | 34'00 | 36'00 | 52'00 | 56'00 |
| 20 | 30'00 | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 19 | 12 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| Media: | 39'47 | 46'16 | 43'26 | 46'00 | 35'46 | 38'53 | 42'66 |
| Std: | 9'79 | 9'46 | 10'13 | 8'51 | 8'30 | 8'77 | 10'89 |
| Mx: | 58'00 | 68'00 | 68'00 | 60'00 | 52'00 | 52'00 | 62'00 |
| Mn: | 24'00 | 36'00 | 22'00 | 34'00 | 20'00 | 24'00 | 26'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 81 BIS:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS, ANALITICA Y TRATAMIENTO CON FDP. EVOLUCION DE LOS SEGMENTADOS (SEG) EN (%) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 32'00 | 42'00 | 36'00 | 26'00 | 44'00 | 32'00 | 28'00 |
| 2 | 26'00 | 56'00 | 38'00 | 46'00 | 36'00 | 38'00 | 26'00 |
| 3 | 32'00 | 40'00 | 32'00 | 24'00 | 42'00 | 26'00 | 30'00 |
| 4 | 22'00 | 26'00 | 52'00 | 24'00 | 36'00 | 38'00 | 51'00 |
| 5 | + | + | + | + | + | + | + |
| 6 | 46'00 | 48'00 | 30'00 | 32'00 | 68'00 | 54'00 | 43'00 |
| 7 | 60'00 | 36'00 | 64'00 | 28'00 | 44'00 | 76'00 | 48'00 |
| 8 | 46'00 | 46'00 | 42'00 | 58'00 | 42'00 | 46'00 | 41'00 |
| 9 | 38'00 | 44'00 | 26'00 | 46'00 | 22'00 | 44'00 | 50'00 |
| 10 | 32'00 | 32'00 | 28'00 | 28'00 | 24'00 | 38'00 | 38'00 |
| 11 | 50'00 | 46'00 | 32'00 | 40'00 | 60'00 | 44'00 | 26'00 |
| 12 | + | + | + | + | + | + | + |
| 13 | 42'00 | 71'00 | 58'00 | 40'00 | 36'00 | 48'00 | 54'00 |
| 14 | + | + | + | + | + | + | + |
| 15 | + | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 36'00 | 42'00 | 74'00 | 18'00 | 40'00 | | 42'00 |
| 17 | | 48'00 | + | + | + | + | + |
| 18 | 40'00 | 28'00 | 44'00 | | | | 22'00 |
| 19 | 38'00 | 44'00 | + | + | + | + | + |
| 20 | + | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 14 | 15 | 13 | 12 | 12 | 11 | 13 |
| Media: | 38'57 | 43'26 | 42'76 | 34'16 | 41'16 | 44'00 | 38'38 |
| Std: | 9'57 | 10'69 | 14'43 | 11'29 | 12'36 | 12'50 | 10'47 |
| Mx: | 60'00 | 71'00 | 74'00 | 58'00 | 68'00 | 76'00 | 54'00 |
| Mn: | 22'00 | 26'00 | 26'00 | 18'00 | 22'00 | 26'00 | 22'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

## TABLA Nº 82:

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS, ANALITICA Y TRATAMIENTO CON FDP. EVOLUCION DE LOS LINFOCITOS (LINF) EN (%) A LO LARGO DE LAS CINCO PRIMERAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | Basal | 24 h | 1ªs | 2ªs | 3ªs | 4ªs | 5ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 52'00 | 52'00 | 28'00 | 68'00 | 62'00 | 66'00 | 66'00 |
| 2 | 68'00 | | 50'00 | 42'00 | 64'00 | 70'00 | 74'00 |
| 3 | 58'00 | | 68'00 | 48'00 | 80'00 | 74'00 | 64'00 |
| 4 | 54'00 | | 57'00 | 54'00 | 64'00 | 56'00 | 58'00 |
| 5 | 46'00 | | + | + | + | + | + |
| 6 | | 62'00 | 58'00 | 58'00 | 68'00 | 48'00 | 38'00 |
| 7 | 64'00 | 62'00 | 68'00 | 58'00 | 56'00 | 56'00 | 56'00 |
| 8 | 76'00 | 58'00 | 52'00 | 54'00 | 76'00 | 64'00 | 58'00 |
| 9 | 62'00 | 46'00 | 58'00 | 50'00 | 70'00 | 54'00 | 56'00 |
| 10 | 42'00 | 62'00 | 44'00 | 54'00 | 78'00 | 60'00 | 64'00 |
| 11 | 50'00 | 60'00 | 56'00 | 42'00 | 52'00 | 52'00 | 54'00 |
| 12 | 54'00 | + | + | + | + | + | + |
| 13 | 64'00 | 50'00 | 78'00 | 54'00 | 53'00 | 74'00 | 68'00 |
| 14 | 66'00 | + | + | + | + | + | + |
| 15 | 72'00 | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 50'00 | 44'00 | 44'00 | 62'00 | 50'00 | 48'00 | 62'00 |
| 17 | 46'00 | 34'00 | 52'00 | 38'00 | 44'00 | 54'00 | 54'00 |
| 18 | 64'00 | 30'00 | 56'00 | 66'00 | 68'00 | 76'00 | 36'00 |
| 19 | 58'00 | 56'00 | 56'00 | 66'00 | 64'00 | 48'00 | 40'00 |
| 20 | 66'00 | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 19 | 12 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| Media: | 58'52 | 51'33 | 55'00 | 54'26 | 63'26 | 60'00 | 56'53 |
| Std: | 9'19 | 10'49 | 11'27 | 8'85 | 10'27 | 9'66 | 10'71 |
| Mx: | 76'00 | 62'00 | 78'00 | 68'00 | 80'00 | 76'00 | 74'00 |
| Mn: | 42'00 | 30'00 | 28'00 | 38'00 | 44'00 | 48'00 | 38'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

**TABLA Nº 82 BIS:**

**SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS, ANALITICA Y TRATAMIENTO CON FDP. EVOLUCION DE LOS LINFOCITOS (LINF) EN (%) A LO LARGO DE LAS SIETE ULTIMAS SEMANAS DE OBSERVACION.**

| Animal | 6ªs | 7ªs | 8ªs | 9ªs | 10ªs | 11ªs | 12ªs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 66'00 | 56'00 | 60'00 | 70'00 | 54'00 | 66'00 | 72'00 |
| 2 | 72'00 | 42'00 | 60'00 | 52'00 | 64'00 | 62'00 | 72'00 |
| 3 | 66'00 | 58'00 | 67'00 | 76'00 | 58'00 | 74'00 | 68'00 |
| 4 | 74'00 | 72'00 | 44'00 | 72'00 | 62'00 | 62'00 | 49'00 |
| 5 | + | + | + | + | + | + | + |
| 6 | 52'00 | 52'00 | 70'00 | 68'00 | 30'00 | 46'00 | 56'00 |
| 7 | 40'00 | 64'00 | 36'00 | 72'00 | 56'00 | 24'00 | 48'00 |
| 8 | 54'00 | 52'00 | 54'00 | 42'00 | 58'00 | 52'00 | 59'00 |
| 9 | 62'00 | 54'00 | 74'00 | 54'00 | 78'00 | 56'00 | 50'00 |
| 10 | 68'00 | 66'00 | 72'00 | 72'00 | 76'00 | 58'00 | 62'00 |
| 11 | 48'00 | 52'00 | 68'00 | 60'00 | 40'00 | 50'00 | 70'00 |
| 12 | + | + | + | + | + | + | + |
| 13 | 58'00 | 28'00 | 42'00 | 60'00 | 58'00 | 52'00 | 46'00 |
| 14 | + | + | + | + | + | + | + |
| 15 | + | + | + | + | + | + | + |
| 16 | 58'00 | 26'00 | 82'00 | 56'00 | | | 42'00 |
| 17 | | 50'00 | + | + | + | + | + |
| 18 | 56'00 | 68'00 | | | | 54'00 | 76'00 |
| 19 | 58'00 | 56'00 | + | + | + | + | + |
| 20 | + | + | + | + | + | + | + |
| Nº: | 14 | 15 | 12 | 12 | 11 | 12 | 13 |
| Media: | 59'42 | 53'06 | 60'75 | 62'83 | 57'63 | 54'66 | 59'23 |
| Std: | 9'05 | 12'66 | 13'60 | 9'98 | 13'15 | 11'81 | 11'11 |
| Mx: | 74'00 | 72'00 | 82'00 | 76'00 | 78'00 | 74'00 | 76'00 |
| Mn: | 40'00 | 26'00 | 36'00 | 42'00 | 30'00 | 24'00 | 42'00 |

Nota: Los cuadros en blanco corresponden a determinaciones no realizadas por problemas técnicos. + indica animal fallecido.

# CUADROS

**10. CUADROS . . . . . 831**

**10.1. EN CUANTO AL NUMERO DE ANIMALES SUPERVIVIENTES . 836**

10.1.1 Series II, III, IV, V, VI y VII . . . . . 836

10.1.2 Series II y III . . . . . 837

10.1.3 Series II y IV . . . . . 838

10.1.4 Series II y V . . . . . 839

10.1.5 Series II y VI . . . . . 840

10.1.6 Series II y VII . . . . . 841

10.1.7 Series III y IV . . . . . 842

10.1.8 Series III y V . . . . . 843

10.1.9 Series III y VI . . . . . 844

10.1.10 Series III y VII . . . . . 845

10.1.11 Series IV y V . . . . . 846

10.1.12 Series IV y VI . . . . . 847

10.1.13 Series IV y VII . . . . . 848

10.1.14 Series V y VI . . . . . 849

10.1.15 Series V y VII . . . . . 850

10.1.16 Series VI y VII . . . . . 851

10.1.17 Series IV más VI y VII . . . . . 852

**10.2. EN CUANTO AL NUMERO DE HORAS DE SUPERVIVENCIA . . 853**

10.2.1 Series II, III, IV, V, VI y VII . . . . . 853

10.2.2 Series II y III . . . . . 854

10.2.3 Series II y IV . . . . . 855

10.2.4 Series II y V . . . . . 856

10.2.5 Series II y VI . . . . . 857

10.2.6 Series II y VII . . . . . 858

10.2.7 Series III y IV . . . . . 859

10.2.8 Series III y V . . . . . 860

10.2.9 Series III y VI . . . . . 861

10.2.10 Series III y VII . . . . . 862

10.2.11 Series IV y V . . . . . 863

10.2.12 Series IV y VI . . . . . 864

10.2.13 Series IV y VII . . . . . 865

10.2.14 Series V y VI . . . . . 866

10.2.15 Series V y VII . . . . . 867

10.2.16 Series VI y VII . . . . . 868

**10.3. MICROSCOPICOS . . . . . 869**

10.3.1 DE LOS PULMONES, CORAZON, ESTOMAGO
E HIGADO PARA LA SERIE IV . . . . . 869

10.3.2 DEL DUODENO, YEYUNO E ILEON
PARA LA SERIE IV . . . . . 870

10.3.3 DE LOS PULMONES, CORAZON, ESTOMAGO
E HIGADO PARA LA SERIE VI . . . . . 871

10.3.4 DEL DUODENO, YEYUNO E ILEON
PARA LA SERIE VI . . . . . 872
10.3.5 DE LOS PULMONES, CORAZON, ESTOMAGO
E HIGADO PARA LA SERIE VII . . . . . 873

10.3.6 DEL DUODENO, YEYUNO E ILEON
PARA LA SERIE VII . . . . . 874

CUADRO Nº 1:

**TEST DE HOMOGENEIDAD ($\chi 2$) DEL NUMERO DE ANIMALES SUPERVIVIENTES EN LAS SERIES II, III, IV, V, VI Y VII.**

| TIEMPO DE OBSERVACION | | | NUMERO DE ANIMALES SUPERVIVIENTES EN LAS SERIES II,III,IV,V,VI y VII | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| HORAS | DIAS | SEMANAS | II | III | IV | V | VI | VII |
| 2 | 0,08 | 0,01 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| 5 | 0,21 | 0,03 | 20 | 20 | 19 | 20 | 19 | 20 |
| 6 | 0,25 | 0,04 | 20 | 20 | 19 | 20 | 17 | 20 |
| 7 | 0,29 | 0,04 | 20 | 20 | 18 | 20 | 15 | 20 |
| 8 | 0,33 | 0,05 | 20 | 20 | 16 | 20 | 14 | 20 |
| 9 | 0,38 | 0,05 | 20 | 19 | 16 | 20 | 14 | 20 |
| 10 | 0,42 | 0,06 | 20 | 18 | 16 | 20 | 14 | 19 |
| 15 | 0,63 | 0,09 | 20 | 17 | 16 | 20 | 11 | 19 |
| 16 | 0,67 | 0,10 | 20 | 17 | 11 | 20 | 11 | 19 |
| 17 | 0,71 | 0,10 | 20 | 17 | 11 | 20 | 11 | 19 |
| 18 | 0,75 | 0,11 | 20 | 17 | 11 | 20 | 11 | 19 |
| 19 | 0,79 | 0,11 | 20 | 17 | 11 | 20 | 11 | 16 |
| 20 | 0,83 | 0,12 | 20 | 17 | 11 | 20 | 11 | 16 |
| 25 | 1,04 | 0,15 | 20 | 17 | 10 | 20 | 11 | 16 |
| 26 | 1,08 | 0,15 | 20 | 17 | 10 | 20 | 11 | 16 |
| 27 | 1,13 | 0,16 | 20 | 17 | 10 | 20 | 11 | 16 |
| 28 | 1,17 | 0,17 | 20 | 17 | 10 | 20 | 11 | 16 |
| 29 | 1,21 | 0,17 | 20 | 17 | 10 | 20 | 11 | 16 |
| 30 | 1,25 | 0,18 | 20 | 15 | 10 | 20 | 11 | 16 |
| 31 | 1,29 | 0,18 | 20 | 13 | 10 | 20 | 11 | 16 |
| 48 | 2 | 0,29 | 20 | 13 | 10 | 20 | 11 | 16 |
| 72 | 3 | 0,43 | 20 | 13 | 10 | 20 | 10 | 15 |
| 96 | 4 | 0,57 | 20 | 13 | 9 | 20 | 10 | 15 |
| 120 | 5 | 0,71 | 20 | 13 | 8 | 20 | 10 | 15 |
| 144 | 6 | 0,86 | 20 | 13 | 8 | 20 | 10 | 15 |
| 168 | 7 | 1 | 20 | 13 | 8 | 20 | 10 | 15 |
| 240 | 10 | 1,43 | 20 | 11 | 8 | 20 | 10 | 15 |
| 288 | 12 | 1,71 | 20 | 11 | 8 | 20 | 10 | 15 |
| 336 | 14 | 2 | 20 | 11 | 8 | 20 | 10 | 15 |
| 504 | 21 | 3 | 20 | 10 | 8 | 20 | 9 | 15 |
| 672 | 28 | 4 | 20 | 10 | 8 | 20 | 9 | 15 |
| 840 | 35 | 5 | 20 | 10 | 8 | 20 | 9 | 15 |
| 1008 | 42 | 6 | 20 | 10 | 8 | 20 | 9 | 15 |
| 1176 | 49 | 7 | 20 | 10 | 8 | 19 | 9 | 15 |
| 1320 | 55 | 7,86 | 20 | 10 | 8 | 19 | 9 | 14 |
| 1512 | 63 | 9 | 20 | 10 | 8 | 19 | 9 | 13 |
| 1848 | 77 | 11 | 19 | 10 | 8 | 18 | 9 | 13 |
| 2016 | 84 | 12 | 19 | 10 | 8 | 18 | 9 | 13 |

RESULTADOS OBTENIDOS MEDIANTE EL TEST DE HOMOGENEIDAD ($\chi 2$), PARA EL ESTUDIO DEL NUMERO DE ANIMALES SUPERVIVIENTES EN DIFERENTES INTERVALOS DE TIEMPO EN TODAS LAS SERIES, DURANTE EL PERIODO DE OBSERVACION.

CUADRO Nº 2:

**TEST DE HOMOGENEIDAD ($\chi 2$) DEL NUMERO DE ANIMALES SUPERVIVIENTES EN LAS SERIES S-II Y S-III.**

| TIEMPO | | | VIVOS | | MUERTOS | | SIGNIFICACION | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| HORAS | DIAS | SEMANAS | S-II | S-III | S-II | S-III | p<0.05 | p<0.01 |
| 2 | 0,08 | 0,01 | 20 | 20 | 0 | 0 | n.s | n.s |
| 5 | 0,21 | 0,03 | 20 | 20 | 0 | 0 | n.s | n.s |
| 6 | 0,25 | 0,04 | 20 | 20 | 0 | 0 | n.s | n.s |
| 7 | 0,29 | 0,04 | 20 | 20 | 0 | 0 | n.s | n.s |
| 8 | 0,33 | 0,05 | 20 | 20 | 0 | 0 | n.s | n.s |
| 9 | 0,38 | 0,05 | 20 | 19 | 0 | 1 | n.s | n.s |
| 10 | 0,42 | 0,06 | 20 | 18 | 0 | 2 | n.s | n.s |
| 15 | 0,63 | 0,09 | 20 | 17 | 0 | 3 | n.s | n.s |
| 16 | 0,67 | 0,10 | 20 | 17 | 0 | 3 | n.s | n.s |
| 17 | 0,71 | 0,10 | 20 | 17 | 0 | 3 | n.s | n.s |
| 18 | 0,75 | 0,11 | 20 | 17 | 0 | 3 | n.s | n.s |
| 19 | 0,79 | 0,11 | 20 | 17 | 0 | 3 | n.s | n.s |
| 20 | 0,83 | 0,12 | 20 | 17 | 0 | 3 | n.s | n.s |
| 25 | 1,04 | 0,15 | 20 | 17 | 0 | 3 | n.s | n.s |
| 26 | 1,08 | 0,15 | 20 | 17 | 0 | 3 | n.s | n.s |
| 27 | 1,13 | 0,16 | 20 | 17 | 0 | 3 | n.s | n.s |
| 28 | 1,17 | 0,17 | 20 | 17 | 0 | 3 | n.s | n.s |
| 29 | 1,21 | 0,17 | 20 | 17 | 0 | 3 | n.s | n.s |
| 30 | 1,25 | 0,18 | 20 | 15 | 0 | 5 | * | n.s |
| 31 | 1,29 | 0,18 | 20 | 13 | 0 | 7 | * | ** |
| 48 | | 0,29 | 20 | 13 | 0 | 7 | * | ** |
| 72 | 3 | 0,43 | 20 | 13 | 0 | 7 | * | ** |
| 96 | 4 | 0,57 | 20 | 13 | 0 | 7 | * | ** |
| 120 | 5 | 0,71 | 20 | 13 | 0 | 7 | * | ** |
| 144 | 6 | 0,86 | 20 | 13 | 0 | 7 | * | ** |
| 168 | 7 | 1 | 20 | 13 | 0 | 7 | * | ** |
| 240 | 10 | 1,43 | 20 | 11 | 0 | 9 | * | ** |
| 288 | 12 | 1,71 | 20 | 11 | 0 | 9 | * | ** |
| 336 | 14 | 2 | 20 | 11 | 0 | 9 | * | ** |
| 504 | 21 | 3 | 20 | 10 | 0 | 10 | * | ** |
| 672 | 28 | 4 | 20 | 10 | 0 | 10 | * | ** |
| 840 | 35 | 5 | 20 | 10 | 0 | 10 | * | ** |
| 1008 | 42 | 6 | 20 | 10 | 0 | 10 | * | ** |
| 1176 | 49 | 7 | 20 | 10 | 0 | 10 | * | ** |
| 1320 | 55 | 7,86 | 20 | 10 | 0 | 10 | * | ** |
| 1512 | 63 | 9 | 20 | 10 | 0 | 10 | * | ** |
| 1848 | 77 | 11 | 19 | 10 | 1 | 10 | * | ** |
| 2016 | 84 | 12 | 19 | 10 | 1 | 10 | * | ** |

RESULTADOS ENTRE LAS SERIES II Y III, AL COMPARAR EL NUMERO DE ANIMALES SUPERVIVIENTES EN LOS INTERVALOS DE TIEMPO ESTUDIADOS DURANTE EL PERIODO DE OBSERVACION.

n.s: no significativo.
* : p<0.05
** : p<0.01

CUADRO Nº 3:

**TEST DE HOMOGENEIDAD ($\chi 2$) DEL NUMERO DE ANIMALES SUPERVIVIENTES EN LAS SERIES S-II Y S-IV.**

| TIEMPO | | | VIVOS | | MUERTOS | | SIGNIFICACION | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| HORAS | DIAS | SEMANAS | S-II | S-IV | S-II | S-IV | p<0.05 | p<0.01 |
| 2 | 0,08 | 0,01 | 20 | 20 | 0 | 0 | n.s | n.s |
| 5 | 0,21 | 0,03 | 20 | 19 | 0 | 1 | n.s | n.s |
| 6 | 0,25 | 0,04 | 20 | 19 | 0 | 1 | n.s | n.s |
| 7 | 0,29 | 0,04 | 20 | 18 | 0 | 2 | n.s | n.s |
| 8 | 0,33 | 0,05 | 20 | 16 | 0 | 4 | * | n.s |
| 9 | 0,38 | 0,05 | 20 | 16 | 0 | 4 | * | n.s |
| 10 | 0,42 | 0,06 | 20 | 16 | 0 | 4 | * | n.s |
| 15 | 0,63 | 0,09 | 20 | 16 | 0 | 4 | * | n.s |
| 16 | 0,67 | 0,10 | 20 | 11 | 0 | 9 | * | ** |
| 17 | 0,71 | 0,10 | 20 | 11 | 0 | 9 | * | ** |
| 18 | 0,75 | 0,11 | 20 | 11 | 0 | 9 | * | ** |
| 19 | 0,79 | 0,11 | 20 | 11 | 0 | 9 | * | ** |
| 20 | 0,83 | 0,12 | 20 | 11 | 0 | 9 | * | ** |
| 25 | 1,04 | 0,15 | 20 | 10 | 0 | 10 | * | ** |
| 26 | 1,08 | 0,15 | 20 | 10 | 0 | 10 | * | ** |
| 27 | 1,13 | 0,16 | 20 | 10 | 0 | 10 | * | ** |
| 28 | 1,17 | 0,17 | 20 | 10 | 0 | 10 | * | ** |
| 29 | 1,21 | 0,17 | 20 | 10 | 0 | 10 | * | ** |
| 30 | 1,25 | 0,18 | 20 | 10 | 0 | 10 | * | ** |
| 31 | 1,29 | 0,18 | 20 | 10 | 0 | 10 | * | ** |
| 48 | 2 | 0,29 | 20 | 10 | 0 | 10 | * | ** |
| 72 | 3 | 0,43 | 20 | 10 | 0 | 10 | * | ** |
| 96 | 4 | 0,57 | 20 | 9 | 0 | 11 | * | ** |
| 120 | 5 | 0,71 | 20 | 8 | 0 | 12 | * | ** |
| 144 | 6 | 0,86 | 20 | 8 | 0 | 12 | * | ** |
| 168 | 7 | 1 | 20 | 8 | 0 | 12 | * | ** |
| 240 | 10 | 1,43 | 20 | 8 | 0 | 12 | * | ** |
| 288 | 12 | 1,71 | 20 | 8 | 0 | 12 | * | ** |
| 336 | 14 | 2 | 20 | 8 | 0 | 12 | * | ** |
| 504 | 21 | 3 | 20 | 8 | 0 | 12 | * | ** |
| 672 | 28 | 4 | 20 | 8 | 0 | 12 | * | ** |
| 840 | 35 | 5 | 20 | 8 | 0 | 12 | * | ** |
| 1008 | 42 | 6 | 20 | 8 | 0 | 12 | * | ** |
| 1176 | 49 | 7 | 20 | 8 | 0 | 12 | * | ** |
| 1320 | 55 | 7,86 | 20 | 8 | 0 | 12 | * | ** |
| 1512 | 63 | 9 | 20 | 8 | 0 | 12 | * | ** |
| 1848 | 77 | 11 | 19 | 8 | 1 | 12 | * | ** |
| 2016 | 84 | 12 | 19 | 8 | 1 | 12 | * | ** |

RESULTADOS ENTRE LAS SERIES II Y IV, AL COMPARAR EL NUMERO DE ANIMALES SUPERVIVIENTES EN LOS INTERVALOS DE TIEMPO ESTUDIADOS DURANTE EL PERIODO DE OBSERVACION.

n.s: no significativo
* : p< 0.0
** : p< 0.0

CUADRO Nº 4:

**TEST DE HOMOGENEIDAD ($\chi 2$) DEL NUMERO DE ANIMALES SUPERVIVIENTES EN LAS SERIES S-II Y S-V.**

| TIEMPO | | | VIVOS | | MUERTOS | | SIGNIFICACION | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| HORAS | DIAS | SEMANAS | S-II | S-V | S-II | S-V | p<0.05 | p<0.01 |
| 2 | 0,08 | 0,01 | 20 | 20 | 0 | 0 | n.s | n.s |
| 5 | 0,21 | 0,03 | 20 | 20 | 0 | 0 | n.s | n.s |
| 6 | 0,25 | 0,04 | 20 | 20 | 0 | 0 | n.s | n.s |
| 7 | 0,29 | 0,04 | 20 | 20 | 0 | 0 | n.s | n.s |
| 8 | 0,33 | 0,05 | 20 | 20 | 0 | 0 | n.s | n.s |
| 9 | 0,38 | 0,05 | 20 | 20 | 0 | 0 | n.s | n.s |
| 10 | 0,42 | 0,06 | 20 | 20 | 0 | 0 | n.s | n.s |
| 15 | 0,63 | 0,09 | 20 | 20 | 0 | 0 | n.s | n.s |
| 16 | 0,67 | 0,10 | 20 | 20 | 0 | 0 | n.s | n.s |
| 17 | 0,71 | 0,10 | 20 | 20 | 0 | 0 | n.s | n.s |
| 18 | 0,75 | 0,11 | 20 | 20 | 0 | 0 | n.s | n.s |
| 19 | 0,79 | 0,11 | 20 | 20 | 0 | 0 | n.s | n.s |
| 20 | 0,83 | 0,12 | 20 | 20 | 0 | 0 | n.s | n.s |
| 25 | 1,04 | 0,15 | 20 | 20 | 0 | 0 | n.s | n.s |
| 26 | 1,08 | 0,15 | 20 | 20 | 0 | 0 | n.s | n.s |
| 27 | 1,13 | 0,16 | 20 | 20 | 0 | 0 | n.s | n.s |
| 28 | 1,17 | 0,17 | 20 | 20 | 0 | 0 | n.s | n.s |
| 29 | 1,21 | 0,17 | 20 | 20 | 0 | 0 | n.s | n.s |
| 30 | 1,25 | 0,18 | 20 | 20 | 0 | 0 | n.s | n.s |
| 31 | 1,29 | 0,18 | 20 | 20 | 0 | 0 | n.s | n.s |
| 48 | 2 | 0,29 | 20 | 20 | 0 | 0 | n.s | n.s |
| 72 | 3 | 0,43 | 20 | 20 | 0 | 0 | n.s | n.s |
| 96 | 4 | 0,57 | 20 | 20 | 0 | 0 | n.s | n.s |
| 120 | 5 | 0,71 | 20 | 20 | 0 | 0 | n.s | n.s |
| 144 | 6 | 0,86 | 20 | 20 | 0 | 0 | n.s | n.s |
| 168 | 7 | 1 | 20 | 20 | 0 | 0 | n.s | n.s |
| 240 | 10 | 1,43 | 20 | 20 | 0 | 0 | n.s | n.s |
| 288 | 12 | 1,71 | 20 | 20 | 0 | 0 | n.s | n.s |
| 336 | 14 | 2 | 20 | 20 | 0 | 0 | n.s | n.s |
| 504 | 21 | 3 | 20 | 20 | 0 | 0 | n.s | n.s |
| 672 | 28 | 4 | 20 | 20 | 0 | 0 | n.s | n.s |
| 840 | 35 | 5 | 20 | 20 | 0 | 0 | n.s | n.s |
| 1008 | 42 | 6 | 20 | 20 | 0 | 0 | n.s | n.s |
| 1176 | 49 | 7 | 20 | 19 | 0 | 1 | n.s | n.s |
| 1320 | 55 | 7,86 | 20 | 19 | 0 | 1 | n.s | n.s |
| 1512 | 63 | 9 | 20 | 19 | 0 | 1 | n.s | n.s |
| 1848 | 77 | 11 | 19 | 18 | 1 | 2 | n.s | n.s |
| 2016 | 84 | 12 | 19 | 18 | 1 | 2 | n.s | n.s |

RESULTADOS ENTRE LAS SERIES II Y V, AL COMPARAR EL NUMERO DE ANIMALES SUPERVIVIENTES EN LOS INTERVALOS DE TIEMPO ESTUDIADOS DURANTE EL PERIODO DE OBSERVACION.

n.s: no significativo
* : p< 0.0
** : p< 0.01

**CUADRO Nº 5:**

**TEST DE HOMOGENEIDAD ($\chi 2$) DEL NUMERO DE ANIMALES SUPERVIVIENTES EN LAS SERIES S-II Y S-VI.**

| TIEMPO | | | VIVOS | | MUERTOS | | SIGNIFICACION | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| HORAS | DIAS | SEMANAS | S-II | S-VI | S-II | S-VI | p<0.05 | p<0.01 |
| 2 | 0,08 | 0,01 | 20 | 20 | 0 | 0 | n.s | n.s |
| 5 | 0,21 | 0,03 | 20 | 19 | 0 | 1 | n.s | n.s |
| 6 | 0,25 | 0,04 | 20 | 17 | 0 | 3 | n.s | n.s |
| 7 | 0,29 | 0,04 | 20 | 15 | 0 | 5 | * | n.s |
| 8 | 0,33 | 0,05 | 20 | 14 | 0 | 6 | * | ** |
| 9 | 0,38 | 0,05 | 20 | 14 | 0 | 6 | * | ** |
| 10 | 0,42 | 0,06 | 20 | 14 | 0 | 6 | * | ** |
| 15 | 0,63 | 0,09 | 20 | 11 | 0 | 9 | * | ** |
| 16 | 0,67 | 0,10 | 20 | 11 | 0 | 9 | * | ** |
| 17 | 0,71 | 0,10 | 20 | 11 | 0 | 9 | * | ** |
| 18 | 0,75 | 0,11 | 20 | 11 | 0 | 9 | * | ** |
| 19 | 0,79 | 0,11 | 20 | 11 | 0 | 9 | * | ** |
| 20 | 0,83 | 0,12 | 20 | 11 | 0 | 9 | * | ** |
| 25 | 1,04 | 0,15 | 20 | 11 | 0 | 9 | * | ** |
| 26 | 1,08 | 0,15 | 20 | 11 | 0 | 9 | * | ** |
| 27 | 1,13 | 0,16 | 20 | 11 | 0 | 9 | * | ** |
| 28 | 1,17 | 0,17 | 20 | 11 | 0 | 9 | * | ** |
| 29 | 1,21 | 0,17 | 20 | 11 | 0 | 9 | * | ** |
| 30 | 1,25 | 0,18 | 20 | 11 | 0 | 9 | * | ** |
| 31 | 1,29 | 0,18 | 20 | 11 | 0 | 9 | * | ** |
| 48 | 2 | 0,29 | 20 | 11 | 0 | 9 | * | ** |
| 72 | 3 | 0,43 | 20 | 10 | 0 | 10 | * | ** |
| 96 | 4 | 0,57 | 20 | 10 | 0 | 10 | * | ** |
| 120 | 5 | 0,71 | 20 | 10 | 0 | 10 | * | ** |
| 144 | 6 | 0,86 | 20 | 10 | 0 | 10 | * | ** |
| 168 | 7 | 1 | 20 | 10 | 0 | 10 | * | ** |
| 240 | 10 | 1,43 | 20 | 10 | 0 | 10 | * | ** |
| 288 | 12 | 1,71 | 20 | 10 | 0 | 10 | * | ** |
| 336 | 14 | 2 | 20 | 10 | 0 | 10 | * | ** |
| 504 | 21 | 3 | 20 | 9 | 0 | 11 | * | ** |
| 672 | 28 | 4 | 20 | 9 | 0 | 11 | * | ** |
| 840 | 35 | 5 | 20 | 9 | 0 | 11 | * | ** |
| 1008 | 42 | 6 | 20 | 9 | 0 | 11 | * | ** |
| 1176 | 49 | 7 | 20 | 9 | 0 | 11 | * | ** |
| 1320 | 55 | 7,86 | 20 | 9 | 0 | 11 | * | ** |
| 1512 | 63 | 9 | 20 | 9 | 0 | 11 | * | ** |
| 1848 | 77 | 11 | 19 | 9 | 1 | 11 | * | ** |
| 2016 | 84 | 12 | 19 | 9 | 1 | 11 | * | ** |

RESULTADOS ENTRE LAS SERIES II Y VI, AL COMPARAR EL NUMERO DE ANIMALES SUPERVIVIENTES EN LOS INTERVALOS DE TIEMPO ESTUDIADOS DURANTE EL PERIODO DE OBSERVACION.

n.s: no significativo
* : p< 0.05
** : p< 0.01

**CUADRO Nº 6:**

**TEST DE HOMOGENEIDAD ($\chi 2$) DEL NUMERO DE ANIMALES SUPERVIVIENTES EN LAS SERIES S-II Y S-VII.**

| TIEMPO | | | VIVOS | | MUERTOS | | SIGNIFICACION | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| HORAS | DIAS | SEMANAS | S-II | S-VII | S-II | S-VII | P<0.05 | P<0.01 |
| 2 | 0,08 | 0,01 | 20 | 20 | 0 | 0 | n.s | n.s |
| 5 | 0,21 | 0,03 | 20 | 20 | 0 | 0 | n.s | n.s |
| 6 | 0,25 | 0,04 | 20 | 20 | 0 | 0 | n.s | n.s |
| 7 | 0,29 | 0,04 | 20 | 20 | 0 | 0 | n.s | n.s |
| 8 | 0,33 | 0,05 | 20 | 20 | 0 | 0 | n.s | n.s |
| 9 | 0,38 | 0,05 | 20 | 20 | 0 | 0 | n.s | n.s |
| 10 | 0,42 | 0,06 | 20 | 19 | 0 | 1 | n.s | n.s |
| 15 | 0,63 | 0,09 | 20 | 19 | 0 | 1 | n.s | n.s |
| 16 | 0,67 | 0,10 | 20 | 19 | 0 | 1 | n.s | n.s |
| 17 | 0,71 | 0,10 | 20 | 19 | 0 | 1 | n.s | n.s |
| 18 | 0,75 | 0,11 | 20 | 19 | 0 | 1 | n.s | n.s |
| 19 | 0,79 | 0,11 | 20 | 16 | 0 | 4 | * | n.s |
| 20 | 0,83 | 0,12 | 20 | 16 | 0 | 4 | * | n.s |
| 25 | 1,04 | 0,15 | 20 | 16 | 0 | 4 | * | n.s |
| 26 | 1,08 | 0,15 | 20 | 16 | 0 | 4 | * | n.s |
| 27 | 1,13 | 0,16 | 20 | 16 | 0 | 4 | * | n.s |
| 28 | 1,17 | 0,17 | 20 | 16 | 0 | 4 | * | n.s |
| 29 | 1,21 | 0,17 | 20 | 16 | 0 | 4 | * | n.s |
| 30 | 1,25 | 0,18 | 20 | 16 | 0 | 4 | * | n.s |
| 31 | 1,29 | 0,18 | 20 | 16 | 0 | 4 | * | n.s |
| 48 | 2 | 0,29 | 20 | 16 | 0 | 4 | * | n.s |
| 72 | 3 | 0,43 | 20 | 15 | 0 | 5 | * | n.s |
| 96 | 4 | 0,57 | 20 | 15 | 0 | 5 | * | n.s |
| 120 | 5 | 0,71 | 20 | 15 | 0 | 5 | * | n.s |
| 144 | 6 | 0,86 | 20 | 15 | 0 | 5 | * | n.s |
| 168 | 7 | 1 | 20 | 15 | 0 | 5 | * | n.s |
| 240 | 10 | 1,43 | 20 | 15 | 0 | 5 | * | n.s |
| 288 | 12 | 1,71 | 20 | 15 | 0 | 5 | * | n.s |
| 336 | 14 | 2 | 20 | 15 | 0 | 5 | * | n.s |
| 504 | 21 | 3 | 20 | 15 | 0 | 5 | * | n.s |
| 672 | 28 | 4 | 20 | 15 | 0 | 5 | * | n.s |
| 840 | 35 | 5 | 20 | 15 | 0 | 5 | * | n.s |
| 1008 | 42 | 6 | 20 | 15 | 0 | 5 | * | n.s |
| 1176 | 49 | 7 | 20 | 15 | 0 | 5 | * | n.s |
| 1320 | 55 | 7,86 | 20 | 14 | 0 | 6 | * | ** |
| 1512 | 63 | 9 | 20 | 13 | 0 | 7 | * | ** |
| 1848 | 77 | 11 | 19 | 13 | 1 | 7 | * | n.s |
| 2016 | 84 | 12 | 19 | 13 | 1 | 7 | * | n.s |

RESULTADOS ENTRE LAS SERIES II Y VI, AL COMPARAR EL NUMERO DE ANIMALES SUPERVIVIENTES EN LOS INTERVALOS DE TIEMPO ESTUDIADOS DURANTE EL PERIODO DE OBSERVACION.

n.s: no significativo.
* : p< 0.05
** : p< 0.01

CUADRO Nº 7:

**TEST DE HOMOGENEIDAD ($\chi 2$) DEL NUMERO DE ANIMALES SUPERVIVIENTES EN LAS SERIES S-III Y S-IV.**

| TIEMPO | | | VIVOS | | MUERTOS | | SIGNIFICACION | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| HORAS | DIAS | SEMANAS | S-III | S-IV | S-III | S-IV | p<0.05 | p<0.01 |
| 2 | 0,08 | 0,01 | 20 | 19 | 0 | 1 | n.s | n.s |
| 5 | 0,21 | 0,03 | 20 | 19 | 0 | 1 | n.s | n.s |
| 6 | 0,25 | 0,04 | 20 | 18 | 0 | 2 | n.s | n.s |
| 7 | 0,29 | 0,04 | 20 | 16 | 0 | 4 | * | n.s |
| 8 | 0,33 | 0,05 | 20 | 16 | 0 | 4 | * | n.s |
| 9 | 0,38 | 0,05 | 19 | 16 | 1 | 4 | * | n.s |
| 10 | 0,42 | 0,06 | 18 | 16 | 2 | 4 | * | n.s |
| 15 | 0,63 | 0,09 | 17 | 11 | 3 | 9 | * | n.s |
| 16 | 0,67 | 0,10 | 17 | 11 | 3 | 9 | * | n.s |
| 17 | 0,71 | 0,10 | 20 | 17 | 3 | 9 | * | n.s |
| 18 | 0,75 | 0,11 | 17 | 11 | 3 | 9 | * | n.s |
| 19 | 0,79 | 0,11 | 17 | 11 | 3 | 9 | * | n.s |
| 20 | 0,83 | 0,12 | 17 | 10 | 3 | 10 | * | n.s |
| 25 | 1,04 | 0,15 | 17 | 10 | 3 | 10 | * | n.s |
| 26 | 1,08 | 0,15 | 17 | 10 | 3 | 10 | * | n.s |
| 27 | 1,13 | 0,16 | 17 | 10 | 3 | 10 | * | n.s |
| 28 | 1,17 | 0,17 | 17 | 10 | 3 | 10 | * | n.s |
| 29 | 1,21 | 0,17 | 17 | 10 | 3 | 10 | * | n.s |
| 30 | 1,25 | 0,18 | 15 | 10 | 5 | 10 | n.s | n.s |
| 31 | 1,29 | 0,18 | 13 | 10 | 7 | 10 | n.s | n.s |
| 48 | 2 | 0,29 | 13 | 10 | 7 | 10 | n.s | n.s |
| 72 | 3 | 0,43 | 13 | 9 | 7 | 11 | n.s | n.s |
| 96 | 4 | 0,57 | 13 | 8 | 7 | 12 | n.s | n.s |
| 120 | 5 | 0,71 | 13 | 8 | 7 | 12 | n.s | n.s |
| 144 | 6 | 0,86 | 13 | 8 | 7 | 12 | n.s | n.s |
| 168 | 7 | 1 | 13 | 8 | 7 | 12 | n.s | n.s |
| 240 | 10 | 0,43 | 11 | 8 | 9 | 12 | n.s | n.s |
| 288 | 12 | 1,71 | 11 | 8 | 9 | 12 | n.s | n.s |
| 336 | 14 | 2 | 11 | 8 | 9 | 12 | n.s | n.s |
| 504 | 21 | 3 | 10 | 8 | 10 | 12 | n.s | n.s |
| 672 | 28 | 4 | 10 | 8 | 10 | 12 | n.s | n.s |
| 840 | 35 | 5 | 10 | 8 | 10 | 12 | n.s | n.s |
| 1008 | 42 | 6 | 10 | 8 | 10 | 12 | n.s | n.s |
| 1176 | 49 | 7 | 10 | 8 | 10 | 12 | n.s | n.s |
| 1320 | 55 | 7,86 | 10 | 8 | 10 | 12 | n.s | n.s |
| 1512 | 63 | 9 | 10 | 8 | 10 | 12 | n.s | n.s |
| 1848 | 77 | 11 | 10 | 8 | 10 | 12 | n.s | n.s |
| 2016 | 84 | 12 | 10 | 8 | 10 | 12 | n.s | n.s |

RESULTADOS ENTRE LAS SERIES III Y IV, AL COMPARAR EL NUMERO DE ANIMALES SUPERVIVIENTES EN LOS INTERVALOS DE TIEMPO ESTUDIADOS DURANTE EL PERIODO DE OBSERVACION.

n.s: no significativo.
* : p< 0.05.
** : p< 0.01.

**CUADRO Nº 8:**

**TEST DE HOMOGENEIDAD ($\chi 2$) DEL NUMERO DE ANIMALES SUPERVIVIENTES EN LAS SERIES S-III Y S-V.**

| TIEMPO | | | VIVOS | | MUERTOS | | SIGNIFICACION | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| HORAS | DIAS | SEMANAS | S-III | S-V | S-III | S-V | p<0.05 | p<0.01 |
| 2 | 0,08 | 0,01 | 20 | 20 | 0 | 0 | n.s | n.s |
| 5 | 0,21 | 0,03 | 20 | 20 | 0 | 0 | n.s | n.s |
| 6 | 0,25 | 0,04 | 20 | 20 | 0 | 0 | n.s | n.s |
| 7 | 0,29 | 0,04 | 20 | 20 | 0 | 0 | n.s | n.s |
| 8 | 0,33 | 0,05 | 20 | 20 | 0 | 0 | n.s | n.s |
| 9 | 0,38 | 0,05 | 19 | 20 | 1 | 0 | n.s | n.s |
| 10 | 0,42 | 0,06 | 18 | 20 | 2 | 0 | n.s | n.s |
| 15 | 0,63 | 0,09 | 17 | 20 | 3 | 0 | n.s | n.s |
| 16 | 0,67 | 0,10 | 17 | 20 | 3 | 0 | n.s | n.s |
| 17 | 0,71 | 0,10 | 17 | 20 | 3 | 0 | n.s | n.s |
| 18 | 0,75 | 0,11 | 17 | 20 | 3 | 0 | n.s | n.s |
| 19 | 0,79 | 0,11 | 17 | 20 | 3 | 0 | n.s | n.s |
| 20 | 0,83 | 0,12 | 17 | 20 | 3 | 0 | n.s | n.s |
| 25 | 1,04 | 0,15 | 17 | 20 | 3 | 0 | n.s | n.s |
| 26 | 1,08 | 0,15 | 17 | 20 | 3 | 0 | n.s | n.s |
| 27 | 1,13 | 0,16 | 17 | 20 | 3 | 0 | n.s | n.s |
| 28 | 1,17 | 0,17 | 17 | 20 | 3 | 0 | n.s | n.s |
| 29 | 1,21 | 0,17 | 17 | 20 | 3 | 0 | n.s | n.s |
| 30 | 1,25 | 0,18 | 15 | 20 | 5 | 0 | * | n.s |
| 31 | 1,29 | 0,18 | 13 | 20 | 7 | 0 | * | ** |
| 48 | 2 | 0,29 | 13 | 20 | 7 | 0 | * | ** |
| 72 | 3 | 0,43 | 13 | 20 | 7 | 0 | * | ** |
| 96 | 4 | 0,57 | 13 | 20 | 7 | 0 | * | ** |
| 120 | 5 | 0,71 | 13 | 20 | 7 | 0 | * | ** |
| 144 | 6 | 0,86 | 13 | 20 | 7 | 0 | * | ** |
| 168 | 7 | 1 | 13 | 20 | 7 | 0 | * | ** |
| 240 | 10 | 1,43 | 11 | 20 | 9 | 0 | * | ** |
| 288 | 12 | 1,71 | 11 | 20 | 9 | 0 | * | ** |
| 336 | 14 | 2 | 11 | 20 | 9 | 0 | * | ** |
| 504 | 21 | 3 | 10 | 20 | 10 | 0 | * | ** |
| 672 | 28 | 4 | 10 | 20 | 10 | 0 | * | ** |
| 840 | 35 | 5 | 10 | 20 | 10 | 0 | * | ** |
| 1008 | 42 | 6 | 10 | 20 | 10 | 0 | * | ** |
| 1176 | 49 | 7 | 10 | 19 | 10 | 1 | * | ** |
| 1320 | 55 | 7,86 | 10 | 19 | 10 | 1 | * | ** |
| 1512 | 63 | 9 | 10 | 19 | 10 | 1 | * | ** |
| 1848 | 77 | 11 | 10 | 18 | 10 | 2 | * | ** |
| 2016 | 84 | 12 | 10 | 18 | 10 | 2 | * | ** |

RESULTADOS ENTRE LAS SERIES III Y V, AL COMPARAR EL NUMERO DE ANIMALES SUPERVIVIENTES EN LOS INTERVALOS DE TIEMPO ESTUDIADOS DURANTE EL PERIODO DE OBSERVACION.

n.s: no significativo.
* : p< 0.05.
** : p< 0.01.

**CUADRO Nº 9:**

**TEST DE HOMOGENEIDAD ($\chi 2$) DEL NUMERO DE ANIMALES SUPERVIVIENTES EN LAS SERIES S-III Y S-VI.**

| TIEMPO | | | VIVOS | | MUERTOS | | SIGNIFICACION | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| HORAS | DIAS | SEMANAS | S-III | S-VI | S-III | S-VI | p<0.05 | p<0.01 |
| 2 | 0,08 | 0,01 | 20 | 20 | 0 | 0 | n.s | n.s |
| 5 | 0,21 | 0,03 | 20 | 19 | 0 | 1 | n.s | n.s |
| 6 | 0,25 | 0,04 | 20 | 17 | 0 | 3 | n.s | n.s |
| 7 | 0,29 | 0,04 | 20 | 15 | 0 | 5 | * | n.s |
| 8 | 0,33 | 0,05 | 20 | 14 | 0 | 6 | * | ** |
| 9 | 0,38 | 0,05 | 19 | 14 | 1 | 6 | * | n.s |
| 10 | 0,42 | 0,06 | 18 | 14 | 2 | 6 | * | n.s |
| 15 | 0,63 | 0,09 | 17 | 11 | 3 | 9 | * | n.s |
| 16 | 0,67 | 0,10 | 17 | 11 | 3 | 9 | * | n.s |
| 17 | 0,71 | 0,10 | 17 | 11 | 3 | 9 | * | n.s |
| 18 | 0,75 | 0,11 | 17 | 11 | 3 | 9 | * | n.s |
| 19 | 0,79 | 0,11 | 17 | 11 | 3 | 9 | * | n.s |
| 20 | 0,83 | 0,12 | 17 | 11 | 3 | 9 | * | n.s |
| 25 | 1,04 | 0,15 | 17 | 11 | 3 | 9 | * | n.s |
| 26 | 1,08 | 0,15 | 17 | 11 | 3 | 9 | * | n.s |
| 27 | 1,13 | 0,16 | 17 | 11 | 3 | 9 | * | n.s |
| 28 | 1,17 | 0,17 | 17 | 11 | 3 | 9 | * | n.s |
| 29 | 1,21 | 0,17 | 17 | 11 | 3 | 9 | * | n.s |
| 30 | 1,25 | 0,18 | 15 | 11 | 5 | 9 | n.s | n.s |
| 31 | 1,29 | 0,18 | 13 | 11 | 7 | 9 | n.s | n.s |
| 48 | 2 | 0,29 | 13 | 11 | 7 | 9 | n.s | n.s |
| 72 | 3 | 0,43 | 13 | 10 | 7 | 10 | n.s | n.s |
| 96 | 4 | 0,57 | 13 | 10 | 7 | 10 | n.s | n.s |
| 120 | 5 | 0,71 | 13 | 10 | 7 | 10 | n.s | n.s |
| 144 | 6 | 0,86 | 13 | 10 | 7 | 10 | n.s | n.s |
| 168 | 7 | 1 | 13 | 10 | 7 | 10 | n.s | n.s |
| 240 | 10 | 1,43 | 11 | 10 | 9 | 10 | n.s | n.s |
| 288 | 12 | 1,71 | 11 | 10 | 9 | 10 | n.s | n.s |
| 336 | 14 | 2 | 11 | 10 | 9 | 10 | n.s | n.s |
| 504 | 21 | 3 | 10 | 9 | 10 | 11 | n.s | n.s |
| 672 | 28 | 4 | 10 | 9 | 10 | 11 | n.s | n.s |
| 840 | 35 | 5 | 10 | 9 | 10 | 11 | n.s | n.s |
| 1008 | 42 | 6 | 10 | 9 | 10 | 11 | n.s | n.s |
| 1176 | 49 | 7 | 10 | 9 | 10 | 11 | n.s | n.s |
| 1320 | 55 | 7,86 | 10 | 9 | 10 | 11 | n.s | n.s |
| 1512 | 63 | 9 | 10 | 9 | 10 | 11 | n.s | n.s |
| 1848 | 77 | 11 | 10 | 9 | 10 | 11 | n.s | n.s |
| 2016 | 84 | 12 | 10 | 9 | 10 | 11 | n.s | n.s |

RESULTADOS ENTRE LAS SERIES III Y VI, AL COMPARAR EL NUMERO DE ANIMALES SUPERVIVIENTES EN LOS INTERVALOS DE TIEMPO ESTUDIADOS DURANTE EL PERIODO DE OBSERVACION.

n.s: no significativo.
* : p< 0.05.
** : p< 0.01.

CUADRO Nº 10:

**TEST DE HOMOGENEIDAD ($\chi 2$) DEL NUMERO DE ANIMALES SUPERVIVIENTES EN LAS SERIES S-III Y S-VII.**

| TIEMPO | | | VIVOS | | MUERTOS | | SIGNIFICACION | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| HORAS | DIAS | SEMANAS | S-III | S-VII | S-III | S-VII | p<0.05 | p<0.01 |
| 2 | 0,08 | 0,01 | 20 | 20 | 0 | 0 | n.s | n.s |
| 5 | 0,21 | 0,03 | 20 | 20 | 0 | 0 | n.s | n.s |
| 6 | 0,25 | 0,04 | 20 | 20 | 0 | 0 | n.s | n.s |
| 7 | 0,29 | 0,04 | 20 | 20 | 0 | 0 | n.s | n.s |
| 8 | 0,33 | 0,05 | 20 | 20 | 0 | 0 | n.s | n.s |
| 9 | 0,38 | 0,05 | 19 | 20 | 1 | 0 | n.s | n.s |
| 10 | 0,42 | 0,06 | 18 | 19 | 2 | 1 | n.s | n.s |
| 15 | 0,63 | 0,09 | 17 | 19 | 3 | 1 | n.s | n.s |
| 16 | 0,67 | 0,10 | 17 | 19 | 3 | 1 | n.s | n.s |
| 17 | 0,71 | 0,10 | 17 | 19 | 3 | 1 | n.s | n.s |
| 18 | 0,75 | 0,11 | 17 | 19 | 3 | 1 | n.s | n.s |
| 19 | 0,79 | 0,11 | 17 | 16 | 3 | 4 | n.s | n.s |
| 20 | 0,83 | 0,12 | 17 | 16 | 3 | 4 | n.s | n.s |
| 25 | 1,04 | 0,15 | 17 | 16 | 3 | 4 | n.s | n.s |
| 26 | 1,08 | 0,15 | 17 | 16 | 3 | 4 | n.s | n.s |
| 27 | 1,13 | 0,16 | 17 | 16 | 3 | 4 | n.s | n.s |
| 28 | 1,17 | 0,17 | 17 | 16 | 3 | 4 | n.s | n.s |
| 29 | 1,21 | 0,17 | 17 | 16 | 3 | 4 | n s | n.s |
| 30 | 1,25 | 0,18 | 15 | 16 | 5 | 4 | n.s | n.s |
| 31 | 1,29 | 0,18 | 13 | 16 | 7 | 4 | n.s | n.s |
| 48 | 2 | 0,29 | 13 | 16 | 7 | 4 | n s | n.s |
| 72 | 3 | 0,43 | 13 | 15 | 7 | 5 | n.s | n.s |
| 96 | 4 | 0,57 | 13 | 15 | 7 | 5 | n.s | n.s |
| 120 | 5 | 0,71 | 13 | 15 | 7 | 5 | n.s | n.s |
| 144 | 6 | 0,86 | 13 | 15 | 7 | 5 | n.s | n.s |
| 168 | 7 | 1 | 13 | 15 | 7 | 5 | n.s | n.s |
| 240 | 10 | 1,43 | 11 | 15 | 9 | 5 | n.s | n.s |
| 288 | 12 | 1,71 | 11 | 15 | 9 | 5 | n.s | n.s |
| 336 | 14 | 2 | 11 | 15 | 9 | 5 | n s | n.s |
| 504 | 21 | 3 | 10 | 15 | 10 | 5 | n.s | n.s |
| 672 | 28 | 4 | 10 | 15 | 10 | 5 | n.s | n.s |
| 840 | 35 | 5 | 10 | 15 | 10 | 5 | n.s | n.s |
| 1008 | 42 | 6 | 10 | 15 | 10 | 5 | n s | n.s |
| 1176 | 49 | 7 | 10 | 15 | 10 | 5 | n.s | n.s |
| 1320 | 55 | 7,86 | 10 | 14 | 10 | 6 | n.s | n.s |
| 1512 | 63 | 9 | 10 | 13 | 10 | 7 | n s | n.s |
| 1848 | 77 | 11 | 10 | 13 | 10 | 7 | n.s | n.s |
| 2016 | 84 | 12 | 10 | 13 | 10 | 7 | n.s | n.s |

RESULTADOS ENTRE LAS SERIES III Y VII, AL COMPARAR EL NUMERO DE ANIMALES SUPERVIVIENTES EN LOS INTERVALOS DE TIEMPO ESTUDIADOS DURANTE EL PERIODO DE OBSERVACION.

n.s: no significativo.
* : p< 0.05.
** : p< 0.01.

**CUADRO Nº 11:**

**TEST DE HOMOGENEIDAD ($\chi 2$) DEL NUMERO DE ANIMALES SUPERVIVIENTES EN LAS SERIES S-IV Y S-V.**

| TIEMPO | | | VIVOS | | MUERTOS | | SIGNIFICACION | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| HORAS | DIAS | SEMANAS | S-IV | S-V | S-IV | S-V | p<0.05 | p<0.01 |
| 2 | 0,08 | 0,01 | 20 | 20 | 0 | 0 | n.s | n.s |
| 5 | 0,21 | 0,03 | 19 | 20 | 1 | 0 | n.s | n.s |
| 6 | 0,25 | 0,04 | 19 | 20 | 1 | 0 | n.s | n.s |
| 7 | 0,29 | 0,04 | 18 | 20 | 2 | 0 | n.s | n.s |
| 8 | 0,33 | 0,05 | 16 | 20 | 4 | 0 | * | n.s |
| 9 | 0,38 | 0,05 | 16 | 20 | 4 | 0 | * | n.s |
| 10 | 0,42 | 0,06 | 16 | 20 | 4 | 0 | * | n.s |
| 15 | 0,63 | 0,09 | 16 | 20 | 4 | 0 | * | n.s |
| 16 | 0,67 | 0,10 | 11 | 20 | 9 | 0 | * | ** |
| 17 | 0,71 | 0,10 | 11 | 20 | 9 | 0 | * | ** |
| 18 | 0,75 | 0,11 | 11 | 20 | 9 | 0 | * | ** |
| 19 | 0,79 | 0,11 | 11 | 20 | 9 | 0 | * | ** |
| 20 | 0,83 | 0,12 | 11 | 20 | 9 | 0 | * | ** |
| 25 | 1,04 | 0,15 | 10 | 20 | 10 | 0 | * | ** |
| 26 | 1,08 | 0,15 | 10 | 20 | 10 | 0 | * | ** |
| 27 | 1,13 | 0,16 | 10 | 20 | 10 | 0 | * | ** |
| 28 | 1,17 | 0,17 | 10 | 20 | 10 | 0 | * | ** |
| 29 | 1,21 | 0,17 | 10 | 20 | 10 | 0 | * | ** |
| 30 | 1,25 | 0,18 | 10 | 20 | 10 | 0 | * | ** |
| 31 | 1,29 | 0,18 | 10 | 20 | 10 | 0 | * | ** |
| 48 | 2 | 0,29 | 10 | 20 | 10 | 0 | * | ** |
| 72 | 3 | 0,43 | 10 | 20 | 10 | 0 | * | ** |
| 96 | 4 | 0,57 | 9 | 20 | 11 | 0 | * | ** |
| 120 | 5 | 0,71 | 8 | 20 | 12 | 0 | * | ** |
| 144 | 6 | 0,86 | 8 | 20 | 12 | 0 | * | ** |
| 168 | 7 | 1 | 8 | 20 | 12 | 0 | * | ** |
| 240 | 10 | 1,43 | 8 | 20 | 12 | 0 | * | ** |
| 288 | 12 | 1,71 | 8 | 20 | 12 | 0 | * | ** |
| 336 | 14 | 2 | 8 | 20 | 12 | 0 | * | ** |
| 504 | 21 | 3 | 8 | 20 | 12 | 0 | * | ** |
| 672 | 28 | 4 | 8 | 20 | 12 | 0 | * | ** |
| 840 | 35 | 5 | 8 | 20 | 12 | 0 | * | ** |
| 1008 | 42 | 6 | 8 | 19 | 12 | 1 | * | ** |
| 1176 | 49 | 7 | 8 | 19 | 12 | 1 | * | ** |
| 1320 | 55 | 7,86 | 8 | 19 | 12 | 1 | * | ** |
| 1512 | 63 | 9 | 8 | 18 | 12 | 2 | * | ** |
| 1848 | 77 | 11 | 8 | 18 | 12 | 2 | * | ** |
| 2016 | 84 | 12 | 8 | 18 | 12 | 2 | * | ** |

RESULTADOS ENTRE LAS SERIES IV Y V, AL COMPARAR EL NUMERO DE ANIMALES SUPERVIVIENTES EN LOS INTERVALOS DE TIEMPO ESTUDIADOS DURANTE EL PERIODO DE OBSERVACION.

n.s: no significativo.
* : $p< 0.05$.
** : $p< 0.01$.

**CUADRO Nº 12:**

**TEST DE HOMOGENEIDAD ($\chi 2$) DEL NUMERO DE ANIMALES SUPERVIVIENTES EN LAS SERIES S-IV Y S-VI.**

| TIEMPO | | | VIVOS | | MUERTOS | | SIGNIFICACION | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| HORAS | DIAS | SEMANAS | S-IV | S-VI | S-IV | S-VI | p<0.05 | p<0.01 |
| 2 | 0,08 | 0,01 | 20 | 20 | 0 | 0 | n.s | n.s |
| 5 | 0,21 | 0,03 | 19 | 19 | 1 | 1 | n.s | n.s |
| 6 | 0,25 | 0,04 | 19 | 17 | 1 | 3 | n.s | n.s |
| 7 | 0,29 | 0,04 | 18 | 15 | 2 | 5 | n.s | n.s |
| 8 | 0,33 | 0,05 | 16 | 14 | 4 | 6 | n.s | n.s |
| 9 | 0,38 | 0,05 | 16 | 14 | 4 | 6 | n.s | n.s |
| 10 | 0,42 | 0,06 | 16 | 14 | 4 | 6 | n.s | n.s |
| 15 | 0,63 | 0,09 | 16 | 11 | 4 | 9 | n.s | n.s |
| 16 | 0,67 | 0,10 | 11 | 11 | 9 | 9 | n.s | n.s |
| 17 | 0,71 | 0,10 | 11 | 11 | 9 | 9 | n.s | n.s |
| 18 | 0,75 | 0,11 | 11 | 11 | 9 | 9 | n.s | n.s |
| 19 | 0,79 | 0,11 | 11 | 11 | 9 | 9 | n.s | n.s |
| 20 | 0,83 | 0,12 | 11 | 11 | 9 | 9 | n.s | n.s |
| 25 | 1,04 | 0,15 | 10 | 11 | 10 | 9 | n.s | n.s |
| 26 | 1,08 | 0,15 | 10 | 11 | 10 | 9 | n.s | n.s |
| 27 | 1,13 | 0,16 | 10 | 11 | 10 | 9 | n.s | n.s |
| 28 | 1,17 | 0,17 | 10 | 11 | 10 | 9 | n.s | n.s |
| 29 | 1,21 | 0,17 | 10 | 11 | 10 | 9 | n.s | n.s |
| 30 | 1,25 | 0,18 | 10 | 11 | 10 | 9 | n.s | n.s |
| 31 | 1,29 | 0,18 | 10 | 11 | 10 | 9 | n.s | n.s |
| 48 | 2 | 0,29 | 10 | 10 | 10 | 9 | n.s | n.s |
| 72 | 3 | 0,43 | 10 | 10 | 10 | 10 | n.s | n.s |
| 96 | 4 | 0,57 | 9 | 10 | 11 | 10 | n.s | n.s |
| 120 | 5 | 0,71 | 8 | 10 | 12 | 10 | n.s | n.s |
| 144 | 6 | 0,86 | 8 | 10 | 12 | 10 | n.s | n.s |
| 168 | 7 | 1 | 8 | 10 | 12 | 10 | n.s | n.s |
| 240 | 10 | 1,43 | 8 | 10 | 12 | 10 | n.s | n.s |
| 288 | 12 | 1,71 | 8 | 10 | 12 | 10 | n.s | n.s |
| 336 | 14 | 2 | 8 | 10 | 12 | 10 | n.s | n.s |
| 504 | 21 | 3 | 8 | 9 | 12 | 11 | n.s | n.s |
| 672 | 28 | 4 | 8 | 9 | 12 | 11 | n.s | n.s |
| 840 | 35 | 5 | 8 | 9 | 12 | 11 | n.s | n.s |
| 1008 | 42 | 6 | 8 | 9 | 12 | 11 | n.s | n.s |
| 1176 | 49 | 7 | 8 | 9 | 12 | 11 | n.s | n.s |
| 1320 | 55 | 7,86 | 8 | 9 | 12 | 11 | n.s | n.s |
| 1512 | 63 | 9 | 8 | 9 | 12 | 11 | n.s | n.s |
| 1848 | 77 | 11 | 8 | 9 | 12 | 11 | n.s | n.s |
| 2016 | 84 | 12 | 8 | 9 | 12 | 11 | n.s | n.s |

RESULTADOS ENTRE LAS SERIES IV Y VI, AL COMPARAR EL NUMERO DE ANIMALES SUPERVIVIENTES EN LOS INTERVALOS DE TIEMPO ESTUDIADOS DURANTE EL PERIODO DE OBSERVACION.

n.s: no significativo.

**CUADRO Nº 13:**

**TEST DE HOMOGENEIDAD ($\chi 2$) DEL NUMERO DE ANIMALES SUPERVIVIENTES EN LAS SERIES S-IV Y S-VII.**

| TIEMPO | | | VIVOS | | MUERTOS | | SIGNIFICACION | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| HORAS | DIAS | SEMANAS | S-IV | S-VII | S-IV | S-VII | p<0.05 | p<0.01 |
| 2 | 0,08 | 0,01 | 20 | 20 | 0 | 0 | n.s | n.s |
| 5 | 0,21 | 0,03 | 19 | 20 | 1 | 0 | n.s | n.s |
| 6 | 0,25 | 0,04 | 19 | 20 | 1 | 0 | n.s | n.s |
| 7 | 0,29 | 0,04 | 18 | 20 | 2 | 0 | n.s | n.s |
| 8 | 0,33 | 0,05 | 16 | 20 | 4 | 0 | * | n.s |
| 9 | 0,38 | 0,05 | 16 | 20 | 4 | 0 | * | n.s |
| 10 | 0,42 | 0,06 | 16 | 19 | 4 | 1 | n.s | n.s |
| 15 | 0,63 | 0,09 | 16 | 19 | 4 | 1 | n.s | n.s |
| 16 | 0,67 | 0,10 | 11 | 19 | 9 | 1 | * | ** |
| 17 | 0,71 | 0,10 | 11 | 19 | 9 | 1 | * | ** |
| 18 | 0,75 | 0,11 | 11 | 19 | 9 | 1 | * | ** |
| 19 | 0,79 | 0,11 | 11 | 16 | 9 | 4 | n.s | n.s |
| 20 | 0,83 | 0,12 | 11 | 16 | 9 | 4 | n.s | n.s |
| 25 | 1,04 | 0,15 | 10 | 16 | 10 | 4 | * | n.s |
| 26 | 1,08 | 0,15 | 10 | 16 | 10 | 4 | * | n.s |
| 27 | 1,13 | 0,16 | 10 | 16 | 10 | 4 | * | n.s |
| 28 | 1,17 | 0,17 | 10 | 16 | 10 | 4 | * | n.s |
| 29 | 1,21 | 0,17 | 10 | 16 | 10 | 4 | * | n.s |
| 30 | 1,25 | 0,18 | 10 | 16 | 10 | 4 | * | n.s |
| 31 | 1,29 | 0,18 | 10 | 16 | 10 | 4 | * | n.s |
| 48 | 2 | 0,29 | 10 | 16 | 10 | 4 | * | n.s |
| 72 | 3 | 0,43 | 10 | 15 | 10 | 5 | n.s | n.s |
| 96 | 4 | 0,57 | 9 | 15 | 11 | 5 | n.s | n.s |
| 120 | 5 | 0,71 | 8 | 15 | 12 | 5 | * | n.s |
| 144 | 6 | 0,86 | 8 | 15 | 12 | 5 | * | n.s |
| 168 | 7 | 1 | 8 | 15 | 12 | 5 | * | n.s |
| 240 | 10 | 1,43 | 8 | 15 | 12 | 5 | * | n.s |
| 288 | 12 | 1,71 | 8 | 15 | 12 | 5 | * | n.s |
| 336 | 14 | 2 | 8 | 15 | 12 | 5 | * | n.s |
| 504 | 21 | 3 | 8 | 15 | 12 | 5 | * | n.s |
| 672 | 28 | 4 | 8 | 15 | 12 | 5 | * | n.s |
| 840 | 35 | 5 | 8 | 15 | 12 | 5 | * | n.s |
| 1008 | 42 | 6 | 8 | 15 | 12 | 5 | * | n.s |
| 1176 | 49 | 7 | 8 | 15 | 12 | 5 | * | n.s |
| 1320 | 55 | 7,86 | 8 | 14 | 12 | 6 | n.s | n.s |
| 1512 | 63 | 9 | 8 | 13 | 12 | 7 | n.s | n.s |
| 1848 | 77 | 11 | 8 | 13 | 12 | 7 | n.s | n.s |
| 2016 | 84 | 12 | 8 | 13 | 12 | 7 | n.s | n.s |

RESULTADOS ENTRE LAS SERIES IV Y VII, AL COMPARAR EL NUMERO DE ANIMALES SUPERVIVIENTES EN LOS INTERVALOS DE TIEMPO ESTUDIADOS DURANTE EL PERIODO DE OBSERVACION.

n.s: no significativo.
* : p< 0.05.
** : p< 0.01.

**CUADRO Nº 14:**

**TEST DE HOMOGENEIDAD ($\chi 2$) DEL NUMERO DE ANIMALES SUPERVIVIENTES EN LAS SERIES S-V Y S-VI.**

| TIEMPO | | | VIVOS | | MUERTOS | | SIGNIFICACION | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| HORAS | DIAS | SEMANAS | S-V | S-VI | S-V | S-VI | P<0.05 | P<0.01 |
| 2 | 0,08 | 0,01 | 20 | 20 | 0 | 0 | n.s | n.s |
| 5 | 0,21 | 0,03 | 20 | 19 | 0 | 1 | n.s | n.s |
| 6 | 0,25 | 0,04 | 20 | 17 | 0 | 3 | n.s | n.s |
| 7 | 0,29 | 0,04 | 20 | 15 | 0 | 5 | * | n.s |
| 8 | 0,33 | 0,05 | 20 | 14 | 0 | 6 | * | ** |
| 9 | 0,38 | 0,05 | 20 | 14 | 0 | 6 | * | ** |
| 10 | 0,42 | 0,06 | 20 | 14 | 0 | 6 | * | ** |
| 15 | 0,63 | 0,09 | 20 | 11 | 0 | 9 | * | ** |
| 16 | 0,67 | 0,10 | 20 | 11 | 0 | 9 | * | ** |
| 17 | 0,71 | 0,10 | 20 | 11 | 0 | 9 | * | ** |
| 18 | 0,75 | 0,11 | 20 | 11 | 0 | 9 | * | ** |
| 19 | 0,79 | 0,11 | 20 | 11 | 0 | 9 | * | ** |
| 20 | 0,83 | 0,12 | 20 | 11 | 0 | 9 | * | ** |
| 25 | 1,04 | 0,15 | 20 | 11 | 0 | 9 | * | ** |
| 26 | 1,08 | 0,15 | 20 | 11 | 0 | 9 | * | ** |
| 27 | 1,13 | 0,16 | 20 | 11 | 0 | 9 | * | ** |
| 28 | 1,17 | 0,17 | 20 | 11 | 0 | 9 | * | ** |
| 29 | 1,21 | 0,17 | 20 | 11 | 0 | 9 | * | ** |
| 30 | 1,25 | 0,18 | 20 | 11 | 0 | 9 | * | ** |
| 31 | 1,29 | 0,18 | 20 | 11 | 0 | 9 | * | ** |
| 48 | 2 | 0,29 | 20 | 11 | 0 | 9 | * | ** |
| 72 | 3 | 0,43 | 20 | 10 | 0 | 10 | * | ** |
| 96 | 4 | 0,57 | 20 | 10 | 0 | 10 | * | ** |
| 120 | 5 | 0,71 | 20 | 10 | 0 | 10 | * | ** |
| 144 | 6 | 0,86 | 20 | 10 | 0 | 10 | * | ** |
| 168 | 7 | 1 | 20 | 10 | 0 | 10 | * | ** |
| 240 | 10 | 1,43 | 20 | 10 | 0 | 10 | * | ** |
| 288 | 12 | 1,71 | 20 | 10 | 0 | 10 | * | ** |
| 336 | 14 | 2 | 20 | 10 | 0 | 10 | * | ** |
| 504 | 21 | 3 | 20 | 9 | 0 | 11 | * | ** |
| 672 | 28 | 4 | 20 | 9 | 0 | 11 | * | ** |
| 840 | 35 | 5 | 20 | 9 | 0 | 11 | * | ** |
| 1008 | 42 | 6 | 20 | 9 | 0 | 11 | * | ** |
| 1176 | 49 | 7 | 19 | 9 | 1 | 11 | * | ** |
| 1320 | 55 | 7,86 | 19 | 9 | 1 | 11 | * | ** |
| 1512 | 63 | 9 | 19 | 9 | 1 | 11 | * | ** |
| 1848 | 77 | 11 | 18 | 9 | 2 | 11 | * | ** |
| 2016 | 84 | 12 | 18 | 9 | 2 | 11 | * | ** |

RESULTADOS ENTRE LAS SERIES V Y VI, AL COMPARAR EL NUMERO DE ANIMALES SUPERVIVIENTES EN LOS INTERVALOS DE TIEMPO ESTUDIADOS DURANTE EL PERIODO DE OBSERVACION.

n.s: no significativo.
* : p< 0.05.
** : p< 0.01.

CUADRO Nº 15:

**TEST DE HOMOGENEIDAD ($\chi 2$) DEL NUMERO DE ANIMALES SUPERVIVIENTES EN LAS SERIES S-V Y S-VII.**

| TIEMPO | | | VIVOS | | MUERTOS | | SIGNIFICACION | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| HORAS | DIAS | SEMANAS | S-V | S-VII | S-V | S-VII | p<0.05 | p<0.01 |
| 2 | 0,08 | 0,01 | 20 | 20 | 0 | 0 | n.s | n.s |
| 5 | 0,21 | 0,03 | 20 | 20 | 0 | 0 | n.s | n.s |
| 6 | 0,25 | 0,04 | 20 | 20 | 0 | 0 | n.s | n.s |
| 7 | 0,29 | 0,04 | 20 | 20 | 0 | 0 | n.s | n.s |
| 8 | 0,33 | 0,05 | 20 | 20 | 0 | 0 | n.s | n.s |
| 9 | 0,38 | 0,05 | 20 | 20 | 0 | 0 | n.s | n.s |
| 10 | 0,42 | 0,06 | 20 | 19 | 0 | 1 | n.s | n.s |
| 15 | 0,63 | 0,09 | 20 | 19 | 0 | 1 | n.s | n.s |
| 16 | 0,67 | 0,10 | 20 | 19 | 0 | 1 | n.s | n.s |
| 17 | 0,71 | 0,10 | 20 | 19 | 0 | 1 | n.s | n.s |
| 18 | 0,75 | 0,11 | 20 | 19 | 0 | 1 | n.s | n.s |
| 19 | 0,79 | 0,11 | 20 | 16 | 0 | 4 | * | n.s |
| 20 | 0,83 | 0,12 | 20 | 16 | 0 | 4 | * | n.s |
| 25 | 1,04 | 0,15 | 20 | 16 | 0 | 4 | * | n.s |
| 26 | 1,08 | 0,15 | 20 | 16 | 0 | 4 | * | n.s |
| 27 | 1,13 | 0,16 | 20 | 16 | 0 | 4 | * | n.s |
| 28 | 1,17 | 0,17 | 20 | 16 | 0 | 4 | * | n.s |
| 29 | 1,21 | 0,17 | 20 | 16 | 0 | 4 | * | n.s |
| 30 | 1,25 | 0,18 | 20 | 16 | 0 | 4 | * | n.s |
| 31 | 1,29 | 0,18 | 20 | 16 | 0 | 4 | * | n.s |
| 48 | 2 | 0,29 | 20 | 16 | 0 | 4 | * | n.s |
| 72 | 3 | 0,43 | 20 | 15 | 0 | 5 | * | n.s |
| 96 | 4 | 0,57 | 20 | 15 | 0 | 5 | * | n.s |
| 120 | 5 | 0,71 | 20 | 15 | 0 | 5 | * | n.s |
| 144 | 6 | 0,86 | 20 | 15 | 0 | 5 | * | n.s |
| 168 | 7 | 1 | 20 | 15 | 0 | 5 | * | n.s |
| 240 | 10 | 1,43 | 20 | 15 | 0 | 5 | * | n.s |
| 288 | 12 | 1,71 | 20 | 15 | 0 | 5 | * | n.s |
| 336 | 14 | 2 | 20 | 15 | 0 | 5 | * | n.s |
| 504 | 21 | 3 | 20 | 15 | 0 | 5 | * | n.s |
| 672 | 28 | 4 | 20 | 15 | 0 | 5 | * | n.s |
| 840 | 35 | 5 | 20 | 15 | 0 | 5 | * | n.s |
| 1008 | 42 | 6 | 20 | 15 | 0 | 5 | * | n.s |
| 1176 | 49 | 7 | 19 | 15 | 1 | 5 | n.s | n.s |
| 1320 | 55 | 7,86 | 19 | 14 | 1 | 6 | * | n.s |
| 1512 | 63 | 9 | 19 | 13 | 1 | 7 | * | n.s |
| 1848 | 77 | 11 | 18 | 13 | 2 | 7 | n.s | n.s |
| 2016 | 84 | 12 | 18 | 13 | 2 | 7 | n.s | n.s |

RESULTADOS ENTRE LAS SERIES V Y VII, AL COMPARAR EL NUMERO DE ANIMALES SUPERVIVIENTES EN LOS INTERVALOS DE TIEMPO ESTUDIADOS DURANTE EL PERIODO DE OBSERVACION.

n.s: no significativo.
* : p< 0.05.
** : p< 0.01.

**CUADRO Nº 16:**

**TEST DE HOMOGENEIDAD ($\chi 2$) DEL NUMERO DE ANIMALES SUPERVIVIENTES EN LAS SERIES S-VI Y S-VII.**

| TIEMPO | | | VIVOS | | MUERTOS | | SIGNIFICACION | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| HORAS | DIAS | SEMANAS | S-VI | S-VII | S-VI | S-VII | p<0.05 | p<0.01 |
| 2 | 0,08 | 0,01 | 20 | 20 | 0 | 0 | n.s | n.s |
| 5 | 0,21 | 0,03 | 19 | 20 | 1 | 0 | n.s | n.s |
| 6 | 0,25 | 0,04 | 17 | 20 | 3 | 0 | n.s | n.s |
| 7 | 0,29 | 0,04 | 15 | 20 | 5 | 0 | * | n.s |
| 8 | 0,33 | 0,05 | 14 | 20 | 6 | 0 | * | ** |
| 9 | 0,38 | 0,05 | 14 | 20 | 6 | 0 | * | ** |
| 10 | 0,42 | 0,06 | 14 | 19 | 6 | 1 | * | ** |
| 15 | 0,63 | 0,09 | 11 | 19 | 9 | 1 | * | ** |
| 16 | 0,67 | 0,10 | 11 | 19 | 9 | 1 | * | ** |
| 17 | 0,71 | 0,10 | 11 | 19 | 9 | 1 | * | ** |
| 18 | 0,75 | 0,11 | 11 | 19 | 9 | 1 | * | ** |
| 19 | 0,79 | 0,11 | 11 | 16 | 9 | 4 | n.s | n.s |
| 20 | 0,83 | 0,12 | 11 | 16 | 9 | 4 | n.s | n.s |
| 25 | 1,04 | 0,15 | 11 | 16 | 9 | 4 | n.s | n.s |
| 26 | 1,08 | 0,15 | 11 | 16 | 9 | 4 | n.s | n.s |
| 27 | 1,13 | 0,16 | 11 | 16 | 9 | 4 | n.s | n.s |
| 28 | 1,17 | 0,17 | 11 | 16 | 9 | 4 | n.s | n.s |
| 29 | 1,21 | 0,17 | 11 | 16 | 9 | 4 | n.s | n.s |
| 30 | 1,25 | 0,18 | 11 | 16 | 9 | 4 | n.s | n.s |
| 31 | 1,29 | 0,18 | 11 | 16 | 9 | 4 | n.s | n.s |
| 48 | 2 | 0,29 | 11 | 16 | 9 | 4 | n.s | n.s |
| 72 | 3 | 0,43 | 10 | 15 | 10 | 5 | n.s | n.s |
| 96 | 4 | 0,57 | 10 | 15 | 10 | 5 | n.s | n.s |
| 120 | 5 | 0,71 | 10 | 15 | 10 | 5 | n.s | n.s |
| 144 | 6 | 0,86 | 10 | 15 | 10 | 5 | n.s | n.s |
| 168 | 7 | 1 | 10 | 15 | 10 | 5 | n.s | n.s |
| 240 | 10 | 1,43 | 10 | 15 | 10 | 5 | n.s | n.s |
| 288 | 12 | 1,71 | 10 | 15 | 10 | 5 | n.s | n.s |
| 336 | 14 | 2 | 10 | 15 | 10 | 5 | n.s | n.s |
| 504 | 21 | 3 | 9 | 15 | 11 | 5 | n.s | n.s |
| 672 | 28 | 4 | 9 | 15 | 11 | 5 | n.s | n.s |
| 840 | 35 | 5 | 9 | 15 | 11 | 5 | n.s | n.s |
| 1008 | 42 | 6 | 9 | 15 | 11 | 5 | n.s | n.s |
| 1176 | 49 | 7 | 9 | 15 | 11 | 5 | n.s | n.s |
| 1320 | 55 | 7,86 | 9 | 14 | 11 | 6 | n.s | n.s |
| 1512 | 63 | 9 | 9 | 13 | 11 | 7 | n.s | n.s |
| 1848 | 77 | 11 | 9 | 13 | 11 | 7 | n.s | n.s |
| 2016 | 84 | 12 | 9 | 13 | 11 | 7 | n.s | n.s |

RESULTADOS ENTRE LAS SERIES VI Y VII, AL COMPARAR EL NUMERO DE ANIMALES SUPERVIVIENTES EN LOS INTERVALOS DE TIEMPO ESTUDIADOS DURANTE EL PERIODO DE OBSERVACION.

n.s: no significativo.
* : p< 0.05.
** : p< 0.01.

CUADRO Nº 17:

**TEST DE HOMOGENEIDAD ($\chi 2$) DEL NUMERO DE ANIMALES SUPERVIVIENTES EN LAS SERIES S-IV-VI Y S-VII.**

| TIEMPO | | | VIVOS | | MUERTOS | | SIGNIFICACION | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| HORAS | DIAS | SEMANAS | SIV-VI | S-VII | SIV-VI | S-VII | p<0.05 | p<0.01 |
| 2 | 0,08 | 0,01 | 40 | 20 | 0 | 0 | n.s | n.s |
| 5 | 0,21 | 0,03 | 38 | 20 | 2 | 0 | n.s | n.s |
| 6 | 0,25 | 0,04 | 36 | 20 | 4 | 0 | n.s | n.s |
| 7 | 0,29 | 0,04 | 33 | 20 | 7 | 0 | * | n.s |
| 8 | 0,33 | 0,05 | 30 | 20 | 10 | 0 | * | n.s |
| 9 | 0,38 | 0,05 | 30 | 20 | 10 | 0 | * | n.s |
| 10 | 0,42 | 0,06 | 30 | 19 | 10 | 1 | * | n.s |
| 15 | 0,63 | 0,09 | 27 | 19 | 13 | 1 | * | n.s |
| 16 | 0,67 | 0,10 | 22 | 19 | 18 | 1 | * | ** |
| 17 | 0,71 | 0,10 | 22 | 19 | 18 | 1 | * | ** |
| 18 | 0,75 | 0,11 | 22 | 19 | 18 | 1 | * | ** |
| 19 | 0,79 | 0,11 | 22 | 16 | 18 | 4 | n.s | n.s |
| 20 | 0,83 | 0,12 | 22 | 16 | 18 | 4 | n.s | n.s |
| 25 | 1,04 | 0,15 | 21 | 16 | 19 | 4 | * | n.s |
| 26 | 1,08 | 0,15 | 21 | 16 | 19 | 4 | * | n.s |
| 27 | 1,13 | 0,16 | 21 | 16 | 19 | 4 | * | n.s |
| 28 | 1,17 | 0,17 | 21 | 16 | 19 | 4 | * | n.s |
| 29 | 1,21 | 0,17 | 21 | 16 | 19 | 4 | * | n.s |
| 30 | 1,25 | 0,18 | 21 | 16 | 19 | 4 | * | n.s |
| 31 | 1,29 | 0,18 | 21 | 16 | 19 | 4 | * | n.s |
| 48 | 2 | 0,29 | 21 | 16 | 19 | 4 | * | n.s |
| 72 | 3 | 0,43 | 20 | 15 | 20 | 5 | n.s | n.s |
| 96 | 4 | 0,57 | 19 | 15 | 21 | 5 | * | n.s |
| 120 | 5 | 0,71 | 18 | 15 | 22 | 5 | * | n.s |
| 144 | 6 | 0,86 | 18 | 15 | 22 | 5 | * | n.s |
| 168 | 7 | 1 | 18 | 15 | 22 | 5 | * | n.s |
| 240 | 10 | 1,43 | 18 | 15 | 22 | 5 | * | n.s |
| 288 | 12 | 1,71 | 18 | 15 | 22 | 5 | * | n.s |
| 336 | 14 | 2 | 18 | 15 | 22 | 5 | * | n.s |
| 504 | 21 | 3 | 17 | 15 | 23 | 5 | * | n.s |
| 672 | 28 | 4 | 17 | 15 | 23 | 5 | * | n.s |
| 840 | 35 | 5 | 17 | 15 | 23 | 5 | * | n.s |
| 1008 | 42 | 6 | 17 | 15 | 23 | 5 | * | n.s |
| 1176 | 49 | 7 | 17 | 15 | 23 | 5 | * | n.s |
| 1320 | 55 | 7,86 | 17 | 14 | 23 | 6 | * | n.s |
| 1512 | 63 | 9 | 17 | 13 | 23 | 7 | n.s | n.s |
| 1848 | 77 | 11 | 17 | 13 | 23 | 7 | n.s | n.s |
| 2016 | 84 | 12 | 17 | 13 | 23 | 7 | n.s | n.s |

RESULTADOS ENTRE LAS SERIES IV-VI Y VII, AL COMPARAR EL NUMERO DE ANIMALES SUPERVIVIENTES EN LOS INTERVALOS DE TIEMPO ESTUDIADOS DURANTE EL PERIODO DE OBSERVACION.

n.s: no significativo.
* : $p< 0.05$.
** : $p< 0.01$.

**CUADRO Nº 18:**

**TEST DE HOMOGENEIDAD ($\chi 2$) DEL TIEMPO POCENTUAL MEDIO DE SUPERVIVENCIA EN HORAS PARA LAS SERIES II, III, IV, V, VI Y VII.**

| TIEMPO HORAS | PORCENTAJES DE SUPERVIVENCIA | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | SERIES | | | | | |
| | II | III | IV | V | VI | VII |
| 2 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| 5 | 100 | 100 | 97 | 100 | 97 | 100 |
| 6 | 100 | 100 | 96,67 | 100 | 95 | 100 |
| 7 | 100 | 100 | 95,71 | 100 | 92,14 | 100 |
| 8 | 100 | 100 | 93,75 | 100 | 89,38 | 100 |
| 9 | 100 | 99,44 | 92,22 | 100 | 87,22 | 100 |
| 10 | 100 | 98,50 | 91 | 100 | 85,50 | 99,50 |
| 15 | 100 | 94 | 87,33 | 100 | 75,33 | 98 |
| 16 | 100 | 93,44 | 85,31 | 100 | 74,06 | 97,81 |
| 17 | 100 | 92,94 | 83,53 | 100 | 72,94 | 97,65 |
| 18 | 100 | 92,50 | 81,94 | 100 | 71,94 | 97,50 |
| 19 | 100 | 92,11 | 80,53 | 100 | 71,05 | 96,58 |
| 20 | 100 | 91,75 | 79,25 | 100 | 70,25 | 95,75 |
| 25 | 100 | 90,40 | 73,40 | 100 | 67,20 | 92,60 |
| 26 | 100 | 90,19 | 72,50 | 100 | 66,73 | 92,12 |
| 27 | 100 | 90 | 71,67 | 100 | 66,30 | 91,67 |
| 28 | 100 | 89,82 | 70,89 | 100 | 65,89 | 91,25 |
| 29 | 100 | 89,66 | 70,17 | 100 | 65,52 | 90,86 |
| 30 | 100 | 89,17 | 69,50 | 100 | 65,17 | 90,50 |
| 31 | 100 | 88,39 | 68,87 | 100 | 64,84 | 90,16 |
| 48 | 100 | 80,10 | 62,19 | 100 | 61,35 | 86,56 |
| 72 | 100 | 75,07 | 58,13 | 100 | 57,57 | 82,71 |
| 96 | 100 | 72,55 | 54,84 | 100 | 55,68 | 80,78 |
| 120 | 100 | 71,04 | 51,88 | 100 | 54,54 | 79,63 |
| 144 | 100 | 70,03 | 49,90 | 100 | 53,78 | 78,85 |
| 168 | 100 | 69,32 | 48,48 | 100 | 53,24 | 78,30 |
| 240 | 100 | 65,02 | 45,94 | 100 | 52,27 | 77,31 |
| 288 | 100 | 63,35 | 44,95 | 100 | 51,89 | 76,93 |
| 336 | 100 | 62,16 | 44,24 | 100 | 51,62 | 76,65 |
| 504 | 100 | 58,11 | 42,83 | 100 | 49,41 | 76,10 |
| 672 | 100 | 56,08 | 42,12 | 100 | 48,31 | 75,83 |
| 840 | 100 | 54,86 | 41,70 | 100 | 47,65 | 75,66 |
| 1008 | 100 | 54,05 | 41,41 | 100 | 47,21 | 75,55 |
| 1176 | 100 | 53,47 | 41,21 | 99,29 | 46,89 | 75,47 |
| 1320 | 100 | 53,09 | 41,08 | 98,82 | 46,69 | 74,88 |
| 1512 | 100 | 52,70 | 40,94 | 98,33 | 46,47 | 73,62 |
| 1848 | 99,09 | 52,21 | 40,77 | 96,82 | 46,20 | 72,05 |
| 2016 | 98,75 | 52,03 | 40,71 | 96,25 | 46,10 | 71,47 |

RESULTADO PORCENTUAL MEDIO DEL TIEMPO DE SUPERVIVENCIA EN HORAS PARA CADA SERIE DURANTE TODO EL PERIODO DE OBSERVACION, MEDIANTE EL TEST DE HOMOGENEIDAD ($\chi 2$).

CUADRO Nº 19:

**TEST DE HOMOGENEIDAD ($\chi^2$) DEL NUMERO DE HORAS DE SUPERVIVENCIA EN LAS SERIES S-II Y S-III.**

| TIEMPO DE OBSERVACION | HORAS SUPERVIENCIA POR SERIES | | SIGNIFICACION | |
|---|---|---|---|---|
| HORAS REALES | S-II | S-III | p<0.05 | p<0.01 |
| 2 | 2 | 2 | n.s | n.s |
| 5 | 5 | 5 | n.s | n.s |
| 6 | 6 | 6 | n.s | n.s |
| 7 | 7 | 7 | n.s | n.s |
| 8 | 8 | 8 | n.s | n.s |
| 9 | 9 | 9 | n.s | n.s |
| 10 | 10 | 10 | n.s | n.s |
| 15 | 15 | 14 | n.s | n.s |
| 16 | 16 | 15 | n.s | n.s |
| 17 | 17 | 16 | n.s | n.s |
| 18 | 18 | 17 | n.s | n.s |
| 19 | 19 | 18 | n.s | n.s |
| 20 | 20 | 18 | n.s | n.s |
| 25 | 25 | 23 | n.s | n.s |
| 26 | 26 | 23 | n.s | n.s |
| 27 | 27 | 24 | n.s | n.s |
| 28 | 28 | 25 | n.s | n.s |
| 29 | 29 | 26 | n.s | n.s |
| 30 | 30 | 27 | n.s | n.s |
| 31 | 31 | 27 | n.s | n.s |
| 48 | 48 | 38 | n.s | n.s |
| 72 | 72 | 54 | * | ** |
| 96 | 96 | 70 | * | ** |
| 20 | 120 | 85 | * | ** |
| 144 | 144 | 101 | * | ** |
| 168 | 168 | 116 | * | ** |
| 240 | 240 | 156 | * | ** |
| 288 | 288 | 182 | * | * |
| 336 | 336 | 209 | * | ** |
| 504 | 504 | 293 | * | ** |
| 672 | 672 | 377 | * | ** |
| 840 | 840 | 461 | * | ** |
| 1008 | 1008 | 545 | * | ** |
| 1176 | 1176 | 629 | * | ** |
| 1320 | 1320 | 701 | * | ** |
| 1512 | 1512 | 797 | * | ** |
| 1848 | 1831 | 965 | * | ** |
| 2016 | 1991 | 1049 | * | ** |

RESULTADOS ENTRE LAS SERIES S-II Y S-III DEL NUMERO DE HORAS DE SUPERVIVENCIA, EN LOS INTERVALOS DE TIEMPO ESTUDIADOS DURANTE EL PERIODO DE OBSERVACION.

n.s: no significativo.
* : p<0.05
** : p<0.01

CUADRO Nº 20:

**TEST DE HOMOGENEIDAD ($\chi^2$) DEL NUMERO DE HORAS DE SUPERVIVENCIA EN LAS SERIES S-II Y S-IV.**

| TIEMPO DE OBSERVACION | HORAS SUPERVIENCIA POR SERIES | | SIGNIFICACION | |
|---|---|---|---|---|
| HORAS REALES | S-II | S-IV | p<0.05 | p<0.01 |
| 2 | 2 | 2 | n.s | n.s |
| 5 | 5 | 5 | n.s | n.s |
| 6 | 6 | 6 | n.s | n.s |
| 7 | 7 | 7 | n.s | n.s |
| 8 | 8 | 8 | n.s | n.s |
| 9 | 9 | 8 | n.s | n.s |
| 10 | 10 | 9 | n.s | n.s |
| 15 | 15 | 13 | n.s | n.s |
| 16 | 16 | 14 | n.s | n.s |
| 17 | 17 | 14 | n.s | n.s |
| 18 | 18 | 15 | n.s | n.s |
| 19 | 19 | 15 | n.s | n.s |
| 20 | 20 | 16 | * | n.s |
| 25 | 25 | 18 | * | n.s |
| 26 | 26 | 19 | * | ** |
| 27 | 27 | 19 | * | ** |
| 28 | 28 | 20 | * | ** |
| 29 | 29 | 20 | * | ** |
| 30 | 30 | 21 | * | ** |
| 31 | 31 | 21 | * | ** |
| 48 | 48 | 30 | * | ** |
| 72 | 72 | 42 | * | ** |
| 96 | 96 | 53 | * | ** |
| 120 | 120 | 62 | * | ** |
| 144 | 144 | 72 | * | ** |
| 168 | 168 | 81 | * | ** |
| 240 | 240 | 110 | * | ** |
| 288 | 288 | 129 | * | ** |
| 336 | 336 | 149 | * | ** |
| 504 | 504 | 216 | * | ** |
| 672 | 672 | 283 | * | ** |
| 840 | 840 | 350 | * | ** |
| 1008 | 1008 | 417 | * | ** |
| 1176 | 1176 | 485 | * | ** |
| 1320 | 1320 | 542 | * | ** |
| 1512 | 1512 | 619 | * | ** |
| 1848 | 1831 | 753 | * | ** |
| 2016 | 1991 | 821 | * | ** |

RESULTADOS ENTRE LAS SERIES S-II Y S-IV DEL NUMERO DE HORAS DE SUPERVIVENCIA, EN LOS INTERVALOS DE TIEMPO ESTUDIADOS DURANTE EL PERIODO DE OBSERVACION.

n.s: no significativo.
* : p<0.05
** : p<0.01

CUADRO Nº 21:

TEST DE HOMOGENEIDAD ($\chi^2$) DEL NUMERO DE HORAS DE SUPERVIVENCIA EN LAS SERIES S-II Y S-V.

| TIEMPO DE OBSERVACION | HORAS SUPERVIENCIA POR SERIES | | SIGNIFICACION | |
|---|---|---|---|---|
| HORAS REALES | S-II | S-V | p<0.05 | p<0.01 |
| 2 | 2 | 2 | n.s | n.s |
| 5 | 5 | 5 | n.s | n.s |
| 6 | 6 | 6 | n.s | n.s |
| 7 | 7 | 7 | n.s | n.s |
| 8 | 8 | 8 | n.s | n.s |
| 9 | 9 | 8 | n.s | n.s |
| 10 | 10 | 10 | n.s | n.s |
| 15 | 15 | 15 | n.s | n.s |
| 16 | 16 | 16 | n.s | n.s |
| 17 | 17 | 17 | n.s | n.s |
| 18 | 18 | 18 | n.s | n.s |
| 19 | 19 | 19 | n.s | n.s |
| 20 | 20 | 20 | n.s | n.s |
| 25 | 25 | 25 | n.s | n.s |
| 26 | 26 | 26 | n.s | n.s |
| 27 | 27 | 27 | n.s | n.s |
| 28 | 28 | 28 | n.s | n.s |
| 29 | 29 | 29 | n.s | n.s |
| 30 | 30 | 30 | n.s | n.s |
| 31 | 31 | 31 | n.s | n.s |
| 48 | 48 | 48 | n.s | n.s |
| 72 | 72 | 72 | n.s | n.s |
| 96 | 96 | 96 | n.s | n.s |
| 120 | 120 | 120 | n.s | n.s |
| 144 | 144 | 144 | n.s | n.s |
| 168 | 168 | 168 | n.s | n.s |
| 240 | 240 | 240 | n.s | n.s |
| 288 | 288 | 288 | n.s | n.s |
| 336 | 336 | 336 | n.s | n.s |
| 504 | 504 | 504 | n.s | n.s |
| 672 | 672 | 672 | n.s | n.s |
| 840 | 840 | 840 | n.s | n.s |
| 1008 | 1008 | 1008 | n.s | n.s |
| 1176 | 1176 | 1168 | n.s | n.s |
| 1320 | 1320 | 1304 | n.s | n.s |
| 1512 | 1512 | 1487 | n.s | n.s |
| 1848 | 1831 | 1789 | n.s | n.s |
| 2016 | 1991 | 1940 | n.s | n.s |

RESULTADOS ENTRE LAS SERIES S-II Y S-V DEL NUMERO DE HORAS DE SUPERVIVENCIA, EN LOS INTERVALOS DE TIEMPO ESTUDIADOS DURANTE EL PERIODO DE OBSERVACION.

n.s: no significativo.
* : p<0.05
** : p<0.01

CUADRO Nº 22:

**TEST DE HOMOGENEIDAD ($\chi^2$) DEL NUMERO DE HORAS DE SUPERVIVENCIA EN LAS SERIES S-II Y S-VI.**

| TIEMPO DE OBSERVACION | HORAS SUPERVIENCIA POR SERIES | | SIGNIFICACION | |
|---|---|---|---|---|
| HORAS REALES | S-II | S-VI | p<0.05 | p<0.01 |
| 2 | 2 | 2 | n.s | n.s |
| 5 | 5 | 5 | n.s | n.s |
| 6 | 6 | 6 | n.s | n.s |
| 7 | 7 | 6 | n.s | n.s |
| 8 | 8 | 7 | n.s | n.s |
| 9 | 9 | 8 | n.s | n.s |
| 10 | 10 | 9 | n.s | n.s |
| 15 | 15 | 11 | n.s | n.s |
| 16 | 16 | 12 | * | n.s |
| 17 | 17 | 12 | * | n.s |
| 18 | 18 | 13 | * | n.s |
| 19 | 19 | 13 | * | n.s |
| 20 | 20 | 14 | * | n.s |
| 25 | 25 | 17 | * | ** |
| 26 | 26 | 17 | * | ** |
| 27 | 27 | 18 | * | ** |
| 28 | 28 | 18 | * | ** |
| 29 | 29 | 19 | * | ** |
| 30 | 30 | 20 | * | ** |
| 31 | 31 | 20 | * | ** |
| 48 | 48 | 29 | * | ** |
| 72 | 72 | 41 | * | ** |
| 96 | 96 | 53 | * | ** |
| 120 | 120 | 65 | * | ** |
| 144 | 144 | 77 | * | ** |
| 168 | 168 | 89 | * | ** |
| 240 | 240 | 125 | * | ** |
| 288 | 288 | 149 | * | ** |
| 336 | 336 | 173 | * | ** |
| 504 | 504 | 249 | * | ** |
| 672 | 672 | 325 | * | ** |
| 840 | 840 | 400 | * | ** |
| 1008 | 1008 | 476 | * | ** |
| 1176 | 1176 | 551 | * | ** |
| 1320 | 1320 | 616 | * | ** |
| 1512 | 1512 | 703 | * | ** |
| 1848 | 1831 | 854 | * | ** |
| 2016 | 1991 | 929 | * | ** |

RESULTADOS ENTRE LAS SERIES S-II Y S-VIDEL NUMERO DE HORAS DE SUPERVIVENCIA, EN LOS INTERVALOS DE TIEMPO ESTUDIADOS DURANTE EL PERIODO DE OBSERVACION.

n.s: no significativo.
* : p<0.05
** : p<0.01

CUADRO Nº 23:

**TEST DE HOMOGENEIDAD ($\chi^2$) DEL NUMERO DE HORAS DE SUPERVIVENCIA EN LAS SERIES S-II Y S-VII.**

| TIEMPO DE OBSERVACION | HORAS SUPERVIENCIA POR SERIES | | SIGNIFICACION | |
|---|---|---|---|---|
| HORAS REALES | S-II | S-VII | p<0.05 | p<0.01 |
| 2 | 2 | 2 | n.s | n.s |
| 5 | 5 | 5 | n.s | n.s |
| 6 | 6 | 6 | n.s | n.s |
| 7 | 7 | 7 | n.s | n.s |
| 8 | 8 | 8 | n.s | n.s |
| 9 | 9 | 9 | n.s | n.s |
| 10 | 10 | 10 | n.s | n.s |
| 15 | 15 | 15 | n.s | n.s |
| 16 | 16 | 16 | n.s | n.s |
| 17 | 17 | 17 | n.s | n.s |
| 18 | 18 | 18 | n.s | n.s |
| 19 | 19 | 18 | n.s | n.s |
| 20 | 20 | 19 | n.s | n.s |
| 25 | 25 | 23 | n.s | n.s |
| 26 | 26 | 24 | n.s | n.s |
| 27 | 27 | 25 | n.s | n.s |
| 28 | 28 | 26 | n.s | n.s |
| 29 | 29 | 26 | n.s | n.s |
| 30 | 30 | 27 | n.s | n.s |
| 31 | 31 | 28 | n.s | n.s |
| 48 | 48 | 42 | n.s | n.s |
| 72 | 72 | 60 | * | ** |
| 96 | 96 | 78 | * | ** |
| 120 | 120 | 96 | * | ** |
| 144 | 144 | 114 | * | ** |
| 168 | 168 | 132 | * | ** |
| 240 | 240 | 186 | * | ** |
| 288 | 288 | 222 | * | ** |
| 336 | 336 | 258 | * | ** |
| 504 | 504 | 384 | * | ** |
| 672 | 672 | 510 | * | ** |
| 840 | 840 | 636 | * | ** |
| 1008 | 1008 | 762 | * | ** |
| 1176 | 1176 | 888 | * | ** |
| 1320 | 1320 | 988 | * | ** |
| 1512 | 1512 | 1113 | * | ** |
| 1848 | 1831 | 1331 | * | ** |
| 2016 | 1991 | 1441 | * | ** |

RESULTADOS ENTRE LAS SERIES S-II Y S-VII DEL NUMERO DE HORAS DE SUPERVIVENCIA, EN LOS INTERVALOS DE TIEMPO ESTUDIADOS DURANTE EL PERIODO DE OBSERVACION.

n.s: no significativo.
* : p<0.05
** : p<0.01

**CUADRO Nº 24:**

**TEST DE HOMOGENEIDAD ($\chi^2$) DEL NUMERO DE HORAS DE SUPERVIVENCIA EN LAS SERIES S-III Y S-IV.**

| TIEMPO DE OBSERVACION | HORAS SUPERVIENCIA POR SERIES | | SIGNIFICACION | |
|---|---|---|---|---|
| HORAS REALES | S-III | S-IV | p<0.05 | p<0.01 |
| 2 | 2 | 2 | n.s | n.s |
| 5 | 5 | 5 | n.s | n.s |
| 6 | 6 | 6 | n.s | n.s |
| 7 | 7 | 7 | n.s | n.s |
| 8 | 8 | 8 | n.s | n.s |
| 9 | 9 | 8 | n.s | n.s |
| 10 | 10 | 9 | n.s | n.s |
| 15 | 14 | 13 | n.s | n.s |
| 16 | 15 | 14 | n.s | n.s |
| 17 | 16 | 14 | n.s | n.s |
| 18 | 17 | 15 | n.s | n.s |
| 19 | 18 | 15 | n.s | n.s |
| 20 | 18 | 16 | n.s | n.s |
| 25 | 23 | 18 | n.s | n.s |
| 26 | 23 | 19 | n.s | n.s |
| 27 | 24 | 19 | n.s | n.s |
| 28 | 25 | 20 | n.s | n.s |
| 29 | 26 | 20 | n.s | n.s |
| 30 | 27 | 21 | n.s | n.s |
| 31 | 27 | 21 | n.s | n.s |
| 48 | 38 | 30 | n.s | n.s |
| 72 | 54 | 42 | n.s | n.s |
| 96 | 70 | 53 | * | n.s |
| 120 | 85 | 62 | * | n.s |
| 144 | 101 | 72 | * | ** |
| 168 | 116 | 81 | * | ** |
| 240 | 156 | 110 | * | ** |
| 288 | 182 | 129 | * | ** |
| 336 | 209 | 149 | * | ** |
| 504 | 293 | 216 | * | ** |
| 672 | 377 | 283 | * | ** |
| 840 | 461 | 350 | * | ** |
| 1008 | 545 | 417 | * | ** |
| 1176 | 629 | 485 | * | ** |
| 1320 | 701 | 542 | * | ** |
| 1512 | 797 | 619 | * | ** |
| 1848 | 965 | 753 | * | ** |
| 2016 | 1049 | 821 | * | ** |

RESULTADOS ENTRE LAS SERIES S-III Y S-IV DEL NUMERO DE HORAS DE SUPERVIVENCIA, EN LOS INTERVALOS DE TIEMPO ESTUDIADOS DURANTE EL PERIODO DE OBSERVACION.

n.s: no significativo.
* : p<0.05
** : p<0.01

CUADRO Nº 25:

**TEST DE HOMOGENEIDAD ($\chi^2$) DEL NUMERO DE HORAS DE SUPERVIVENCIA EN LAS SERIES S-III Y S-V.**

| TIEMPO DE OBSERVACION | HORAS SUPERVIENCIA POR SERIES | | SIGNIFICACION | |
|---|---|---|---|---|
| HORAS REALES | S-III | S-V | p<0.05 | p<0.01 |
| 2 | 2 | 2 | n.s | n.s |
| 5 | 5 | 5 | n.s | n.s |
| 6 | 6 | 6 | n.s | n.s |
| 7 | 7 | 7 | n.s | n.s |
| 8 | 8 | 8 | n.s | n.s |
| 9 | 9 | 9 | n.s | n.s |
| 10 | 10 | 10 | n.s | n.s |
| 15 | 14 | 15 | n.s | n.s |
| 16 | 15 | 16 | n.s | n.s |
| 17 | 16 | 17 | n.s | n.s |
| 18 | 17 | 18 | n.s | n.s |
| 19 | 18 | 19 | n.s | n.s |
| 20 | 18 | 20 | n.s | n.s |
| 25 | 23 | 25 | n.s | n.s |
| 26 | 23 | 26 | n.s | n.s |
| 27 | 24 | 27 | n.s | n.s |
| 28 | 25 | 28 | n.s | n.s |
| 29 | 26 | 29 | n.s | n.s |
| 30 | 27 | 30 | n.s | n.s |
| 31 | 27 | 31 | n.s | n.s |
| 48 | 38 | 48 | n.s | n.s |
| 72 | 54 | 72 | * | ** |
| 96 | 70 | 96 | * | ** |
| 120 | 85 | 120 | * | ** |
| 144 | 101 | 144 | * | ** |
| 168 | 116 | 168 | * | ** |
| 240 | 156 | 240 | * | ** |
| 288 | 182 | 288 | * | ** |
| 336 | 209 | 336 | * | ** |
| 504 | 293 | 504 | * | ** |
| 672 | 377 | 672 | * | ** |
| 840 | 461 | 840 | * | ** |
| 1008 | 545 | 1008 | * | ** |
| 1176 | 629 | 1168 | * | ** |
| 1320 | 701 | 1304 | * | ** |
| 1512 | 797 | 1487 | * | ** |
| 1848 | 965 | 1789 | * | ** |
| 2016 | 1049 | 1940 | * | ** |

RESULTADOS ENTRE LAS SERIES S-III Y S-V DEL NUMERO DE HORAS DE SUPERVIVENCIA, EN LOS INTERVALOS DE TIEMPO ESTUDIADOS DURANTE EL PERIODO DE OBSERVACION.

n.s: no significativo.
* : p<0.05
** : p<0.01

CUADRO Nº 26:

**TEST DE HOMOGENEIDAD ($\chi^2$) DEL NUMERO DE HORAS DE SUPERVIVENCIA EN LAS SERIES S-III Y S-VI.**

| TIEMPO DE OBSERVACION | HORAS SUPERVIENCIA POR SERIES | | SIGNIFICACION | |
|---|---|---|---|---|
| HORAS REALES | S-III | S-VI | p<0.05 | p<0.01 |
| 2 | 2 | 2 | n.s | n.s |
| 5 | 5 | 5 | n.s | n.s |
| 6 | 6 | 6 | n.s | n.s |
| 7 | 7 | 6 | n.s | n.s |
| 8 | 8 | 7 | n.s | n.s |
| 9 | 9 | 8 | n.s | n.s |
| 10 | 10 | 9 | n.s | n.s |
| 15 | 14 | 11 | n.s | n.s |
| 16 | 15 | 12 | n.s | n.s |
| 17 | 16 | 12 | n.s | n.s |
| 18 | 17 | 13 | n.s | n.s |
| 19 | 18 | 13 | n.s | n.s |
| 20 | 18 | 14 | n.s | n.s |
| 25 | 23 | 17 | n.s | n.s |
| 26 | 23 | 17 | * | n.s |
| 27 | 24 | 18 | * | n.s |
| 28 | 25 | 18 | * | n.s |
| 29 | 26 | 19 | * | n.s |
| 30 | 27 | 20 | * | n.s |
| 31 | 27 | 20 | * | n.s |
| 48 | 38 | 29 | * | n.s |
| 72 | 54 | 41 | * | n.s |
| 96 | 70 | 53 | * | n.s |
| 120 | 85 | 65 | * | n.s |
| 144 | 101 | 77 | * | ** |
| 168 | 116 | 81 | * | ** |
| 240 | 156 | 125 | * | ** |
| 288 | 182 | 149 | * | ** |
| 336 | 209 | 173 | * | ** |
| 504 | 293 | 249 | * | ** |
| 672 | 377 | 325 | * | ** |
| 840 | 461 | 400 | * | ** |
| 1008 | 545 | 476 | * | ** |
| 1176 | 629 | 551 | * | ** |
| 1320 | 701 | 616 | * | ** |
| 1512 | 797 | 703 | * | ** |
| 1848 | 965 | 854 | * | ** |
| 2016 | 1049 | 929 | * | ** |

RESULTADOS ENTRE LAS SERIES S-III Y S-VIDEL NUMERO DE HORAS DE SUPERVIVENCIA, EN LOS INTERVALOS DE TIEMPO ESTUDIADOS DURANTE EL PERIODO DE OBSERVACION.

n.s: no significativo.
* : p<0.05
** : p<0.01

CUADRO Nº 27:

TEST DE HOMOGENEIDAD ($\chi^2$) DEL NUMERO DE HORAS DE SUPERVIVENCIA EN LAS SERIES S-III Y S-VII.

| TIEMPO DE OBSERVACION | HORAS SUPERVIENCIA POR SERIES | | SIGNIFICACION | |
|---|---|---|---|---|
| HORAS REALES | S-III | S-VII | p<0.05 | p<0.01 |
| 2 | 2 | 2 | n.s | n.s |
| 5 | 5 | 5 | n.s | n.s |
| 6 | 6 | 6 | n.s | n.s |
| 7 | 7 | 7 | n.s | n.s |
| 8 | 8 | 8 | n.s | n.s |
| 9 | 9 | 9 | n.s | n.s |
| 10 | 10 | 10 | n.s | n.s |
| 15 | 14 | 15 | n.s | n.s |
| 16 | 15 | 16 | n.s | n.s |
| 17 | 16 | 17 | n.s | n.s |
| 18 | 17 | 18 | n.s | n.s |
| 19 | 18 | 18 | n.s | n.s |
| 20 | 18 | 19 | n.s | n.s |
| 25 | 23 | 23 | n.s | n.s |
| 26 | 23 | 24 | n.s | n.s |
| 27 | 24 | 25 | n.s | n.s |
| 28 | 25 | 26 | n.s | n.s |
| 29 | 26 | 26 | n.s | n.s |
| 30 | 27 | 27 | n.s | n.s |
| 31 | 27 | 28 | n.s | n.s |
| 48 | 38 | 42 | n.s | n.s |
| 72 | 54 | 60 | n.s | n.s |
| 96 | 70 | 78 | n.s | n.s |
| 120 | 85 | 96 | n.s | n.s |
| 144 | 101 | 114 | n.s | n.s |
| 168 | 116 | 132 | n.s | n.s |
| 240 | 156 | 186 | n.s | n.s |
| 288 | 182 | 222 | * | ** |
| 336 | 209 | 258 | * | ** |
| 504 | 293 | 384 | * | ** |
| 672 | 377 | 510 | * | ** |
| 840 | 461 | 636 | * | ** |
| 1008 | 545 | 762 | * | ** |
| 1176 | 629 | 888 | * | ** |
| 1320 | 701 | 988 | * | ** |
| 1512 | 797 | 1113 | * | ** |
| 1848 | 965 | 1331 | * | ** |
| 2016 | 1049 | 1441 | * | ** |

RESULTADOS ENTRE LAS SERIES S-III Y S-VII EL NUMERO DE HORAS DE SUPERVIVENCIA, EN LOS INTERVALOS DE TIEMPO ESTUDIADOS DURANTE EL PERIODO DE OBSERVACION.

n.s: no significativo.
* : p<0.05
** : p<0.01

**CUADRO Nº 28:**

**TEST DE HOMOGENEIDAD ($\chi^2$) DEL NUMERO DE HORAS DE SUPERVIVENCIA EN LAS SERIES S-IV Y S-V.**

| TIEMPO DE OBSERVACION | HORAS SUPERVIENCIA POR SERIES | | SIGNIFICACION | |
|---|---|---|---|---|
| HORAS REALES | S-IV | S-V | p<0.05 | p<0.01 |
| 2 | 2 | 2 | n.s | n.s |
| 5 | 5 | 5 | n.s | n.s |
| 6 | 6 | 6 | n.s | n.s |
| 7 | 7 | 7 | n.s | n.s |
| 8 | 8 | 8 | n.s | n.s |
| 9 | 8 | 9 | n.s | n.s |
| 10 | 9 | 10 | n.s | n.s |
| 15 | 13 | 15 | n.s | n.s |
| 16 | 14 | 16 | n.s | n.s |
| 17 | 14 | 17 | n.s | n.s |
| 18 | 15 | 18 | n.s | n.s |
| 19 | 15 | 19 | n.s | n.s |
| 20 | 16 | 20 | * | n.s |
| 25 | 18 | 25 | * | n.s |
| 26 | 19 | 26 | * | ** |
| 27 | 19 | 27 | * | ** |
| 28 | 20 | 28 | * | ** |
| 29 | 20 | 29 | * | ** |
| 30 | 21 | 30 | * | ** |
| 31 | 21 | 31 | * | ** |
| 48 | 30 | 48 | * | ** |
| 72 | 42 | 72 | * | ** |
| 96 | 53 | 96 | * | ** |
| 120 | 62 | 120 | * | ** |
| 144 | 72 | 144 | * | ** |
| 168 | 81 | 168 | * | ** |
| 240 | 110 | 240 | * | ** |
| 288 | 129 | 288 | * | ** |
| 336 | 149 | 336 | * | ** |
| 504 | 216 | 504 | * | ** |
| 672 | 283 | 672 | * | ** |
| 840 | 350 | 840 | * | ** |
| 1008 | 417 | 1008 | * | ** |
| 1176 | 485 | 1168 | * | ** |
| 1320 | 542 | 1304 | * | ** |
| 1512 | 619 | 1487 | * | ** |
| 1848 | 75 3 | 1789 | * | ** |
| 2016 | 821 | 1940 | * | ** |

RESULTADOS ENTRE LAS SERIES S-IV Y S-V DEL NUMERO DE HORAS DE SUPERVIVENCIA, EN LOS INTERVALOS DE TIEMPO ESTUDIADOS DURANTE EL PERIODO DE OBSERVACION.

n.s: no significativo.
* : p<0.05
** : p<0.01

**CUADRO Nº 29:**

**TEST DE HOMOGENEIDAD ($\chi^2$) DEL NUMERO DE HORAS DE SUPERVIVENCIA EN LAS SERIES S-IV Y S-VI.**

| TIEMPO DE OBSERVACION | HORAS SUPERVIENCIA POR SERIES | | SIGNIFICACION | |
|---|---|---|---|---|
| HORAS REALES | S-IV | S-VI | p<0.05 | p<0.01 |
| 2 | 2 | 2 | n.s | n.s |
| 5 | 5 | 5 | n.s | n.s |
| 6 | 6 | 6 | n.s | n.s |
| 7 | 7 | 7 | n.s | n.s |
| 8 | 8 | 8 | n.s | n.s |
| 9 | 8 | 8 | n.s | n.s |
| 10 | 9 | 9 | n.s | n.s |
| 15 | 13 | 11 | n.s | n.s |
| 16 | 14 | 12 | n.s | n.s |
| 17 | 14 | 12 | n.s | n.s |
| 18 | 15 | 13 | n.s | n.s |
| 19 | 15 | 13 | n.s | n.s |
| 20 | 16 | 14 | n.s | n.s |
| 25 | 18 | 17 | n.s | n.s |
| 26 | 19 | 17 | n.s | n.s |
| 27 | 19 | 18 | n.s | n.s |
| 28 | 20 | 18 | n.s | n.s |
| 29 | 20 | 19 | n.s | n.s |
| 30 | 21 | 20 | n.s | n.s |
| 31 | 21 | 20 | n.s | n.s |
| 48 | 30 | 29 | n.s | n.s |
| 72 | 42 | 41 | n.s | n.s |
| 96 | 53 | 53 | n.s | n.s |
| 120 | 62 | 65 | n.s | n.s |
| 144 | 72 | 77 | n.s | n.s |
| 168 | 81 | 89 | n.s | n.s |
| 240 | 110 | 125 | n.s | n.s |
| 288 | 129 | 149 | n.s | n.s |
| 336 | 149 | 173 | n.s | n.s |
| 504 | 216 | 249 | n.s | n.s |
| 672 | 283 | 325 | * | n.s |
| 840 | 350 | 400 | * | n.s |
| 1008 | 417 | 476 | * | n.s |
| 1176 | 485 | 551 | * | ** |
| 1320 | 542 | 616 | * | ** |
| 1512 | 619 | 703 | * | ** |
| 1848 | 753 | 854 | * | ** |
| 2016 | 821 | 929 | * | ** |

RESULTADOS ENTRE LAS SERIES S-IV Y S-VI DEL NUMERO DE HORAS DE SUPERVIVENCIA, EN LOS INTERVALOS DE TIEMPO ESTUDIADOS DURANTE EL PERIODO DE OBSERVACION.

n.s: no significativo.
* : p<0.05
** : p<0.01

CUADRO Nº 30:

**TEST DE HOMOGENEIDAD ($\chi^2$) DEL NUMERO DE HORAS DE SUPERVIVENCIA EN LAS SERIES S-IV Y S-VII.**

| TIEMPO DE OBSERVACION | HORAS SUPERVIENCIA POR SERIES | | SIGNIFICACION | |
|---|---|---|---|---|
| HORAS REALES | S-IV | S-VII | p<0.05 | p<0.01 |
| 2 | 2 | 2 | n.s | n.s |
| 5 | 5 | 5 | n.s | n.s |
| 6 | 6 | 6 | n.s | n.s |
| 7 | 7 | 7 | n.s | n.s |
| 8 | 8 | 8 | n.s | n.s |
| 9 | 8 | 9 | n.s | n.s |
| 10 | 9 | 10 | n.s | n.s |
| 15 | 13 | 15 | n.s | n.s |
| 16 | 14 | 16 | n.s | n.s |
| 17 | 14 | 17 | n.s | n.s |
| 18 | 15 | 18 | n.s | n.s |
| 19 | 15 | 18 | n.s | n.s |
| 20 | 16 | 19 | n.s | n.s |
| 25 | 18 | 23 | n.s | n.s |
| 26 | 19 | 24 | n.s | n.s |
| 27 | 19 | 25 | n.s | n.s |
| 28 | 20 | 26 | n.s | n.s |
| 29 | 20 | 26 | n.s | n.s |
| 30 | 21 | 27 | n.s | n.s |
| 31 | 21 | 28 | * | n.s |
| 48 | 30 | 42 | * | n.s |
| 72 | 42 | 60 | * | ** |
| 96 | 53 | 78 | * | ** |
| 120 | 62 | 96 | * | ** |
| 144 | 72 | 114 | * | ** |
| 168 | 81 | 132 | * | ** |
| 240 | 110 | 186 | * | ** |
| 288 | 129 | 222 | * | ** |
| 336 | 149 | 258 | * | ** |
| 504 | 216 | 384 | * | ** |
| 672 | 283 | 510 | * | ** |
| 840 | 350 | 636 | * | ** |
| 1008 | 417 | 762 | * | ** |
| 1176 | 485 | 888 | * | ** |
| 1320 | 542 | 988 | * | ** |
| 1512 | 619 | 1113 | * | ** |
| 1848 | 753 | 1331 | * | ** |
| 2016 | 821 | 1441 | * | ** |

RESULTADOS ENTRE LAS SERIES S-IV Y S-VII DEL NUMERO DE HORAS DE SUPERVIVENCIA, EN LOS INTERVALOS DE TIEMPO ESTUDIADOS DURANTE EL PERIODO DE OBSERVACION.

n.s: no significativo.
* : p<0.05
** : p<0.01

**CUADRO Nº 31:**

**TEST DE HOMOGENEIDAD ($\chi^2$) DEL NUMERO DE HORAS DE SUPERVIVENCIA EN LAS SERIES S-V Y S-VI.**

| TIEMPO DE OBSERVACION | HORAS SUPERVIENCIA POR SERIES | | SIGNIFICACION | |
|---|---|---|---|---|
| HORAS REALES | S-V | S-VI | p<0.05 | p<0.01 |
| 2 | 2 | 2 | n.s | n.s |
| 5 | 5 | 5 | n.s | n.s |
| 6 | 6 | 6 | n.s | n.s |
| 7 | 7 | 6 | n.s | n.s |
| 8 | 8 | 7 | n.s | n.s |
| 9 | 9 | 8 | n.s | n.s |
| 10 | 10 | 9 | n.s | n.s |
| 15 | 15 | 11 | n.s | n.s |
| 16 | 16 | 12 | * | n.s |
| 17 | 17 | 12 | n.s | n.s |
| 18 | 18 | 13 | n.s | n.s |
| 19 | 19 | 13 | n.s | n.s |
| 20 | 20 | 14 | n.s | n.s |
| 25 | 25 | 17 | * | ** |
| 26 | 26 | 17 | * | ** |
| 27 | 27 | 18 | * | ** |
| 28 | 28 | 18 | * | ** |
| 29 | 29 | 19 | * | ** |
| 30 | 30 | 20 | * | ** |
| 31 | 31 | 20 | * | ** |
| 48 | 48 | 29 | * | ** |
| 72 | 72 | 41 | * | ** |
| 96 | 96 | 53 | * | ** |
| 120 | 120 | 65 | * | ** |
| 144 | 144 | 77 | * | ** |
| 168 | 168 | 89 | * | ** |
| 240 | 240 | 125 | * | ** |
| 288 | 288 | 149 | * | ** |
| 336 | 336 | 173 | * | ** |
| 504 | 504 | 249 | * | ** |
| 672 | 672 | 325 | * | ** |
| 840 | 840 | 400 | * | ** |
| 1008 | 1008 | 476 | * | ** |
| 1176 | 1168 | 551 | * | ** |
| 1320 | 1304 | 616 | * | ** |
| 1512 | 1487 | 703 | * | ** |
| 1848 | 1789 | 854 | * | ** |
| 2016 | 1940 | 929 | * | ** |

RESULTADOS ENTRE LAS LAS SERIES S-V Y S-VI DEL NUMERO DE HORAS DE SUPERVIVENCIA, EN LOS INTERVALOS DE TIEMPO ESTUDIADOS DURANTE EL PERIODO DE OBSERVACION.

n.s: no significativo.
* : p<0.05
** : p<0.01

CUADRO Nº 32:

**TEST DE HOMOGENEIDAD ($\chi^2$) DEL NUMERO DE HORAS DE SUPERVIVENCIA EN LAS SERIES S-V Y S-VII.**

| TIEMPO DE OBSERVACION | HORAS SUPERVIENCIA POR SERIES | | SIGNIFICACION | |
|---|---|---|---|---|
| HORAS REALES | S-V | S-VII | p<0.05 | p<0.01 |
| 2 | 2 | 2 | n.s | n.s |
| 5 | 5 | 5 | n.s | n.s |
| 6 | 6 | 6 | n.s | n.s |
| 7 | 7 | 7 | n.s | n.s |
| 8 | 8 | 8 | n.s | n.s |
| 9 | 9 | 9 | n.s | n.s |
| 10 | 10 | 10 | n.s | n.s |
| 15 | 15 | 15 | n.s | n.s |
| 16 | 16 | 16 | n.s | n.s |
| 17 | 17 | 17 | n.s | n.s |
| 18 | 18 | 18 | n.s | n.s |
| 19 | 19 | 18 | n.s | n.s |
| 20 | 20 | 19 | n.s | n.s |
| 25 | 25 | 23 | n.s | n.s |
| 26 | 26 | 24 | n.s | n.s |
| 27 | 27 | 25 | n.s | n.s |
| 28 | 28 | 26 | n.s | n.s |
| 29 | 29 | 26 | n.s | n.s |
| 30 | 30 | 27 | n.s | n.s |
| 31 | 31 | 28 | n.s | n.s |
| 48 | 48 | 42 | n.s | n.s |
| 72 | 72 | 60 | * | ** |
| 96 | 96 | 78 | * | ** |
| 120 | 120 | 96 | * | ** |
| 144 | 144 | 114 | * | ** |
| 168 | 168 | 132 | * | ** |
| 240 | 240 | 186 | * | ** |
| 288 | 288 | 222 | * | ** |
| 336 | 336 | 258 | * | ** |
| 504 | 504 | 384 | * | ** |
| 672 | 672 | 510 | * | ** |
| 840 | 840 | 636 | * | ** |
| 1008 | 1008 | 762 | * | ** |
| 1176 | 1168 | 888 | * | ** |
| 1320 | 1304 | 988 | * | ** |
| 1512 | 1487 | 1113 | * | ** |
| 1848 | 1789 | 1331 | * | ** |
| 2016 | 1940 | 1441 | * | ** |

RESULTADOS ENTRE LAS LAS SERIES S-V Y S-VII DEL NUMERO DE HORAS DE SUPERVIVENCIA, EN LOS INTERVALOS DE TIEMPO ESTUDIADOS DURANTE EL PERIODO DE OBSERVACION.

n.s: no significativo.
* : p<0.05
** : p<0.01

CUADRO Nº 33:

**TEST DE HOMOGENEIDAD ($\chi^2$) DEL NUMERO DE HORAS DE SUPERVIVENCIA EN LAS SERIES S-VI Y S-VII.**

| TIEMPO DE OBSERVACION | HORAS SUPERVIENCIA POR SERIES | | SIGNIFICACION | |
|---|---|---|---|---|
| HORAS REALES | S-VI | S-VII | p<0.05 | p<0.01 |
| 2 | 2 | 2 | n.s | n.s |
| 5 | 5 | 5 | n.s | n.s |
| 6 | 6 | 6 | n.s | n.s |
| 7 | 6 | 7 | n.s | n.s |
| 8 | 7 | 8 | n.s | n.s |
| 9 | 8 | 9 | n.s | n.s |
| 10 | 9 | 10 | n.s | n.s |
| 15 | 11 | 15 | n.s | n.s |
| 16 | 12 | 16 | n.s | n.s |
| 17 | 12 | 17 | n.s | n.s |
| 18 | 13 | 18 | * | n.s |
| 19 | 13 | 18 | * | n.s |
| 20 | 14 | 19 | * | n.s |
| 25 | 17 | 23 | * | n.s |
| 26 | 17 | 24 | * | n.s |
| 27 | 18 | 25 | * | n.s |
| 28 | 18 | 26 | * | n.s |
| 29 | 19 | 26 | * | n.s |
| 30 | 20 | 27 | * | n.s |
| 31 | 20 | 28 | * | n.s |
| 48 | 29 | 42 | * | n.s |
| 72 | 41 | 60 | * | ** |
| 96 | 53 | 78 | * | ** |
| 120 | 65 | 96 | * | ** |
| 144 | 77 | 114 | * | ** |
| 168 | 89 | 132 | * | ** |
| 240 | 125 | 186 | * | ** |
| 288 | 149 | 222 | * | ** |
| 336 | 173 | 258 | * | ** |
| 504 | 249 | 384 | * | ** |
| 672 | 325 | 510 | * | ** |
| 840 | 400 | 636 | * | ** |
| 1008 | 476 | 762 | * | ** |
| 1176 | 551 | 888 | * | ** |
| 1320 | 616 | 988 | * | ** |
| 1512 | 703 | 1113 | * | ** |
| 1848 | 854 | 1331 | * | ** |
| 2016 | 929 | 1441 | * | ** |

RESULTADOS ENTRE LAS LAS SERIES S-VI Y S-VII DEL NUMERO DE HORAS DE SUPERVIVENCIA, EN LOS INTERVALOS DE TIEMPO ESTUDIADOS DURANTE EL PERIODO DE OBSERVACION.

n.s: no significativo.
* : p<0.05
** : p<0.01

**ALTERACIONES HISTOLOGICAS SUFRIDAS POR LOS ANIMALES FALLECIDOS EN LA SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS (Serie IV).**

El número total de animales muertos es de 12.

CUADRO Nº 34

| *ORGANOS* | *TIPO DE ALTERACION* | *Nº DE CASOS* | *%* |
|---|---|---|---|
| Pulmones derecho e izquierdo | * EAP Masivo | 7 | 58'3 |
| | * EAP Focos aislados | 5 | 41'7 |
| | * Congestión vascular intensa | 2 | 16'6 |
| | * Congestión vascular moderada | 10 | 83'4 |
| | * Hemorragia alveolar e intersticial intensa | 2 | 16'6 |
| | * Hemorragia alveolar e intersticial moderada | 10 | 83'4 |
| Corazón | * Congestión vascular | 12 | 100 |
| | * Coágulos y fibrina en cavidades derechas | 12 | 100 |
| Estómago | * Necrosis de coagulación del epitelio de revestimiento superficial | 12 | 100 |
| Hígado | * Congestión vascular | 8 | 66'6 |

**ALTERACIONES HISTOLOGICAS SUFRIDAS POR LOS ANIMALES FALLECIDOS EN LA SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS (Serie IV).**

El número total de animales muertos es de 12.

CUADRO Nº 35

| ORGANOS | TIPO DE LESION | Nº DE CASOS | % |
|---|---|---|---|
| Duodeno | * Denudación del epitelio de revestimiento superficial vellositario y glandular. | 12 | 100 |
| | * Necrosis de coagulación de la mucosa. | 7 | 58'3 |
| | * Congestión vascular. | 5 | 41'6 |
| Yeyuno | * Denudación del epitelio de revestimiento superficial vellositario y glandular. | 12 | 100 |
| | * Necrosis de coagulación de la mucosa. | 7 | 58'3 |
| | * Congestión vascular. | 9 | 75 |
| Ileon | * Denudación del epitelio de revestimiento superficial vellositario y glandular. | 12 | 100 |
| | * Necrosis de coagulación de la mucosa. | 7 | 58'3 |
| | * Congestión vascular. | 7 | 58'3 |

**ALTERACIONES HISTOLOGICAS SUFRIDAS POR LOS ANIMALES FALLECIDOS EN LA SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS MAS ANALITICA (Serie VI).** El número total de animales muertos es de 11.

CUADRO Nº 36

| ORGANOS | TIPO DE ALTERACION | Nº DE CASOS | % |
|---|---|---|---|
| Pulmones derecho e izquierdo | * EAP Masivo | 6 | 54'5 |
| | * EAP Focos aislados | 5 | 45'5 |
| | * Congestión vascular intensa | 2 | 18'1 |
| | * Congestión vascular moderada | 9 | 81'9 |
| | * Hemorragia alveolar e intersticial intensa | 2 | 18'1 |
| | * Hemorragia alveolar e intersticial moderada | 10 | 81'9 |
| Corazón | * Congestión vascular | 11 | 100 |
| | * Coágulos y fibrina en cavidades derechas | 11 | 100 |
| Estómago | * Necrosis de coagulación del epitelio de revestimiento superficial | 11 | 100 |
| Hígado | * Congestión vascular | 11 | 100 |

**ALTERACIONES HISTOLOGICAS SUFRIDAS POR LOS ANIMALES FALLECIDOS EN LA SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS MAS ANALITICA** (Serie VI). El número total de animales muertos es de 11.

CUADRO Nº 37

| ORGANOS | TIPO DE LESION | Nº DE CASOS | % |
|---|---|---|---|
| Duodeno | * Denudación del epitelio de revestimiento superficial vellositario y glandular. | 11 | 100 |
| | * Necrosis de coagulación de la mucosa. | 9 | 81'8 |
| | * Congestión vascular. | 5 | 45'4 |
| Yeyuno | * Denudación del epitelio de revestimiento superficial vellositario y glandular. | 11 | 100 |
| | * Necrosis de coagulación de la mucosa. | 8 | 72'7 |
| | * Congestión vascular. | 4 | 36'4 |
| Ileon | * Denudación del epitelio de revestimiento superficial vellositario y glandular. | 11 | 100 |
| | * Necrosis de coagulación de la mucosa. | 8 | 72'7 |
| | * Congestión vascular. | 7 | 63'6 |

**ALTERACIONES HISTOLOGICAS SUFRIDAS POR LOS ANIMALES FALLECIDOS EN LA SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS MAS ANALITICA Y TRTATAMIENTO CON FDP(Serie VII).** El número total de animales muertos es de 7.

CUADRO Nº 38

| ORGANOS | TIPO DE ALTERACION | Nº DE CASOS | % |
|---|---|---|---|
| Pulmones derecho e izquierdo | * EAP | 1 | 14'2 |
| | * Focos bronconeumonía supurada | 1 | 14'2 |
| | * Congestión vascular moderada | 4 | 57'1 |
| | * Focos de atelectasias | 4 | 57'1 |
| | * Hemorragia alveolar e intersticial moderada | 3 | 42'8 |
| Corazón | * Congestión vascular | 7 | 100 |
| | * Coágulos y fibrina en cavidades derechas | 6 | 85'7 |
| Estómago | * Necrosis de coagulación del epitelio de revestimiento superficial | 7 | 100 |
| Hígado | * Congestión vascular | 4 | 57'1 |

**ALTERACIONES HISTOLOGICAS SUFRIDAS POR LOS ANIMALES FALLECIDOS EN LA SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS MAS ANALITICA Y TRATAMIENTO CON FDP(Serie VII).** Animales fallecidos 7.

CUADRO Nº 39

| ORGANOS | TIPO DE LESION | Nº DE CASOS | % |
|---|---|---|---|
| Duodeno | * Denudación del epitelio de revestimiento superficial vellositario | 7 | 100 |
| | * Denudación del epitelio glandular | 5 | 71'4 |
| | * Necrosis de coagulación de la mucosa. | 5 | 71'4 |
| | * Congestión vascular. | 1 | 14'2 |
| Yeyuno | * Denudación del epitelio de revestimiento superficial vellositario | 7 | 100 |
| | * Denudación del epitelio glandular | 5 | 71'4 |
| | * Necrosis de coagulación de la mucosa. | 4 | 57'1 |
| Ileon | * Denudación del epitelio de revestimiento superficial vellositario | 7 | 100 |
| | * Denudación del epitelio glandular | 5 | 71'4 |
| | * Necrosis de coagulación de la mucosa. | 4 | 57'1 |

# GRAFICOS

**11. GRAFICOS . . . . . 875**

**11.1. GRAFICOS DE LOS PESOS PORCENTUALES DE LOS ANIMALES RESPECTO AL PESO BASAL . . . . . 881**

11.1.1. Serie control de pesos . . . . . 881

11.1.2. Serie sham operation . . . . . 882

11.1.3. Serie isquemia de la AMS durante 30 minutos 883

11.1.4. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos 884

11.1.5. Serie sham operation más analítica . . . . 885

11.1.6. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica . . . . . 886

11.1.7. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica y tratamiento con FDP . . . 887

11.1.8. Series I, II, III, IV, V, VI y VII . . . . 888

**11.2. GRAFICOS DE LOS PESOS PORCENTUALES DE LOS ANIMALES RESPECTO AL PESO DE LA SEMANA ANTERIOR . . . . . 889**

11.2.1. Serie control de pesos . . . . . 889

11.2.2. Serie sham operation . . . . . 890

11.2.3. Serie isquemia de la AMS durante 30 minutos 891

11.2.4. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos 892

11.2.5. Serie sham operation más analítica . . . . 893

11.2.6. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica . . . . . 894

11.2.7. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica y tratamiento con FDP . . . 895

11.2.8. Series I, II, III, IV, V, VI y VII . . . . 896

**11.3. GRAFICOS DEL NUMERO DE ANIMALES SUPERVIVIENTES DURANTE LAS PRIMERAS 21 HORAS DE OBSERVACION . . 897**

11.3.1. Serie sham operation . . . . . 897

11.3.2. Serie isquemia de la AMS durante 30 minutos 898

11.3.3. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos 899

11.3.4. Serie sham operation más analítica . . . . 900

11.3.5. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica . . . . . 901

11.3.6. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica y tratamiento con FDP . . . 902

11.3.7. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos y serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica . . . . . 903

11.3.8 Series II, III, IV, V, VI y VII . . . . . 904

**11.4. GRAFICOS DEL NUMERO DE ANIMALES SUPERVIVIENTES DURANTE LOS 84 DIAS DE OBSERVACION . . . . . 905**

11.4.1. Serie sham operation . . . . . 905

11.4.2. Serie isquemia de la AMS durante 30 minutos 906

11.4.3. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos 907

11.4.4. Serie sham operation más analítica . . . . 908

11.4.5. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica . . . . . 909

11.4.6. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica y tratamiento con FDP . . . 910

11.4.7. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos y serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica . . . . . 911

11.4.8. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica y serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica y tratamiento con FDP . . . . . 912

11.4.9. Series II, III, IV, V, VI y VII . . . . . 913

**11.5. GRAFICOS DE LAS HORAS DE SUPERVIVENCIA . . . . . 914**

11.5.1. Serie sham operation . . . . . 914

11.5.2. Serie isquemia de la AMS durante 30 minutos 915

11.5.3. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos 916

11.5.4. Serie sham operation más analítica . . . . 917

11.5.5. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica . . . . . 918

11.5.6. Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica y tratamiento con FDP . . . 919

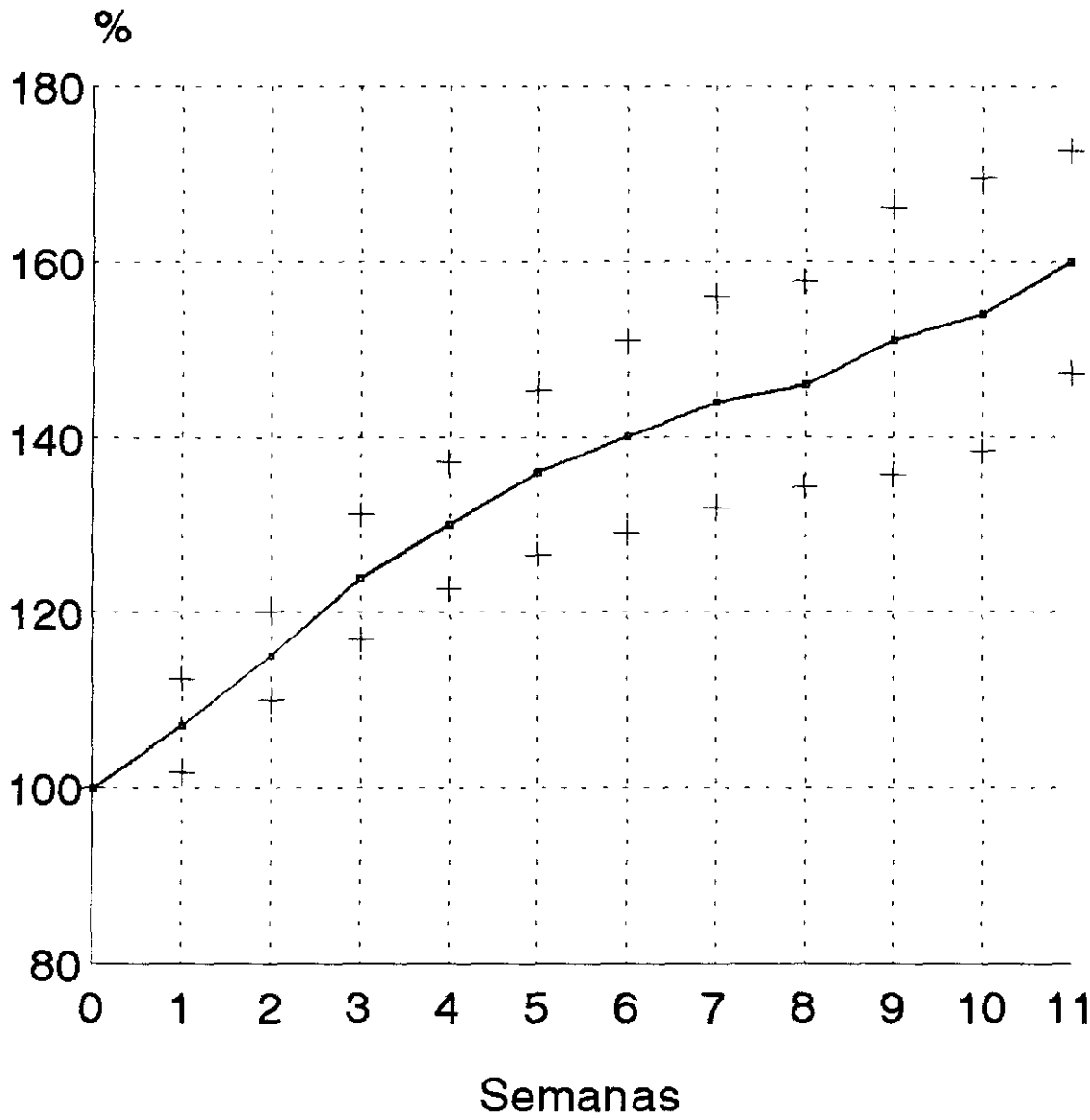
11.5.7. Series II, III, IV, V, VI y VII . . . . . 920

# PESOS

## SERIE CONTROL DE PESOS

## SERIE I

Grafico nº 1

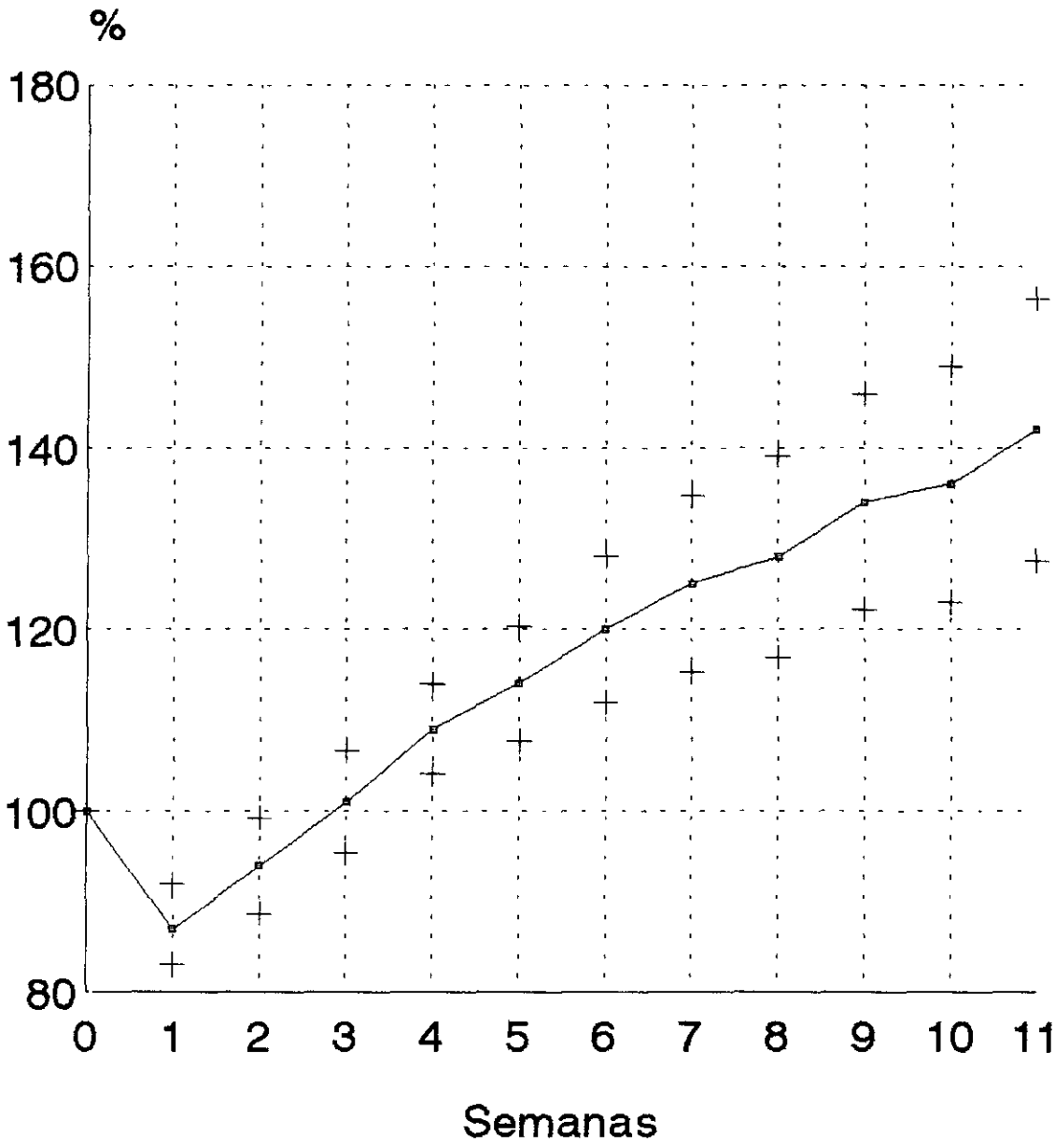



Evolución porcentual del peso respecto al peso basal

MEDIA % + STD - STD

# PESOS
## SERIE SHAM OPERATION
## SERIE II

Gráfico nº 2




Evolucion porcentual del peso respecto al peso basal

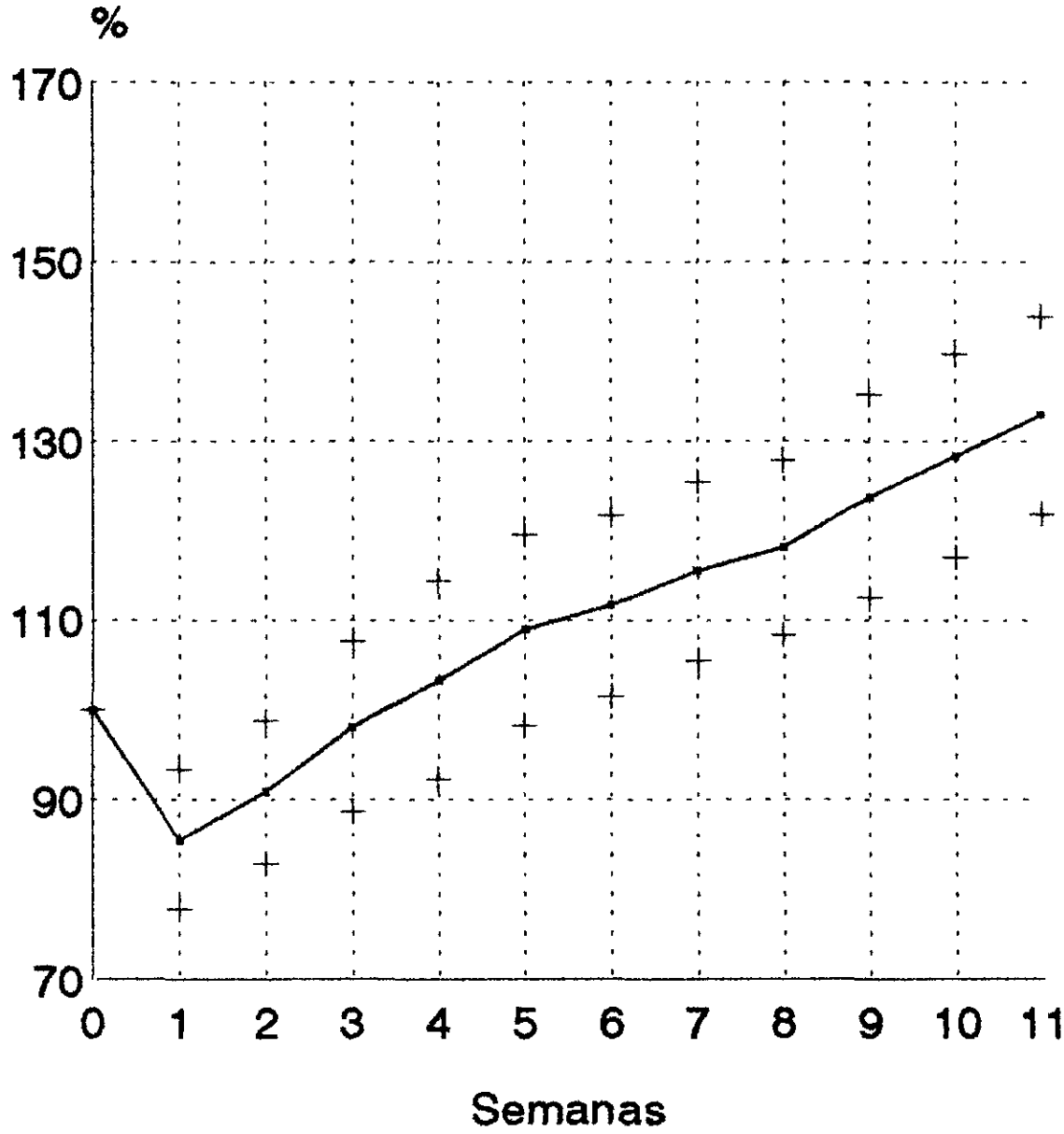
MEDIA % + STD - STD

# PESOS

## SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 30 MINUTOS

## SERIE III

Grafico nº 3

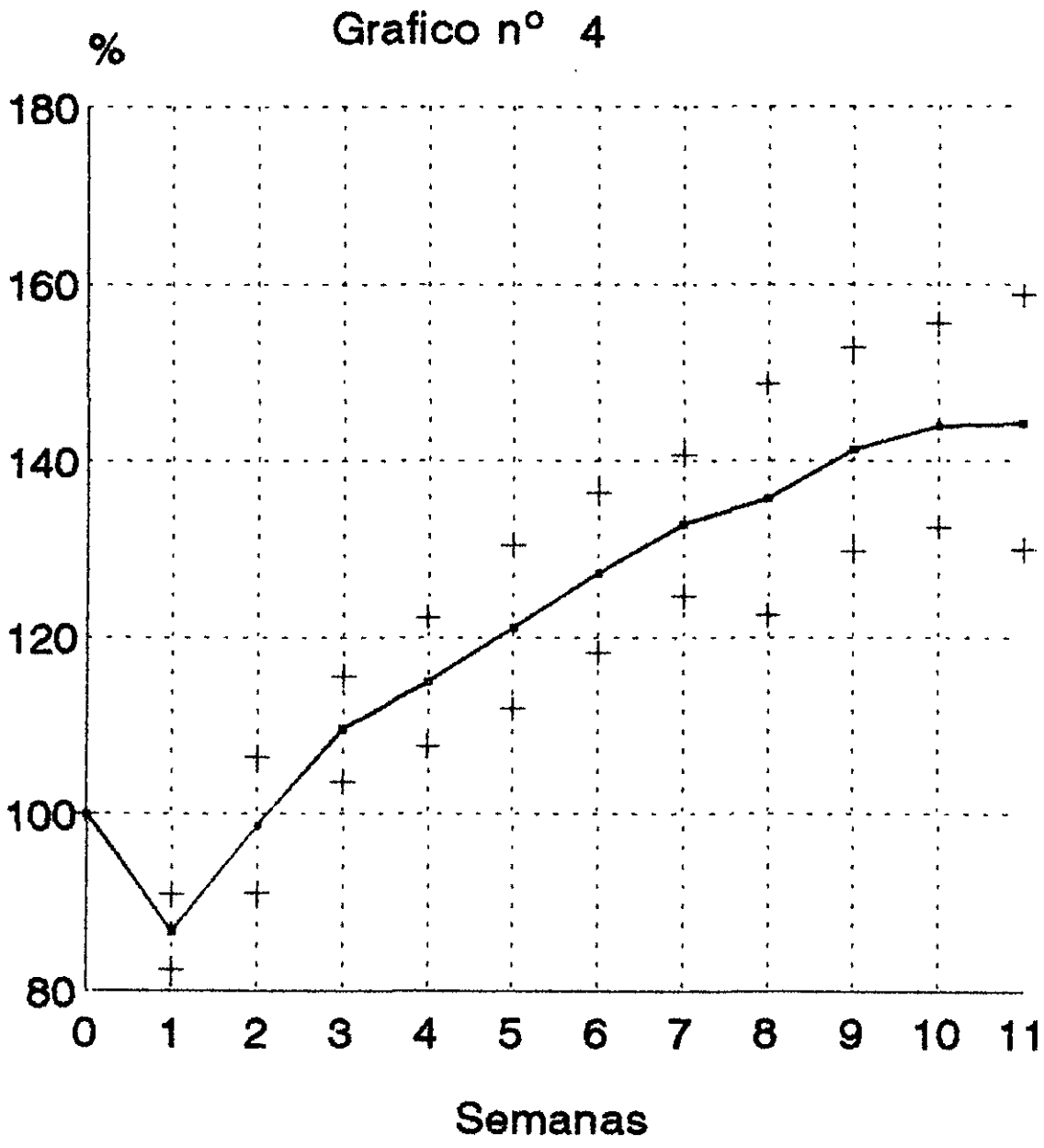



Evolución porcentual del peso respecto al peso basal

MEDIA % + STD - STD

# PESOS

## SERIE ISQUEMIA DE LA AMS DURANTE 60 MINUTOS
## SERIE IV

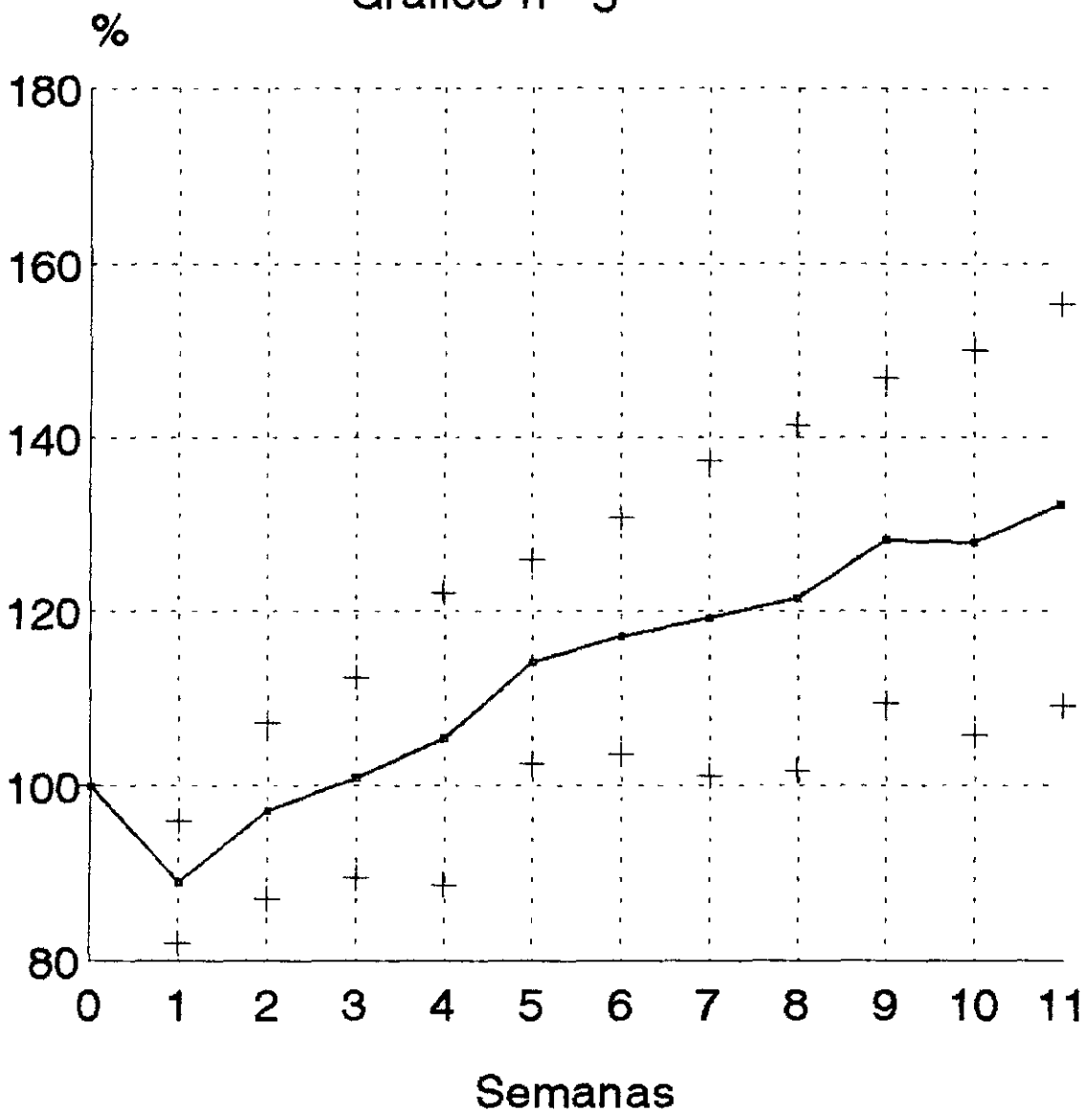


# PESOS

## SERIE SHAM OPERATION Y ANALITICA

## SERIE V

Grafico nº 5



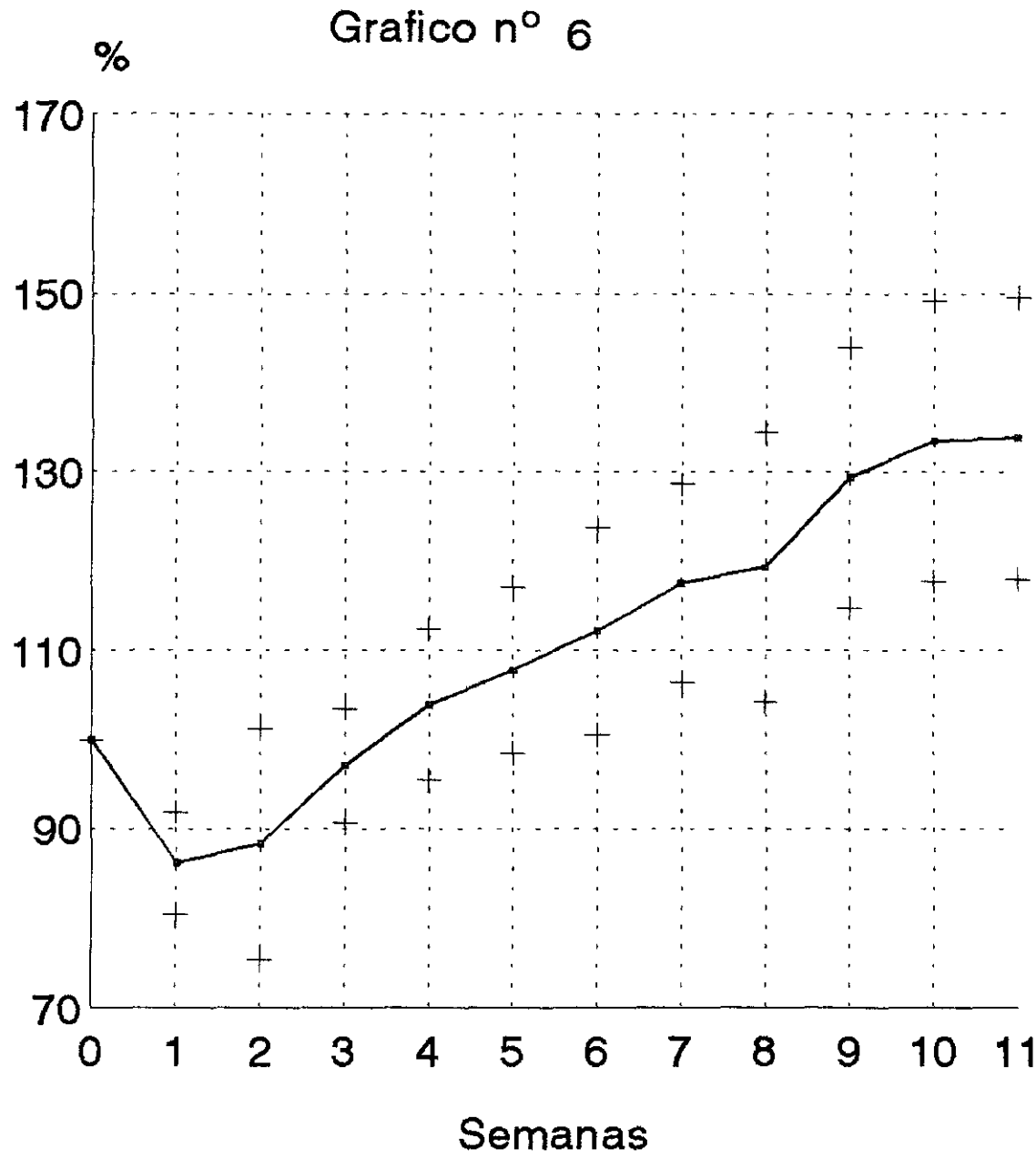

Evolución porcentual del peso respecto al peso basal

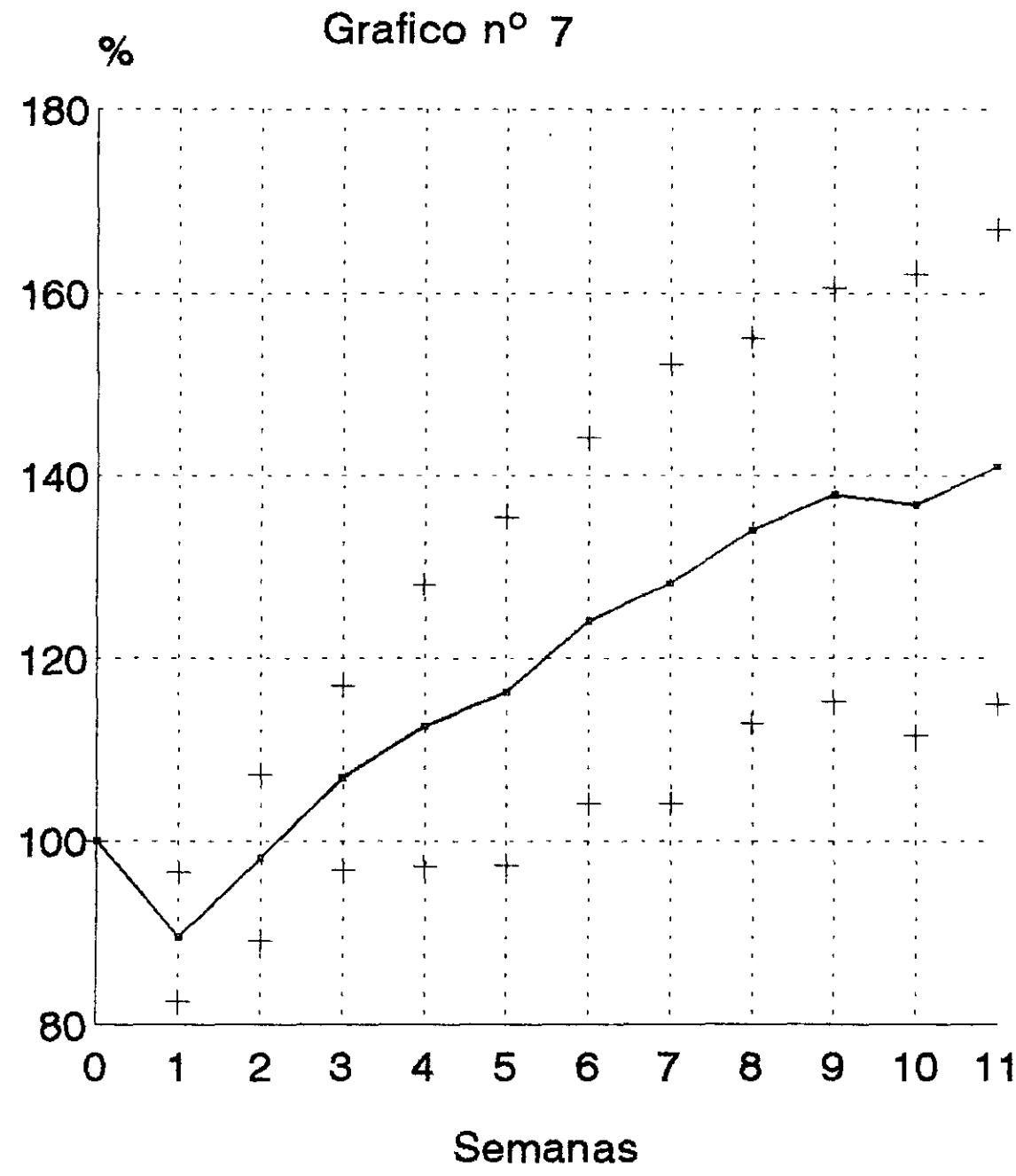
MEDIA % + STD - STD

# PESOS

## SERIE ISQUEMIA DE LA AMS 60 MINUTOS Y ANALITICA

## SERIE VI



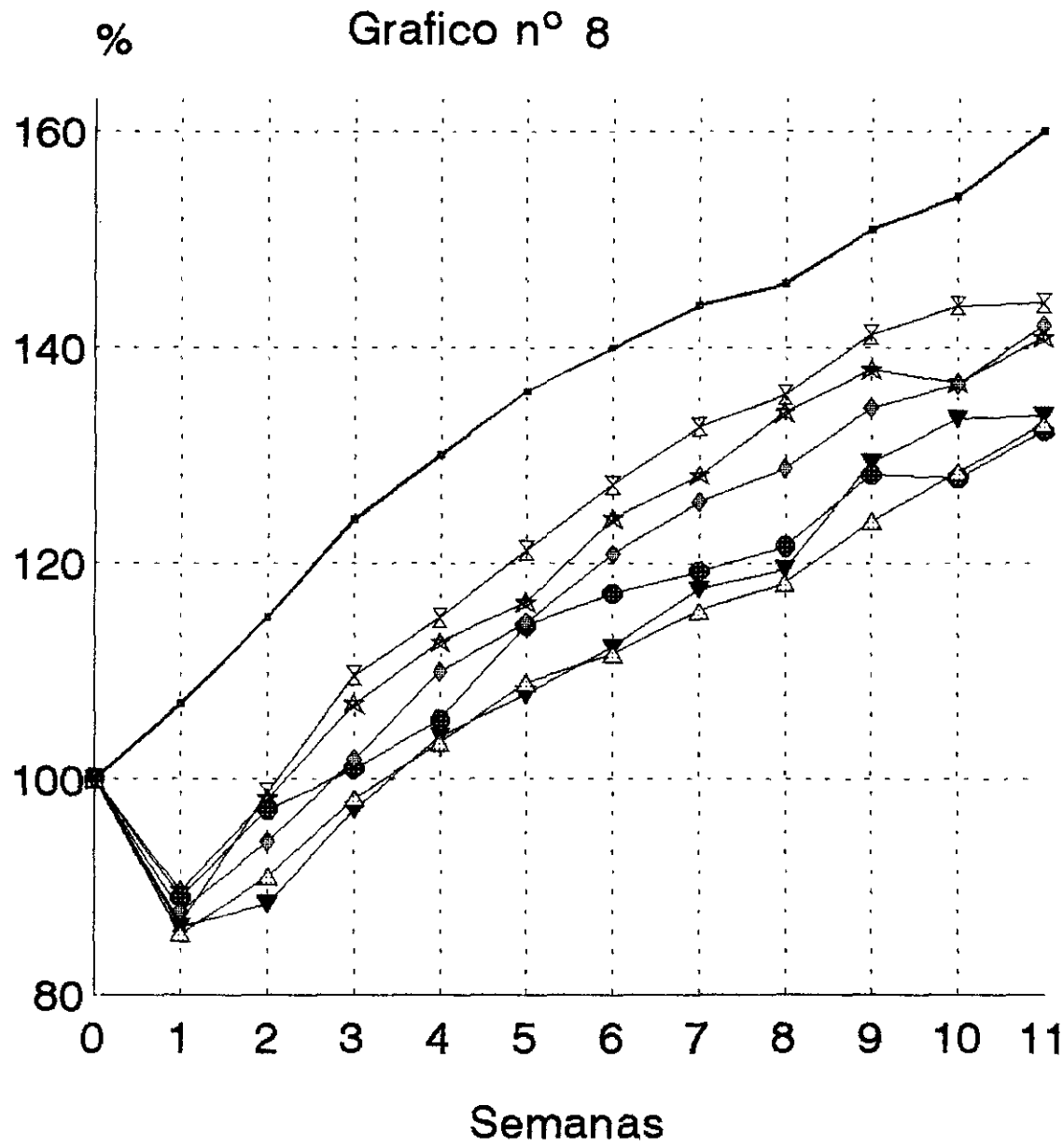



Evolución porcentual del peso respecto al peso basal

MEDIA % + STD - STD

# PESOS

## CONJUNTO DE MEDIAS PORCENTUALES DE LAS 7 SERIES

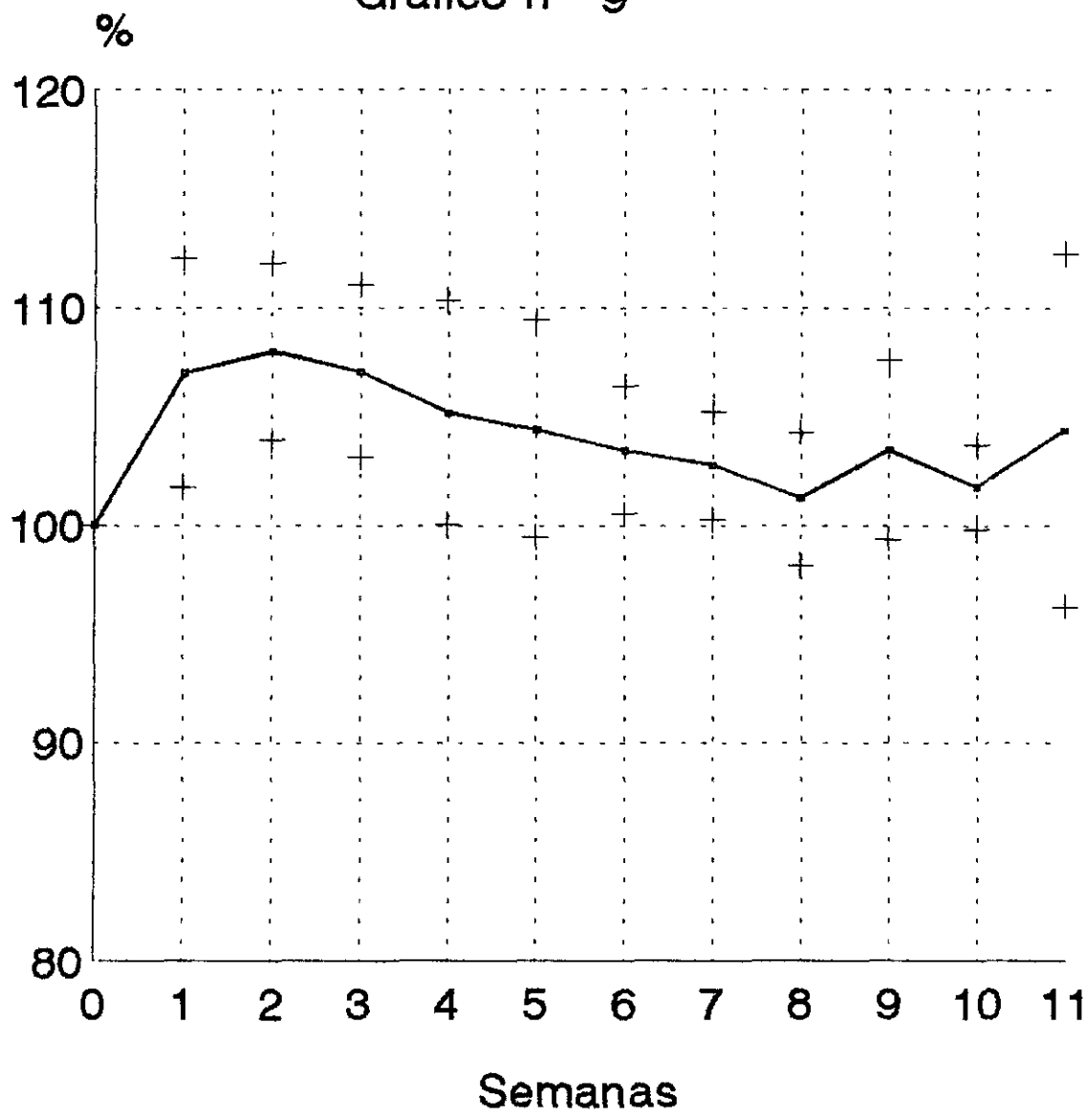


# PESOS

## SERIE CONTROL DE PESOS

## SERIE I

Grafico nº 9

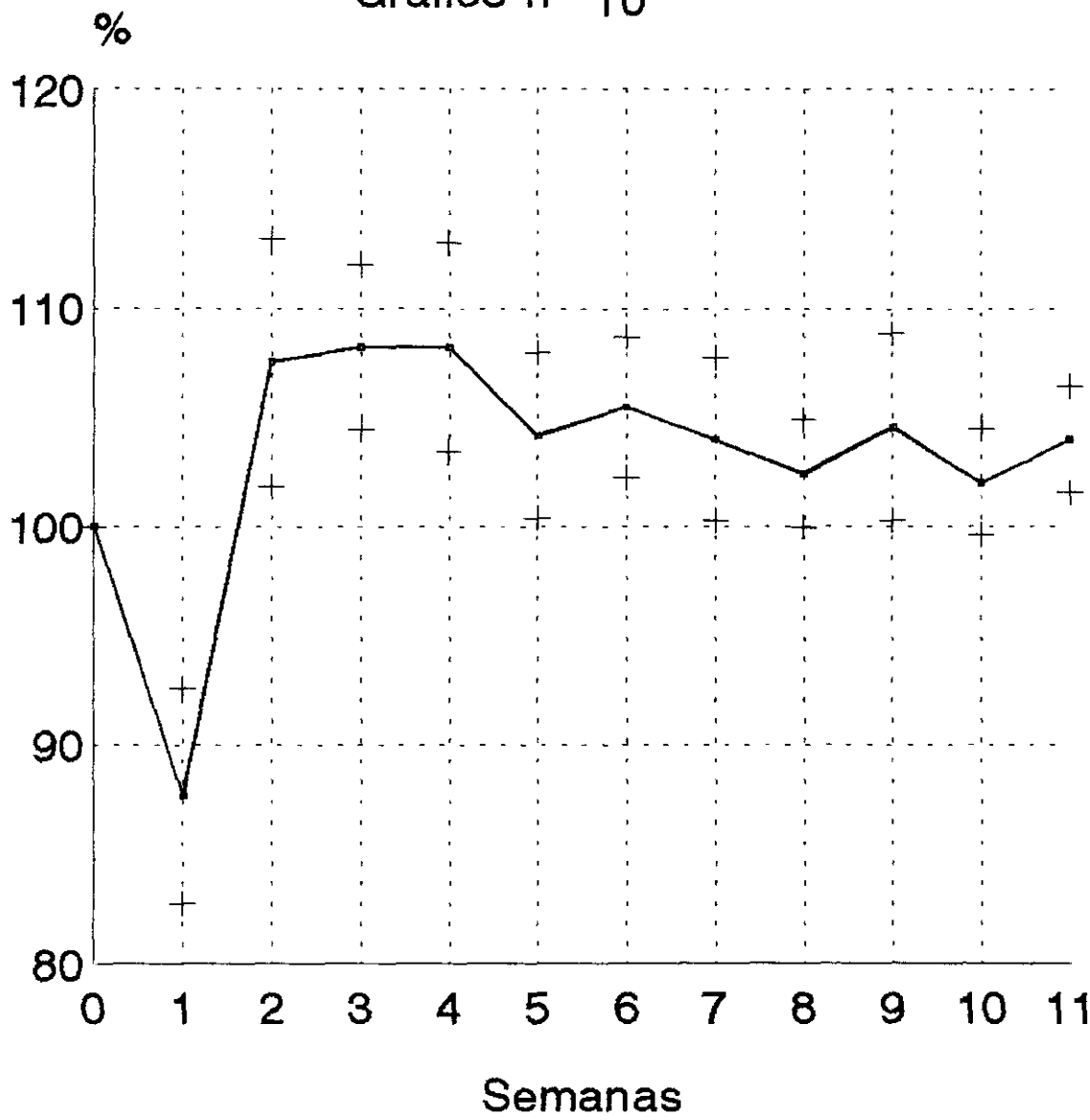



Evolucion del peso porcentual respecto a la semana anterior

MEDIA % + STD - STD

# PESOS
## SERIE SHAM OPERATION
## SERIE II

Grafico n° 10




Evolucion del peso porcentual respecto a la semana anterior

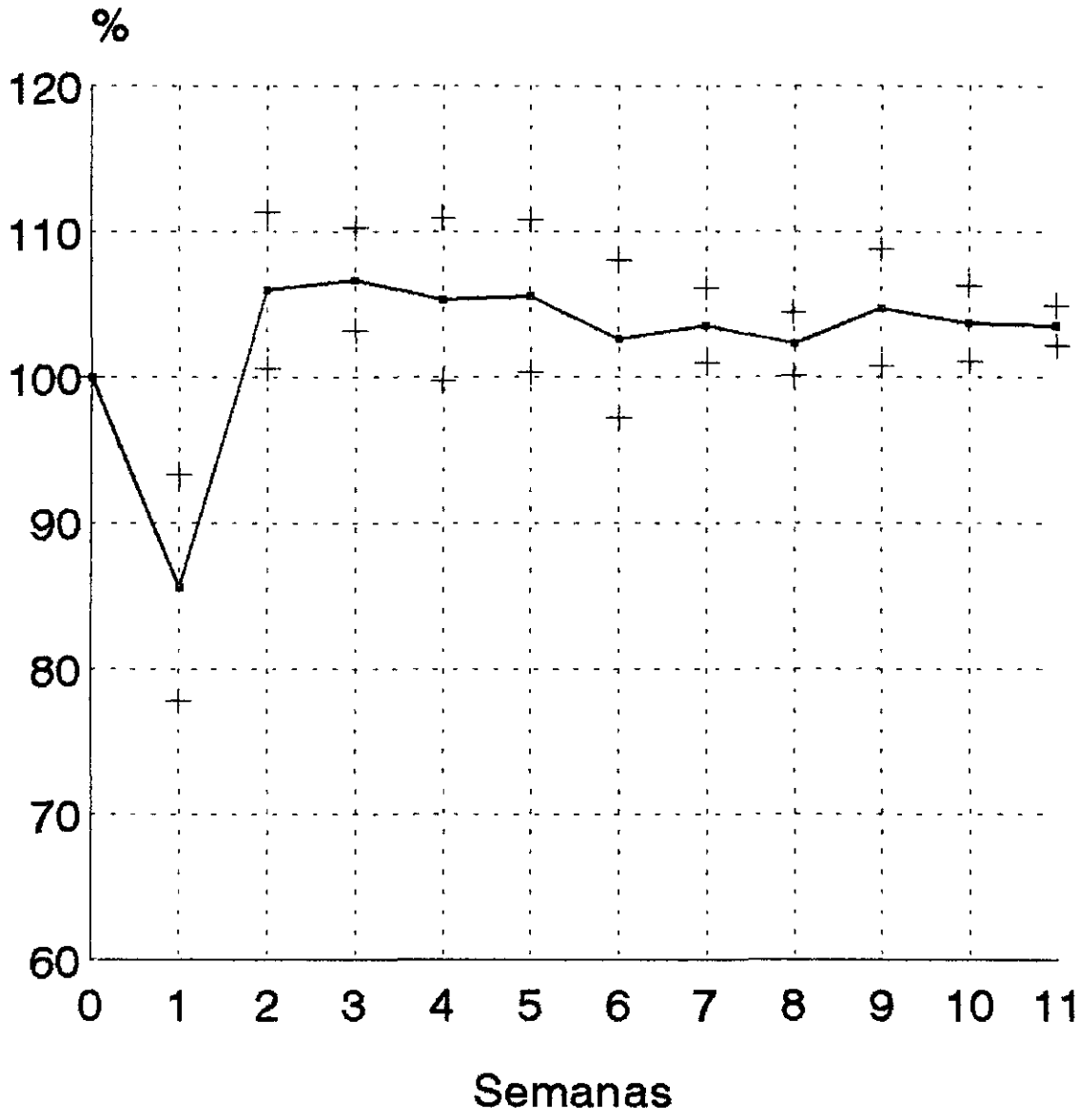
MEDIA % + STD - STD

# PESOS

## SERIE ISQUEMIA DE LA AMS 30 MINUTOS

## SERIE III

Grafico nº 11




Evolucion del peso porcentual respecto a la semana anterior

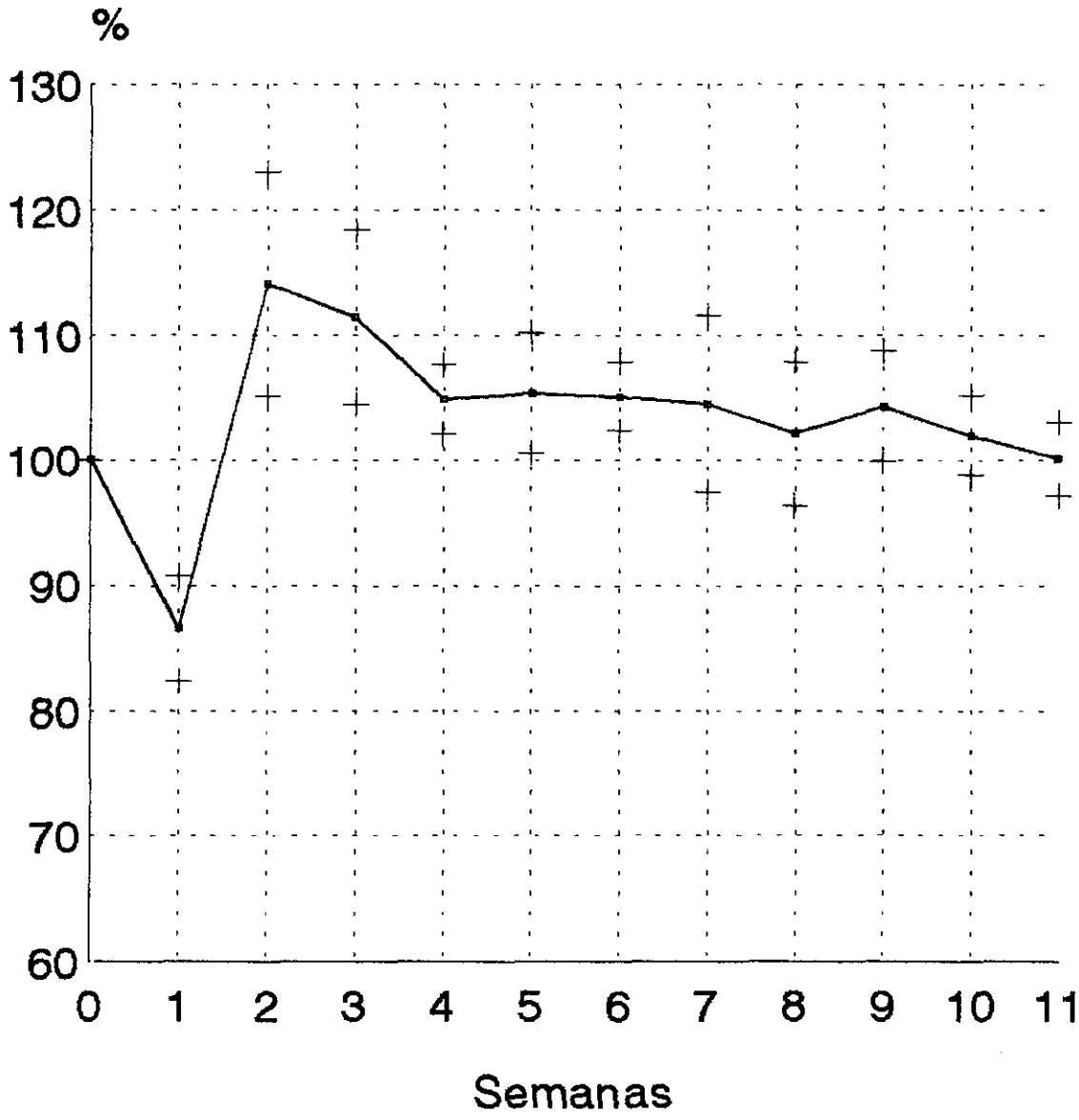
MEDIA % + STD - STD

# PESOS

## SERIE ISQUEMIA DE LA AMS 60 MINUTOS

## SERIE IV

Grafico nº 12




Evolucion del peso porcentual respecto a la semana anterior

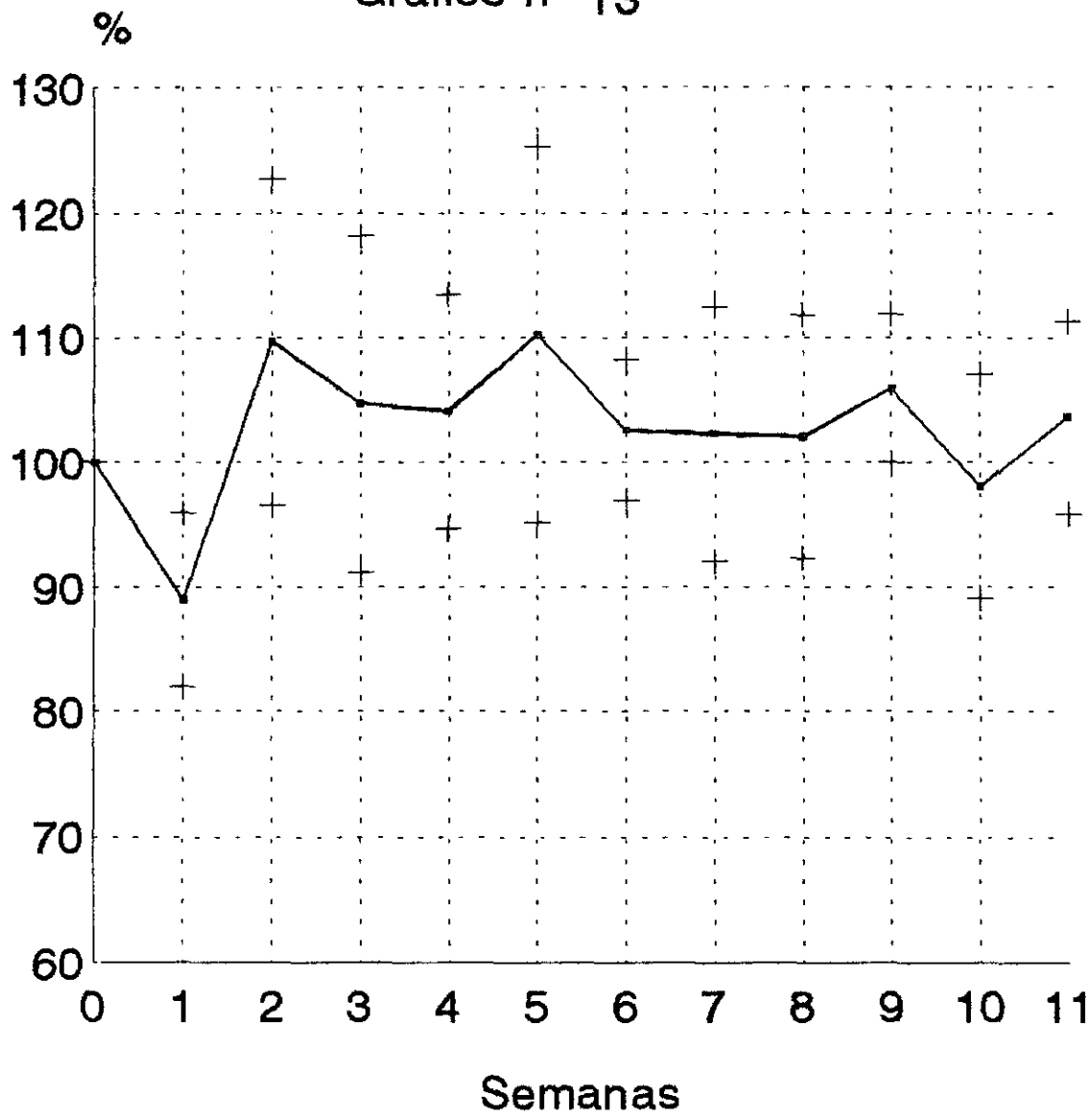
MEDIA % + STD - STD

# PESOS

## SERIE SHAM OPERATION Y ANALITICA

## SERIE V

Grafico n° 13




Evolucion del peso porcentual respecto a la semana anterior

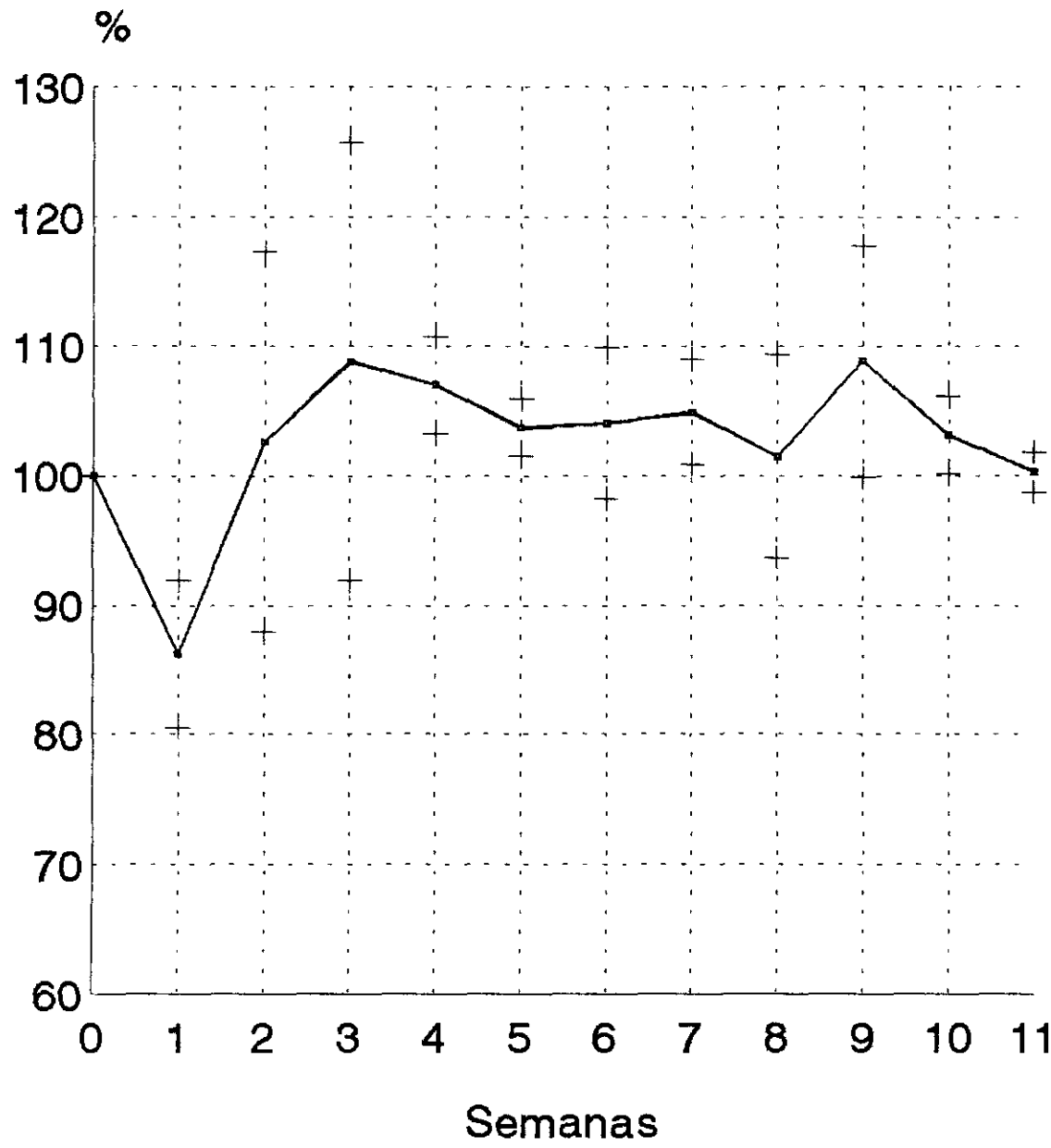
MEDIA % + STD - STD

# PESOS

## SERIE ISQUEMIA DE LA AMS 60 MINUTOS Y ANALITICA

## SERIE VI

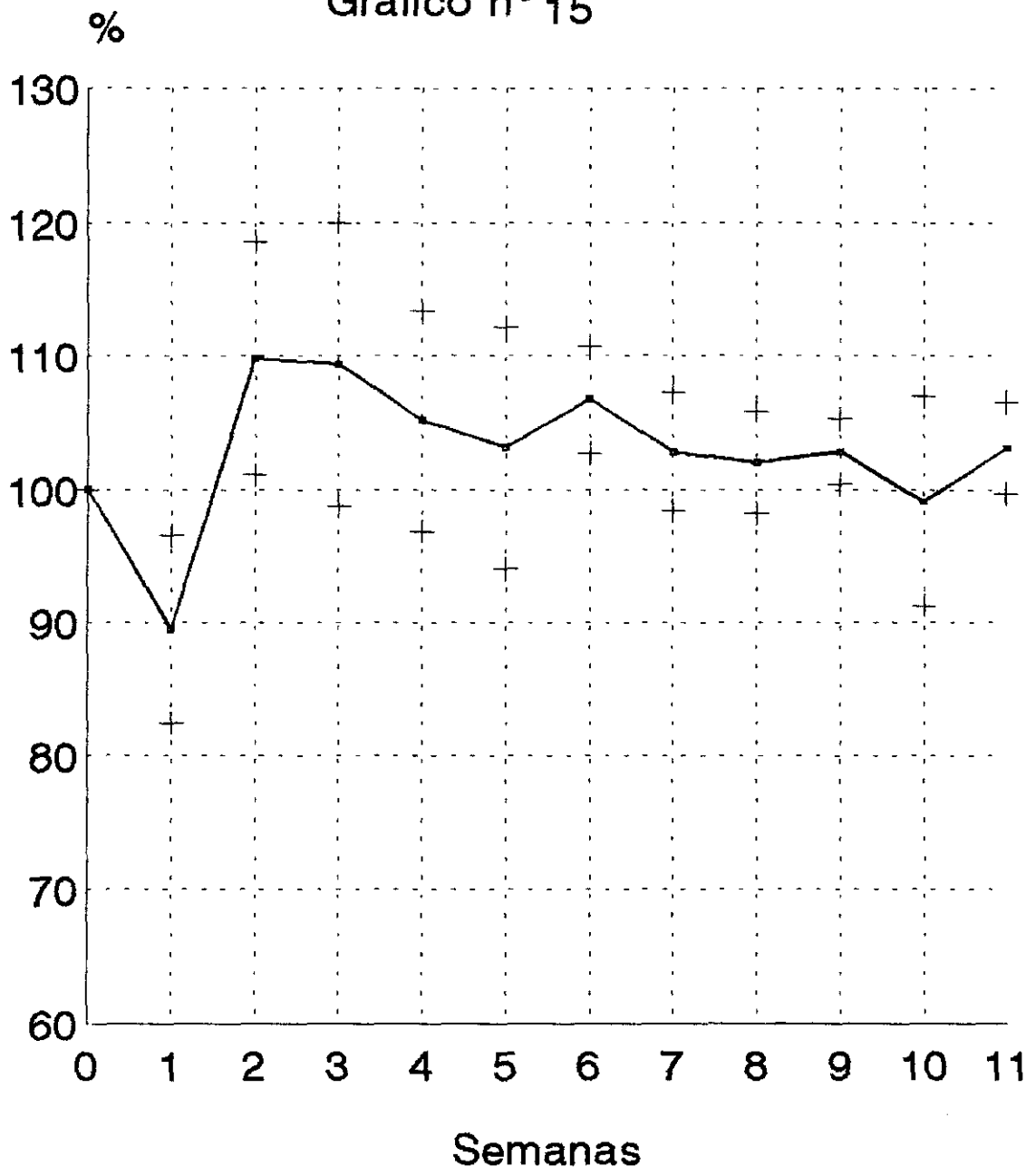
Grafico nº 14




Evolucion del peso porcentual respecto a la semana anterior

MEDIA % + STD - STD

Grafico n° 15

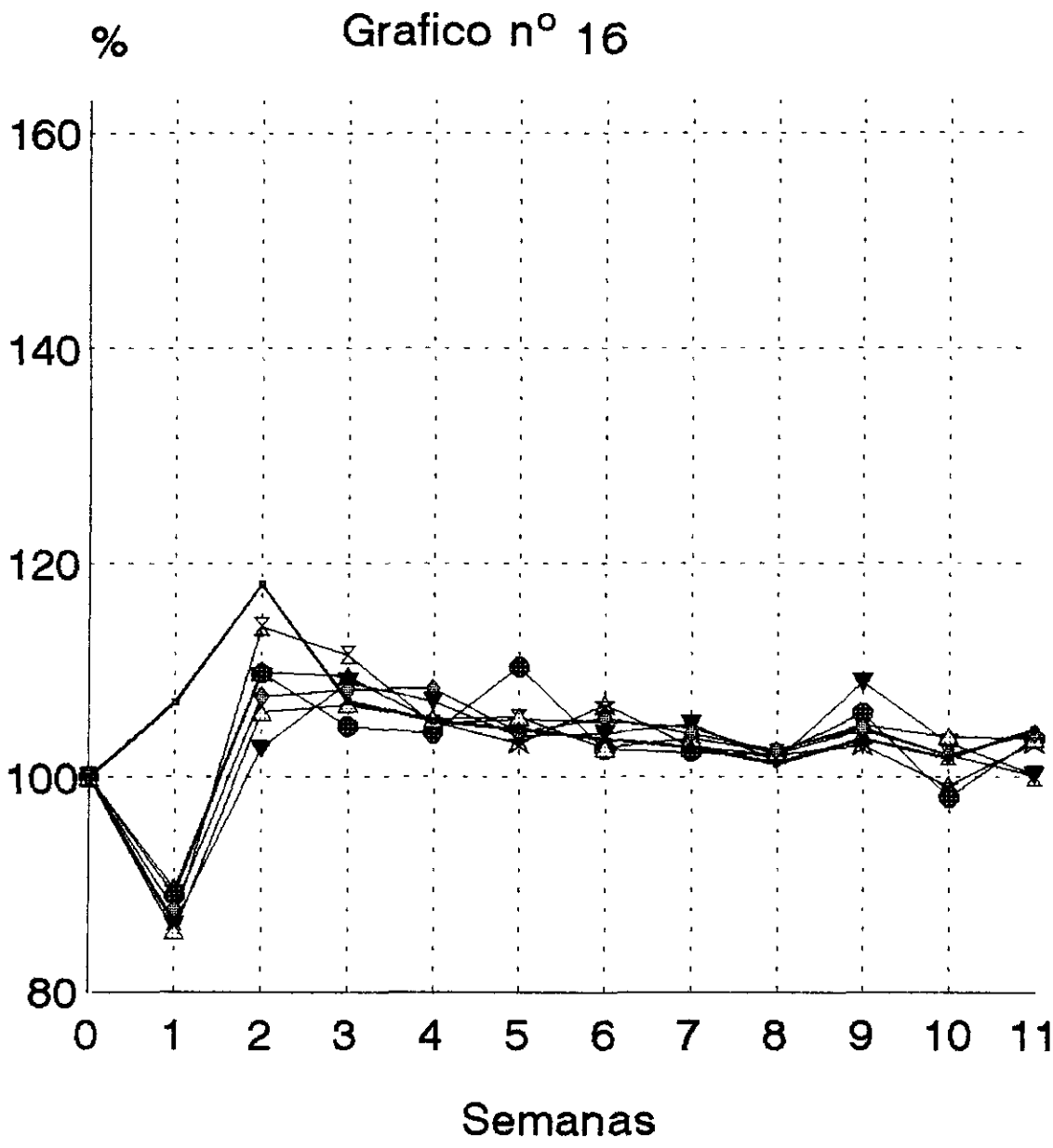



Evolucion del peso porcentual respecto a la semana anterior

MEDIA % + STD - STD

# PESOS

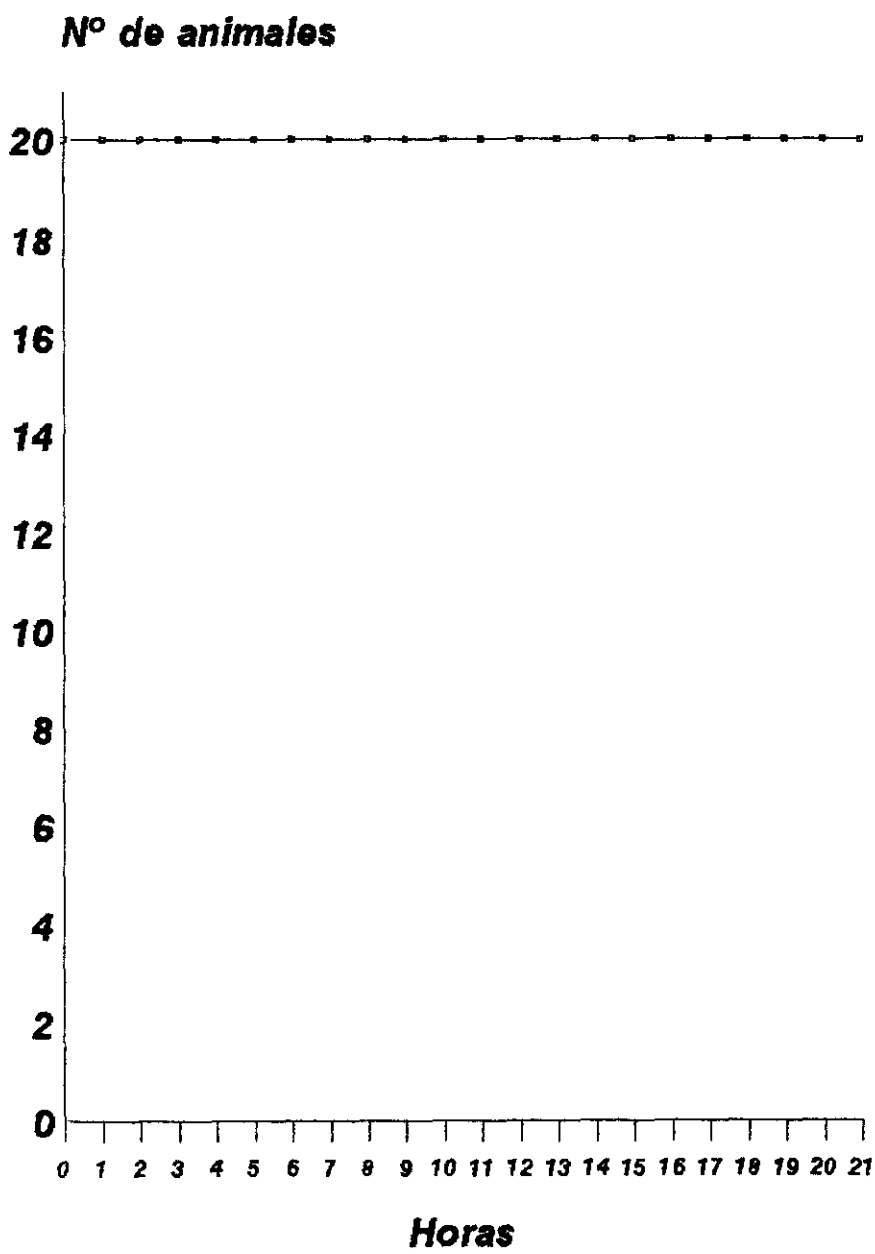
## CONJUNTO DE MEDIAS PORCENTUALES DE LAS 7 SERIES



# SUPERVIVENCIA

***Sham operation (serie II)***

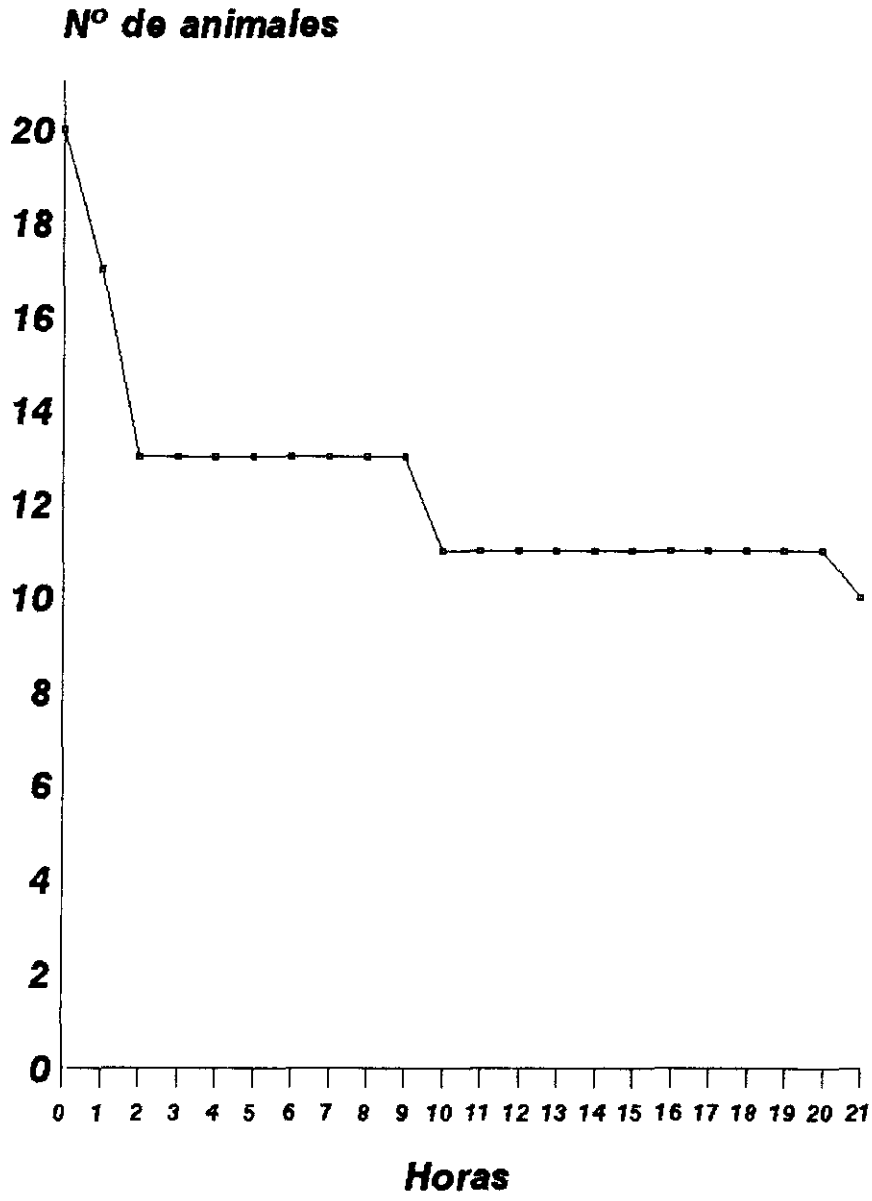
Gráfico nº 17



# SUPERVIVENCIA

## Isquemia de la AMS durante 30 minutos (serie III)

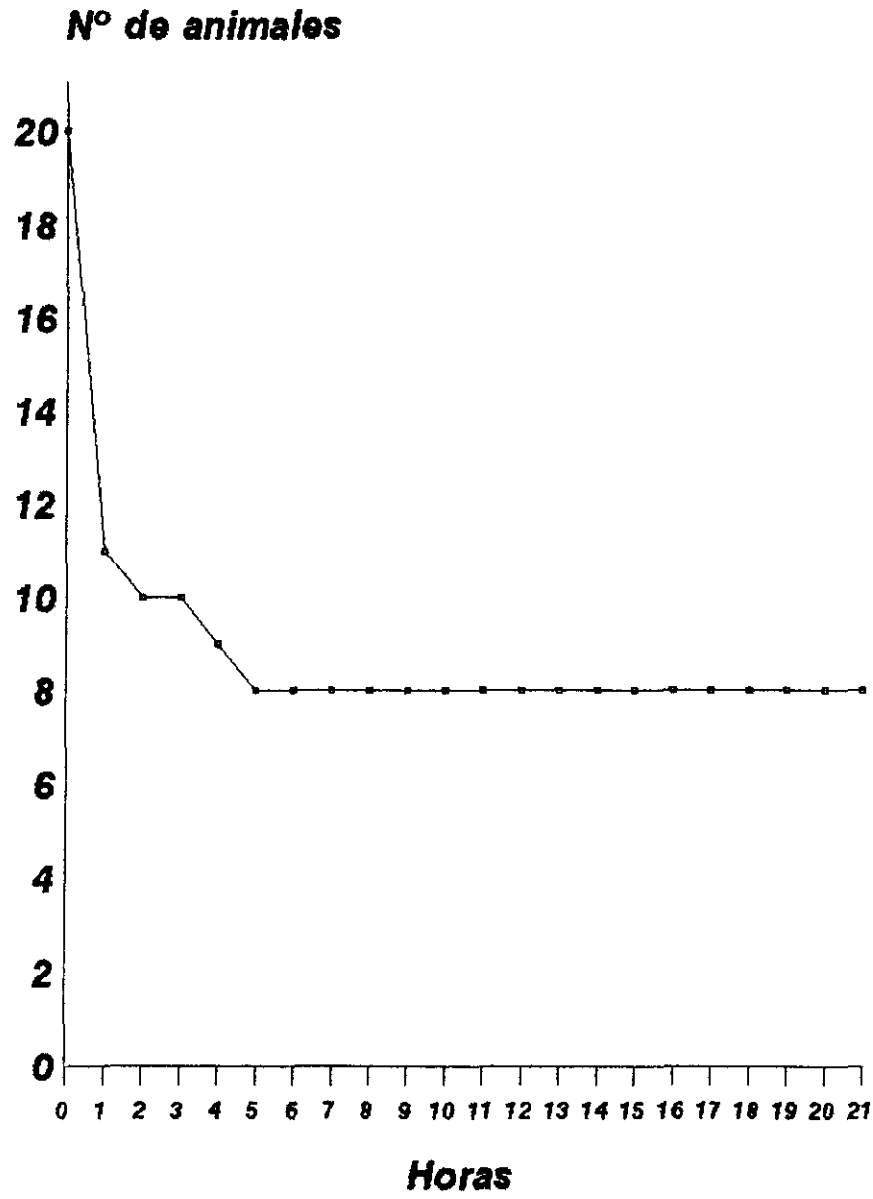
Gráfico nº 18



# SUPERVIVENCIA

## Isquemia de la AMS durante 60 minutos (serie IV)

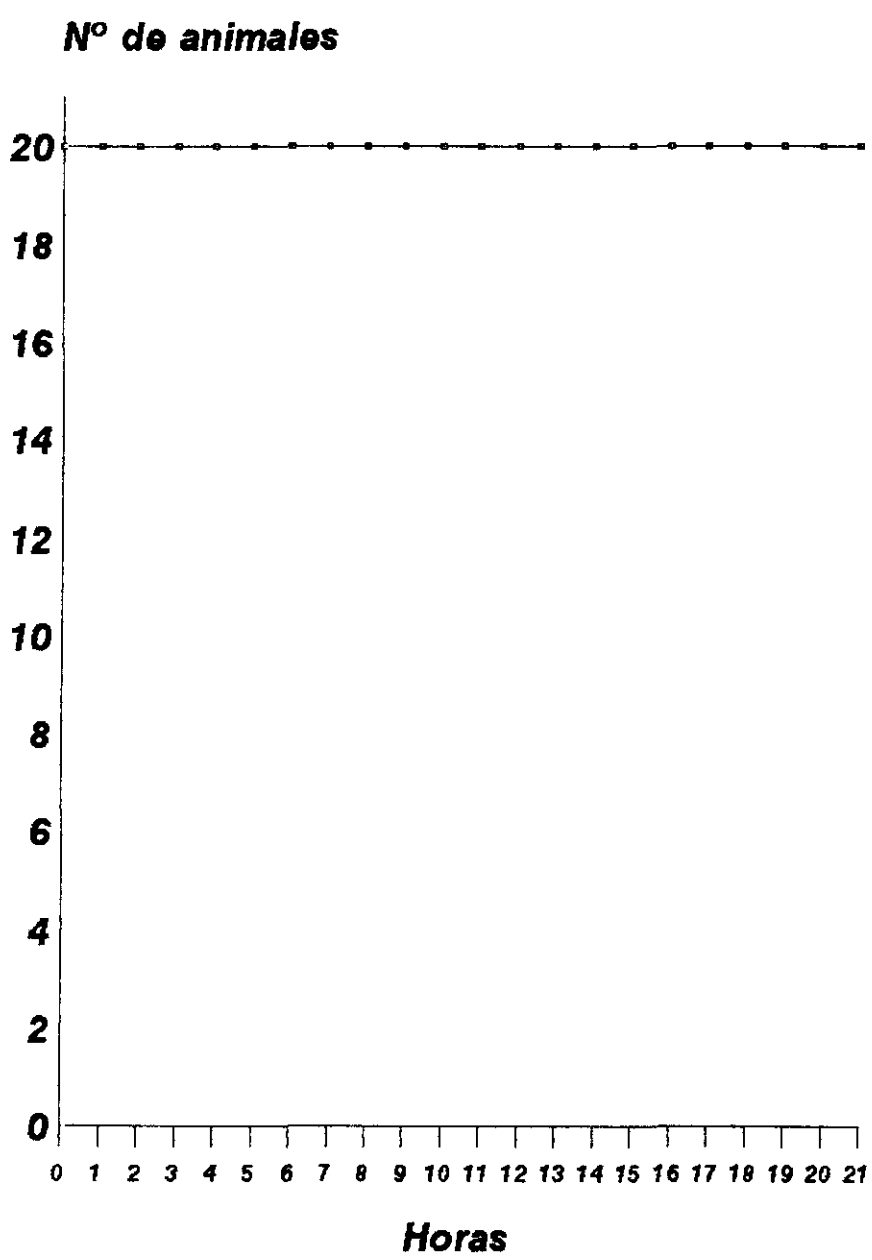
Gráfico nº 19



## *SUPERVIVENCIA*

***Sham operation más analítica (serie V)***

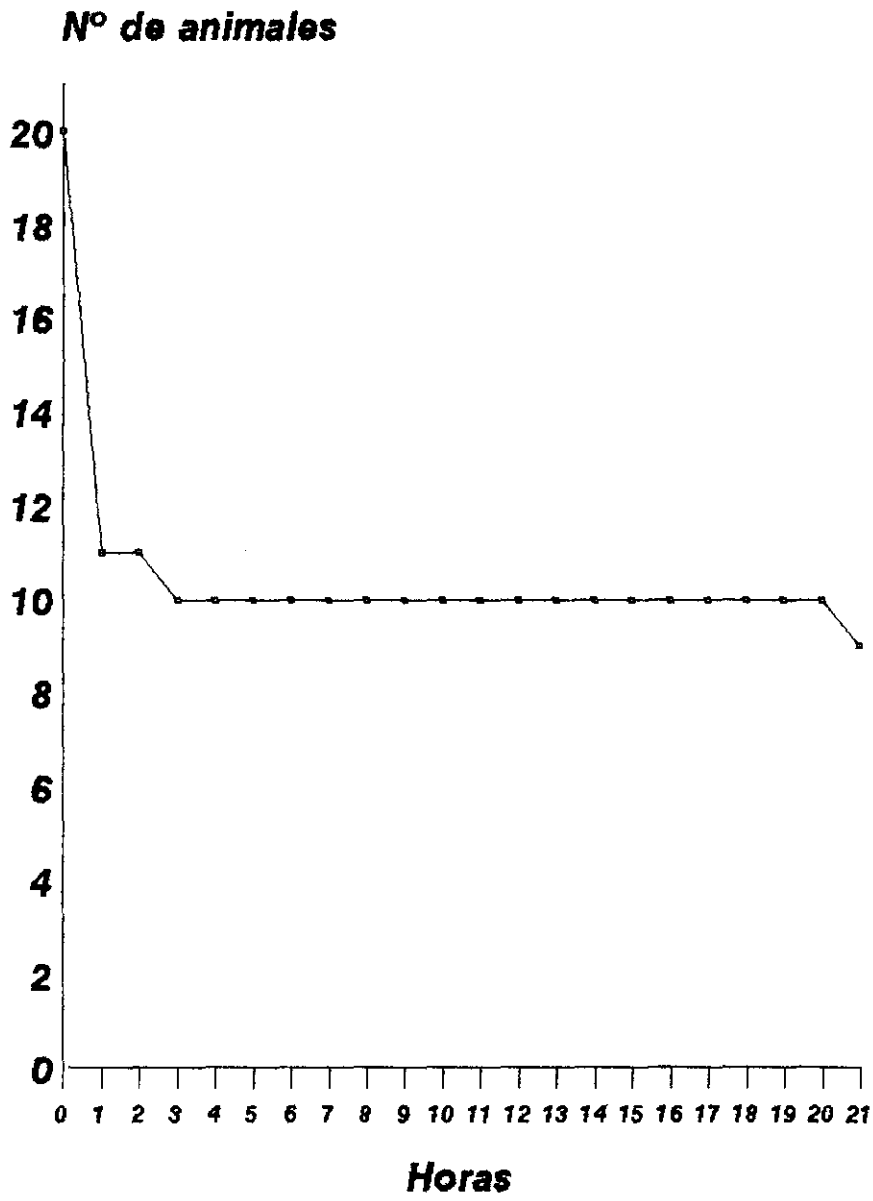
Gráfico nº 20



## *SUPERVIVENCIA*

***Isquemia de la AMS durante 60 minutos***
***más analítica (serie VI)***

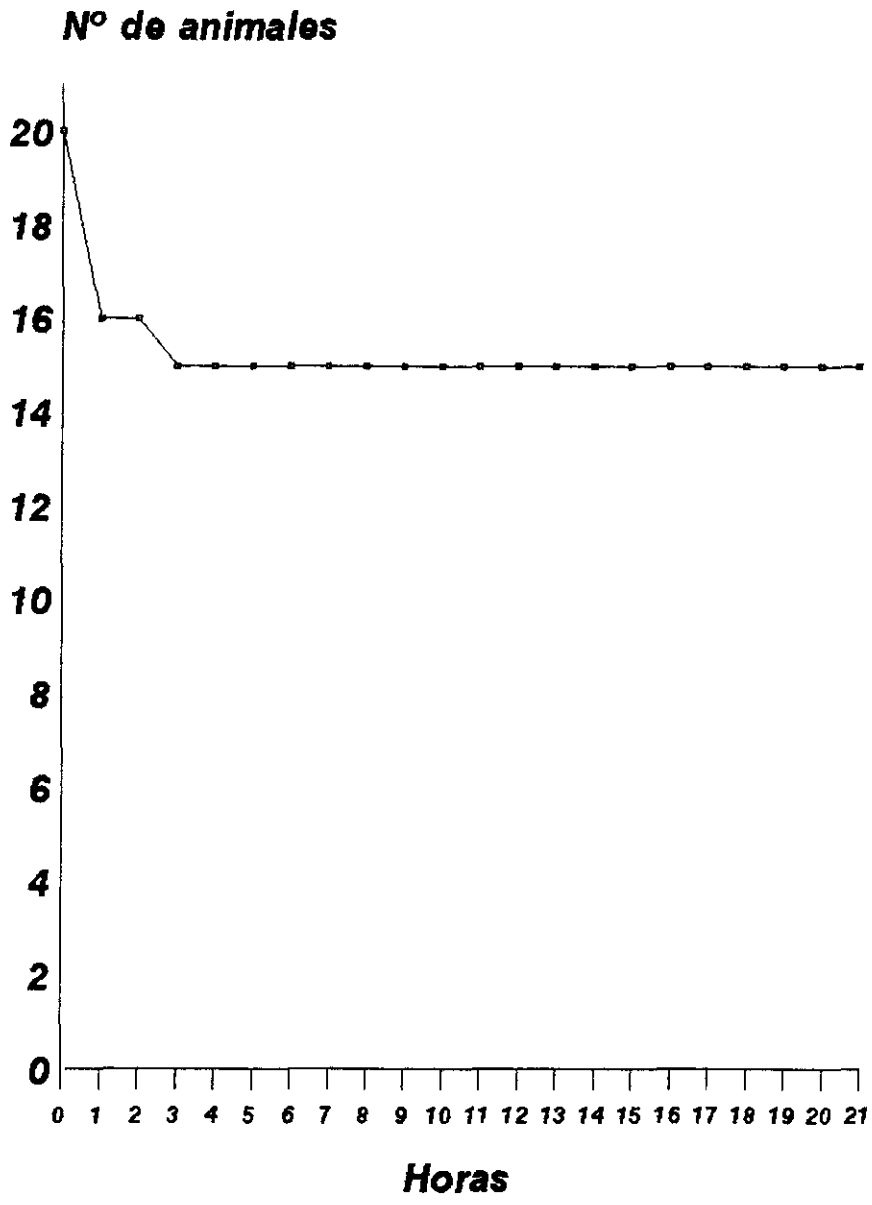
Gráfico nº 21



# *SUPERVIVENCIA*

***Isquemia de la AMS durante 60 minutos mas analítica y tto. con FDP (Serie VII)***

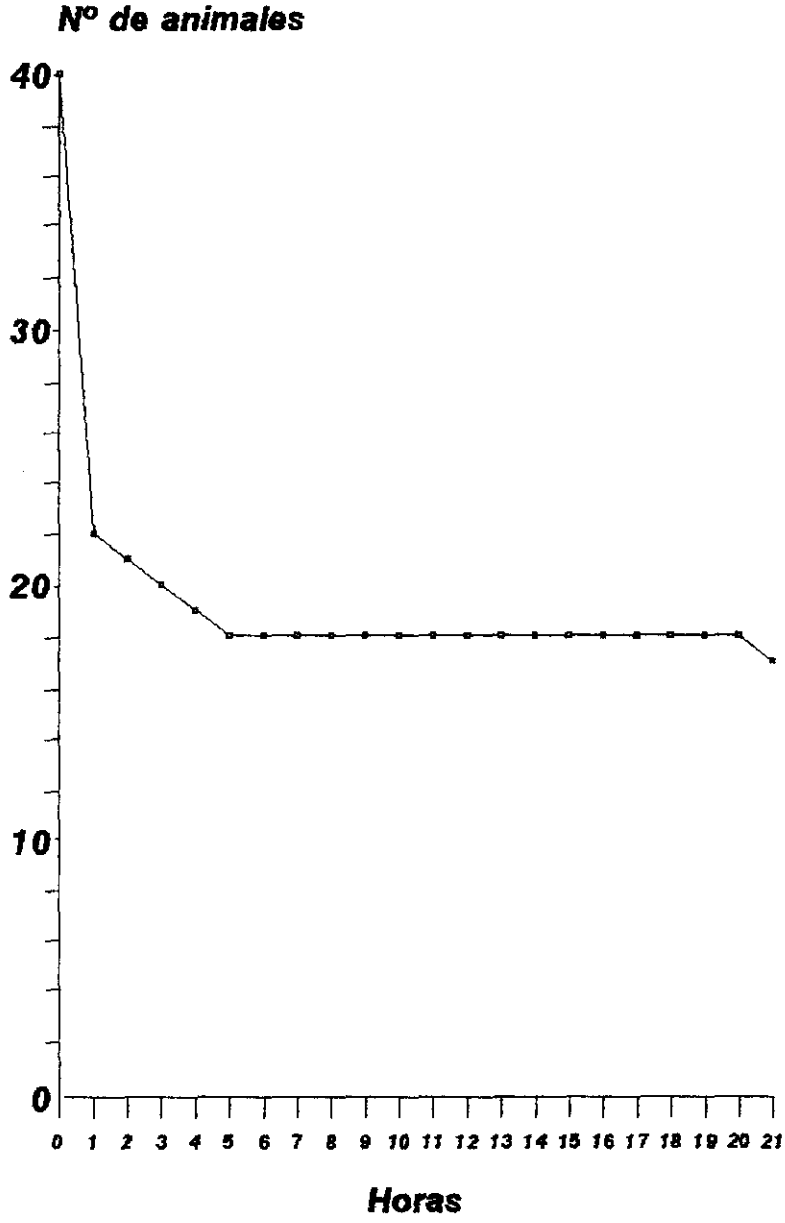
Gráfico nº 22



# SUPERVIVENCIA

***Serie isquemia de la AMS durante 60 min. y serie isquemia de la AMS durante 60 min. más analítica***

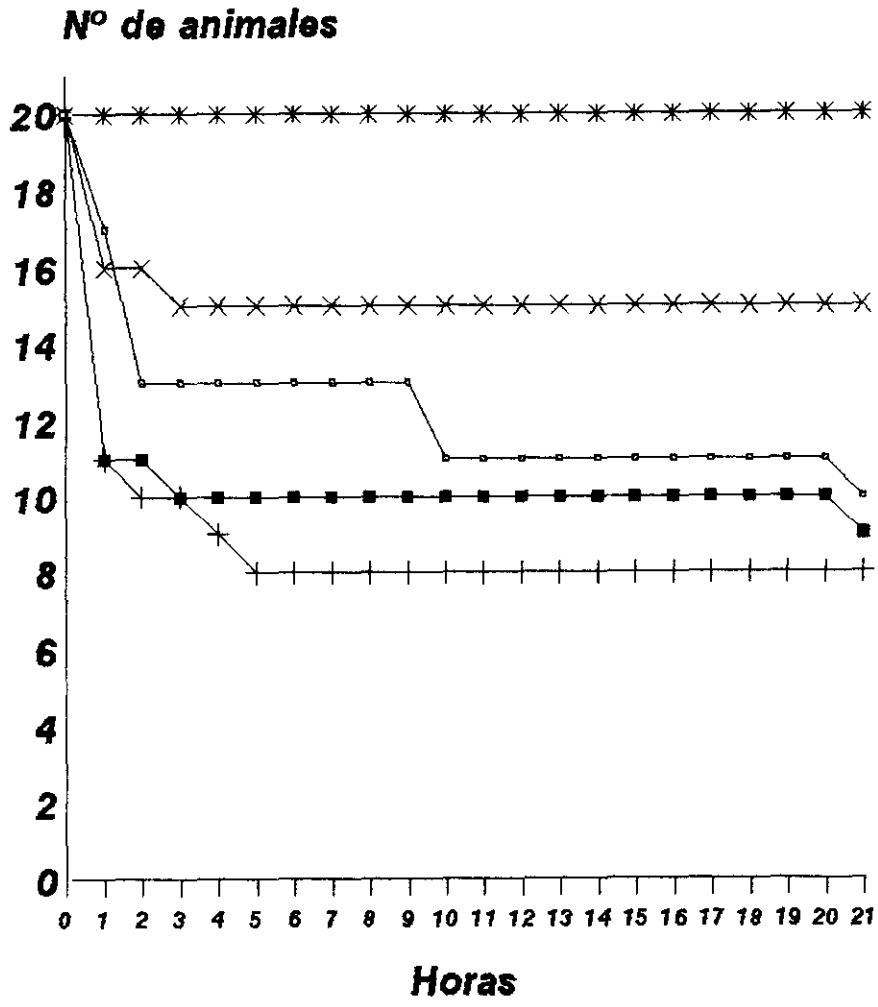
Gráfico nº 23



## SUPERVIVENCIA

**Series II, III, IV, V, VI y VII**

Gráfico nº 24




**Evolución de la supervivencia**

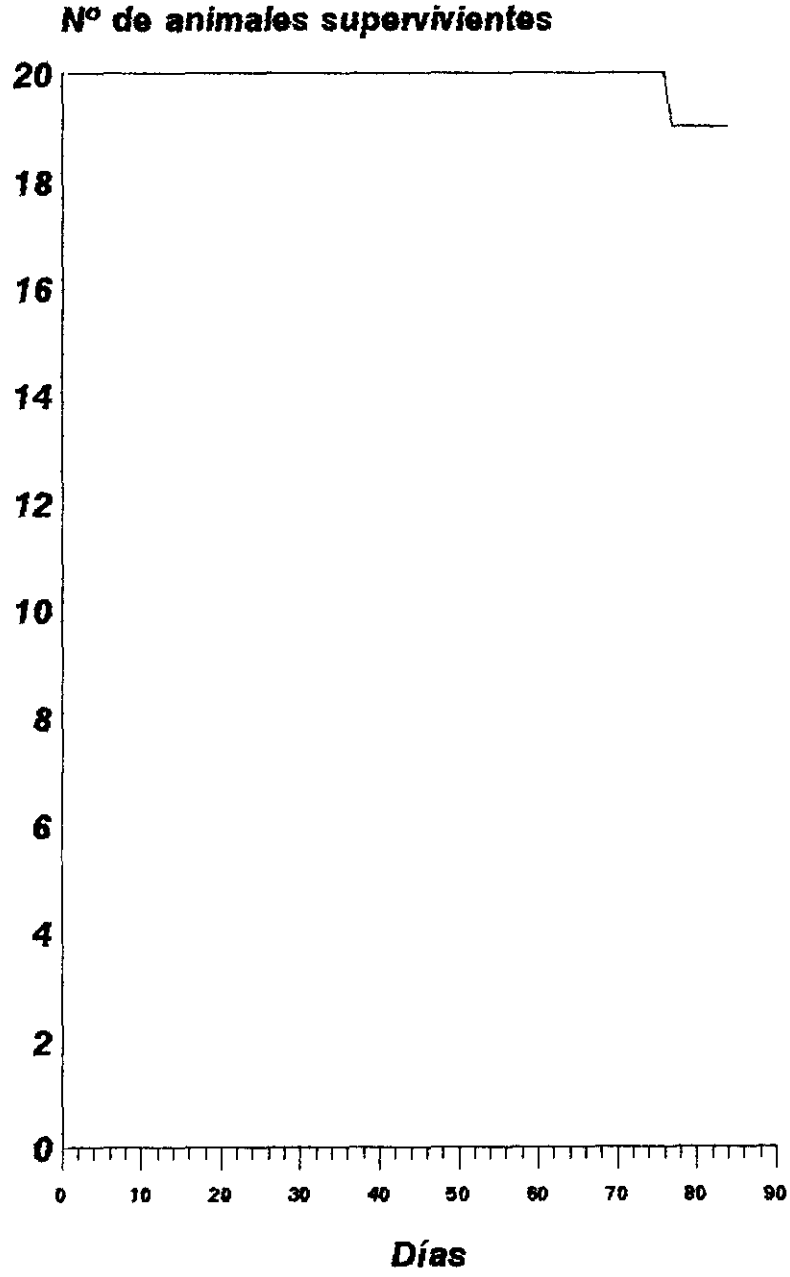
**Serie II** **Serie III** **Serie IV**

**Serie V** **Serie VI** **Serie VII**

# SUPERVIVENCIA

## *Serie sham operation*

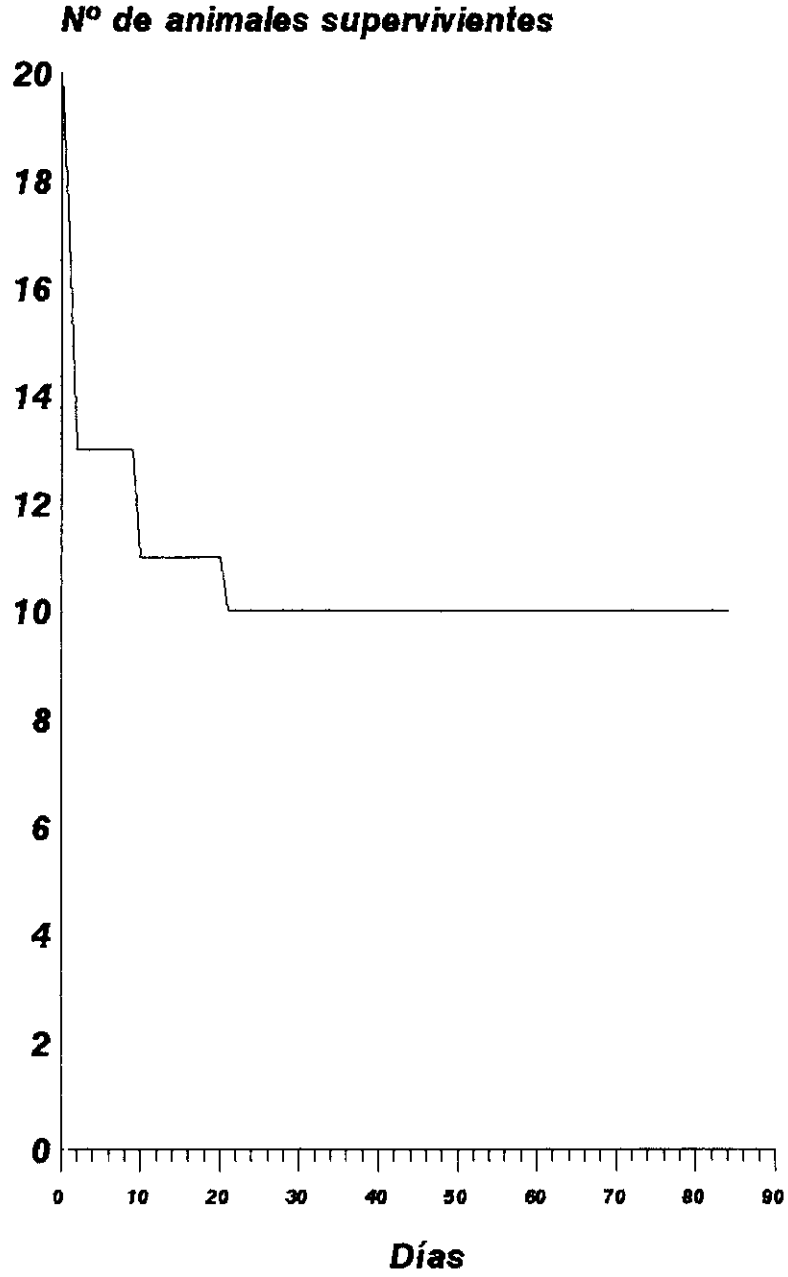
Gráfico nº 25



# SUPERVIVENCIA

***Serie isquemia de la AMS durante 30 minutos***

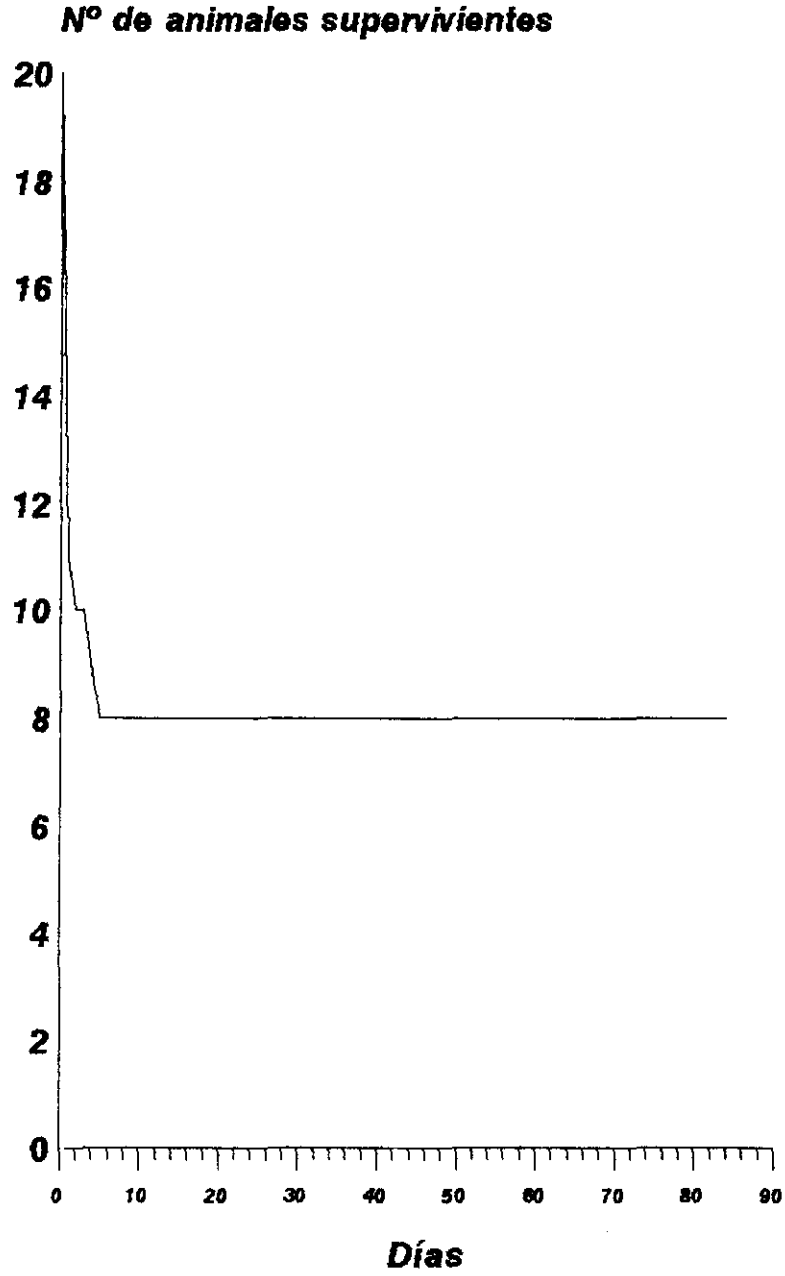
Gráfico nº 26



# SUPERVIVENCIA

***Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos.***

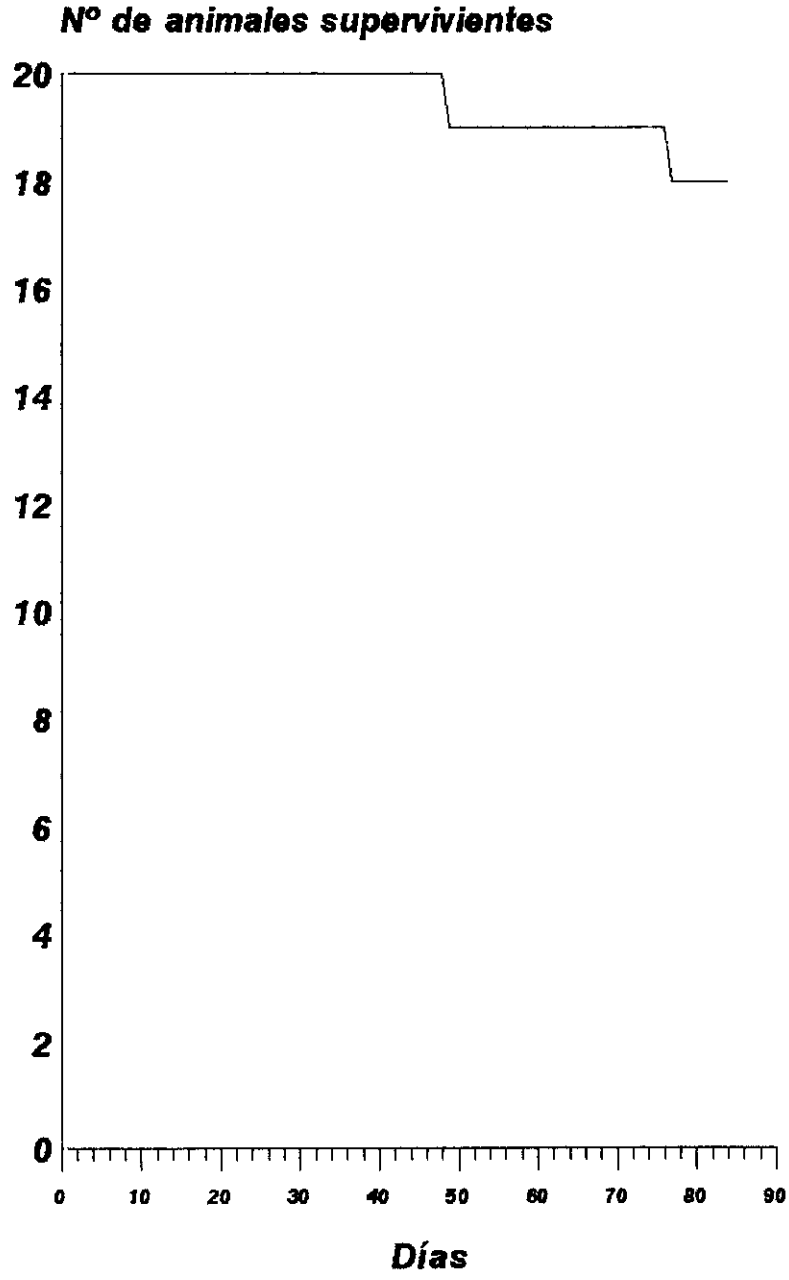
Gráfico nº 27



# SUPERVIVENCIA

## *Serie sham operation más analítica*

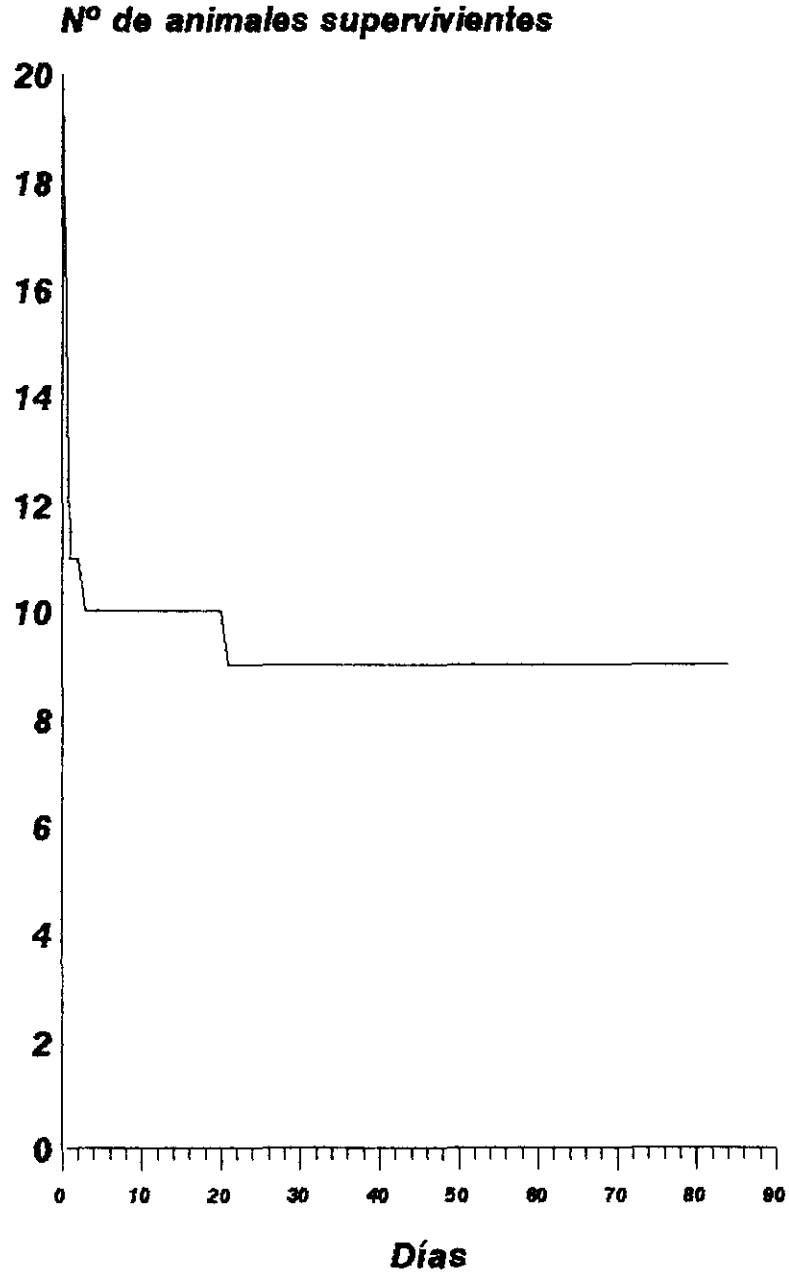
Gráfico nº 28



# SUPERVIVENCIA

***Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica.***

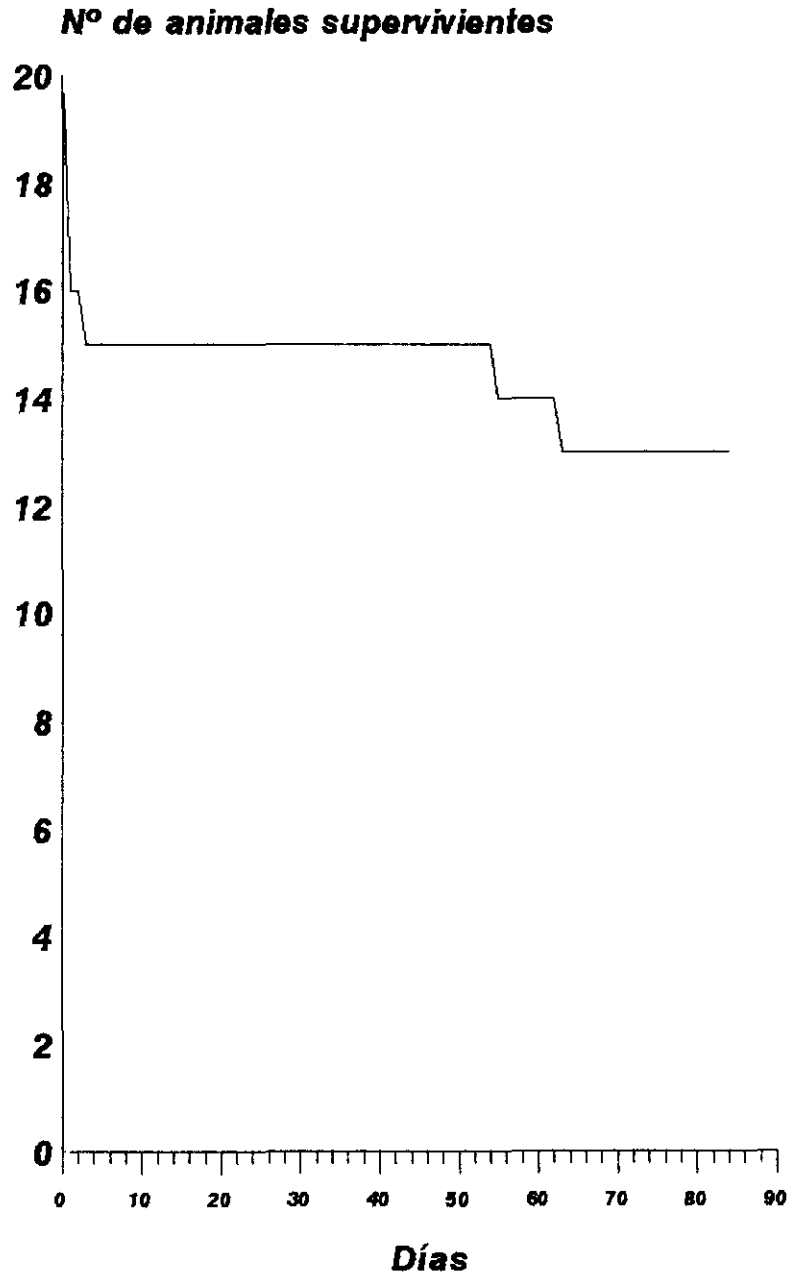
Gráfico nº 29



# SUPERVIVENCIA

***Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica y tratamiento con FDP.***

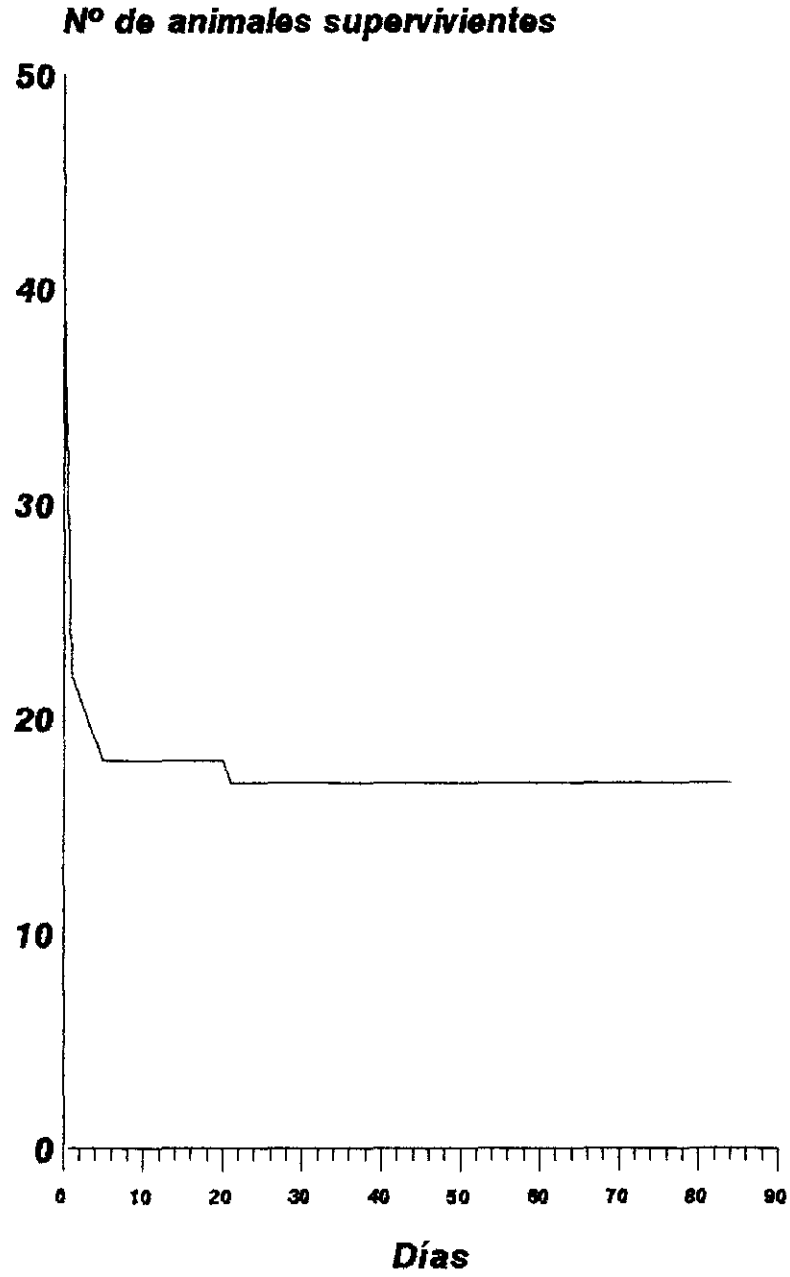
Gráfico nº 30



# SUPERVIVENCIA

***Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos y serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica.***

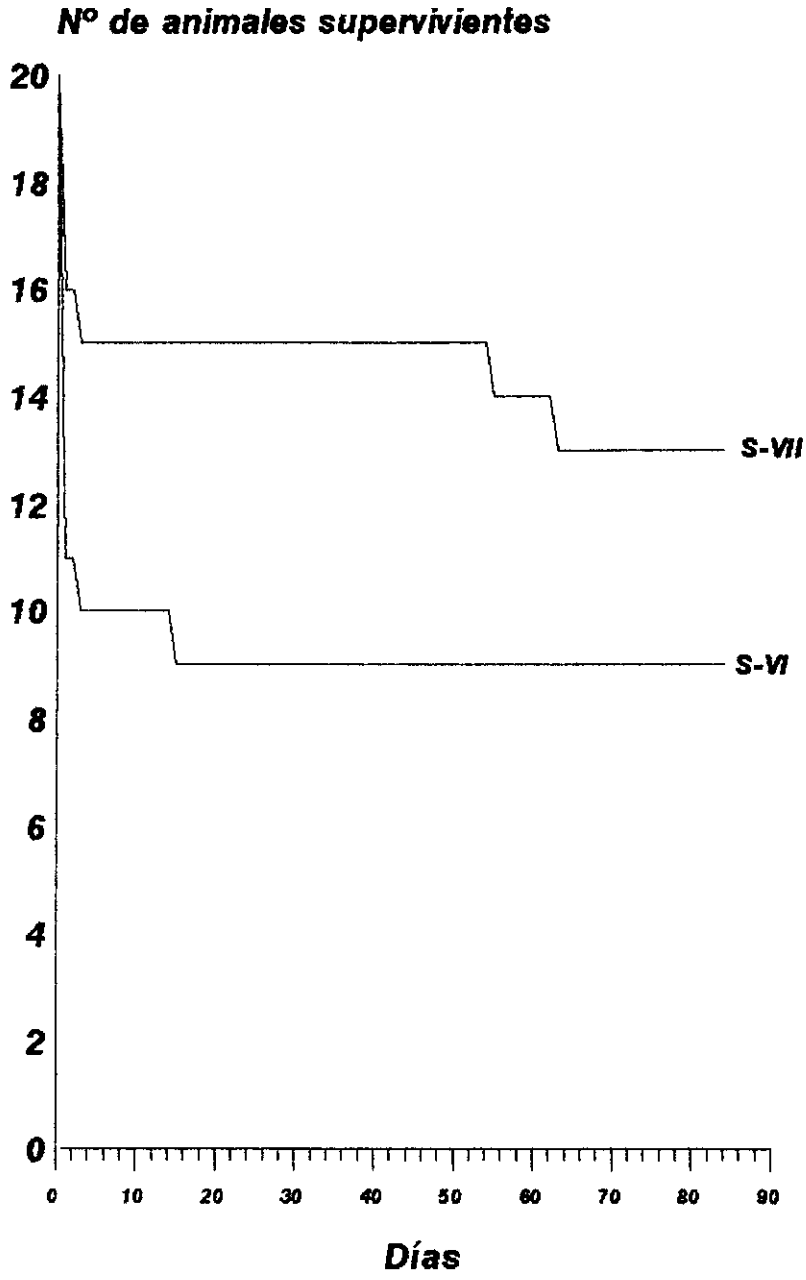
Gráfico nº 31



# SUPERVIVENCIA

***Serie isquemia de la AMS 60 minutos más analítica y serie isquemia de la AMS 60 minutos más analítica y tratamiento con FDP.***

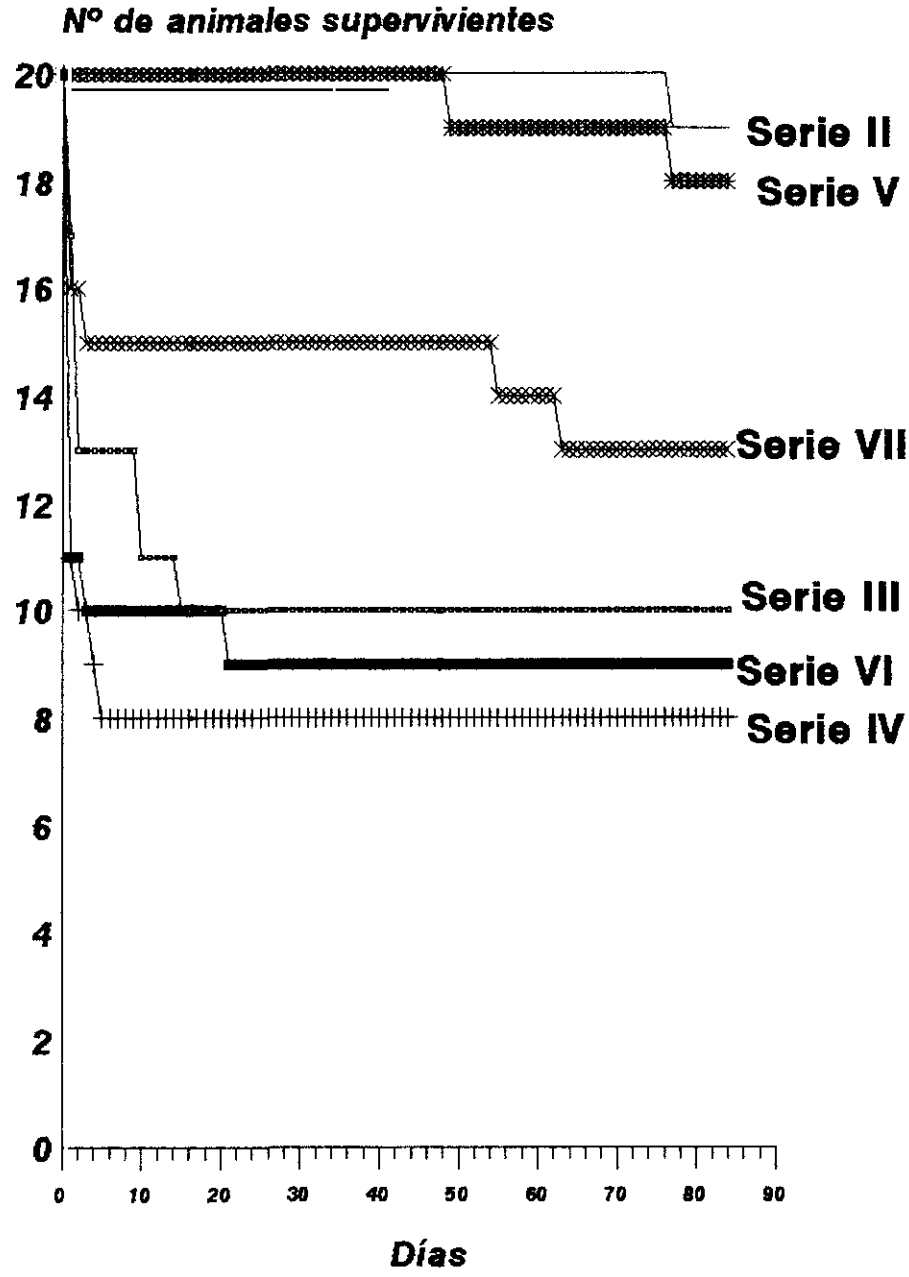
Gráfico nº 32



# SUPERVIVENCIA

## *Series II, III, IV, V, VI y VII*

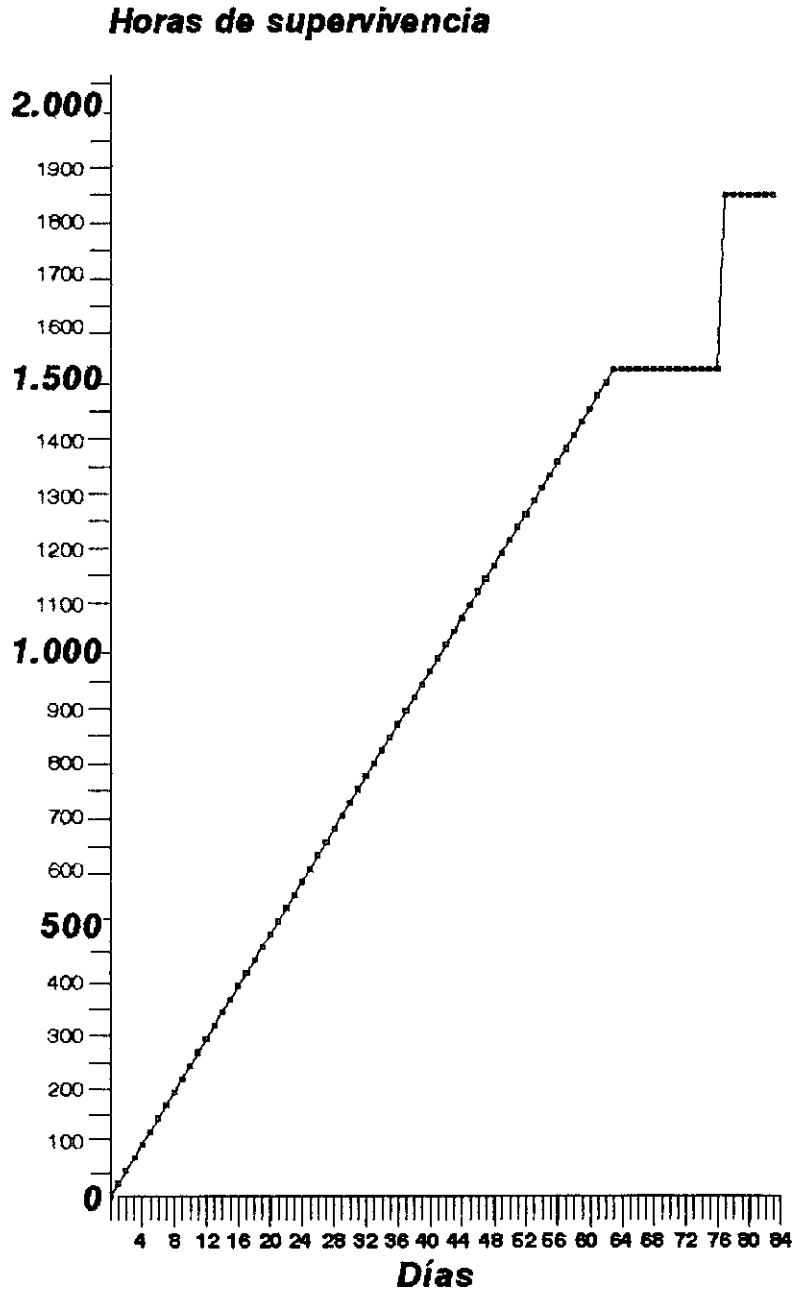
Gráfico nº 33



# SUPERVIVENCIA

***Serie sham operation.***

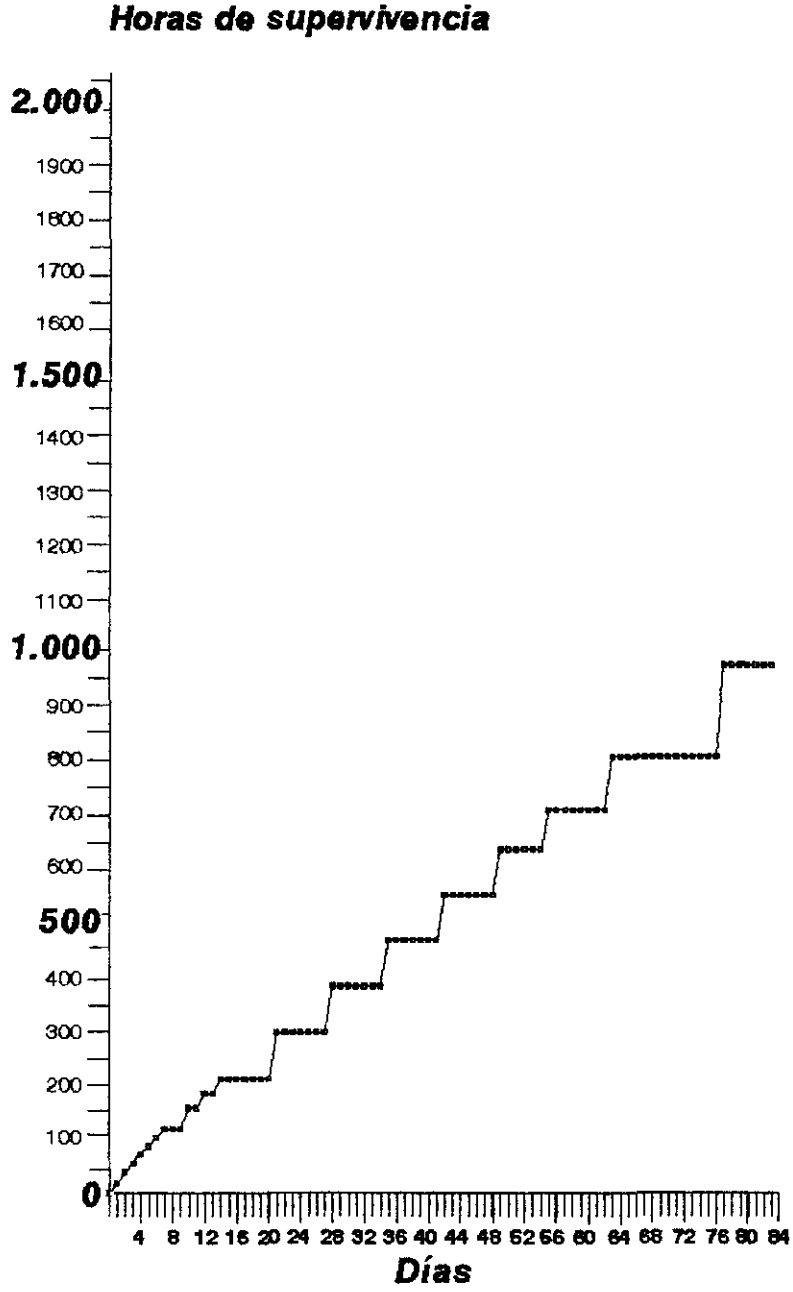
Gráfico nº 34



# SUPERVIVENCIA

## *Serie isquemia de la AMS durante 30 minutos.*

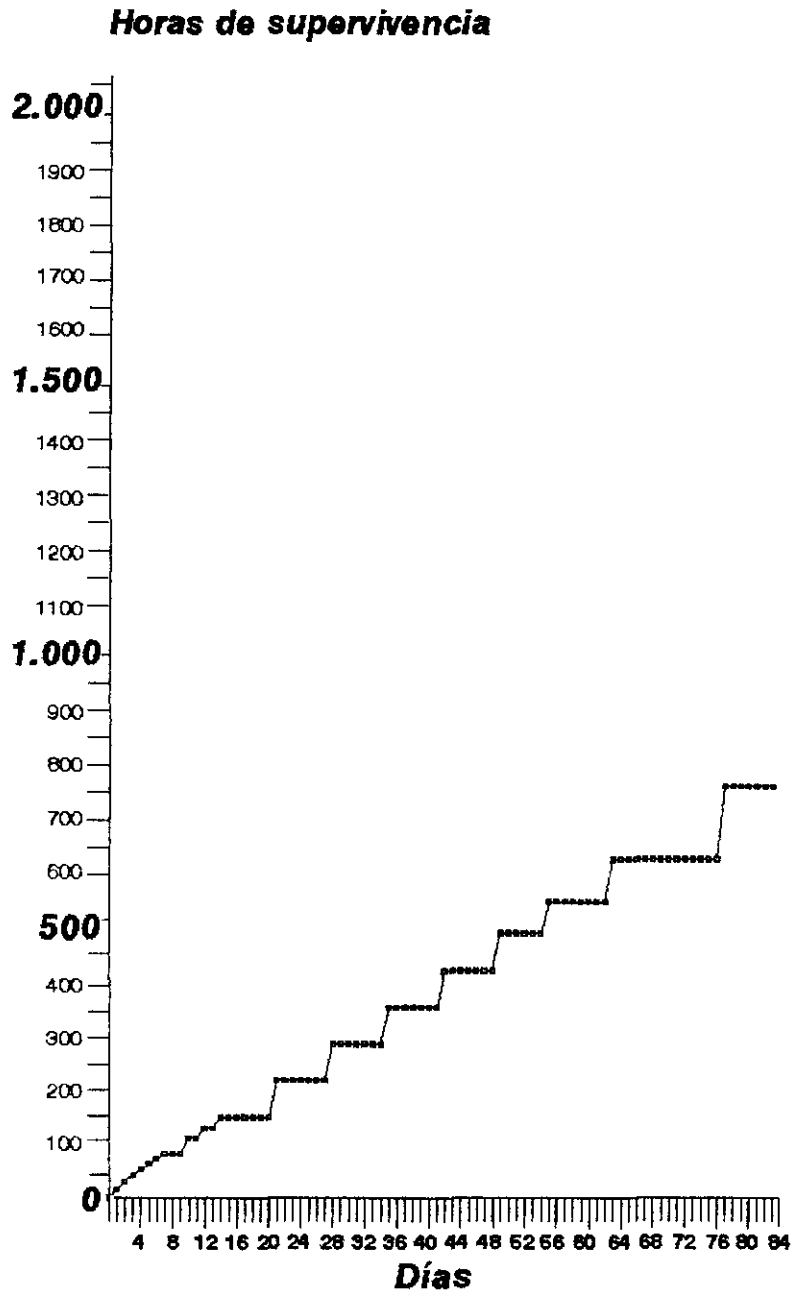
Gráfico nº 35



# SUPERVIVENCIA

## *Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos.*

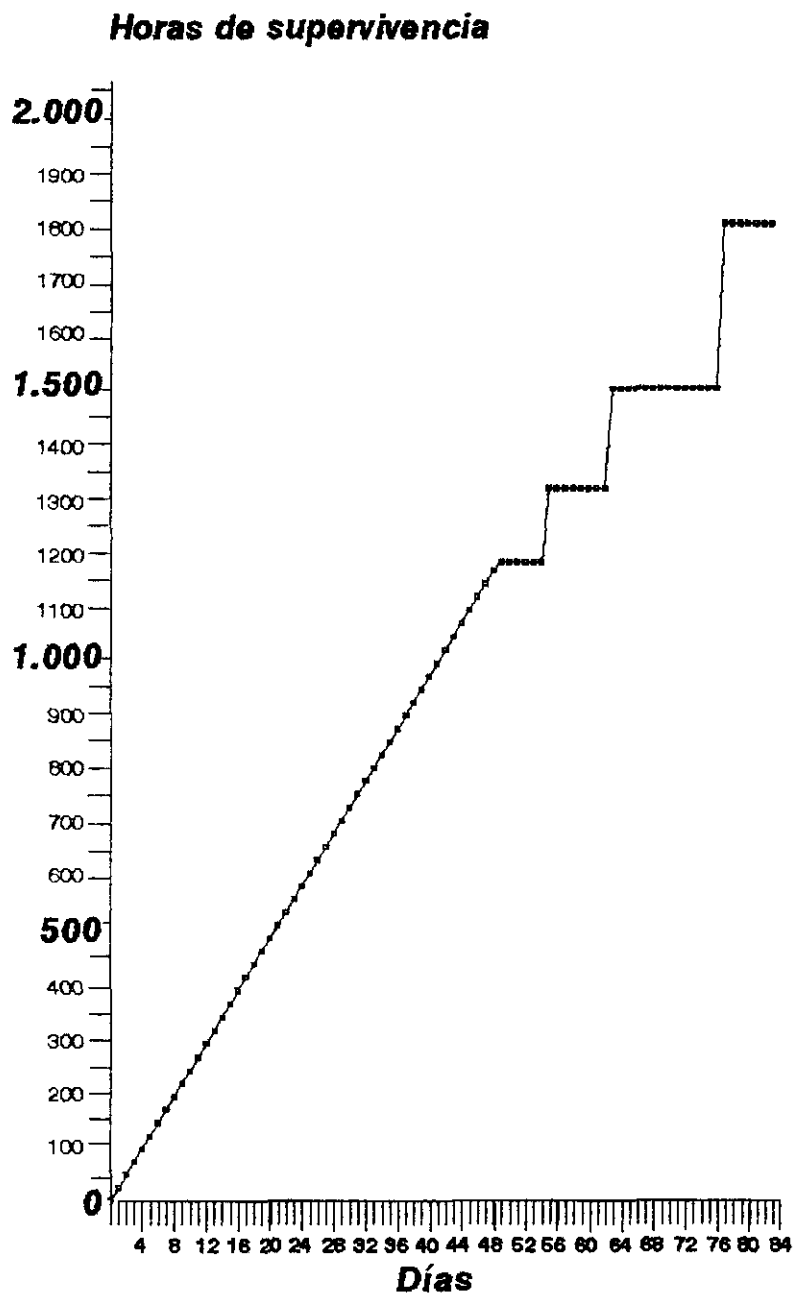
Gráfico nº 36



# SUPERVIVENCIA

## *Serie sham operation más analítica.*

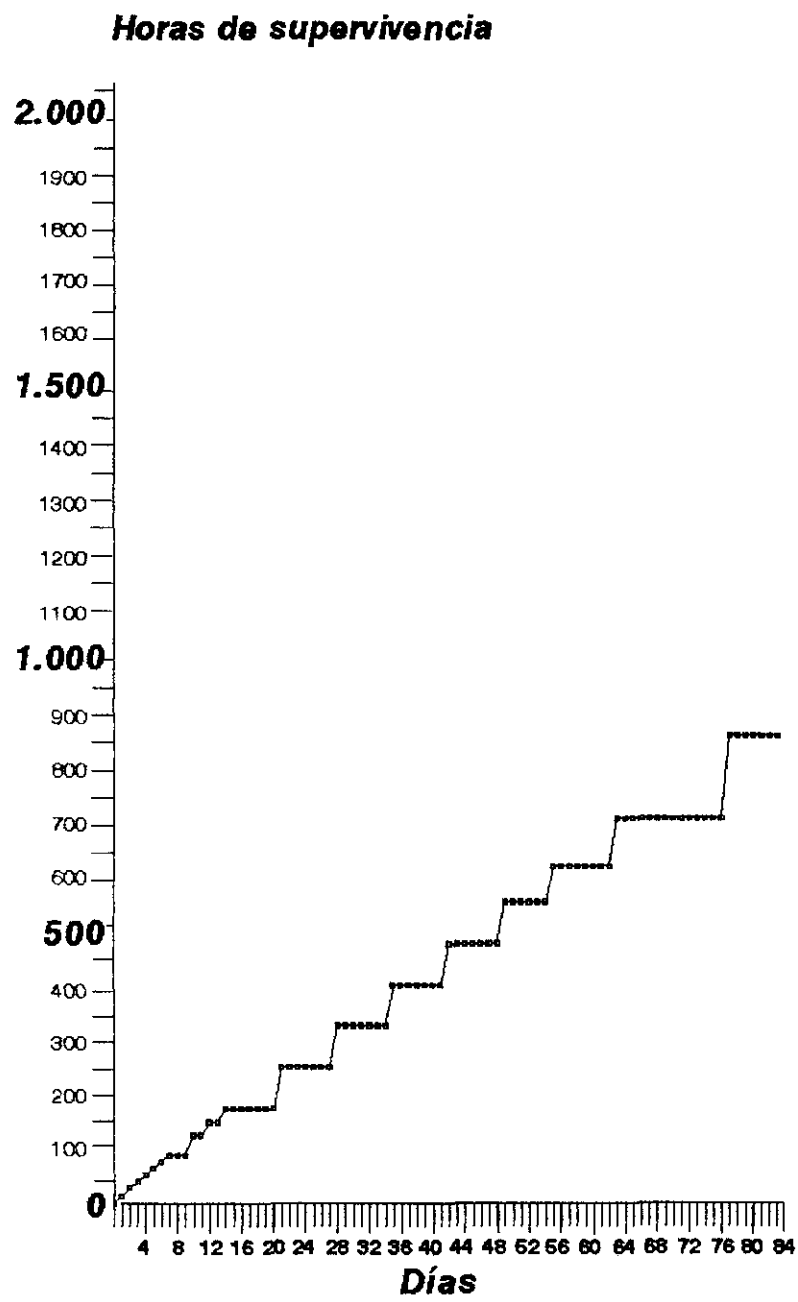
Gráfico nº 37



# SUPERVIVENCIA

## *Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica.*

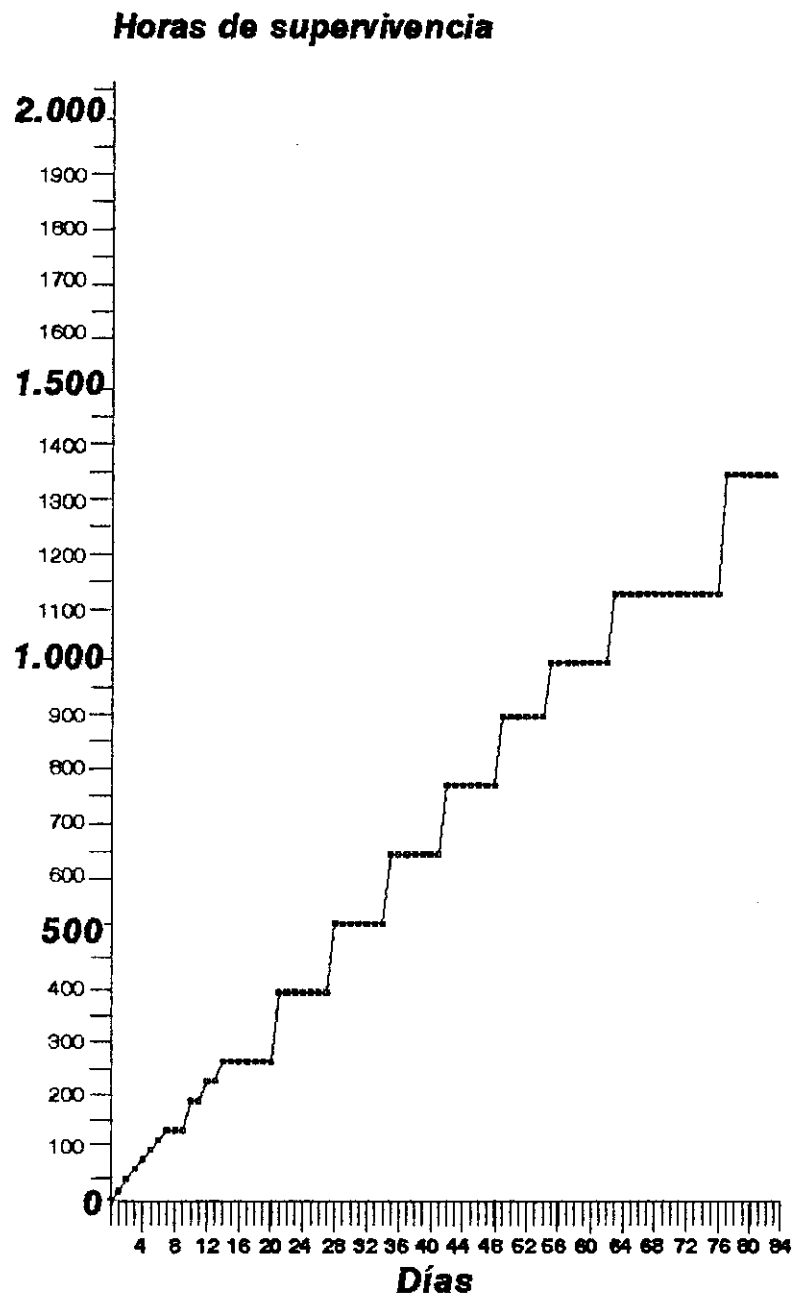
Gráfico nº 38



# SUPERVIVENCIA

## *Serie isquemia de la AMS durante 60 minutos más analítica y tratamiento con F.D.P.*

Gráfico nº 39



# SUPERVIVENCIA

## *Series II, III, IV, V, VI y VII.*

Gráfico nº 40