

Hospital de Basurto.
Laboratorio de Cirugía Experimental.
Departamento de Cirugía, Universidad del País Vasco.
Servicio de Cirugía General «B».

Utilidad terapéutica de fármacos antioxidantes en el síndrome de reperfusión intestinal experimental

Bilbao, J.; García-Alonso, I.; Portugal, V.; Barceló, P.; Ortiz, J., y Méndez, J.

SUMMARY

The intestinal reperfusion injury has been studied in Sprague-Dawley rats weighing 200 g. Intestinal ischemia has been induced by clamping the Superior Mesenteric Artery (SMA) for 120 minutes. In order to parallel clinical situations, free radical scavengers (allopurinol [ALLO]) and superoxide-dismutase [SOD] were inoculated at a low perfusion rate through the femoral vein during the last 20 minutes of the ischemic period.

Both drugs have decreased the mortality rate (from 70% in control group, to 40%) and the mean percentage of damaged intestine (30.89% vs. 23.84% and 24.70%). Histologically, ALLO was less effective than SOD (12.54 control; 8.40 SOD; 11.54 ALLO). The modification of glucose, SGOT, SGPT and LDH found in all the ischemic animals shows the hepatocellular injury induced by intestinal reperfusion.

KEY WORDS: Ischemia, gut, allopurinol, SOD, therapeutic.

Bilbao, J.; García-Alonso, I.; Portugal, V.; Barceló, P.; Ortiz, J., y Méndez, J. Antioxidant drugs as therapeutic agents in experimental reperfusion injury. *Rev Esp Enf Digest*, 1991, 80, 237-241.

RESUMEN

Se estudia el síndrome de isquemia-reperfusión intestinal (SRI) a nivel experimental, utilizando ratas tipo Sprague-Dawley de 200 g de peso. Para ello se clampa la arteria mesentérica superior (AMS) por un período de ciento veinte minutos, administrando a través de la vena femoral el alopurinol (ALLO) y la superóxido-dismutasa (SOD) en perfusión lenta durante los últimos veinte minutos del período de isquemia.

Ambos fármacos han disminuido: la tasa de mortalidad (70% en el grupo control vs. 40% con ambos tratamientos) al igual que las lesiones macroscópicas (30,89 vs. 23,84 y 24,70). Por lo que respecta a las lesiones histológicas el ALLO fue menos efectivo que la SOD (12,54 en el grupo control; 8,40 SOD y 11,54 ALLO). También se ha podido

constatar a través de estudios bioquímicos (glucemia, SGOT, SGPT y LDH) la afectación hepática que se deriva del SRI.

PALABRAS CLAVE: Isquemia, intestino, alopurinol, SOD, terapéutica.

INTRODUCCION

Los intentos de constatar la participación de los radicales libres de oxígeno (RLO) en la patogenia de los síndromes de reperfusión han originado un gran número de estudios experimentales en los últimos años. Los trabajos iniciales buscaron evidencias que probaran la hipótesis de MC CORD (1), según la cual la xantina-dehidrogenasa se transformaría durante la isquemia en xantina-oxidasa (XO), propiciando la producción de RLO durante la reperfusión tisular. En este sentido se intentó abolir el síndrome de reperfusión mediante la premedicación de los animales con antioxidantes. Los tratamientos utilizados fueron muy diversos: inhibidores de la XO (Alopurinol), «scavengers» que metabolizan los RLO hacia especies menos lesivas (superóxido-dismutasa, catalasa), así como antioxidantes inespecíficos con gran capacidad reductora (ac. ascórbico, alfa-tocoferol).

En esta primera etapa, los trabajos se centraron en aspectos fisiopatológicos o patogénicos, por lo que los modelos experimentales utilizados no buscaron remedar situaciones clínicas, aplicándose los fármacos en la práctica totalidad de los casos antes de producir la isquemia. Así, se ha dado más importancia a cuantificar las variaciones experimentadas por la producción de RLO y/o sus derivados, que al estudio del posible «beneficio» clínico alcanzado con esos fármacos.

En trabajos previos hemos comprobado que, cuando se administran profilácticamente, tanto el alopurinol (ALLO) como la SOD producen efectos positivos sobre algunos parámetros que reflejan la lesión intestinal y la letalidad del síndrome de reperfusión intestinal (SRI) (2).

Nuestra hipótesis inicial de trabajo es que el ALLO al inhibir la XO e impedir la transformación de la hipoxantina en xantina y la SOD que actúa como «scavenger» de los RLO formados en el SRI, también pueden ser efectivos si se administran en situaciones de isquemia establecida. Junto a

ello se estudian una serie de enzimas (SGOT, SGPT, LDH) que reflejan la alteración de la función hepatocitaria y la glucosa que está íntimamente relacionada con la función hepática.

El objetivo de este estudio es comprobar si estos fármacos antioxidantes (ALLO, SOD), administrados en situaciones de isquemia intestinal, aportan algún beneficio terapéutico en el animal de experimentación.

MATERIAL Y METODOS

Los estudios se han llevado a cabo en ratas Sprague-Dawley hembras de 200 gramos (± 10 g). Para aproximar el modelo experimental a una situación clínica, las ratas no han sido sometidas a ayuno previo. Todas las experiencias se han realizado a la misma hora, evitando de este modo las variaciones derivadas de los ritmos biológicos.

Bajo anestesia con Nembutal (pentobarbital sódico, 30 mg/kg i. p.) se practicó una laparotomía media supraumbilical y, tras diseccionar la arteria mesentérica superior (AMS) e individualizar una colateral constante que comunica el tronco celíaco con dicha arteria, se anuló el riego intestinal mediante tres clips tipo Yassargil (Aesculap). El primero se colocó en el mismo origen de la AMS junto a la aorta, situando los otros dos distalmente a dicha colateral. Una vez comprobado el cese del latido de los vasos mesentéricos se cerró la laparotomía mediante sutura en un plano con seda 000.

Transcurridos ciento veinte minutos se retiraron los clips, comprobándose la recuperación del latido en las arterias rectas y el cambio de coloración en la pared del intestino. Por último, se procedió al cierre de la pared abdominal con puntos sueltos de seda 000.

Los diferentes tratamientos se han administrado por vía femoral en perfusión lenta (133 ul/m) durante los últimos veinte minutos de isquemia.

Se han considerado cuatro grupos experimentales según el tratamiento administrado: I) no tratados, II) suero fisiológico, III) SOD, IV) alopurinol. En los tres últimos grupos la cantidad perfundida ha sido de 2 cc, administrándose la SOD en dosis de 7 mg/kg y al ALLO (Sigma) 50 mg/kg, siguiendo las pautas establecidas por OTAMIRI y cols. (3). El grupo de animales a los que únicamente se perfundió suero se incluyó para conocer qué repercusiones se producirían al inocular la cantidad de 2 cc por ser la cifra en la que iban a diluirse los citados fármacos (ALLO, SOD).

Dentro de cada grupo se han realizado dos series de experiencias. En la primera se han utilizado un mínimo de cinco lotes de cuatro animales, a los que se ha dejado evolucionar, valorándose la mortalidad en las primeras cuarenta y ocho horas. En la segunda se han utilizado cinco animales para cada grupo experimental, sacrificándolos treinta minutos después de restablecer el flujo sanguíneo para practicar estudios morfológicos y bioquímicos, según el siguiente protocolo.

Bajo anestesia con éter se reabrió la laparotomía procediendo a canular, sucesivamente, duodeno, válvula ileocecal y aorta abdominal. Tras extraer 5 cc de sangre, se lavó la luz intestinal con suero fisiológico a 37° C para a continuación extender el paquete intestinal en toda su longitud.

De esta manera se pudo medir la longitud de intestino infartado, así como las zonas de hiperemia peristáltica.

Los estudios histológicos se realizaron sobre dos muestras tomadas del fleon terminal (desechando los tres últimos centímetros) y otra extraída de una zona infartada.

Los tres fragmentos de intestino de cada animal se incluyeron en un mismo bloque de parafina. De cada bloque se practicaron tres secciones sucesivas que se montaron en un mismo porta y se tiñeron con hematoxilina-eosina. Para proporcionar mayor sensibilidad a la prueba, cada sección de intestino se ha dividido en cuatro cuadrantes, valorándose en cada uno de ellos el grado de lesión histológica según la siguiente escala diseñada en nuestro laboratorio (modificada de Chiu):

Grado 0: Vellosidad intestinal totalmente normal.

Grado 1: Epitelio de las vellosidades conservado, pero con presencia de pequeños despegamientos a nivel apical (espacios de Gröenbogen).

Grado 2: Denudación apical de las vellosidades.

Grado 3: Hemorragia intramucosa e importante desestructuración de la vellosidad.

Grado 4: Desestructuración total de la mucosa con pérdida de vellosidades y alteración morfológica de la lámina propia con despegamiento de la capa muscular.

Con el fin de dotar de un carácter más objetivo a este estudio, las muestras se identificaron con números aleatorios. El índice de lesión mucosa (ILM) se ha obtenido calculando la media de las nueve secciones histológicas de cada animal.

Los estudios bioquímicos (glucosa, SGOT, SGPT y GGT) se realizaron en un autoanalizador (Hitachi 717), utilizando como controles 10 ratas no manipuladas.

Dada la distribución no normal de los resultados, las comparaciones se realizaron mediante el Rank Sum Test, considerando significativos aquellos valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

La mortalidad registrada en cada uno de los grupos experimentales se recoge en la tabla I. Aunque en los grupos tratados con suero la media disminuyó (75% vs. 55%), la gran variabilidad encontrada resta significación a este resultado ($p = 0,20$). En cambio, en los grupos tratados con SOD o ALLO el comportamiento fue más homogéneo y el descenso producido en la mortalidad fue manifiesto (40% vs. 75%; $p < 0,05$).

El porcentaje de intestino afectado por lesiones de hiperemia e infarto en cada uno de los animales de la experiencia se detalla en la tabla II. En ella se puede observar cómo los animales tratados con suero presentan una lesión más extensa (46,48 vs. 30,89; $p < 0,01$). Sin embargo, la adición de SOD al suero perfundido disminuye la extensión de las lesiones (24,70), incluso frente a los animales del grupo control. Si bien este efecto fue muy intenso al considerar exclusivamente las zonas infartadas ($p < 0,05$), fue menos relevante al considerar el porcentaje total del intestino lesionado ($p = 0,15$). Un fenómeno similar se ha podido observar en

	Isquemia	Suero	SOD	Alopurinol
	75,00	33,33	50,00	75,00
	75,00	33,33	0,00	0,00
	50,00	75,00	50,00	25,00
	100,00	100,00	50,00	50,00
	75,00	0,00	50,00	50,00
	75,00	75,00	—	—
	—	75,00	—	—
Media	75,00	55,95	40,00	40,00
DS	15,81	34,60	22,36	28,50

los animales tratados con ALLO (23,84), con la peculiaridad de que la mayor homogeneidad de los resultados ha permitido que la comparación de los porcentajes totales de lesión frente al grupo control alcance un valor de $p < 0,05$.

En cambio, el ILM ha disminuido en las tres series experimentales frente al grupo control (tabla III). El máximo beneficio se ha registrado en los animales tratados con SOD (8,40), cuyo índice lesional ha sido claramente menor que el observado en animales tratados con ALLO (11,54; $p < 0,05$). Por otra parte, la mejoría producida por este último fármaco también ha alcanzado significación estadística frente al grupo control (12,54; $p < 0,05$).

En las determinaciones bioquímicas efectuadas se han observado dos comportamientos distintos (fig. 1). Por una parte, la glucemia apenas se ha visto modificada por la isquemia (1,88 g/l, tabla IV), mientras que se ha observado un aumento franco de la misma en las tres series experimentales restantes (3,13, 3,83, 2,39 g/l). Las tres enzimas estudiadas han mostrado un comportamiento distinto. En todas ellas se ha constatado una elevación significativa de sus niveles plasmáticos en los animales sometidos a isquemia, sin que ningún tratamiento haya provocado modificaciones sensibles de estos parámetros. La única excepción a esta pauta corresponde a la elevación significativa de los niveles de SGPT en los animales tratados con ALLO, frente a los no tratados (133,80 U/cc vs. 25,40 U/cc, $p < 0,01$), como se observa en la tabla V.

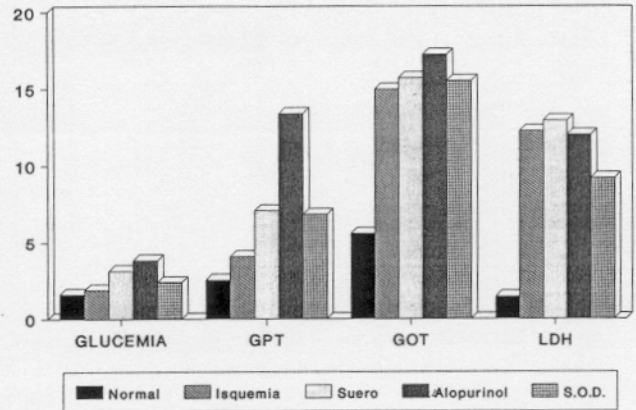


FIG. 1.—Niveles de glucemia, GPT, GOT y LDH en cada una de las series experimentales. Los controles normales se destacan en color sólido.

DISCUSION

Es un hecho aceptado que en el SRI coexisten dos fenómenos fisiopatológicos: las alteraciones anatomo-patológicas o estructurales de la pared intestinal y una alteración general o sistémica en forma de shock (4). Respondiendo a esta situación se han valorado en este trabajo dos parámetros: la mortalidad (reflejo de los dos tipos de alteraciones señaladas) y los índices de lesión macroscópica y mucosa, que valoran las alteraciones locales.

La utilidad y expresividad de estos tres parámetros ha sido discutida en publicaciones previas (5). Por otra parte, el utilizar animales con libre acceso a la comida y bebida, así como la instauración de las medidas terapéuticas por vía i.v. lenta, tras ciento cinco minutos de isquemia, aproxima nuestro modelo a una situación clínica.

El volumen circulante de la rata Sprague-Dawley oscila entre el 6-7% del peso corporal, lo que supone en los animales utilizados en esta experiencia una volemia de 12-14 cc. Esto quiere decir que se ha perfundido un volumen de suero fisiológico equivalente a unos 800-1.000 cc en el hombre. Debido a ello, no es de extrañar que esta perfusión haya logrado disminuir la mortalidad, al mejorar las condiciones hemodinámicas del animal (6). En cambio, el aumento obser-

	CONTROL			SUERO			ALOPURINOL			SOD		
	H	I	T	H	I	T	H	I	T	H	I	T
1	14,20	5,30	19,50	28,57	14,88	43,45	20,55	2,77	23,32	26,83	8,36	35,19
2	19,60	15,10	34,70	31,66	17,50	49,16	16,30	2,71	19,01	15,51	12,65	28,16
3	28,40	6,70	35,10	27,75	23,59	51,34	18,33	3,88	22,21	18,77	2,04	20,81
4	12,20	17,30	29,50	20,00	25,71	45,71	21,87	5,72	27,59	8,26	2,04	10,30
5	17,60	18,06	35,66	34,59	8,16	42,75	22,91	4,16	27,07	17,34	11,73	29,08
X	18,40	12,49	30,89	28,51	19,97	46,48	19,99	3,85	23,84	17,34	7,36	24,70
DS	6,29	6,04	6,83	5,47	7,03	3,69	2,68	1,23	3,56	6,67	5,12	9,53

	Isquemia	Suero	SOD	Alopurinol
1	13.220	7.050	8.440	12.825
2	12.940	9.165	12.000	9.775
3	13.830	11.610	6.940	10.275
4	12.885	10.510	7.720	12.330
5	9.805	10.495	6.935	12.495
Media	12.540	8.760	8.400	11.540
DS	1.572	1.748	2.140	1.406

vado en la lesión macroscópica podría parecer, a primera vista, que contradice lo anterior; sin embargo, sospechamos que no es sino una consecuencia del incremento de la presión arterial producido a nivel esplácnico por la reposición volémica (7). En este grupo, el ILM ha experimentado una franca mejoría, beneficio que, a nivel mucoso, es debido no sólo al aumento de la perfusión intestinal, sino también al hecho de que la hemodilución facilita la captación y consumo de O₂ (8).

Tanto el ALLO 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 ALLO inhibe la activación de la xantino-oxidasa (XO) y, por tanto, la producción del ion super-óxido (O₂), la SOD actúa degradando este radical hacia formas menos lesivas. Considerando este aspecto, parece lógico deducir que en principio debiera ser más efectivo el ALLO que la SOD, algo que en estudios de fisiopatología ha sido ya comprobado (9).

Algunos autores han sugerido que este efecto beneficioso del ALLO no se debe sólo a que inhibe la producción de RLO, sino que también disminuye el aumento de permeabilidad vascular y activación de los PMN que se observan en el SRI (10). Esto podría hacer pensar que el ALLO actuaría tanto sobre las alteraciones sistémicas como sobre las locales. Sin embargo, SHATNEY y cols. no encuentran utilidad

a esta sustancia en un modelo de shock endotóxico en el perro (11).

La eficacia de la SOD endógena en la desactivación del O₂ es un hecho ampliamente constatado (12-16). 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 o de bajo flujo que permiten administrar el enzima de manera continua durante el período de isquemia (17). En su conjunto, está bien documentado que el aporte exógeno del enzima iniciado antes o simultáneamente con la isquemia aumenta la supervivencia de los animales de experimentación (18, 19), disminuye las lesiones mucosas (20, 21), reduce el aumento de permeabilidad vascular (22, 23) y disminuye la peroxidación lipídica (22, 24). Sin embargo, al igual que ocurre con el ALLO, no hemos encontrado referencias de otros autores que la hayan utilizado exclusivamente al final del período isquémico con intención netamente terapéutica.

La existencia de alteraciones bioquímicas a nivel hepático y de la glucemia, como consecuencia de la isquemia intestinal, es un hecho ampliamente aceptado. Así, SUSO ALEA y cols. (25) han observado un franco aumento de la SGOT y SGPT después de tres horas de isquemia mesentérica en el perro, sugiriendo que éste se debe a la reducción del flujo portal. También se ha podido observar que la reperfusión del intestino isquémico eleva aún más estas enzimas, achacándose este efecto a los tóxicos acumulados en el intestino (25). El hecho de que nuestros tratamientos, a pesar de disminuir la lesión por inhibición de la génesis de RLO, no mejoren la bioquímica hepática parecen avalar las hipótesis isquémica y tóxica. En cambio, estos resultados son difícilmente compatibles con una lesión hepática por RLO generados en el intestino y liberados a la circulación general.

En cuanto a la hiperglucemia que algunos autores han observado tras tiempos variables de isquemia intestinal, suele considerarse que es la respuesta normal al stress quirúrgico. El hecho de que en nuestras series los animales tratados por vía intravenosa presenten una glucemia mayor que los controles y que los no tratados pudiera deberse a la mayor agresión quirúrgica secundaria a la disección de la vena femoral.

	Normal	Isquemia	Suero	Alopurinol	SOD
	1,2500	3,0500	2,2300	3,8200	3,6000
	1,2400	1,7200	2,1900	2,4100	3,3300
	1,9400	1,6400	4,9100	4,7700	1,4800
	1,6800	1,6400	4,2200	4,3200	1,4800
	1,4100	1,3900	2,1100	3,8400	2,0800
	1,5500	—	—	—	—
	1,5100	—	—	—	—
	1,3500	—	—	—	—
	2,0000	—	—	—	—
	2,1800	—	—	—	—
Media	1,6110	1,8880	3,1320	3,8320	2,3940
DS	0,3297	0,6613	1,3310	0,8860	1,0120

TABLA V
Niveles enzimáticos en las diversas series experimentales

	GPT		GOT		LDH	
	Media	DS	Media	DS	Media	DS
Control	25,40	5.211	55,80	7.627	143,7	74,6
Isquemia	40,80	33.740	149,50	42.280	1.222,0	333,7
Suero	70,80	19.900	157,00	29.970	1.291,0	339,4
Alopurinol	133,80	28.650	172,20	20.860	1.198,0	185,0
SOD	68,40	20.160	155,00	27.590	918,0	317,4

En cualquier caso nuestros resultados son coherentes con los datos hasta ahora analizados. Así, parece lógico que el ALLO al actuar en el inicio de la «cascada» fisiopatológica aporte mayor beneficio que el SOD. Por otra parte, cabría pensar que dado que estas dos sustancias actúan en momentos sucesivos del mismo proceso su asociación podría redundar en una potenciación del efecto protector frente a la agresión debida a los RLO en el SRI.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido financiado con cargo al Proyecto 094-327-0058/89 de la UPV/EHU. Los fármacos utilizados han sido gentilmente suministrados por el Servicio de Farmacia del Hospital de Basurto. Los autores agradecen al Dr. Boyra su colaboración en las determinaciones bioquímicas.

Correspondencia:
José Esteban Bilbao Axpe.
Laboratorio de Cirugía Experimental.
Facultad de Medicina y Odontología.
48940 Lejona (Vizcaya).

BIBLIOGRAFIA

1. Mc Cord, J.: Oxygen-derived free radicals in post ischemic tissue injury. *New Eng J Med* 1984; 312: 159-163.
2. Ortiz J, García-Alonso I, Basañez A, López de Tejada I, Barbera E y Méndez J. Modificaciones lesionales en la revascularización intestinal experimental mediante inmunosupresión. *Cir Esp* 1990; 48 (3): 305-309.
3. Otamiri T. Oxygen radicals, lipid peroxidation and neutrophil infiltration after small-intestinal ischemia and reperfusion. *Surgery* 1989; 105: 593-597.
4. Winninger A. L'ischémie aiguë de l'intestin et sa revascularisation. *J Chir* 1972; 5: 441-450.
5. García-Alonso I, Ortiz J, Basañez A, Portugal V y Méndez J. Cuantificación de las lesiones en el síndrome de revascularización intestinal *Gastr Hepat* 1990; 13 (6): 274-279.
6. Manohar M y Tyagi R. Experimental intestinal ischemia in shock dogs. *Am J Physiol* 1975; 225: 887-892.
7. Boorstein J, Dacey L y Cronenwett J. Pharmacologic treatment of occlusive mesenteric ischemia in rats. *J Surg Res* 1988; 44: 555-560.
8. Mesh C y Gewertz B. The effect of hemodilution on blood

- flow regulation in normal and posts ischemic intestine. *J Surg Res* 1990, 48: 183-189.
9. Nauta R, Tsimoyiannis E, Uribe M, Walch D, Miller D y Butterfield A. Oxygen-derived free radicals in hepatic ischemia and reperfusion injury in the rat. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 171 (2): 120-126.
10. Emerit J, Droy-Lefaix M, Likforman J y Diemert M. Le radical libre oxygéné (RLO) et maladies inflammatoires de l'intestine. *J Chir* 1989; 126: 287-293.
11. Shatey C, Toledo-Pereyra L y Lillehei R. Experiences with allopurinol in canine endotoxin shock. *Ad Shock Res* 1980; 4: 119-137.
12. Gutteridge J. The role of oxygen radicals in tissue damage and ageing. *Pharm J* 1987; 10: 401-406.
13. Parks D. Oxygen radicals: mediators of gastrointestinal pathology. *Gut* 1989; 30: 293-298.
14. Omar R, Nomikos I, Picorelli G, Sabino J y Agarwall N. Prevention of posts ischemic lipid peroxidation and liver injury by iron chelation. *Gut* 1989; 30: 510-514.
15. Castro S. Intervención de los radicales libres del oxígeno en la patología. *Rev Clin Esp* 1989; 0: 7-13.
16. Weisiger R. Oxygen radicals and ischemic tissue injury. *Gastroenterology* 1986; 90 (2): 494-496.
17. Parks D, Bulkley G, Granger D, Hamilton R y Mc Cord J. Ischemic injury in the cat small intestine: role of superoxide radicals. *Gastroenterology* 1982; 82: 9-15.
18. Dalsing M, Grosfeld J y Shiffler M. Superoxide dismutase: a cellular protective enzyme in bowel ischemia. *J Surg Res* 1983; 34: 589-596.
19. Dunn S, Gross K, Dalsing M y Grosfeld J. Superoxide: A critical oxygen-free radical in ischemic bowel injury. *J Pediatr Surg* 1984; 19 (6): 740-744.
20. Parks D, Bulkley G y Granger D. Role of oxygen-derived free radicals in digestive tract disease. *Surgery* 1983; 94 (3): 415-422.
21. Morris J, Haglund U y Bulkley G. The protection from posts ischemic injury by xantine oxidase inhibition. *Gastroenterology* 1987; 92: 1542-1546.
22. Otamiri T y Tagesson C. Role of phospholipase A2 and oxygenated free radicals in mucosal damage after small intestinal ischemia and reperfusion. *Am J Surg* 1989; 157: 562-566.
23. Parks D, Shah A y Granger D. Oxygen radicals: effect on intestinal vascular permeability. *Am J Physiol* 1983; 245: 285-289.
24. Otamiri T, Sjudahl R y Tagesson C. An experimental model for studying reversible ischemia. *Act Chir Scand* 1987; 153: 51-60.
25. Suso Alea F, Gómez Alonso A, González Orus J, García García J, Cuadrado Idogoya F y Ramos Hidalgo A. Repercusión hepática de la isquemia intestinal aguda. Estudio Experimental. *Rev Esp Enf Ap Digest* 1988; 74: 219-224.

Recibido: 3-I-91.