

Implicación de las especies reactivas del oxígeno en el síndrome de isquemia y reperfusión provocado por medios farmacológicos en el intestino delgado de rata

José Giménez Crouseilles

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tesisenxarxa.net) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tesisenred.net) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tesisenxarxa.net) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

Universitat de Barcelona

Facultat de Medicina

Departament de Farmacologia i Química

Terapèutica

**Implicación de las especies reactivas del oxígeno en
el síndrome de isquemia y reperfusión provocado
por medios farmacológicos en el intestino
delgado de rata**

Tesis presentada por José Giménez Crouseilles para optar al grado de
Doctor en Medicina y Cirugía

Director: Prof. Pere Puig Parellada

2004

Anexo I

Tabla 4. Niveles de LDH ($\text{UI} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{cm}$ de intestino perfundido⁻¹) y de azul de Evans (densidad óptica $\cdot 1000 \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{cm}$ de intestino perfundido⁻¹) en el líquido de perfusión, en los grupos *I/R física* e *I/R farmacológica*. Los niveles están representados por la media aritmética, entre paréntesis la desviación estándar. (LDH: lacticodehidrogenasa. I/R: isquemia/reperfusión).

Tiempo (minutos)	I/R física		I/R farmacológica	
	LDH	Azul de Evans	LDH	Azul de Evans
10	1,049 (0,582)	0,119 (0,049)	1,032 (0,648)	0,122 (0,011)
20	1,090 (0,696)	0,117 (0,038)	1,083 (0,667)	0,123 (0,012)
30	1,196 (0,654)	0,121 (0,039)	1,093 (0,632)	0,121 (0,013)
40	2,080 (1,188)	0,168 (0,084)	1,464 (0,858)	0,129 (0,023)
50	2,142 (1,301)	0,174 (0,082)	1,497 (0,833)	0,129 (0,025)
60	2,652 (1,348)	0,212 (0,120)	1,806 (0,731)	0,129 (0,025)
70	3,438 (1,951)	0,285 (0,159)	2,053 (0,842)	0,142 (0,034)
80	4,155 (2,039)	0,356 (0,178)	2,415 (1,061)	0,182 (0,070)
90	4,734 (2,234)	0,404 (0,210)	2,853 (1,189)	0,223 (0,098)
92	19,568 (9,384)	7,425 (5,442)	5,583 (3,586)	0,598 (0,418)
94	17,240 (7,241)	11,467 (7,126)	9,830 (4,979)	4,213 (3,540)
96	12,815 (5,135)	8,674 (5,140)	9,412 (4,558)	3,659 (2,589)
98	11,743 (4,850)	7,397 (4,143)	8,492 (3,875)	2,708 (1,986)
100	11,408 (4,396)	6,127 (3,243)	7,933 (3,610)	2,155 (1,540)
102	11,261 (4,692)	5,453 (2,927)	7,503 (3,031)	1,887 (1,216)
105	10,992 (5,002)	4,881 (2,645)	7,122 (3,084)	1,493 (0,967)
108	10,572 (4,162)	4,129 (2,182)	6,938 (2,846)	1,304 (0,812)
111	9,974 (4,001)	3,604 (1,947)	6,807 (2,243)	1,128 (0,658)
114	9,504 (3,609)	3,089 (1,744)	6,641 (2,123)	0,960 (0,532)
117	9,035 (3,483)	2,611 (1,481)	6,231 (2,237)	0,805 (0,488)
120	8,955 (4,462)	2,268 (1,210)	6,122 (2,447)	0,699 (0,414)
Nº casos	35		19	

■ Periodo control. ■ Periodo de isquemia. □ Periodo de reperfusión.

Tabla 5. Niveles de LDH ($\text{UI} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{cm}$ de intestino perfundido⁻¹) y de azul de Evans (densidad óptica $\cdot 1000 \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{cm}$ de intestino perfundido⁻¹) en el líquido de perfusión, en los grupos *control* e *isquemia física de 90 minutos sin reperusión*. Los niveles están representados por la media aritmética, entre paréntesis la desviación estándar. (LDH: lacticodehidrogenasa).

Tiempo (minutos)	Control		Isquemia física de 90' sin reperusión	
	LDH	Azul de Evans	LDH	Azul de Evans
10	1,060 (0,638)	0,117 (0,022)	1,053 (0,675)	0,118 (0,024)
20	1,023 (0,663)	0,117 (0,022)	1,055 (0,527)	0,118 (0,024)
30	1,091 (0,627)	0,117 (0,022)	1,072 (0,787)	0,118 (0,024)
40	1,225 (0,691)	0,117 (0,022)	1,990 (0,981)	0,164 (0,040)
50	1,378 (0,865)	0,117 (0,022)	2,057 (1,234)	0,178 (0,070)
60	1,656 (1,171)	0,117 (0,022)	2,126 (1,292)	0,208 (0,116)
70	2,040 (1,429)	0,117 (0,022)	2,911 (0,584)	0,300 (0,156)
80	2,201 (1,476)	0,118 (0,024)	3,389 (0,292)	0,371 (0,123)
90	2,327 (1,368)	0,118 (0,024)	3,688 (0,790)	0,405 (0,120)
92	2,197 (1,378)	0,117 (0,022)	3,542 (0,712)	0,394 (0,167)
94	2,227 (1,217)	0,117 (0,022)	3,287 (0,798)	0,358 (0,231)
96	2,348 (1,384)	0,117 (0,022)	3,436 (0,782)	0,342 (0,245)
98	2,359 (1,258)	0,117 (0,022)	3,379 (0,659)	0,352 (0,210)
100	2,170 (1,314)	0,117 (0,022)	3,993 (1,224)	0,319 (0,184)
102	2,391 (1,377)	0,116 (0,022)	3,865 (0,951)	0,288 (0,168)
105	2,443 (1,419)	0,116 (0,021)	4,075 (0,812)	0,348 (0,170)
108	2,499 (1,680)	0,117 (0,021)	3,694 (0,701)	0,365 (0,238)
111	2,371 (1,571)	0,116 (0,021)	3,248 (0,766)	0,328 (0,149)
114	2,575 (1,796)	0,118 (0,021)	3,481 (0,866)	0,309 (0,145)
117	2,592 (1,407)	0,116 (0,022)	3,332 (0,727)	0,307 (0,136)
120	2,577 (1,533)	0,116 (0,021)	3,448 (0,494)	0,307 (0,136)
Nº casos	31		7	

Periodo control.
 Periodo de isquemia.
 Periodo de reperusión.

Tabla 6. Niveles de LDH ($\text{UI} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{cm}$ de intestino perfundido⁻¹) y de azul de Evans (densidad óptica $\cdot 1000 \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{cm}$ de intestino perfundido⁻¹) en el líquido de perfusión, en los grupos *I/R física tratado con alopurinol* e *I/R farmacológica tratado con alopurinol*. Los niveles están representados por la media aritmética, entre paréntesis la desviación estándar. (LDH: lacticodeshidrogenasa. I/R: isquemia/reperfusión).

Tiempo (minutos)	I/R física + alopurinol		I/R farmacológica + alopurinol	
	LDH	Azul de Evans	LDH	Azul de Evans
10	1,040 (0,364)	0,119 (0,041)	1,037 (0,493)	0,119 (0,051)
20	1,057 (0,657)	0,122 (0,046)	1,052 (0,673)	0,120 (0,049)
30	1,124 (0,631)	0,122 (0,046)	1,114 (0,553)	0,120 (0,049)
40	1,979 (0,932)	0,157 (0,066)	1,448 (0,320)	0,133 (0,046)
50	2,334 (1,033)	0,153 (0,067)	1,472 (0,421)	0,123 (0,040)
60	2,684 (1,197)	0,192 (0,106)	1,671 (0,303)	0,123 (0,040)
70	3,458 (1,546)	0,261 (0,149)	1,755 (0,809)	0,123 (0,040)
80	3,838 (2,362)	0,338 (0,205)	1,781 (0,808)	0,123 (0,040)
90	4,146 (1,725)	0,336 (0,185)	2,476 (0,525)	0,134 (0,047)
92	9,923 (3,789)	1,157 (0,766)	2,742 (1,334)	0,218 (0,152)
94	8,018 (2,274)	1,890 (1,230)	3,935 (2,189)	0,423 (0,359)
96	6,684 (1,976)	1,827 (0,901)	4,313 (2,385)	0,590 (0,568)
98	6,279 (1,114)	1,568 (0,709)	4,067 (2,597)	0,483 (0,388)
100	6,238 (1,174)	1,529 (0,699)	4,055 (2,816)	0,478 (0,429)
102	6,174 (1,402)	1,362 (0,596)	4,218 (2,237)	0,442 (0,366)
105	6,029 (1,747)	1,310 (0,544)	4,225 (2,085)	0,366 (0,288)
108	6,087 (1,643)	1,273 (0,631)	4,073 (1,911)	0,336 (0,268)
111	6,184 (1,181)	1,176 (0,542)	4,135 (1,852)	0,261 (0,175)
114	6,007 (1,076)	1,169 (0,547)	4,196 (1,462)	0,253 (0,156)
117	5,819 (1,234)	0,978 (0,558)	4,053 (1,781)	0,251 (0,162)
120	5,514 (1,142)	0,846 (0,447)	3,994 (2,003)	0,220 (0,148)
Nº casos	10		10	

■ Periodo control. ■ Periodo de isquemia. □ Periodo de reperfusión.

Tabla 7. Niveles de LDH ($\text{UI} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{cm}$ de intestino perfundido⁻¹) y de azul de Evans (densidad óptica $\cdot 1000 \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{cm}$ de intestino perfundido⁻¹) en el líquido de perfusión, en los grupos *I/R física tratado con SOD* e *I/R farmacológica tratado con SOD*. Los niveles están representados por la media aritmética, entre paréntesis la desviación estándar. (LDH: lacticodehidrogenasa. I/R: isquemia/reperfusión. SOD: superóxido dismutasa).

Tiempo (minutos)	I/R física + SOD		I/R farmacológica + SOD	
	LDH	Azul de Evans	LDH	Azul de Evans
10	0,957 (0,356)	0,136 (0,100)	1,151 (1,018)	0,113 (0,007)
20	0,949 (0,509)	0,136 (0,100)	1,133 (0,793)	0,113 (0,007)
30	1,134 (0,337)	0,136 (0,100)	1,098 (0,609)	0,113 (0,007)
40	1,609 (0,777)	0,165 (0,108)	1,151 (0,606)	0,113 (0,007)
50	1,420 (0,732)	0,150 (0,103)	1,204 (0,601)	0,113 (0,007)
60	1,815 (0,690)	0,180 (0,140)	1,275 (0,671)	0,113 (0,007)
70	2,748 (0,801)	0,372 (0,340)	1,206 (0,415)	0,113 (0,007)
80	3,015 (0,744)	0,406 (0,331)	1,295 (0,452)	0,113 (0,007)
90	3,240 (1,111)	0,447 (0,213)	1,579 (0,680)	0,113 (0,007)
92	7,294 (1,574)	2,178 (1,889)	2,043 (0,894)	0,252 (0,127)
94	7,690 (2,386)	4,781 (3,049)	4,100 (2,503)	0,765 (0,461)
96	6,866 (1,816)	4,392 (2,606)	3,851 (2,102)	0,836 (0,389)
98	6,499 (1,363)	4,160 (2,486)	3,786 (2,136)	0,794 (0,487)
100	6,252 (1,343)	3,756 (2,367)	3,407 (1,832)	0,796 (0,457)
102	6,149 (1,288)	3,483 (2,430)	3,539 (1,980)	0,797 (0,463)
105	5,979 (1,294)	3,310 (2,311)	3,601 (1,691)	0,794 (0,588)
108	5,755 (1,280)	2,708 (2,031)	3,596 (1,658)	0,741 (0,471)
111	5,583 (1,239)	2,460 (1,830)	3,562 (1,819)	0,730 (0,492)
114	5,368 (1,112)	2,059 (1,540)	3,392 (1,857)	0,634 (0,432)
117	5,070 (1,007)	1,700 (1,253)	3,593 (1,514)	0,619 (0,425)
120	4,758 (1,005)	1,340 (1,027)	3,413 (1,370)	0,578 (0,415)
Nº casos	8		8	

■ Periodo control. □ Periodo de isquemia. □ Periodo de reperfusión.

Tabla 8. Niveles de LDH ($\text{UI} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{cm}$ de intestino perfundido⁻¹) y de azul de Evans (densidad óptica $\cdot 1000 \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{cm}$ de intestino perfundido⁻¹) en el líquido de perfusión, en los grupos *I/R física tratado con catalasa* e *I/R farmacológica tratado con catalasa*. Los niveles están representados por la media aritmética, entre paréntesis la desviación estándar. (LDH: lacticodeshidrogenasa. I/R: isquemia/reperfusión).

Tiempo (minutos)	I/R física + catalasa		I/R farmacológica + catalasa	
	LDH	Azul de Evans	LDH	Azul de Evans
10	1,027 (0,592)	0,110 (0,067)	0,839 (0,446)	0,109 (0,009)
20	1,204 (0,774)	0,113 (0,063)	0,939 (0,578)	0,109 (0,009)
30	1,097 (0,872)	0,102 (0,039)	1,019 (0,398)	0,109 (0,009)
40	2,097 (1,072)	0,157 (0,072)	1,109 (0,883)	0,109 (0,009)
50	2,467 (0,913)	0,146 (0,067)	1,092 (0,874)	0,109 (0,009)
60	2,719 (0,965)	0,230 (0,110)	1,147 (0,805)	0,109 (0,009)
70	3,775 (1,084)	0,272 (0,136)	1,716 (1,040)	0,155 (0,054)
80	4,624 (1,820)	0,316 (0,149)	2,058 (1,077)	0,202 (0,112)
90	4,920 (1,730)	0,333 (0,138)	2,540 (1,047)	0,256 (0,188)
92	15,069 (5,234)	2,962 (2,457)	4,260 (1,631)	0,466 (0,381)
94	15,668 (3,558)	6,123 (5,072)	11,488 (4,114)	4,182 (3,412)
96	9,811 (3,547)	5,617 (4,986)	8,428 (3,498)	4,005 (3,178)
98	8,910 (3,382)	5,220 (4,768)	8,014 (4,921)	2,589 (1,830)
100	9,044 (3,280)	4,714 (4,321)	7,632 (4,783)	2,305 (1,622)
102	9,155 (2,570)	4,299 (3,845)	7,084 (4,495)	1,894 (1,275)
105	8,836 (2,361)	3,807 (3,413)	7,008 (3,836)	1,526 (0,926)
108	7,976 (2,262)	3,630 (3,131)	6,779 (3,537)	0,998 (0,627)
111	7,484 (2,106)	3,182 (2,842)	6,470 (3,348)	0,766 (0,462)
114	7,059 (1,411)	2,688 (2,216)	6,288 (3,227)	0,529 (0,311)
117	6,846 (1,432)	2,182 (1,788)	6,188 (3,136)	0,450 (0,285)
120	6,389 (1,187)	1,997 (1,485)	5,890 (3,386)	0,337 (0,235)
Nº casos	8		8	

■ Periodo control. ■ Periodo de isquemia. □ Periodo de reperfusión.

Tabla 9. Niveles de LDH ($\text{UI} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{cm}$ de intestino perfundido⁻¹) y de azul de Evans (densidad óptica $\cdot 1000 \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{cm}$ de intestino perfundido⁻¹) en el líquido de perfusión, en los grupos *I/R física tratado con L-NAME* e *I/R farmacológica tratado con L-NAME*. Los niveles están representados por la media aritmética, entre paréntesis la desviación estándar. (LDH: lacticodeshidrogenasa. I/R: isquemia/reperfusión. L-NAME: N^G-nitro-L-arginina metil ester).

Tiempo (minutos)	I/R física + L-NAME		I/R farmacológica + L-NAME	
	LDH	Azul de Evans	LDH	Azul de Evans
10	1,102 (0,527)	0,121 (0,077)	1,022 (0,603)	0,120 (0,040)
20	1,120 (0,673)	0,129 (0,063)	1,067 (0,555)	0,120 (0,040)
30	1,077 (0,587)	0,135 (0,055)	1,111 (0,600)	0,125 (0,024)
40	2,070 (1,188)	0,189 (0,077)	1,217 (0,556)	0,133 (0,032)
50	2,090 (0,696)	0,189 (0,077)	1,258 (0,743)	0,125 (0,069)
60	2,891 (1,483)	0,239 (0,126)	1,489 (1,115)	0,125 (0,069)
70	3,324 (1,427)	0,301 (0,147)	1,987 (1,379)	0,142 (0,086)
80	4,012 (1,834)	0,356 (0,153)	2,279 (1,225)	0,201 (0,115)
90	4,888 (2,622)	0,422 (0,181)	2,594 (1,288)	0,216 (0,145)
92	21,363 (7,056)	22,801 (11,522)	4,429 (3,273)	0,696 (0,563)
94	19,748 (4,789)	33,533 (13,600)	7,164 (5,053)	2,033 (1,956)
96	19,389 (4,885)	29,801 (11,782)	10,957 (3,268)	3,994 (2,045)
98	18,053 (3,846)	27,445 (9,974)	11,563 (4,247)	5,122 (1,724)
100	17,093 (3,441)	23,607 (7,340)	11,644 (3,824)	5,651 (2,716)
102	16,636 (3,479)	21,343 (6,235)	11,022 (2,931)	7,080 (4,714)
105	15,831 (2,982)	19,108 (9,067)	10,857 (3,100)	5,560 (3,044)
108	15,032 (2,787)	16,321 (5,710)	10,560 (2,406)	4,898 (2,808)
111	14,556 (2,837)	13,769 (6,275)	10,141 (2,428)	4,350 (2,541)
114	13,893 (2,856)	11,708 (4,136)	9,326 (2,436)	3,454 (2,160)
117	13,318 (3,047)	8,483 (5,165)	8,965 (2,301)	2,915 (2,080)
120	12,423 (3,505)	7,093 (3,976)	8,846 (2,176)	2,499 (1,874)
Nº casos	8		8	

■ Periodo control. □ Periodo de isquemia. □ Periodo de reperfusión.

Tabla 10. Niveles de LDH ($\text{UI} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{cm}$ de intestino perfundido⁻¹) y de azul de Evans (densidad óptica $\cdot 1000 \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{cm}$ de intestino perfundido⁻¹) en el líquido de perfusión, en los grupos *I/R física tratado con L-arginina* e *I/R farmacológica tratado con L-arginina*. Los niveles están representados por la media aritmética, entre paréntesis la desviación estándar. (LDH: lacticodehidrogenasa. I/R: isquemia/reperfusión).

Tiempo (minutos)	I/R física + L-arginina		I/R farmacológica + L-arginina	
	LDH	Azul de Evans	LDH	Azul de Evans
10	1,096 (0,756)	0,129 (0,066)	1,070 (0,389)	0,122 (0,026)
20	1,057 (0,706)	0,146 (0,083)	1,068 (0,264)	0,119 (0,026)
30	1,097 (0,676)	0,136 (0,086)	1,103 (0,470)	0,125 (0,033)
40	1,907 (0,481)	0,200 (0,110)	1,541 (0,215)	0,121 (0,023)
50	1,944 (0,980)	0,219 (0,112)	1,389 (0,467)	0,126 (0,028)
60	2,505 (1,127)	0,273 (0,141)	1,735 (0,881)	0,136 (0,037)
70	2,996 (1,457)	0,328 (0,150)	1,784 (1,006)	0,160 (0,074)
80	2,972 (1,530)	0,329 (0,161)	2,395 (1,187)	0,188 (0,114)
90	3,258 (1,111)	0,343 (0,156)	2,489 (0,988)	0,204 (0,112)
92	8,020 (2,263)	3,932 (1,812)	2,604 (1,264)	0,216 (0,091)
94	7,403 (1,509)	7,344 (4,048)	4,297 (1,265)	0,578 (0,422)
96	6,906 (1,960)	6,395 (2,686)	4,992 (2,281)	0,950 (0,685)
98	6,947 (2,312)	5,848 (2,164)	4,956 (2,007)	0,810 (0,580)
100	6,566 (2,321)	5,441 (1,947)	4,889 (1,565)	0,714 (0,445)
102	6,524 (2,216)	4,985 (1,732)	4,801 (1,681)	0,640 (0,384)
105	6,334 (2,114)	4,449 (1,635)	4,753 (1,109)	0,632 (0,267)
108	6,091 (2,174)	3,774 (1,438)	4,526 (1,062)	0,566 (0,273)
111	6,269 (1,930)	3,768 (1,539)	4,380 (1,160)	0,538 (0,261)
114	5,903 (1,419)	2,954 (1,156)	4,556 (1,803)	0,482 (0,237)
117	5,621 (1,226)	2,510 (1,058)	4,529 (2,055)	0,383 (0,146)
120	5,249 (1,281)	1,965 (0,908)	4,424 (2,035)	0,324 (0,184)
Nº casos	8		8	

■ Periodo control. □ Periodo de isquemia. □ Periodo de reperfusión.