

R. 29.261

1453361

S T D J/35

T.D.
J/35

**INTERRELACIÓN FISIOPATOLÓGICA
DEL INTESTINO EN LA
OBSTRUCCIÓN MECÁNICA
SIMPLE EXPERIMENTAL**

TESIS DOCTORAL DE D. GABRIEL JURADO HERRERO



Sevilla 1.998

D. ANTONIO JIMÉNEZ GARCÍA, PROFESOR TITULAR DE CIRUGÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE SEVILLA; Y

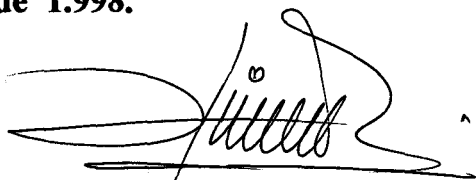
D. RAFAEL BALONGO GARCÍA, DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA POR LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA.

CERTIFICAN:

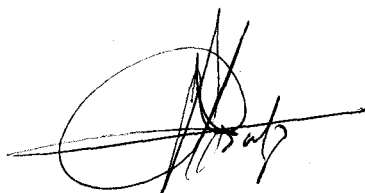
Que la Tesis Doctoral que presenta D. GABRIEL JURADO HERRERO, con el título: "INTERRELACIÓN FISIOPATOLÓGICA DEL INTESTINO EN LA OBSTRUCCIÓN MECÁNICA SIMPLE EXPERIMENTAL", ha sido realizada bajo nuestra dirección, durante los cursos académicos de 1.995 a 1.998.

El presente trabajo ha sido revisado por nuestra parte, encontrándolo adecuado para aspirar al Grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expedimos el presente certificado en Sevilla a 12 de Junio de 1.998.



Fdo. A. Jiménez García.



Fdo. Rafael Balongo García.

116

46

7- JULIO - 98



*A mi mujer que hace realidad todos
los días lo que todo hombre anhela desde
que nace.*

Quiero expresar mi agradecimiento a aquellas personas que han hecho posible que este proyecto sea una realidad.

A los Doctores D. Francisco Fernández Alconero y D. Omar Araji por su apoyo y colaboración.

Muy especialmente al Doctor D. Rafael Balongo García, que de una manera desinteresada y generosa, y con una disposición constante dedicó su tiempo y esfuerzo no sólo coordinar éste trabajo, sino a servir de estímulo constante. Sin su ayuda esta Tesis no habría llegado a realizarse.

Finalmente al Profesor Doctor D. Antonio Jiménez García, mi agradecimiento y reconocimiento más sincero, sus revisiones, consejos e ideas impregnadas de sabiduría, experiencia y brillantez han facilitado que este trabajo sea gratificante y enriquecedor. Ha sido una suerte trabajar bajo su dirección.

Quiero aprovechar esta ocasión para agradecer a mis padres, ejemplos de honradez, responsabilidad y bondad, que con un gran esfuerzo y sacrificio por su parte, me dieron la oportunidad de adquirir una actitud crítica y un espíritu de trabajo.

Sevilla a 12 de Junio de 1.998.

Gabriel Jurado Herrero

...Debe, pues, existir una conexión entre la geografía y la historia del Universo; entre la morfología que se observa en el Universo y su génesis.

Esa conexión entre extremos y la resolución de la tensión axiomática que la acompaña, quedó reflejada hace siglos en un mito hindú, el mito del Uroboros, la serpiente que se muerde la cola, y que representa un mito de la creación, el mito de que en el Universo todo se recrea a sí mismo.

...Los físicos contemporáneos utilizan la alegoría de Uroboros para expresar su convicción, fundada en los experimentos que realizan, de que todo está conectado con todo.

JUAN PÉREZ MERCADER

(En ¿Qué sabemos del Universo?. De antes del Bing Bang al origen de la Vida. Juan Pérez Mercader, 1996. Ed. Debate, 4ª edición: Enero de 1998: 79-80).

INDICE.

I. INTRODUCCION.....	1
I. A. NOCIONES GENERALES.....	2
I. B. ASPECTOS ANATÓMICOS DE INTERÉS EN EL NUEVO CONCEPTO FISIOPATOLÓGICO DE LAS ENFERMEDADES INTESTINALES.....	4
I. B. 1.- Mucosa Intestinal.....	5
I. B. 1.- a. Epitelio.....	6
I. B. 1.- b. Lámina basal.....	8
I. B. 1.- c. Lámina propia.....	8
I. B. 1.- d. Muscularis Mucosae.....	9
I. B. 2.- Submucosa.....	9
I. B. 3.- Muscular.....	10
I. B. 4.- Serosa.....	10
I. B. 5.- Intestino Grueso.....	10
I. B. 6.- Vascularización Intestinal.....	11
I. B. 7.- Linfáticos Intestinales.....	12
I. B. 8.- Inervación Intestinal.....	12
I. B. 9.- Sistema Inmune Intestinal.....	13
I. C. ASPECTOS FISIOLÓGICOS DE INTERÉS EN EL NUEVO CONCEPTO FISIOPATOLÓGICO DE LAS ENFERMEDADES INTESTINALES.....	16
I. C. 1.- Función Digestiva-Absortiva.....	16
I. C. 1.- a. Digestión-Absorción de Carbohidratos.....	17
I. C. 1.- b. Digestión-Absorción de Proteínas..	17
I. C. 1.- c. Digestión-Absorción de Grasas.....	18
I. C. 2.- Función Inmunitaria.....	18
I. C. 3.- Función Neuroendocrina.....	21
I. C. 3.- a. Control endocrino.....	21
I. C. 3.- b. Control neural.....	22
I. D. CITOCINAS.....	24
I.D. 1.- Clasificación de las Citocinas.....	25
I. D. 1.- a. Interferones.....	26

I. D. 1.- b. Citocinas Inflamatorias: IL-1, IL-6 y TNF.....	26
I. D. 1.- c. Quimiocinas: IL-8.....	29
I. D. 1.- d. Linfocinas: IL-2.....	30
I. D. 1.- e. Otros Factores Peptídicos reguladores.....	31
 I. E. PÉPTIDOS INTESTINALES.....	32
I. E. 1.- Sustancia P (SP).....	33
I. E. 2.- Neuropeptido Y (NPY).....	34
I. E. 3.- Colecistoquinina (CCK).....	35
I. E. 4.- Polipéptido Intestinal Vasoactivo (VIP).....	36
I. E. 5.- Somatostatina (SS).....	37
 I. F. LOS SISTEMAS FUNCIONALES EN LA PATOLOGÍA INTESTINAL.....	42
*La enfermedad inflamatoria intestinal: Crohn y Colitis Ulcerosa.....	43
*Gastroenteritis alérgicas, infecciones parasitarias, gastroenteritis eosinofílicas y sd. hipereosinófilos.....	47
*Enteropatías secundarias a la reacción injerto contra huésped.....	49
*Enterocolitis necrotizante.....	49
*Intervenciones quirúrgicas abdominales.....	51
*Graves traumatismos, grandes quemaduras, estados de shock hemorrágicos con lesiones de isquemia- reperfusión, sepsis, sd. de distress del adulto y fallo multiorgánico.....	53
 II. EXPOSICIÓN DE LOS OBJETIVOS.....	55
II. A. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	56
II. B. OBJETIVO PRINCIPAL Y VARIABLE DE RESPUESTA.....	57
 III. MATERIAL Y MÉTODO.....	59
III. A. MATERIAL.....	60
III. A. 1.- Selección del animal de experimentación.....	60

III. A. 2.- Criterios de selección de la muestra.....	61
III. A. 3.- Distribución de las muestras.....	61
III. A. 4.- Material para la realización del modelo experimental.....	62
III. B. MÉTODO.....	63
III. B. 1.- Preparación preoperatoria.....	63
III. B. 2.- Técnica anestésica.....	63
III. B. 3.- Técnica quirúrgica.....	64
III. B. 4.- Tratamiento postoperatorio.....	65
III. B. 5.- Obtención de muestras.....	65
III. B. 6.- Procesamiento de las muestras.....	66
III. B. 6.-a. Procesamiento del líquido intestinal.....	66
III. B. 6.-b. Procesamiento de las muestras de sangre portal.....	67
III. B. 6.-c. Procesamiento de la pared intestinal....	67
III. B. 7.-Material y Análisis estadístico de los datos.....	68
IV. RESULTADOS.....	70
V. DISCUSIÓN Y COMENTARIOS.....	76
VI. CONCLUSIONES.....	90
VII. TABLAS.....	93
VIII. FIGURAS.....	187
IX. BIBLIOGRAFÍA.....	216

ABREVIATURAS.

APC	Células presentadoras de antígenos
cc	Centímetros cúbicos
CCK	Colecistokinina
CHO	Hidratos de carbono
ctms	centímetros
Dstd	Desviación standar
EII	Enfermedad inflamatoria intestinal
ENC	Enterocolitis necrotizante
F	Valor de Snédécór
TGF	Factor transformador del crecimiento
GALT	Tejido linfoide asociado al intestino
G.L.	Grados de libertad
IFN	Interferón
IL	Interleukina
LAK	Células asesinas activadas por linfokinas
LIE	Linfocitos intraepiteliales
M	Media
M-m	Límites máximo y mínimo
Me	Mediana
meq	Miliequivalentes
mgr/Kg	Miligramos/Kilogramo
MHC	Complejo mayor de histocompatibilidad
ml/Kg	Mililitro/Kilogramo
Mo	Moda
n	Tamaño muestral
N	Tamaño de un conjunto de muestras
NK	Células asesinas naturales
NP Y	Neuropéptido Y
OIMS	Obstrucción intestinal mecánica simple
p<	Probabilidad de error "menor de"
PAF	Factor activador de plaquetas
pgr/ml	Picrogramos/mililitro
PGs	Prostaglándinas
PY	Péptido Y
S.N.	Sistema nervioso
S.N.C.	Sistema nervioso central
Sm	Error standar de la media
SP	Sustancia P
SS	Somatostatina
TNF	Factor de necrosis tumoral

V	Varianza
VIP	Polipéptido intestinal vasoactivo
$\sum x^2$	Sumatorio de cuadrados
λ^2	Chi cuadrado

I. INTRODUCCION.

I. A). NOCIONES GENERALES.

En las últimas décadas los conceptos anatómicos y fisiológicos intestinales han sufrido importantes cambios. Si bien, en términos generales, se han mantenido los conceptos clásicos, con el advenimiento de nuevas técnicas y métodos de investigación, aquellos se han enriquecido y en algunos aspectos modificados; pero también se han incorporado *"nuevos elementos y nuevas formas de acción que han estado escondidos"* y que han dado lugar a que nuestros conocimientos sobre la Anatomía y Fisiología del intestino haya cambiado, determinando en definitiva una *nueva concepción anatomofisiológica intestinal*.

Junto a la función intestinal clásica de la digestión y absorción de nutrientes ha cobrado protagonismo el intestino como órgano inmunológico; la capacidad inmunitaria de la célula epitelial, la participación de las células defensivas en el daño celular, las acciones de los linfocitos intraepiteliales y de otras células inflamatorias de la lámina propia, son exponentes de la notoriedad de éste sistema en el intestino.

Por otro lado, la implicación de mediadores celulares como las **citocinas** en el control y regulación de la respuesta inmune e inflamatoria, han contribuido no sólo en el mantenimiento de la homeostasis de éste órgano, sino a conocer sus bases fisiológicas y ayudar a explicar los mecanismos lesivos celulares.

Por último, la otra base donde se sustenta el trípode fisiológico intestinal, es la función neuroendocrina; el sistema neural peptidérgico, la capacidad de las células endocrinas intestinales de producir **péptidos** y el control que estos ejercen sobre las otras funciones, han hecho de ésta un sistema regulador del intestino.

Estos nuevos conceptos anatomofisiológicos han determinado que

el funcionamiento del intestino no sea un "*un funcionamiento estático*", sino al contrario, que esté basado en un "*equilibrio dinámico*" entre las diferentes funciones intestinales, determinado por las interrelaciones e influencias entre las mismas.

Todo esto, como consecuencia lógica, va a dar lugar a una "*nueva concepción fisiopatológica*" de las enfermedades intestinales, en las que pueden estar implicadas una o más funciones y por la interconexión que existe entre ellas se verán afectadas las otras, o ser ésta interrelación la causante fisiopatológica del daño intestinal.

En éste apartado de introducción vamos hacer una revisión de los aspectos anatómicos y fisiológicos de interés en la nueva concepción fisiopatológica intestinal, haciendo un especial hincapié en el destacado papel de las citocinas y su interconexión con los péptidos reguladores para explicar los mecanismos etiopatogénicos de las enfermedades intestinales. Finalmente, expondremos algunas enfermedades y estados patológicos del intestino cuyos mecanismos fisiopatológicos están basados, en mayor o menor orden, en lo referido, sirviéndonos de base de sustentación de éste trabajo.

I. B). ASPECTOS ANATÓMICOS DE INTERÉS EN EL NUEVO CONCEPTO FISIOPATOLOGICO DE LAS ENFERMEDADES INTESTINALES.

El intestino delgado es una víscera tubular de unos 6 metros de longitud que se extiende entre píloro y válvula ileocecal. Se divide en tres porciones: *duodeno, yeyuno e ileon*. El duodeno está situado en su mayor parte en el retroperitoneo y está fijamente adherido a la pared posterior del abdomen. El yeyuno comienza en el ángulo duodenoyeyunal y al igual que el ileón es muy móvil, suele ocupar la zona superoizquierda del abdomen, mientras que el ileón ocupa el abdomen inferior; ambos se disponen en asas y están suspendidos de la pared posterior abdominal por el mesenterio.

Como otras partes del aparato digestivo, la pared intestinal está formada por cuatro capas concéntricas: *la serosa, la muscular, la submucosa y la mucosa* (Fig. 1).

Las funciones del intestino delgado son: *digestiva, inmunológica y neuroendocrina*. La digestiva es la que determina la estructura anatomohistológica del órgano y consiste, en hacer progresar el quimo que recibe del estómago, continuar su digestión con jugos secretados tanto por glándulas propias como accesorias, absorber, para verter en los vasos sanguíneos y linfáticos de su mucosa, los productos alimenticios liberados por la digestión y transportar los productos de desecho de aquella hacia segmentos distales del tubo digestivo.

En los últimos años el tracto digestivo se ha considerado como una parte esencial del sistema inmunológico, cumpliendo una importante función defensiva del organismo. En el intestino éste sistema, frente a diversos componentes antigénicos, genera una respuesta inmune, preferentemente local aunque también sistémica.

En cuánto a la función neuroendocrina, el intestino produce y

libera una serie de hormonas con muy diversas acciones, tanto locales como generales, constituyendo un verdadero órgano endocrino.

I. B). 1.- Mucosa Intestinal.

Para aumentar la eficacia de esta capa fisiológicamente tan importante, hay varias especializaciones estructurales, que incrementan el área de contacto con los contenidos luminare (Fig. 2).

Los pliegues circulares -*válvulas de Kerckring*-, son unas excrescencias semilunares que se extiende por las 2/3 partes del intestino, alcanzando su mayor desarrollo en la última porción del duodeno y en la primera del yeyuno.

Otro medio aún más eficaz de aumentar la superficie de la mucosa son las *vellosidades intestinales*, se trata de pequeñas prolongaciones dactiliformes con una longitud que varía según el grado de distensión de la pared intestinal y del estado de contracción de las fibras musculares lisas. Su número oscila entre 10 a 40 por milímetro cuadrado, siendo más numerosas en duodeno y parte proximal de yeyuno. Estas estructuras no son meras amplificadoras de la superficie de la mucosa, se trata de unidades funcionales que efectúan diversas tareas fisiológicas. Así, el último paso de la degradación y absorción consecutiva a la ingesta alimentaria, tiene lugar sobre la superficie luminal y el procesamiento adicional de los alimentos es ayudado por los componentes ubicados en las mismas; y en relación a la internalización de moléculas exógenas, las vellosidades son una fuente del sistema inmune (1).

La superficie de la mucosa también queda aumentada por la invaginación de ésta para formar glándulas tubulares. Entre las bases de las vellosidades se proyectan la abertura de numerosas de estas estructuras, *las criptas de Lieberkühn*, que se extienden por la lámina propia hasta alcanzar la muscularis mucosae. A este nivel se forman

nuevas células, para reemplazar continuamente las que se exfolian en el extremo de la vellosidad. Cada día se descaman billones de ellas y son reemplazadas por el desplazamiento hacia arriba de las procedentes de las criptas de Lieberkühn. Junto a las células epiteliales hay una continúa renovación y constante desplazamiento de los fibroblastos que rodean a las criptas (2).

I. B). 1.-a.- Epitelio.

El epitelio que recubre la superficie de la mucosa es de tipo cilíndrico simple y en él se puede distinguir varias clases de células:

-Células absorbentes.

De forma cilíndrica con núcleo oval situado en su parte inferior. La superficie libre presenta un *borde estriado* o en cepillo, que está formado por abundantes *microvellosidades* que amplifican al triple la superficie expuesta a la luz intestinal. La membrana que envuelve a estas microvellosidades tiene una especie de pelusilla de filamentos ramificados que le dan un aspecto veloso. Esta capa de filamentos es de naturaleza glicoproteica y además de ejercer una acción protectora participa activamente en la digestión, como lo indican las altas concentraciones de enzimas digestivas detectadas tanto por estudios histoquímicos como por microscopía electrónica (3). Así mismo, las membranas del retículo endoplásmico contienen enzimas para la síntesis de triglicéridos. Los lisosomas tienen diversos fermentos líticos que ayudan a las células a liberarse de los productos de desecho o cambiarlos por materiales útiles, son más abundantes cuando la mucosa está dañada.

-Células caliciformes.

Están irregularmente diseminadas entre las células absorptivas y unidas a estas por complejos juncionales. Segregan moco que sirve para lubricar y proteger la superficie del epitelio.

-Células de Paneth.

Se localizan en pequeños grupos en las profundidades de las criptas de Lieberkühn, tienen capacidad de expresar receptores para citocinas y segregan lisozima, funciones ambas defensivo-inmunitarias.

-Células endocrinas.

Están extensamente diseminadas por todo el epitelio, localizándose en su base, entre los enterocitos. Segregan sustancias peptídicas con funciones: paracrinas, ejerciendo su efecto localmente; neurocrinas, son liberadas a la sangre en respuesta a determinados estímulos; finalmente pueden actuar como neurotransmisores (Tabla I).

-Células en copa.

Toma su nombre de la forma que adquieren al distenderse por el acúmulo de gránulos mucosos. El mecanismo usual de secreción parece que es merocrino, ocurriendo secreción apocrina después de determinados estímulos. De función desconocida.

-Células M.

Participa en el transporte de antígenos hasta los folículos linfoides intestinales.

-Células multivesiculares.

Escasas y con probable función quimiorreceptora luminal.

-Teliolinfocitos.

Se trata de linfocitos situados entre las células epiteliales por fuera de la membrana basal.

-Células indiferenciadas de las criptas.

Se restringe a las criptas y son el tipo más abundante. Tienen el papel de proliferar y diferenciarse en células absorbentes para reemplazar a las que se pierden en las vellosidades.

I. B). 1.-b.- Lámina basal.

Constituyente de la mucosa, separa el epitelio de la lámina propia, es de naturaleza mucoproteica sintetizada por las células epiteliales.

Formada por un retículo de células fibroblásticas - fibroblastos-like-, sobre una red de capilares. Dichas células contienen filamentos de actina y miosina. Además de un papel de sostén del epitelio de la vellosidad y de las criptas de Lieberkühn, estas redes celulares juegan probablemente un papel o influyen en la absorción de nutrientes por su capacidad contráctil (1).

La observación por microscopia electrónica de *fenestraciones* en la membrana basal de la vellosidad, es interpretada como vías o trayectos de células inmunitarias, tales como linfocitos, eosinófilos y macrófagos; igualmente se observaron interrupciones de dicha lámina, por protusiones de las células epiteliales que la cruzan. Así la lámina basal, aparece como una estructura que permite la interacción dinámica entre la capa epitelial y la lámina propia, aunque generalmente se observa como una estructura rígida que actúa como barrera (4).

I. B) 1.-c.-Lámina Propia.

La lámina propia de la mucosa rellena los espacios entre las glándulas de Lieberkühn y forma el centro de las vellosidades intestinales. Contienen gran cantidad de células y un estroma de fibras que están condensadas junto al epitelio para dar soporte a la lámina basal.

En la lámina propia se encuentra aparte de células reticulares, musculares lisas, fibroblastos, nervios, capilares y linfáticos, gran cantidad de células inflamatorias: plasmáticas, linfocitos, eosinófilos, macrófagos; que actúan conjuntamente y cooperan en las defensas del organismo

contra bacterias, toxinas y otros productos antigénicos localizados en la luz intestinal.

Frecuentemente hay contactos entre macrófagos y células plasmáticas -productoras predominantemente de Ig.A- en la lámina propia, por los cuáles se pueden transferir material extraño fagocitado desde uno a otra, preparando al huésped para una reacción secundaria al antígeno (5).

I. B). 1.- d.- Muscularis Mucosae.

En la parte inferior de las criptas intestinales se encuentra una delgada capa de tejido muscular liso, compuesto a su vez, por capas de células musculares ricas en tejido conectivo, que son atravesadas por vasos sanguíneos submucosos para nutrir a las criptas. Próximos a las células musculares, se observan axones conteniendo vesículas sinápticas, así como, terminales sensitivos. Esto sugiere que, en esta capa se podría detectar el alargamiento de la mucosa, e intervenir en la actividad contráctil de la misma; de esta manera a nivel de las vellosidades, se incrementaría el contacto de su superficie con los contenidos luminare, facilitando así la digestión y absorción de los nutrientes y propulsando el transporte de linfa.

I. B). 2.- Submucosa.

Es una capa de tejido conectivo laxo que permite el paso de vasos sanguíneos, linfáticos, y nervios. Este tejido es importante en el esqueleto del intestino ya que da integridad estructural a su pared. Es soporte interno de la mucosa y conecta las musculares externas generadoras de fuerza de contracción.

Estructuralmente estás compuesta de fibras de colágeno que corren diagonalmente alrededor de la pared intestinal, un conjunto de

espirales de colágeno se disponen en dirección a las agujas de reloj y otro en dirección contraria. Ambas interaccionan determinando una mayor resistencia a las fuerzas radiales que la submucosa debe resistir (6). La orientación diagonal de las fibras formando un ángulo respecto al eje longitudinal del intestino, es esencial para la flexibilidad de esta capa, ya que permite la deformación de la pared intestinal durante el peristaltismo, disminuyendo el ángulo de acuerdo al grado de alargamiento e incrementándolo con la distensión (7).

A nivel duodenal, esta capa ocupa una densa zona de glándulas duodenales, cuyos conductos excretores penetran en la muscularis mucosae para abrirse en las criptas de Lieberkühn. Su función principal es proteger al duodeno de los efectos erosivos de la acidez del jugo gástrico.

I. B). 3.- Muscular.

Está muy desarrollada en el intestino. Formada por una capa muscular interna longitudinal y otra externa circular. Entre ambas capas se sitúa el plexo nervioso mioentérico.

I. B). 4.- Serosa.

El revestimiento seroso externo consiste en una capa de células mesoteliales que descansan sobre el tejido conectivo laxo.

I. B). 5.- Intestino Grueso.

La mucosa del intestino grueso no forma pliegues como los del delgado, excepto en el recto donde los forma longitudinales, *las columnas de Morgagni*; las vellosidades cesan por encima de la válvula ileocecal, por consiguiente, el interior del intestino grueso presenta una

superficie lisa revestida por un epitelio cilíndrico con un delgado borde estriado.

Las glándulas de Lieberkühn alcanzan una mayor longitud en el intestino grueso y contienen mayor número de células caliciformes. En el fondo de las criptas hay células epiteliales proliferantes, relativamente indiferenciadas, ocasionalmente algunas células endocrinas, y por regla general no hay células de Paneth.

En la capa muscular externa las fibras longitudinales no forman una capa continúa sino tres gruesos haces longitudinales, *las tenias*.

El revestimiento seroso del colón, en su parte libre, forma los apéndices epiplóicos - protuberancias adiposas con acúmulos de células-.

La estructura del resto de las capas de la pared intestinal no difiere, en esencia, de la del intestino delgado.

A nivel anal, las criptas de Lieberkühn se acortan y desaparecen por encima del orificio anal, donde se observa una brusca transición del epitelio, que se convierte en pavimentoso estratificado, zona de transición entre la mucosa y la piel, apareciendo glándulas sebáceas y apocrinas.

I. B). 6.- Vascularización Intestinal.

Las arterias llegan al intestino con el mesenterio, transcurren por la serosa y se dividen en grandes ramas que atraviesan la muscular externa y penetran en la submucosa, donde forman un gran plexo arterial. A este nivel emite dos clases de ramas que se dirigen a la mucosa. Algunas se ramifican en la superficie interna de la muscularis mucosae formando plexos capilares que rodean las criptas de Lieberkühn. Otras arterias están destinadas a las vellosidades, de modo que cada una de ellas está irrigada por una o varias de estas arteriolas.

Estos vasos penetran por la base de la vellosidad y forman una densa red capilar por debajo de su epitelio.

Próxima a la punta de la vellosidad surgen una o dos vénulas procedentes del plexo capilar superficial, que dirigiéndose hacia abajo se anastomosan con el plexo venoso glandular, pasando luego a la submucosa, donde se unen a las venas del plexo submucoso.

La microcirculación vellositaria puede categorizarse como una vascularización funcional, que es esencial para el transporte de nutrientes absorbidos en la circulación sistémica.

I. B). 7.- Linfáticos Intestinales.

Los vasos linfáticos intestinales son importantes para la absorción de las grasas del intestino delgado.

Cada vellosidad posee un vaso quilífero linfático central, que a nivel de su base se anastomosa con los capilares linfáticos situados entre las glándulas, y que forman un plexo en la muscularis mucosae. Las ramas de éste plexo perforan a aquella y forman en la submucosa un plexo de mayor tamaño, que a través de la capa muscular externa llega hasta el mesenterio.

I. B). 8.- Inervación Intestinal.

Consta de dos partes: una extrínseca y otra intrínseca.

Los nervios extrínsecos están representados por las fibras preganglionares del parasimpático y las postganglionares de simpático.

El mecanismo nervioso intrínseco de la pared intestinal lo constituye dos plexos nerviosos. Por un lado, entre las fibras circulares y las longitudinales de la capa muscular externa, se encuentra *el plexo*

mientérico de Auerbach, que la inerva, permitiendo así la existencia de movimientos intestinales para las funciones absortivas-digestivas de la mucosa. Por otro lado, en la capa submucosa se encuentra *el plexo submucoso de Meissner*, que inerva a la muscularis mucosae y los músculos de las vellosidades, controlando así la contracción de la vellosidad, la secreción glandular, el transporte de agua y electrolitos, etc. (8) (Fig. 2).

Las neuronas del mecanismo intrínseco contienen gran cantidad de péptidos intestinales, hecho éste por el que se le llama también sistema peptidérgico. Estas neuronas pueden ser motoras, sensitivas e interaccionantes las unas con las otras. Frente a estímulos intestinales responden con reflejos de asa corta (Tabla I).

I. B). 9.- Sistema Inmune Intestinal.

En los últimos años el tracto digestivo ha llegado a ser considerado como una parte esencial del sistema inmunológico.

El sistema linfoide gastrointestinal está compuesto por:

-*Placas de Peyer y folículos linfoides*, que son acúmulos compartimentalizados de linfocitos T y B, estos últimos dispuestos en los centros germinales y aquellos en las zonas interfoliculares. Las células linfoides de las placas de Peyer no sólo pueden emigrar hacia la lámina propia y la zona intraepitelial, sino que pueden poblar otras zonas del organismo, ingresando junto con la linfa mesentérica superior en el conducto torácico y luego en la circulación sistémica.

-*Linfoides Intraepiteliales*, son células T, suponen alrededor del 25% del total de las células del epitelio intestinal. Se encuentran localizados en la porción basal de la capa epitelial. Esto, junto a la presencia de fenestraciones en la lámina basal, debe hacernos pensar en la existencia de un equilibrio dinámico de células entre esta capa y la lámina propia (9).

Se ha demostrado que tanto los linfocitos como otras células inmunes -eosinófilos, macrófagos -, tienen una íntima relación topográfica con las células absortivas; encontrando vesículas e invaginaciones de la membrana en las zonas de íntima aposición entre ambos tipos de células. Se ha observado también, como algunas células absortivas penetran en la lámina basal protuyendo en la lámina propia, una asociación parecida se ha encontrado entre estas células y las del sistema inmune (9).

Las células absortivas de la vellosidad poseen antígenos de histocompatibilidad I-a, que son esenciales para el reconocimiento antigénico de las células T (10). Es fácil suponer que, las aposiciones cercanas entre las células epiteliales y los linfocitos representan lugares de "antígeno-reconocimiento" y de comunicación molecular que modulan la función del linfocito (1).

Diferentes células epiteliales, entre ellas las del intestino, liberan factores interleukin 1-like que estimulan diferentes actividades de los linfocitos, como la proliferación y síntesis de anticuerpos y la producción de linfocinas (11).

El epitelio intestinal - como otros epitelios -, parece proveer "un ambiente propicio" para la diferenciación, modulación y proliferación del linfocito; de una forma análoga al timo, donde hay una interacción directa entre los timocitos y el epitelio tímico, para la maduración de las células tímicas (12).

-Linfocitos de la lámina propia.

El 50% de los mismos son células T, linfocitos cooperadores. El 25% son células nulas y el otro 25% son linfocitos B, que se diferencian en células plasmáticas y que al igual que las de los folículos y placas de Peyer sintetizan mayormente Ig. A, y en menor proporción Ig. M. Ambas parecen tener un papel protector al fijar-neutralizar antígenos luminare y limitar su absorción.

-Célula epitelial absortiva.

Se ha comprobado en los últimos años como el enterocito participa en su propia defensa, de una manera activa; así se ha visto que produce un inhibidor de la proliferación de linfocitos T en el folículo linfoide (13), también produce una manganeso superóxido dismutasa que controla los radicales de oxígeno durante la lesión intestinal (14), libera y produce IL-6 ante la injuria (15) y tiene receptores para IL-1 e IL-6, que participan en la respuesta local de la inflamación con la producción de proteínas de fase aguda (16).

-Otras célula inmunes (macrófagos, eosinófilos), también están presentes aunque en menor cuantía.

I. C). ASPECTOS FISIOLÓGICOS DE INTERÉS EN EL NUEVO CONCEPTO FISIOPATOLÓGICO DE LAS ENFERMEDADES INTESTINALES.

Clásicamente la única función que se le asignaba al intestino era la **digestiva-absortiva**. Con el avance de la Ciencia Médica se ha visto que otras funciones le son innatas, existiendo entre todas ellas una interrelación que determina el funcionamiento del órgano, de tal forma que una alteración en alguna de ellas va a repercutir en el resto de las otras y consiguientemente en áquel. Junto a la función digestiva-absortiva se encuentra la **inmunitaria**, el intestino es un órgano que contacta el medio interno con el ambiente externo "extraño", desencadenando muchas de las sustancias absorbidas por él, la respuesta inmune. Otra de las funciones del intestino, que dada su complejidad e interconexión resulta difícil por no decir imposible de separar, es la **neuroendocrina**; por un lado, las células endocrinas intestinales producen péptidos que regulan e influyen sobre las funciones digestivas-absortivas e inmunitarias, y por otro, existe un control neural del intestino realizado por un sistema extrínseco -simpático/ parasimpático- y por un sistema intrínseco -neuronas intrínsecas intestinales peptidérgicas-.

Haremos un breve repaso de las funciones intestinales subrayando especialmente las interconexiones e influencias que existen entre ellas.

I. C) 1.- Función digestiva-absortiva.

Una de las más importantes funciones del tracto gastrointestinal, es la transformación de la energía administrada oralmente por los alimentos, de tal suerte que, combustibles útiles y absorbibles pueden ser utilizables por el organismo (17).

La absorción significa transporte de sustratos desde la luz

intestinal, a través de la mucosa epitelial, hacia la sangre o el sistema linfático. La absorción de energía nutricional está inseparablemente asociada con los procesos de digestión, ya que dicha energía procede mayoritariamente de polímeros -almidón, proteínas, triglicéridos-, mientras que los combustibles absorbibles y útiles son monómeros o polímeros reconstituídos -quilomicrones- (18).

I. C) 1.- a). Digestión-Absorción de Carbohidratos.

Los carbohidratos representan un importante abastecimiento energético de la dieta. La digestión y absorción de los mismos -oligo y polisacáridos- ocurre después de la hidrólisis intraluminal por la amilasa pancreática, y de la hidrólisis llevada a cabo por enzimas del borde en cepillo de la membrana intestinal -disacaridasas-. El posterior transporte de los hidratos de carbono -glucosa- y secundariamente la absorción de los mismos es dependiente del gradiente de Na (19).

La repercusión clínica de la digestión y absorción de CHO viene representada por ejemplo, por el mejor control metabólico de la diabetes que se puede llevar a cabo con inhibidores de la enzima alfa-glucosidasas, los cuáles pueden retrasar la absorción de aquellos (20).

I. C) 1.- b). Digestión- Absorción de Proteínas.

Tiene lugar en tres fases: la hidrólisis luminal llevada a cabo por proteasas pancreáticas, que conduce a la aparición, mayoritariamente, de oligopéptidos de 2 a 8 aminoácidos; la hidrólisis en el borde en cepillo de oligopéptidos, con el consiguiente transporte de aminoácidos por sistemas transportadores, y finalmente la traslocación de péptidos a través de la membrana, con la subsecuente hidrólisis de los mismos por enzimas citosólicas, que representa la fase citoplásmica de la absorción protéica.

I. C) 1.- c). Digestión - Absorción de grasas.

El mecanismo de absorción de lípidos es más complejo. Pasa por un fase luminal con tres vías secuenciales: emulsificación, hidrólisis enzimática de lípidos -lipasa pancreática- y conversión de los productos lipolíticos a formas hidrosolubles que pueden ser fácilmente absorbibles -micelas-. Posteriormente, la fase de absorción de la mucosa, incluye el paso a través de las microvellosidades por medio de un transportador específico que depende del gradiente de Na (21). Finalmente tiene lugar, la resíntesis intracelular de triglicéridos, la formación de quilomicrones y el paso a la circulación sistémica, vía linfática.

La absorción depende de numerosos factores, tales como: modo de digestión, vaciado gástrico, -a nivel duodenal, el exceso de nutrientes ejerce un efecto inhibitorio "duodeno brake" sobre la peristalsis antral, reduciendo el tono fundal, con lo que hay una redistribución más proximal de la comida, retardándose así el paso hacia tramos más inferiores, y habiendo más tiempo para la absorción y digestión- (19), mezcla y osmolalidad de la comida y paso a través del intestino delgado.

La motilidad del tracto gastrointestinal puede influir en la tasa de absorción. A su vez, aquella puede afectarse por la absorción, secreción y liberación de hormonas y neuropéptidos intestinales (18) (Fig. 3).

I. C). 2.-Función Inmunitaria.

El tracto gastrointestinal, ese gran órgano que pone en contacto el medio externo con el interno y por lo tanto sustancias extrañas al organismo con él, dispone, a parte de actuar como barrera mecánica contra la gran cantidad de antígenos presentes en la luz intestinal, de un sistema inmunológico específico, que tiene la capacidad de generar una respuesta inmune sistémica y sobre todo local, tanto

humoral como celular; pero además, tiene la capacidad de ser "tolerante" frente a la gran variedad de antígenos dietéticos y frente a la flora microbiana normal (22).

Los elementos que componen esa "barrera defensiva", y que actúan conjuntamente contra la penetración de antígenos son: la secreción clorhidropéptica gástrica, la actividad proteolítica del intestino delgado, los movimientos peristálticos, la capa de moco, -recientemente se ha sugerido que puede contener hidratos de carbono que actúen como receptores de inhibición para los microorganismos, con lo que se obstaculizaría la unión de estos a las microvellosidades-, los cambios en la composición del glicocalix y de las membranas de las microvellosidades, las uniones fuertes intracelulares y de la membrana basal, las prostaglandinas -con efecto citoprotector, al actuar sobre las células progenitoras del epitelio que emigran a la zona dañada para su restauración- (23).

El tejido linfoide asociado al intestino, -GALT, en la literatura anglosajona- se divide anatómica y funcionalmente en tres partes: (24)

*El tejido linfoide agrupado -placas de Peyer, amígdalas y apéndice-. Actualmente se piensa que las placas de Peyer son el órgano sensitivo del sistema inmune gastrointestinal y fuente de linfocitos B, precursores de células plasmáticas secretoras de Ig. A, y linfocitos T con función inductora/ facilitadora. Se las puede considerar zonas aferentes capaces de iniciar la respuesta inmune.

*Las células linfoides de la lámina propia, incluyen: células plasmáticas y linfocitos B productores de Ig.A; linfocitos T, con actividad facilitadora/ inductora, parece que ejercen una función en la activación, crecimiento y diferenciación de los linfocitos B; células con función citotóxica (células asesinas activadas por linfocinas -LAK-, células T citotóxicas lecitimodependientes, células asesinas naturales -NK-) y macrófagos.

*Los linfocitos intraepiteliales -LIE-, se sitúan entre las células epiteliales absortivas, contienen células T tipo NK capaces de producir linfocinas, liberar citocinas -IL2, IL3, IL5 y TNF-, ser citotóxicas y se especula que tengan un papel de primera línea en la defensa o contacto con los antígenos de la luz intestinal. Estos LIE presentan dos características especiales que lo diferencian de otros; por un lado, el papel diferenciador ejercido sobre ellos por el microambiente intestinal, probablemente por las mismas células epiteliales, y por otro, la capacidad para ponerse en contacto con células antigénicas o adherirse a "macroantígenos", esto puede ser necesario para destruir rápidamente los enterocitos dañados que son reemplazados por el turnover de las capas epiteliales (25). En definitiva las células linfoides de la lámina propia y los LIE, son primordialmente eferentes capaces de producir Ac, sobre todo Ig.A, y de proporcionar inmunidad mediada por células.

Las diversas secreciones que se vierten a la luz intestinal, ayudan a la eliminación del Ag, por acción mecánica -peristaltismo-, por acción química -cambios en pH- o por acción enzimática -lisozima, lactoferrina-. Dentro de estas secreciones se encuentra la Ig.A secretoria, que es la primera línea de defensa específica. Esta inmunoglobulina es capaz de neutralizar virus, lisar bacterias, promover la fijación del complemento, y limitar el acceso de Ag. de la dieta a la circulación, además de bloquear ciertos alérgenos de las reacciones alérgicas por Ac. Ig.E.

La respuesta inmune se inicia con la penetración del agente patógeno a través del epitelio intestinal, es transportado por las células M al interior de las placas de Peyer y presentado a los linfocitos T por macrófagos y otras células presentadoras de antígenos -APC- (26).

En los folículos linfoides activados, se generan células B con capacidad para retener y presentar los antígenos a las células dendríticas foliculares, bajo la influencia de células T.

Las células B y T migran posteriormente a través del sistema

linfático a la circulación sanguínea periférica, y son extravasadas a la lámina propia intestinal así como a otros tejidos exocrinos, donde tiene lugar la ulterior activación celular; se convierte así la respuesta local intestinal en una respuesta sistémica.

Las células B intestinales son diferenciadas en la lámina propia, bajo la influencia de macrófagos y células T, a células plasmáticas productoras de Ig. A este nivel se lleva a cabo la destrucción del agente patógeno, bien por las células plasmáticas mediante Ig. específicas -Ig.A-, o por linfocitos T citotóxicos (26, 27) (Fig. 4).

I. C) 3.- Función neuroendocrina.-

Como se dijo al comienzo de este apartado, existe un control neuroendocrino de las funciones intestinales; la separación de ambos sistemas resulta difícil de realizar dada la estrecha interconexión entre ellos y el hecho de que células neurales intestinales producen sustancias hormonales y células endocrinas producen péptidos que actúan como neurotransmisores.

I. C). 3.- a). Control endocrino.

Desde que se descubrieron las primeras hormonas del tracto gastrointestinal, las células que las producen y las acciones de las mismas, hasta nuestros días, han ido apareciendo nuevos péptidos; en la actualidad se conocen más de 30, con acciones sobre la función digestiva-absortiva y sobre la inmunitaria.

Valgan como ejemplos, la SS, producida por las células D de la mucosa o de los plexos peptidérgicos, tiene unas acciones inhibitorias sobre el resto de las hormonas intestinales y sobre las secreciones exocrinas del estómago, las biliares o las intestinales, así como la capacidad de actuar sobre las células inmunitarias del intestino. El

péptido Y, aislado en nervios simpáticos, células neuroendocrinas de la mucosa, y en neuronas del plexo entérico; estimula la absorción intestinal de agua y electrolitos, mediado por receptores alfa-2 adrenérgicos. O la sustancia P -SP-, que ejerce numerosos efectos en la fisiología intestinal, como la contracción del músculo liso, vasodilatación local, o regular la respuesta inmune intestinal como lo sugiere la capacidad, entre otras, de estimular la proliferación linfocitaria.

I. C) 3.-b). Control neural.

En un principio se hablaba tan sólo de un control neural extrínseco: simpático-parasimpático, hoy se habla además de un sistema intrínseco o entérico-peptidérgico.

Entre el sistema nervioso y el sistema inmune existe una red de interconexiones (Fig. 5).

Las células linfoides están expuestas, reconocen y responden a neurotransmisores específicos -neuropéptidos- y poseen receptores para ellos (28). Las respuestas de estas células linfoides pueden ser distintas en ambientes diferentes, y dar lugar a respuestas diferentes a un neuropéptido particular, dependiendo de la célula linfoide que responde (29).

Una serie de neuropéptidos tienen efectos inmunomoduladores sobre las células linfoides intestinales: Somatostatina, Sustancia P, Polipéptido Intestinal Vasoactivo-V.I.P., Péptido Y, Leuko y Metaencefalinas, etc. etc.

A nivel de la lámina propia los neuropéptidos regulan la proliferación de células linfoides y la producción de Ig. e interleukinas. A nivel de los compartimentos linfoides organizados, como las plascas de Peyer, pueden regular la acumulación o recirculación de los linfocitos aferentes desde el compartimento central del sistema inmune,

y su subsecuente respuesta a antígenos (29).

Por otro lado, las células inmunes liberan factores que pueden influir sobre la actividad neural, siendo de esta manera la interconexión entre ambos sistemas bidireccional. (28). Las células linfoides pueden bajo ciertas circunstancias generar neuropéptidos o moléculas muy semejantes a los péptidos neuronales. Así el V.I.P., ha sido aislado de mastocitos peritoneales, células mononucleares humanas y eosinófilos. La Somatostatina, se ha aislado de monocitos, mastocitos y células mononucleares (30).

El control neural también se ejerce sobre el sistema absorptivo-secretor, así la ingestión de alimentos estimula la absorción de agua, electrolitos y nutrientes -glucosa-, en su control están implicados vías neurales, de tal modo que el bloqueo colinérgico con atropina determina un detrimento en la respuesta proabsortiva a la comida, y el bloqueo en la mucosa con anestésicos tópicos como la bupivacaína, se asocia con una disminución en la absorción yeyunoileal (31).

Neurotransmisores endógenos adrenérgicos como la norepinefrina, y entéricos-peptidérgicos como el Péptido Y, tienen un efecto proabsortivo de agua y electrolitos, que en el caso de la norepinefrina parece que no está mediado por receptores alfa-1 adrenérgicos (32).

I. D). CITOCINAS.

A finales de los años 60 cuando se investigaba sobre la hipersensibilidad retardada, se tuvieron las primeras nociones sobre estas sustancias, al descubrir que las interacciones entre los linfocitos T y macrófagos eran mediadas por factores liberados por estos linfocitos al ser activados por el antígeno (33).

Cuando estímulos de diversa naturaleza actúan sobre células, como puede ser partículas antigénicas o mecanismos lesivos citodestructores, aquellas producen una serie de mediadores protéicos que regulan la actividad de estas células, a estos mediadores se les llaman: **citocinas**.

Las células que las producen y sobre las que actúan son muy variadas e incluyen: linfocitos, monocitos, leucocitos, células endoteliales y epiteliales, fibroblastos, hepatocitos, etc.

Las citocinas son reguladores de la respuesta inmune e inflamatoria, y median en los mecanismos para mantener la homeostasis del organismo.

El control de estas sustancias sobre la intensidad y magnitud de la respuesta inmune puede afectar a la activación, proliferación y diferenciación celular; a la regulación de la producción de anticuerpos; o a la secreción de otras citocinas (34).

Estos factores están implicados en diversas actividades, como: el desarrollo e inhibición celular, la activación clonal, la inducción a la tolerancia, la diferenciación celular, el rechazo de tumores y metastasis tumoral, así como estados proinflamatorios y antiinflamatorios (35). Igualmente tienen efectos citodestructores, bien por acción directa, o por activación de células con potencial destructivo, y participan en las respuestas metabólicas al daño y a la enfermedad grave (36).

Acciones estas que denotan la importancia de las citocinas para mantener la homeostasis.

Se las puede considerar como hormonas polipeptídicas de bajo peso molecular -inferior a 80 KD-, funcionalmente activas a muy bajas concentraciones, y que a diferencia de los neuropéptidos, su formación ocurre de forma transitoria durante la activación celular en respuesta al estímulo (33).

Generalmente actúan de forma autocrina/paracrina, aunque a veces pueden circular por la sangre y actuar de forma endocrina; lo hacen uniéndose a receptores específicos de membrana que determinan una activación intracelular. Junto a la "clásica" vía de actuación de muchas citocinas que implican señales de traducción, recientes trabajos señalan a nuevos mecanismos, como la vía JAK-STAT de la regulación transcripcional, y otras que implican al mensajero lipídico ceramida, en los mecanismos de acción de estos factores (37).

A estos mediadores se les pueden considerar como miembros de un sistema funcional con retroregulaciones positivas y negativas entre sí, dado que una citocina no actúa sola, sino con otras producidas concomitantemente por la misma célula, y además, pueden inducir, potenciar o inhibir la producción de otras citocinas y/o modular sus efectos. Muchos de ellos son inducidos al actuar sobre diversas células y pueden compartir varios de estos efectos, por lo que se dicen que son pleiotrópicas y redundantes respectivamente (38).

I. D) 1.- Clasificación de las Citocinas.

Las citocinas pueden ser clasificadas en función de sus células de origen, clase de actividad que ejercen, células sobre las que actúan, o características específicas de interacción con su receptor. Hacemos una clasificación de estos factores englobándolos según aspectos que le son comunes, y exponemos un resumen de las características más

importantes de aquellas citocinas que van a ser objeto de estudio durante este trabajo (39) (Tabla II).

I. D) 1.- a). Interferones.

Son una familia de polipéptidos producidos por leucocitos -interferón alfa-, fibroblastos -interferón beta-, y linfocitos T activados -interferón gamma-, cuando son estimulados por diversas sustancias.

Inhiben la replicación vírica, la proliferación celular y modulan el sistema inmune. Todos los interferones, especialmente el gamma, incrementan la expresión de las moléculas de la clase I del MHC; éste último además también lo hace sobre las moléculas de la clase II del MHC en los monocitos-macrófagos -no en los linfocitos- e inducen su expresión en las células que normalmente no la poseen, como las epiteliales.

El interferón gamma aumenta la fagocitosis y la capacidad bactericida y tumoricida de los macrófagos al activarlos; a esta acción se debe su efecto terapéutico sobre neoplasias. También induce actividad citolítica en las células NK y actúa sobre los linfocitos B para su diferenciación y secreción de anticuerpos.

I. D) 1.- b). Citocinas inflamatorias: IL-1, IL-6, TNF.

Las consideramos en conjunto porque comparten múltiples efectos, y una puede inducir la producción de las otras en determinadas células. Las actividades de estos factores pueden ser de tres tipos: mediadores de la inflamación tanto local como sistémica, acción linfocitaria, y capacidad de actuar sobre la hematopoyesis (38).

***Interleucina 1 (IL-1).**

Producida por monocitos-macrófagos, células B, microglía, células endoteliales y epiteliales, fibroblastos y neutrófilos.

Promueve la activación de los linfocitos T para que pasen a la fase G-1 del ciclo celular, con lo que expresan receptores para la IL-2 y producen IL-2 (40). Sobre los linfocitos B promueven su activación y estimulan su proliferación. Estimulan y activan la quimiotaxis de neutrófilos y macrófagos.

Produce fiebre, somnolencia y anorexia -pirógeno endógeno- al actuar sobre el SNC. Sobre las células sinoviales, fibroblastos y células endoteliales, estimulan la producción y proliferación de PGs y colagenasas, teniendo actividad procoagulante en las últimas.

En el hígado estimula la síntesis de reactantes de fase aguda; potencia a los osteoclastos en los condrocitos, provocan la liberación de PGs y colagenasas y activan el plasminógeno y la degradación de la matriz cartilaginosa. Sobre las células epiteliales potencia su proliferación (33).

***Interleucina 6 (IL- 6).**

Es producida por linfocitos T, monocitos, fibroblastos y células epiteliales, siendo inducida por la IL-1.

Tiene como funciones, activar a los linfocitos T, inducir el crecimiento y diferenciación de las células B, estimular la producción de Ig. A e Ig. B por el sistema linfoide intestinal, favorecer la diferenciación de las células hematopoyéticas precursoras, estimular la maduración de megacariocitos y la producción de plaquetas, y es el más potente factor estimulante de los hepatocitos en la síntesis de reactantes de fase aguda (41).

*** Factor de necrosis tumoral (TNF).**

El TNF alfa fue descubierto como un factor producido por los monocitos activados por los lipopolisacáridos de las bacterias gram (-), que causaba necrosis tumoral hemorrágica in vivo -por fenómenos proinflamatorios y procoagulantes a nivel de los endotelios de los vasos neoplásicos-, y citólisis en ciertas células tumorales in vitro, de

mecanismo desconocido. Posteriormente es redescubierto como un mediador de la caquexia, que impedía la captación de triglicéridos exógenos por los adipocitos.

El TNF beta es una variante del alfa; ambas moléculas son parecidas y comparten muchos de sus efectos (33).

El TNF alfa es producido por monocitos, linfocitos, células Killer, células de la glía, células Kuppfer hepáticas y células de Paneth del intestino delgado (42); mientras que, el TNF beta se produce casi exclusivamente por el monocito-macrófago.

Las células sobre las que actúan son diferentes, se conoce bien las del TNF alfa, entre las que destacan el monocito-macrófago, células endoteliales y células del epitelio intestinal (43).

El TNF alfa es el principal mediador inflamatorio responsable del shock endotóxico y tóxico, causado por exotoxinas estafilocócicas y estreptocócicas; la administración de TNF al animal de experimentación induce la aparición de las manifestaciones del shock séptico, habiendo una relación directa entre los niveles circulantes de TNF y el grado de shock (44).

Esta citocina modula varias funciones de células involucradas en reacciones inflamatorias y en la defensa y reparación tisular. Es un mediador de la reacción inflamatoria y un primer eslabón de la reacción inmune. Ejerce efecto quimiotáctico sobre neutrófilos y macrófagos (45), e induce la secreción de PGs y metabolitos de oxígeno de células endoteliales, mesenquimales y fibroblastos (46).

Se le puede considerar como el factor que inicia las respuestas metabólicas de una lesión, estando estas mediadas por la liberación de PGs. Produce la activación de los efectores del ácido araquínódico, como los leucotrienos, las PGs y el PAF (47).

Entre otras funciones, está la de aumentar la fagocitosis y la adhesividad sobre el endotelio vascular de los neutrófilos; actuar sinérgicamente con otras citocinas, particularmente con la IL-1, con la que comparte la estimulación de la síntesis de reactantes de fase aguda; activar a los linfocitos T y B -éste efecto además de depender de la mediación de otras citocinas, depende de derivados del ácido araquínódico- (48). Parece que el TNF beta tiene efectos inhibitorios sobre la IL-1 y TNF alfa, así como propiedades angiogénicas y cicatrizantes (49).

El TNF alfa ejerce sus efectos por interacción con receptores específicos de las superficies celulares. Dos receptores distintos, con peso molecular de 55 KD y 75 KD se han identificado (35). El primero se ha implicado como el principal mediador de la señal del TNF alfa. Como en el caso de la IL-1, la vía NF-KB juega un papel mayoritario en la transcripción genética inducida por el TNF alfa (50). Recientemente se ha conocido que la vía del cAMP puede ser importante en la regulación transcripcional de la IL-1 y el TNF alfa (51).

I. D). 1.- c). Quimiocinas (IL- 8).

Son citocinas quimiotácticas que inician y promueven las reacciones inflamatorias. Producidas por monocitos-macrófagos, neutrófilos, fibroblastos, células endoteliales y linfocitos T, en respuesta tanto a estímulos exógenos -endotoxinas, virus- como endógenos -IL-3, TNF alfa-.

Tienen un potente efecto quimiotáctico para los neutrófilos, basófilos y una pequeña población de linfocitos CD 4+ y CD 8+, así como en fibroblastos y células del melanoma, en los que determinan un aumento de su adhesión a las células endoteliales y/o su activación -en los neutrófilos además estimula la liberación de enzimas lisosomiales- (52).

I. D) 1.-d). Linfocinas.

Incluye este grupo a citocinas como la IL-4, 5, 10..., aunque sólo hablaremos de la interleucina - 2 (IL-2), que será referida más ampliamente durante éste trabajo.

***Interleucina 2 (IL- 2).**

Es producida fundamentalmente, a nivel intestinal, por los linfocitos T CD 4 de la lámina propia y del epitelio, estando el gen que la codifica en el cromosoma 4 (53).

Estimula la proliferación y diferenciación de los linfocitos T, interaccionando con el receptor de membrana, siendo de esta manera internalizada, y determinando así el progreso y proliferación del linfocito en el ciclo celular (38).

Incrementa la actividad citolítica de las NK, promueve el desarrollo de las células LAK -Lymphokine- activated Killer- y estimula la proliferación y secreción de Igs por los linfocitos B. Es considerada, al igual que el TNF, como "marcador" circulante postinflamatorio (54).

El receptor de la IL-2 es el que mejor se conoce. Compuesto de dos cadenas polipeptídicas de 50 KD y de 75 KD. La expresión de ambas cadenas es lo que determina los receptores de alta afinidad, funcionalmente activos a bajas concentraciones (55).

Muchos intentos se han realizado para usar la IL-2, sólo o en combinación con otros procedimientos terapéuticos, en el tratamiento de numerosas enfermedades, incluyendo el cáncer, el sida y enfermedades infecciosas. Así la IL-2 en combinación con el interferón gamma, se ha utilizado en el tratamiento de pacientes con cáncer de células renales y melanoma metastásico (35).

I. D) 1.-e). Otros factores peptídicos reguladores.

Mencionaremos como integrantes de éste grupo a los **Factores estimuladores de colonias -FEC-**, que incluyen a la eritropoyetina, FEC. de eosinófilos, FEC. de granulocitos FEC. de macrófagos; y a otros **Factores de crecimiento y regulación -FC-**, que incluye al FC. epidérmico, FC. de fibroblastos, FC. similar a insulina, FC. neuronal, FC. derivado de plaquetas, y FC. transformadores.

El conocimiento y comprensión de las bases moleculares de las citocinas, los lugares, vías, mecanismos de acción e interconexión con otros mediadores y sistemas a nivel intestinal, que conducen a sus efectos, pueden determinar o aclarar la participación de estos factores en la fisiopatología de determinadas enfermedades inflamatorias y autoinmunes intestinales, y a la vez facilitar las intervenciones para prevenir o modificar sus efectos en estados de enfermedad. La importancia fisiopatológica de este sistema y de sus enormes potencialidades terapéuticas no ha hecho nada más que empezar a conocerse.

I. E). PEPTIDOS INTESTINALES.

El tracto intestinal es el mayor órgano endocrino del organismo, dado la existencia de un "*sistema endocrino difuso*" encargado de la síntesis y liberación de hormonas (56). Actualmente se les llama a estas sustancias **péptidos reguladores**, ya que por un lado, son producidas y liberadas desde células endocrinas epiteliales o neuronas del sistema nervioso entérico; y por otro, independientemente de sus propiedades endocrinas, pueden actuar como neurotransmisores o tener efectos paracrinos. Además muchas de ellas se encuentran en el SNC., y péptidos de origen nervioso se localizan a nivel digestivo.

El reconocimiento inicial de la importancia de las influencias hormonales en la función intestinal, comienza con el descubrimiento por parte de Bayliss y Starling, a principios de este siglo, del primer péptido intestinal: la secretina. A partir de entonces y siguiendo un ritmo exponencial, se han identificado más de 30 péptidos (Fig. 6).

Los péptidos intestinales poseen aproximadamente de 5 a 50 aa., con varias formas de distinto peso molecular, las cuáles presentan el mismo segmento activo, lo que sugiere que son sintetizadas a partir de precursores protéicos denominados prepro-hormonas, que posteriormente son fragmentados por enzimas proteolíticos para dar lugar a las formas activas, con diferentes vidas medias y actividades biológicas (57).

Estas sustancias regulan la función intestinal actuando sobre la secreción, absorción, motilidad, flujo sanguíneo, crecimiento-trofismo e inmunidad (58); y lo hacen mediante efectos endocrinos, utilizando la corriente sanguínea para alcanzar sus células dianas; actuando de forma paracrina sobre las células adyacentes; ejerciendo su acción sobre la propia célula que la produce -forma autocrina- o realizando su actividad como neurotransmisores o neuromoduladores (Fig. 7).

Según sus afinidades estructurales y propiedades biológicas

comunes, los péptidos se han agrupado en familias; la naturaleza, localización, acción, etc. de muchos de ellos permanecen inciertos, las cuáles se irán despejando en el futuro (Tabla I).

No se pretende hacer una descripción individualizada y detallada de todos y cada uno de los péptidos intestinales, ya que se saldría de nuestro objetivo, sino que siguiendo la línea de este trabajo -interrelación de sistemas en el funcionamiento normal y patológico intestinal-, se hará un breve repaso de las características relevantes de algunos péptidos, que resalten esta idea.

I. E). 1.- Sustancia P (SP).

Posee 11 aa. y pertenece al grupo de las tacininas, es un péptido común al SNC. y al tracto gastrointestinal donde funciona como neurotransmisor.

La distribución de receptores de la SP en el intestino, tanto en la vascularización, músculo liso, epitelio y nódulos linfoides, hace referencia a la importancia de este péptido en la normal fisiología intestinal.

Transmite impulsos dolorosos y puede ser responsable de la sensación dolorosa del intestino. Puede ser también importante en la extremidad sensitiva aferente accesoria para propulsar el peristaltismo intestinal, esto es apoyado por el hecho de que la SP es liberada durante la estimulación mecánica de la mucosa (58).

La SP origina profunda contracción del músculo liso en la pared intestinal, y marcada vasodilatación.

Esta tacinina ejerce regulación sobre la respuesta inmune, como lo demuestra las interacciones de la misma con linfocitos y otras células de este sistema.

Estimula la proliferación linfocitaria y la actividad "Natural Killer" -NK- de los leucocitos intraepiteliales intestinales -LIE-, lo que nos muestra un efecto de esta sustancia sobre la respuesta inmune intestinal local mediada por células (59). Sobre los linfocitos B de las placas de Peyer estimula la síntesis de Ig.A (60).

En estudios experimentales sobre macrófagos peritoneales del cobayo, el tratamiento con SP dió como resultado la producción de peróxido, superóxido y tromboxano B-2 (61). En monocitos humanos tratados con SP, se produjo un aumento de la citotoxicidad contra las células diana, así como una estimulación de la producción de IL-1, IL-6, y TNF alfa, teniendo también un actividad quimiotáctica sobre estas células (62).

Sobre los neutrófilos aumenta la actividad metabólica, degranulación y producción de mediadores inflamatorios (63), estimulando así mismo, la liberación de histamina desde los mastocitos y basófilos de la mucosa (64).

Niveles elevados de SP, encontrados en enfermedades inflamatorias, como la colitis ulcerosa, nos pueden dar idea de que, alteraciones en los mecanismos de regulación de la respuesta inmune pueden estar debajo de la patogénesis de estas enfermedades (59).

I. E). 2.- Neuropéptido Y (NPY).

Es un péptido de 36 aa. con un resto tirosina en el extremo NH-2 terminal y un resto tirosina-amida en el extremo COOH-terminal. La secuencia de aa. del NPY muestra una estructura homóloga con el péptido P (PP) y el péptido YY (PYY), constituyendo los tres, la familia del Polipéptido Pancreático.

El NPY está ampliamente distribuido en el SNC, SN periférico así como en el tracto gastrointestinal. Funciona como neurotransmisor.

A nivel intestinal se encuentra en neuronas de los plexos mioentéricos y submucosos, particularmente en los extremos proximal y distal; en las criptas de Lieberkuhn, fibras conteniendo NPY forman parte de los plexos subglandulares y periglandulares; en los nódulos linfoides mesentéricos y en fibras nerviosas periarteriales también se ha encontrado NPY.

Aunque las acciones de este péptido en humanos es desconocida, en modelos animales actúa como potente vasoconstrictor e inhibidor del flujo sanguíneo intestinal y pancreático, pudiendo afectar también al tono de la musculatura lisa intestinal.

El NPY, como la norepinefrina, ejerce un efecto proabsortivo intestinal de agua y electrolitos, mediado por la estimulación de receptores alfa-2 adrenérgicos de la membrana de los enterocitos, es posible que este efecto pueda ocurrir por estimulación paracrina o endocrina de estos receptores, o actuando de una forma neurocrina por alteración de las vías dentro del SN. entérico que controla el transporte intestinal (65).

Acerca de sus efectos inmunomoduladores, el NPY puede inhibir la actividad proliferativa de las células de los nódulos linfoides del cobayo. También puede ejercer varios efectos sobre la respuesta proliferativa de las células T de la sangre periférica humana a la ConA. Se ha sugerido que los efectos del NPY puede ser alterados por el estado fisiológico de la célula donante (28).

I. E). 3.- Colecistoquinina (CCK).

Perteneciente a la familia de la gastrina, consta de varias formas moleculares de 8, 33, 39 y 58 aa. La forma octapéptida es la biológicamente activa y actúa como neurotransmisor, la CCK-33 es la forma circulante encargada de la función hormonal. A nivel intestinal es producida por las células de la mucosa, pero también se ha

detectado en neuronas del plexo mioentérico.

La CCK es liberada primariamente en respuesta a las grasas y proteínas intraduodenales. Existe un mecanismo de feed-back negativo de control de esta liberación, pues grasas y proteínas estimulan la secreción de un péptido trypsin-sensitivo, llamado factor liberador de CCK, que estimula la liberación de CCK y que a su vez es inhibido por enzimas pancreáticas (58).

Sus acciones se realizan a través del GMPc. y son: aumento de la secreción biliar y pancreática; estimulación de la contracción de la vesícula biliar y relajación del esfínter de Oddi, mediante un mecanismo indirecto mediado por el VIP (58); aumenta la motilidad gastrointestinal -se cree que este péptido es el máximo responsable del patrón de motilidad digestiva postprandial- (66); puede jugar un papel en la regulación del flujo sanguíneo intestinal, como lo atestiguan la presencia de hiperemia intestinal después de la administración de una comida grasa (67); estimula la secreción del PYY, que a su vez inhibe las acciones y secreción de la CCK (66); aumenta la secreción de calcitonina, PP, e insulina, e interviene en el mecanismo de la saciedad.

En cuanto a sus efectos inmunomoduladores, y aunque no se han examinado completamente, se ha visto que, la administración de CCK-8 es seguida de un aumento de la actividad de Ig. en la luz intestinal, igualmente la adición de CCK a células mononucleares sanguíneas, han estimulado la liberación de Ca^{++} intracelular (28).

I. E). 4.- Polipéptido Intestinal Vasoactivo (VIP).

Es un péptido de 28 aa. sintetizado por las células D1, y estructuralmente relacionado con el grupo de la secretina.

Presente en el SNC, así como en los ganglios mesentéricos, y en los plexos submucosos y mioentéricos intestinales, también se ha

localizado fibras VIPérgicas asociadas a los vasos en las placas de Peyer.

Actúa como neurotransmisor, y sus acciones biológicas son mediados por receptores de membrana vinculadas a la adenilciclase (28), siendo las más importantes las siguientes: es el transmisor de numerosas acciones autonómicas no-colinérgicas no-adrenérgicas, como la relajación del músculo liso, la esfinteriana -esfínter esofágico inferior, píloro, Oddi, etc.- o la distal durante la peristalsis; está involucrado en el control de la motilidad intestinal; es un potente vasodilatador (68); media el transporte intestinal de agua e iones; estimula la secreción de clorhídrico e inhibe la absorción de Na (58).

El VIP inhibe la proliferación de células T y la secreción de citocinas -IL-2-, y suprime la producción de Ig por leucocitos mononucleares -Ig.M- (69); parece que regula el movimiento de los linfocitos desde los vasos a los tejidos linfáticos (70); inhibe la capacidad adherente de los macrófagos peritoneales de rata por un mecanismo en el que está involucrado el AMPc. (71); finalmente, incrementa la actividad lítica NK de linfocitos sanguíneos humanos, aunque ejerce efecto contrario cuando está presente en un experimento citotóxico (72).

I. E). 5.- Somatostatina (SS).

Deriva de un precursor de 116 aa., la pre-pro-SS, compuesta en su extremo N-terminal de una secuencia de 24 aa. y por una prohormona, la pro-SS, de 92 aa., que es desdoblada enzimáticamente dando lugar a dos formas activas: la SS-14 y la SS-28.

Este péptido está vastamente distribuido por todo el organismo, estando relacionadas sus localizaciones con las amplias acciones biológicas de la misma. A nivel del SNC se encuentra en hipotálamo, cortex, médula, cerebelo, ganglios simpáticos, vago, etc., así como en

muy diversas localizaciones del SN.periférico. En el tubo digestivo es producida por las células endocrinas D de la mucosa intestinal, y por neuronas de los plexos submucosos y mioentéricos; en el páncreas son las células D de los islotes de Langerhans y las terminaciones nerviosas las que la producen. Se han identificado células productoras de SS en glándulas salivares, células parafoliculares del tiroides, médula suprarrenal, riñones, testículos, etc. Esta distribución orgánica varía según la forma molecular de la sustancia, así la SS-14 se sintetiza principalmente en las neuronas entéricas, tejidos cerebrales, gástricos y pancreáticos; la SS-28 se produce particularmente en la mucosa intestinal y una pequeña proporción tiene su origen en el SNC.

Numerosas sustancias como nutrientes, iones, hormonas, citocinas, etc. regulan la producción y secreción de SS, que a su vez influye sobre aquellas; así a nivel intestinal, la secreción del péptido se produce en el intersticio de la pared, donde inhibe la secreción de otras hormonas -gastrina, secretina, etc.-; igualmente se libera en la luz del intestino, donde regula la secreción de gastrina y ácido clorhídrico, así como su propia secreción (73). Algunas de estas sustancias estimulan la producción inespecíficamente, mientras que otras, son selectivas para una localización determinada, como la glucosa, grasas y aa. son estímulos específicos para la producción intestinal y pancreática, sin embargo a nivel hipotalámico, la glucosa inhibe la producción de SS y los aa. no tienen efecto (74).

La interacción de estas sustancias con receptores de membrana celular, determina la despolimerización de la misma y consiguientemente la liberación del péptido (75).

La SS puede actuar de una forma endocrina, autocrina, paracrina, neurocrina o intraluminal, para llevar a cabo la gran diversidad de acciones que tiene.

El mecanismo de acción de la SS lo ejerce por medio de un receptor de membrana asociado a un efector, el -inhibiting guanine

nucleotide binding protein (GTPBP)-, que puede interaccionar a su vez con diferentes sistemas efectores, como el sistema de la adenilciclasa, los canales de Ca, los canales de K, la exocitosis y el sistema de la tirosina fosfatasa, para transmitir la señal intracelular. A excepción del último sistema, que tiene una actividad antiproliferativa al actuar sobre la división celular, mediante la desfosforilización e inactivación de la tirosinquinasa, los restantes sistemas están relacionados con la secreción celular, estando ésta influenciada por variaciones producidas en las mismas (76).

En cuanto a las acciones de la SS, desarrolla un importante papel en la regulación de la función intestinal, pancreática y del sistema nervioso. Indicamos aquellas que hacen referencia a la idea general de éste trabajo, es decir, las digestivas, inmunológicas y citoprotectoras.

Es el principal péptido inhibidor del sistema gastrointestinal, al hacerlo sobre la mayoría de los péptidos intestinales.

Inhibe la secreción gástrica, al actuar sobre las células parietales como hormona y al inhibir la liberación gástrica de gastrina por un mecanismo paracrino (77).

Disminuye la secreción pancreática endocrina y exocrina; en cuanto a la primera inhibe las secreciones de insulina y glucagón, ejerciendo de esta manera un control en la regulación glucémica (78,79); en relación a la segunda, disminuye el volumen de secreción y su concentración enzimática y de bicarbonato (80), y lo realiza mediante un control sobre el tejido acinar periinsular, llevada a cabo por la SS de los islotes de Langerhans, y sobre el tejido acinar periférico, regulado por la SS sistémica de origen principalmente gastrointestinal (81).

Suprime la actividad motora del intestino, inhibiendo la segmentación pero sin impedir los complejos motores migratorios,

este efecto parece debido tanto a la acción directa sobre el músculo liso intestinal, como indirectamente al inhibir hormonas gastrointestinales estimulantes de la motilidad (82,83).

Retrasa el vaciamiento gástrico (84), acción que parece estar mediada por la inhibición de la liberación de motilina (85).

Inhibe la contracción de la vesícula biliar (86) y disminuye la actividad mioeléctrica del esfínter de Oddi (87).

Sobre la circulación portal produce una reducción de flujo mesentérico y celíaco, y consecuentemente de los territorios vasculares derivados de estos (88).

Resultado de las acciones mencionadas, la SS tiene una acción integradora de todas ellas, cuál es el control de la absorción de nutrientes, ya que el péptido produce una disminución de la misma (89).

Sobre el sistema inmunitario la SS realiza diversos efectos. Así se ha demostrado que tras el tratamiento con SS se suprime la proliferación de linfocitos T (90) a nivel de la lámina propia, la cual posee receptores con una gran afinidad por péptido; produce una disminución de la respuesta del linfocito T una vez estimulado el receptor para la IL-2 de éste, disminuyéndose su capacidad para proliferar (91). La SS puede alterar la actividad de monocitos-macrófagos, así los macrófagos peritoneales de rata exhiben citotoxicidad contra eritrocitos de oveja al ser tratados con SS (28,92). También parece tener acción sobre las células Kupffer hepáticas, ya que mejora el aclaramiento de carbón en ratas (28,93). En los monocitos humanos de sangre periférica se ha referido la inhibición parcial de la actividad citolítica, efecto este último que es inhibido por la adición de SP (94).

La SS-14 disminuye la producción de citocinas desde los monocitos-macrófagos y polimorfonucleares; en el caso del TNF, provoca una disminución de los receptores periféricos de éste -como en

la lámina propia- así como de las acciones secundarias a su activación o liberación (95,96). En el hipotálamo es liberada por la IL-1, acción inhibida por los inhibidores de la ciclooxigenasa (97).

Se habla de un potencial papel de la SS en la regulación neurogénica de la función de los basófilos, como lo refleja la inhibición de la actividad secretoria de los mismos tratados con SS (98,99).

Por último haremos referencia al efecto de protección de células y tejidos que posee la SS *-citoprotección-*, la cual previene o disminuye la vulnerabilidad de los mismos. Diversos modelos experimentales han sugerido que el péptido actúa protegiendo las células mucosas no dañadas , y estimulando la regeneración de las que lo están, siendo efectiva ésta acción, cuando la ejerce al mismo tiempo o muy cercana a la acción lesiva (100). El mecanismo de acción parece depender de un receptor de membrana que estabiliza a la misma, o a través de un mecanismo competitivo (101).

I.F). LOS SISTEMAS FUNCIONALES EN LA PATOLOGÍA INTESTINAL.

Ya hemos hecho referencia en otros apartados de éste trabajo que, el eje central del funcionamiento intestinal es la interacción de los sistemas digestivo-absortivo, neuroendocrino e inmunológico; de la óptima funcionalidad de cada uno de ellos, y a su vez de la buena interconexión y equilibrio mútuo entre todos, se determinará el estado homeostático intestinal.

Se podría representar la función intestinal mediante un "triángulo fisiológico" en él que los vértices estarían ocupados por los sistemas funcionales descritos y los lados por las interacciones e influencias entre ellos (Fig. 8).

Cuando algún vértice o lado del triángulo es anómalo, sufre alguna alteración, o se desequilibra por una mayor/menor influencia de un sistema sobre otro, aparece el estado patológico, afectándose en mayor o menor medida las demás funciones. Del mismo modo, aquél se puede establecer porque las interrelaciones de los sistemas funcionales sean llevadas a cabo de una manera anormal.

Podríamos representar igualmente un "triángulo fisiopatológico" que explicará hipotéticamente, si bien no todos los estados patológicos intestinales, sí varios de ellos (Fig. 9).

Siguiendo esta línea, que como expondremos más adelante será el objetivo de esta tesis, hemos hecho una revisión de algunas enfermedades y estados patológicos intestinales, en los cuáles esta idea ha sido estudiada e investigada en los últimos años.

Tanto los péptidos intestinales, los cuáles tienen un importante papel en la regulación de la motilidad, secreción flujo sanguíneo, absorción e inmunidad intestinal (58), como las citocinas, que actúan

como reguladores de la respuesta inmune y como mediadores del daño tisular, han sido los factores mayormente implicados en la actualidad en la fisiopatología de las enfermedades intestinales.

La enfermedad inflamatoria intestinal: Crohn y Colitis Ulcerosa, son entidades en las que hay un infiltrado de linfocitos y macrófagos propio de los estados inflamatorios crónicos, pero también hay un componente agudo, determinado por el aflujo de neutrófilos hacia la zona inflamada (102).

La etiología de estas enfermedades es desconocida, pero hay claras evidencias de que mecanismos inmunes juegan un papel crucial en su patogénesis (103), y mediadores inflamatorios como las citocinas, pueden ser las causas de los cambios histológicos y funcionales observados en la misma (102).

Una característica esencial tanto en la enfermedad de Crohn como en la Colitis Ulcerosa, es la activación de macrófagos (104), y la aumentada producción de citocinas derivadas de los mismos, como el TNF alfa (105), IL-1 (106), IL-6 (107) e IL-8 (102). En la E. de Crohn se detecta a nivel de la lámina propia, una gran cantidad de linfocitos T activados secretores de IL-2 e IFN-gamma (108,109).

El TNF alfa induce el proceso inflamatorio localizado, con resultado de pérdida de la capacidad absortiva, promueve la infiltración de macrófagos y neutrófilos, y está directamente implicado en la formación del granuloma (110).

La IL-1 es un mediador importante de las reacciones inmunológicas y del daño tisular en la enfermedad inflamatoria intestinal crónica. Induce la síntesis de mediadores inflamatorios, como PG y leucotrienos, y estimula la producción de reactantes de fase aguda como la proteína C. Es producida en grandes cantidades por células mononucleares de sangre periférica y de la lámina propia, en pacientes

con enfermedad inflamatoria intestinal crónica (103).

La IL-6 es un inductor primordial de la reacción de fase aguda, y un significativo regulador de la respuesta inmune. El papel de esta citocina en la EII. es desconocido (103).

La IL-8 es una citocina quimiotáctica para neutrófilos, que puede explicar en parte el flujo constante de estas células hacia la mucosa inflamada (102).

Tanto la IL-2 como el IFN-gamma juegan un importante papel en la expansión y diferenciación de la respuesta inmune mediada por células. En la E. de Crohn se encuentra -no así en la C. Ulcerosa-, paralelamente a la gran cantidad de linfocitos T activados, una gran producción de estas citocinas (103). El IFN-gamma induce la síntesis de IL-2, y se le responsabiliza de la formación granulomatosa en el Crohn, así como de expresar Ag. de HMC clase II en macrófagos y células epiteliales colónicas (103,111).

Las observaciones expuestas sugieren que, la E. de Crohn puede representar una hiperreacción del sistema inmune celular local, a numerosos antígenos microbiológicos y nutricionales normalmente presentes en el intestino, parece como si los linfocitos T de la lámina propia hubiesen perdido su "falta de respuesta" a varios antígenos microbianos. El factor inductor de esta disregulación inmune permanece desconocido (112).

El porqué de las lesiones del Crohn y de la C. Ulcerosa progresan hacia un estado inflamatorio crónico, no se sabe. Defectos intrínsecos -alteraciones de células epiteliales, aumento de la permeabilidad, predisposición genética....-, naturaleza del agente externo o una inapropiada reacción inflamatoria a los componentes normalmente presentes en la luz intestinal han sido implicados (113).

Las células epiteliales intestinales activadas, ejercen una función

reguladora-supresiva sobre la secreción macrofágica de citocinas (114); los enterocitos durante la presentación antigénica, inducen preferentemente la proliferación de células T supresoras CD8+, los cuáles pueden limitar la respuesta proliferativa al estímulo antigénico, en un ambiente donde éste puede estar en exceso (115). Pues bien, la pérdida de mecanismos reguladores inhibitorios, que limiten la activación macrofágica a una gran variedad de constituyentes intestinales, mayormente bacterias gram- y lipopolisacáridos, se ha postulado como potencial mecanismo para el desarrollo y persistencia de la EII (114).

La pérdida de funciones reguladoras de algunas citocinas -IL-10-, sobre células productoras de citocinas inflamatorias (116, 117, 118), así como sobre las funciones efectoras de los fagocitos mononucleares -IL-4- (119), también se han encontrado perturbadas en la EII.

Por otro lado, el sistema neuroendocrino, los péptidos intestinales, también han sido involucrados en la fisiopatología de la EII. Varios mediadores hormonales, CCK, SP, VIP, SS.... juegan un importante papel en la regulación de la respuesta inmune.

La Colecistokinina -CCK- regula esta respuesta, mediante la producción y liberación de mediadores inflamatorios por los monocitos: TNFalfa, IL-1 beta, IL-6, IL-8, factor estimulador de colonias de macrófagos-granulocitos; así mismo ejerce un efecto quimiotáctico sobre los neutrófilos hacia el foco inflamatorio (120). La presentación de sustratos dietéticos -absorción- influye sobre la secreción de CCK, como lo demuestra el hecho de que los niveles de ésta son mayores durante la nutrición enteral que en la parenteral.

El reposo intestinal y la nutrición parenteral se asocia con una disminución en la respuesta inmune-inflamatoria llevada a cabo por los linfocitos, monocitos y neutrófilos, mediante la regulación de la producción de CCK en la EII (120).

Los factores transformadores del crecimiento, TGF alfa y beta,

modulan las células de la mucosa en la EII.

El TGF-alfa presente en la mucosa de enfermos con C. Ulcerosa, a nivel de las células epiteliales superficiales, tiene acciones estimulantes de la proliferación y crecimiento del epitelio colónico, pudiendo contribuir a la regeneración epitelial después del daño de la mucosa (121).

El TGF-beta, está presente en la mucosa de pacientes con Crohn y C. Ulcerosa, localizado principalmente en la lámina propia; su aumento está correlacionado con el grado de actividad inflamatoria de la mucosa. Tiene acciones inhibitorias de la proliferación celular epitelial, pero a su vez estimula la emigración de células epiteliales en la superficie de la herida, mejorando los procesos de restitución, los cuáles sirven para establecer la continuidad de la superficie después del daño de la mucosa, promoviendo así la curación. Modula las características funcionales de las células presentes en el infiltrado inflamatorio del Crohn, y es factor quimiotáctico de neutrófilos (121,122). Mejora la deposición de colágeno por las células musculares lisas aisladas en tejido con E. de Crohn, proceso éste que puede contribuir a la fibrosis y formación granulomatosa de ésta enfermedad (123).

En la mucosa colónica de enfermos con C. Ulcerosa y Colitis de Crohn, se ha observado una disminución de los niveles de Somatostatina, esto parece con toda probabilidad, que es resultado de la pérdida de células D de la mucosa, y parece razonable especular que los abscesos de las criptas -una de las primeras lesiones histopatológicas de la C. Ulcerosa-, pueden afectar a la proliferación o supervivencia de las células productoras del péptido, como lo avala el que, el descenso de la hormona, es más importante a nivel del colón descendente, donde el infiltrado inflamatorio es mayor. Sabemos por otro lado, que la Somatostatina ejerce un efecto inhibitorio sobre la proliferación de células epiteliales intestinales, pues bien, es lógico pensar que la anormal proliferación de las células de la cripta colónica, observada en

la mucosa de enfermos con C. Ulcerosa, podría deberse a la pérdida de un péptido intestinal necesario para inhibir la proliferación celular de la mucosa del colón (124).

En modelos animales de colitis experimental, se comprobó el efecto protector que sobre la mucosa intestinal ejercía la liberación de péptidos sensitivos, como la Sustancia P -SP- y el Péptido liberador del gen de la calcitonina -CGRP-, al modular el tono vascular y el flujo sanguíneo, comprobándose una menor infiltración de neutrófilos y menos lesiones inflamatorias (125).

Un mejor conocimiento de los mecanismos que regulan el sistema inmune intestinal, así como el papel de los péptidos intestinales y de las citocinas, facilitará el esclarecimiento de la patogenia de la EII, que consecuentemente nos conducirá a un tratamiento más adecuado.

Varias enfermedades gastrointestinales como la **gastroenteritis alérgica, infecciones parasitarias o gastroenteritis eosinofílicas y síndromes hipereosinofílicos** se asocian a la presencia de eosinófilos en el tracto digestivo (126). Las funciones efectoras de los mismos parecen derivar de la liberación de mediadores citocínicos tras su degranulación. Esta liberación de citocinas por eosinófilos y otras células implicadas en la inflamación, amplifican y regulan las respuestas inmunes localizadas. Esto determina la implicación de estos leucocitos en la patología de la inflamación y en la perpetuación de la respuesta inflamatoria (127).

BAUER-S explica la alteración de la mucosa intestinal en el síndrome hipereosinofílico idiopático, por una infiltración eosinofílica-linfocítica destructiva del intestino, causado por una proliferación patológica de linfocitos T sensibilizados contra el antígeno, que liberan citocinas, que a su vez atraen a eosinófilos (128,129).

En la gastroenteritis alérgicas, un aumento en la producción de

linfocinas -IL-4, IL-5, IFN gamma- por los linfocitos T -reguladores de la síntesis de Ig E-, puede estar relacionada con su etiopatogenia (130).

Estudios inmunohistoquímicos sobre biopsias de enfermos con gastroenteritis eosinofílica, han postulado que el reclutamiento y activación eosinofílica del tracto digestivo, podría estar relacionado, con la producción local, por los propios eosinófilos, de citocinas con actividades autocrinas-paracrinas, como la IL-3, IL-5 y Factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos. Así la liberación de estos mediadores explicaría la persistencia de la infiltración eosinofílica (131).

La acumulación excesiva de eosinófilos en estas enfermedades, puede conducir a la destrucción de las células epiteliales intestinales, con todas las consecuencias fisiopatológicas y patogénicas derivadas de las mismas (132).

La enteropatía asociada con la activación local de linfocitos T, ocurre en varios desórdenes clínicos, como enfermedad celíaca y enfermedad inflamatoria intestinal. El daño intestinal que acontece en modelos animales con **enteropatias secundarias a la reacción injerto contra huésped**, reproducen muchas de las características patológicas de estos desórdenes y son un medio útil para investigar estas enfermedades (133).

La reacción injerto contra huésped intestinal es causada por citocinas inflamatorias, aunque el mecanismo de producción del daño causado por estos mediadores se desconoce. Es posible, que tengan un efecto directo sobre los enterocitos, o que activen a otras células efectoras, como macrófagos, mastocitos o células natural killer; así éstas últimas células, median el daño de la mucosa en la enteropatía inducida por IFN-gamma, y no lo hace en la inducida por TNF alfa, que actúa más bien, por los otros mecanismos (134).

Se ha implicado también a la IL-1 en la patogénesis de esta enteropatía, actuando directamente sobre la proliferación de las células de las criptas, y probablemente también de una manera indirecta, sobre los enterocitos, al actuar sobre células sensibles a ella, como las mesenquimales y endoteliales (133,135).

A pesar de muchos años de investigación, la etiología y fisiopatología de la **enterocolitis necrotizante, -ENC-** permanecen desconocidas. Una combinación de factores inmunológicos y no inmunológicos podrían explicar la patogénesis de esta enfermedad. Dentro de los últimos factores señalados, se encuentran como posibles causas: infecciones bacterianas o víricas, pobre motilidad intestinal, escasa producción de ácido, aumento de la permeabilidad de la mucosa, lesión secundaria a isquemia-reperfusión.... El componente inmunológico hace referencia a la prematuridad e inmadurez del sistema defensivo del niño (136).

Recientemente se ha demostrado el papel relevante de los mediadores inflamatorios y citocinas en la ENC (137). Por otro lado, esta enfermedad forma parte del síndrome de fallo multiorgánico, donde los mediadores de la inflamación son factores fisiopatológicos de primer orden (138). En niños afectos de ENC se ha encontrado niveles elevados de citocinas tipo: TNF alfa, IL-1, IL-6, reflejando la concentración plasmática de IL-6 el grado de severidad clínica de la enfermedad (137,139).

Se ha descrito un modelo patogénico basado en el aumento de los niveles tisulares de PAF -factor activador de las plaquetas-, producido por el TNF alfa y otros mediadores, que aunque tiene acción vasodilatadora, sin embargo, estimulan la liberación de norepinefrina y leucotrienos, sustancias éstas, que producen vasoconstricción y consecuentemente las lesiones y necrosis intestinales (140,141).

La modulación de la liberación de mediadores inflamatorios a

nivel de la mucosa intestinal, puede interferir con el desarrollo del proceso inflamatorio, que conduciría a los cambios patológicos que se observan en la enfermedad. Así la administración de preparados inmunoglobulínicos humanos, que inhiben la liberación de citocinas, se ha comprobado que tiene efecto profiláctico en la misma (142); y el lavado de la cavidad abdominal postoperatoriamente, permite la eliminación de endotoxinas y citocinas fuera del abdomen, en orden a reducir sus efectos biológicos adversos (143). Otras citocinas, como la IL-1 y el Factor de crecimiento epidérmico, con propiedades estimuladoras del crecimiento y de la integridad epitelial, han sido añadidas a fórmulas nutricionales con objeto de prevenir el desarrollo o empeoramiento de la enfermedad (144).

Por otro lado, en los pacientes afectos de ENC, se ha observado alteraciones en las concentraciones de péptidos reguladores intestinales (145). Así en pacientes con enfermedad de Hirschsprung complicados con ENC, se encontró una marcada reducción de células neuroendocrinas secretoras de péptidos, que afectaban predominantemente al segmento gangliónico del colón; también se observó, significativos cambios en la respuesta inmune de la mucosa, con un aumento de células inflamatorias y de células natural killer, preferentemente en el mismo segmento. Esta disminución de células neuroendocrinas, podría explicarse por un defecto congénito primitivo de las mismas, análogo al de las del plexo entérico; la consecuente reducción de péptidos inmunomoduladores, como el VIP, podría predisponer a la infección y subsecuentemente a la enterocolitis. Sin embargo, el hecho de que estas células estén disminuídas en el segmento gangliónico, en el cuál el plexo colinérgico está intacto, apoya más bien la hipótesis de un defecto secundario de la inflamación sobre las células endocrinas, donde podrían tener efecto las células natural killer al actuar sobre la proliferación celular endocrina (146,147).

Las intervenciones quirúrgicas abdominales, provocan una importante reacción inflamatoria y una profunda, aunque transitoria,

alteración de la respuesta inmunológica, así descienden los linfocitos circulantes y su respuesta a los activadores, la actividad de los linfocitos T citotóxicos y la de los fagocitos está debilitada, la función de las células B está alterada, y disminuye igualmente la actividad de las células natural killer (148).

Se ha involucrado a varios mecanismos en la inmunosupresión inducida por el daño quirúrgico: la aparición de factores circulantes supresores, el desarrollo de monocitos inhibitorios y células T supresoras, y la reducción de factores estimuladores (149) -la excesiva síntesis de PG E-2 por monocitos inhibitorios, inhibe la producción de IL-2 por los linfocitos (150), o la reducción de IFN gamma, determina el descenso en la síntesis de IL-1 y TNF alfa-

El daño tisular operatorio determina la activación celular -macrófagos-, que da lugar a la producción y liberación alterada de citocinas. Esta circunstancia determina, por lo menos en parte, la alteración de la respuesta inmune, ya que ésta es regulada por tales mediadores, así como la respuesta de fase aguda después de la operación.

Después del trauma quirúrgico, los niveles plasmáticos de IL-1, TNF alfa, IL-2 y IFN gamma están disminuídos, (149) no así los niveles de IL-6, que están elevados, presumiblemente por una sobreproducción (151,152).

A consecuencia de la depresión en la síntesis de IL-1, están alteradas las interacciones de los linfocitos T helper con monocitos/macrófagos, con una inadecuada respuesta a frente al antígeno. Una reducción en la producción de TNF alfa, tiene efectos adversos en la defensa del huésped, por la importancia, como sabemos, de esta citocina en la defensa antitumoral y antiinfecciosa. La inadecuada producción de IL-2, puede ser la causa de la baja reacción a mitógenos, así como de la respuesta citotóxica mediada por células. La falta de activación de IFN gamma, puede alterar la función

macrofágica, y, -junto con la IL-2-, la reducida actividad de las células natural killer.

Esta depresión en la producción de citocinas, se puede considerar como un mecanismo de protección del organismo frente a una excesiva respuesta después del daño, al prevenir una reacción macrofágica excesiva, con todas las repercusiones fisiopatológicas lesivas que traerían consigo. Una discreta depresión de la respuesta inmune es propia después de las intervenciones quirúrgicas, y no traería consecuencias clínicas, ahora bien, una depresión severa de esta respuesta, daría lugar a complicaciones derivadas de la misma (149).

El daño quirúrgico, la isquemia, la infección inducen la producción y liberación de IL-6, como ya hemos comentado, sin embargo, el mecanismo por el cuál el trauma quirúrgico provoca la liberación de esta citocina es desconocido.

Las situaciones de stress, entre ellas el acto quirúrgico, producen altos niveles de epinefrina, las cuáles inducen la liberación de IL-6 vía receptores beta-2 adrenérgicos (153); mientras que, la estimulación de receptores alfa-2 adrenérgicos en la membrana de los macrófagos, puede actuar sobre la producción de TNF -interrelación entre el SN. adrenérgico y la producción de citocinas- (154,155).

Diferentes líneas celulares son capaces de sintetizar y liberar IL-6, como monocitos, células endoteliales, musculares lisas y fibroblastos, indirectamente, a partir de otras citocinas, se puede mediar la liberación de esta interleukina, como por ejemplo, la inducción sobre los fibroblastos que ejercen la IL-1 y el TNF (156).

Se ha observado mediante estudios experimentales en pacientes sometidos a pancreatoduodenostomía, que los niveles de IL-6 a nivel portal eran mayores que los niveles sistémicos, indicativo de que el mediador era generado a nivel de la región donde se realizaba la resección (156); el estímulo toxémico, aunque puede actuar

sinérgicamente, no es obligatorio para desencadenar la respuesta citocínica, es decir el trauma quirúrgico por si sólo tiene capacidad para activarlo (156,157).

Se podría decir que prácticamente cada célula tiene capacidad de fabricar la IL-6, pudiéndose sugerir que ésta citocina puede actuar como "señal celular de SOS" (151), como marcador del daño tisular, estando correlacionados sus niveles con la magnitud quirúrgica y el desarrollo de complicaciones mayores (157), como entre otras, la sepsis, la isquemia intestinal y la extensión de la peritonitis (158,159,160).

Por otro lado, las concentraciones de IL-1 beta, TNF alfa, IL-6, a nivel del líquido peritoneal, se correlacionan con la duración de la intervención quirúrgica, el TNF alfa y la IL-1 beta con el conteo bacteriano peritoneal, y la IL-1 beta con las pérdidas sanguíneas operatorias (161). Estos mediadores presentes en el líquido peritoneal y fluidos de la herida quirúrgica, además, pueden jugar un papel importante en los procesos de reparación tisular (162).

Análogamente en los **graves traumatismos, grandes quemaduras, estados de shock hemorrágico con lesiones de isquemia-reperfusión, sepsis**, y otros estados críticos, acontecen complejas respuestas inflamatorias, en él que las citocinas juegan un papel de primer orden. Así las concentraciones de TNF alfa, IL-1 beta e IL-6, se encuentran aumentados en estos estados, correlacionándose sus niveles con la gravedad de la enfermedad, su tasa de mortalidad y el desarrollo de **síndrome de distress del adulto y fallo multiorgánico** (163,164). Varios autores sostienen que una excesiva e incontrolada activación de células endógenas inflamatorias y sus mediadores, son responsables de estos síndromes; habiéndose hipotetizado que la alteración de la permeabilidad intestinal -invasión de microorganismos y activación de células inflamatorias- pudiera ser el factor primario que condujera al fallo multiorgánico (165).

Las bases fisiopatológicas de diversas enfermedades y situaciones patológicas intestinales como las expuestas, asientan en mayor o menor medida en los sistemas neuroendocrino e inmune y más específicamente en la interrelación mútua entre ellos. El tratamiento óptimo de las mismas estará basado en ello.

II. EXPOSICIÓN DE LOS OBJETIVOS.

II. A). HIPOTESIS DE TRABAJO.

En páginas anteriores hemos hablado de un **"triángulo fisiológico"** de las funciones intestinales, en el que los vértices lo constituirían las funciones digestiva-absortiva, inmunológica y neuroendocrina; y sus lados serían las interrelaciones mútuas entre estas funciones. El buen funcionamiento intestinal vendría dado a su vez por el buen funcionamiento de cada uno de estos sistemas y del estado de equilibrio entre ellos, es decir de la buena interconexión y coordinación entre los mismos (Fig. 8).

También hicimos referencia a un **"triángulo fisiopatológico"** en el cuál, cualquier anomalía en algunos de sus vértices o desequilibrio en algunos de sus lados, por alteraciones en las interrelaciones entre las funciones intestinales, podrían explicar determinadas enfermedades y estados patológicos del intestino (Fig. 9).

Basados en esta idea, hemos planteado un modelo experimental de obstrucción intestinal simple a nivel de yeyuno, que nos pudiera servir como modelo transferible para explicar la fisiopatología de algunos estados patológicos intestinales. Consecuentemente esto no sólo va a determinar los mecanismos fisiopatológicos que llevan a la lesión intestinal, sino que a su vez, va a repercutir en la terapéutica más adecuada de estas enfermedades.

Así nuestra hipótesis de trabajo sería: *comprobar la implicación de la interrelación fisiopatológica de las funciones intestinales, lo cuál explicaría los mecanismos lesivos causantes del daño en determinadas enfermedades y estados patológicos del intestino.*

Dicho de otro modo: *sugerir un modelo fisiopatológico común a determinadas enfermedades intestinales, basado en la alteración de las interrelaciones entre las funciones del intestino, osea en la pérdida del equilibrio dinámico existente entre las mismas.*

II. B). OBJETIVO PRINCIPAL Y VARIABLE DE RESPUESTA.

Basados en el modelo experimental de obstrucción intestinal simple yeyunal, podemos concluir que el Objetivo principal es doble:

Por un lado, correlacionar los cambios anatomopatológicos que se observan en el espesor de la pared intestinal con:

*el volumen de líquido intestinal y las pérdidas netas de electrolitos -output- (Na, K, Cl) en el segmento obstruido.

*un mediador celular de la inflamación: la IL-2, tanto a nivel del líquido intestinal como a nivel de la sangre portal.

*-indirectamente- un péptido intestinal: la Somatostatina.

Por otro lado, ver la relación entre el péptido intestinal, el mediador de la inflamación, el volumen de líquido intestinal y las pérdidas -output- de electrolitos en el área obstruida y como consecuencia, la ya expuesta relación con los cambios estructurales de la pared intestinal.

Como variables de respuesta utilizamos, la cuantificación mediante escala anatomopatológica de la lesión histológica y su correlación con los valores de volumen de líquido intestinal, las pérdidas de electrolitos, los niveles de IL-2 y la modificación de los mismos con el uso de la Somatostatina.

Escogimos el líquido intestinal y la sangre portal para realizar las determinaciones, por reflejar claramente los cambios locales que acontecen en la pared del intestino.

Preferimos así mismo el yeyuno, por presentar el animal de experimentación un gran meso a ese nivel, lo que supera los posibles problemas isquémicos por lesiones vasculares al realizar la obstrucción.

Como parámetros indicativos de la función digestiva-absortiva

hemos valorado el volumen de líquido y las pérdidas netas de Na, K y Cl en el asa obstruida, en el cuál, la distensión del asa, el descenso de absorción, el aumento de la secreción, etc. están presentes.

La función inmunitaria es estudiada mediante un mediador de la respuesta inflamatoria, llevada a cabo por los linfocitos T en respuesta a la activación antigénica, -la IL-2-; mediador así mismo, de los mecanismos del daño celular secundarios a la citotoxicidad linfocitaria.

La Somatostatina, como péptido representante del sistema neuroendocrino, con múltiples acciones sobre las otras funciones.

III. MATERIAL Y MÉTODO.

III. A). MATERIAL.

Los animales empleados para realizar el modelo experimental, son 30 conejos de raza "Nueva Zelanda", cuyo peso oscila entre los 2400-2500 gr., y sexo hembra. Han estado durante 3 meses previos a la intervención, adaptados al animalario de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla, mantenidos en jaulas metálicas, a temperaturas y humedad constantes de unos 20 ° Centígrados, sometidos a ciclos naturales de luz y oscuridad, y con una alimentación a base de piensos compuestos para conejos -Rabbit Caw Clow-, y agua a requerimiento.

Se han seguido las normativas sobre mantenimiento y protección del animal de experimentación con fines científicos, recogidos en el Real Decreto 223/ 1.988, de acuerdo a las normas internacionales.

III. A). 1.- Selección del animal de experimentación.

Se ha seleccionado al conejo de raza "Nueva Zelanda" como animal de experimentación, por presentar una serie de características que se ajustan a nuestro protocolo, como son:

*Es un animal de fácil manejo y manutención, con avidez por la comida pese a estar sometido a la intervención intestinal, y sobre el que hay gran cantidad de trabajos publicados utilizándolo como modelo experimental.

*Macroscópicamente, el intestino delgado tiene una estructura similar a la humana, con tres porciones: duodeno, yeyuno e íleon, una longitud que oscila entre 3 y 4,5 metros, amplio meséntero y una vascularización muy parecida a la humana. El apéndice cecal está muy desarrollado en estos animales y su íleon comparte meso con el ciego.

*La estructura microscópica, es similar a la humana, con las mismas capas y con una gran capacidad de respuesta inflamatoria frente a las injurias.

*El conejo ofrece una vía periférica de fácil canalización -la vena auricular marginal- que permite la administración de la sueroterapia y la medicación.

III. A). 2.- Criterios de selección de la muestra.

La homogeneidad de la muestra es requisito necesario para que los resultados del ensayo sean valorables y significativos, para ello, a parte de los criterios análogos de inclusión ya referidos, de raza, sexo, peso, condiciones de aclimatación y alimentación, etc; se han establecido una serie de criterios de exclusión previos a la realización del experimento, son:

*Existencia de alguna enfermedad en los animales en los días previos a la intervención.

*Intolerancia al anestésico administrado.

*Pérdida de la vía de administración intravenosa durante el período de obstrucción.

*La no obtención de anestésico suficiente en la dosis señalados.

*Fallecimiento del animal antes de terminar el ensayo.

*La presencia de algún factor no controlable durante el protocolo, como perforación intestinal, estrangulación por malrotación, peritonitis reactiva, así como lesión vascular de origen yatrogénico.

Siguiendo estos criterios fue necesario excluir a 3 conejos de nuestro protocolo.

III. A). 3.- Distribución de las muestras.

Los animales se han distribuido aleatoriamente en tres muestras: un grupo de 9 conejos -grupo A-, tratado con suero fisiológico y somatostatina inmediatamente después de la operación; otro grupo de 9 conejos -grupo B-, tratado con solución salina y somatostatina pasadas ocho horas después de la obstrucción; y finalmente otro grupo de 9

animales -grupo C-, perfundidos únicamente con solución salina fisiológica. Estos tamaños muestrales, nueve elementos en cada muestra, son suficientes para tener significación estadística.

III. A). 4.- Material para la realización del modelo experimental.

***Se ha utilizado para llevar a cabo la intervención quirúrgica:**

-Instrumental quirúrgico: bisturí, tijeras, pinzas de disección, pinzas hemostáticas y porta.

-Paños, guantes y gasas estériles.

-Material de sutura: seda del 2/0 para producir la obstrucción intestinal y cierre de la piel; cagut del 2/0 para el cierre de la pared abdominal.

***Material para infusión intravenosa:**

-Sistemas de perfusión endovenosa.

-Catéteres del calibre 24 para la canalización de la vía.

-Dispositivos graduados tipo Dosiflow, para mantener el ritmo de goteo.

***Sueroterapia y Medicación:**

-Solución salina fisiológica.

-Somatostatina (Somiaton ®).

***Material de recogida de muestras:**

-Agujas intravenosas de calibre ancho, y jeringas para la punción y obtención de muestras intestinales y sanguíneas.

-Tubos citratados tipo vacutainer ®, para la recogida de muestras.

-Botes de biopsia y formol, para recogida y conservación de la piezas de intestino resecadas tras el sacrificio del animal.

III. B). MÉTODO.

Basados en trabajos experimentales sobre la anatomofisiología del aparato digestivo del conejo, procedimientos anestésicos y quirúrgicos, obtención de muestras, resultados, etc., publicados por otros autores, así como estudios sobre modelos de obstrucción experimental de nuestro grupo, se ha desarrollado la protocolización del método de trabajo utilizado en éste ensayo (Fig. 10).

III. B). 1.- Preparación preoperatoria.

Ya hemos referido anteriormente que los animales, desde unas 3 semanas antes de la intervención, estaban sometidos a condiciones similares de temperatura, humedad, horas de luz y tipo de alimentación. Antes de la operación los conejos son pesados para verificar su inclusión en los límites de peso, así como para ajustar la dosis de anestesia, igualmente se comprueba su tolerancia al anestésico, mediante inyección subcutánea del fármaco, y se verifica que la circulación periférica es óptima. Finalmente se limpia la pared abdominal y la zona de venopunción.

III. B). 2.- Técnica anestésica.

En cirugía animal una de las combinaciones anestésicas más utilizadas por su eficacia, es la formada por el Clorhidrato de Ketamina (Ketolar ®), de efecto relajante muscular, y el Droperidol más Fentanilo (Thalamonal ®), de efecto neuroleptoanalgésico. Esta combinación es la que también utilizamos nosotros en el experimento.

En primer lugar se administra 100 mgr/ Kg. de peso de Clorhidrato de Ketamina, por vía subcutánea en la región postero-superior del muslo del animal, consiguiéndose a los 5 minutos de su

administración, flaccidez y relajación muscular. Posteriormente, se administra en la misma localización y por la misma vía, 0.5 ml / Kg. de peso de Droperidol más Fentanilo.

El efecto anestésico tarda unos 15 minutos en aparecer y dura aproximadamente media hora, éste efecto se consigue cuando el animal permite la fijación de sus extremidades a la mesa operatoria, existe miosis pupilar y no se obtiene respuesta al pellizcar la oreja.

Finalmente se coloca, adaptado con Dosiflow y fijado con esparadrápo, una vía periférica endovenosa en la vena marginal de la oreja del conejo, por el que se perfunde solución salina fisiológica, a una dosis de 6 ml / Kg. peso / hora, durante la intervención.

III. B). 3.- Técnica quirúrgica.

Cuando se ha conseguido la anestesia del animal, se le ha fijado a la mesa operatoria en decúbito supino con los miembros extendidos, se le ha razurado el abdomen y desinfectado con solución antiséptica, se procede a realizar una laparotomía media de unos 5 ctms. de longitud, exponiendo el contenido de la cavidad abdominal (Fig. 11).

Se localiza las asas intestinales, realizándolo, a unos 3-4 ctms. en sentido proximal y a partir de la punta apendicular, una ligadura con seda del asa intestinal. A unos 15 ctms. se realiza una segunda ligadura, también en sentido proximal y respetando la vascularización, produciendo así una obstrucción en asa cerrada entre las ligaduras, y una obstrucción en asa simple por encima de la ligadura superior (Fig. 12).

Introducido el contenido en la cavidad abdominal, se cierra la pared en dos planos, a sutura continua con cagut, y seda para la piel.

III. B). 4.- Tratamiento Postoperatorio.

Terminada la operación los animales son alojados en jaulas individuales, identificados mediante un código, inmovilizándole las extremidades y fijándoles el Dosi-flow a su dorso, con objeto de mantener en ayuno al animal hasta su sacrificio. Se le regula la perfusión endovenosa a 4 ml / Kg./ hora de solución salina fisiológica y se mantiene las mismas condiciones ambientales indicadas.

Los distintos grupos de conejos son tratados de la siguiente manera:

*Grupo A: se le añade a la Solución salina, Somatostatina-14 a una dosis de 3,5 microgramos / Kg/ hora, inmediatamente después de la operación y durante 24 horas.

*Grupo B: se administra la misma dosis de Somatostatina, pero iniciando el tratamiento pasadas 8 horas de la operación.

*Grupo C: los animales son tratados únicamente con suero fisiológico a la dosis ya indicada.

III. B). 5.- Obtención de Muestras.

A las 24 horas de la intervención quirúrgica los animales son nuevamente pesados, anestesiados y reintervenidos.

Primeramente, se localiza el segmento intestinal en el que habíamos realizado la obstrucción y se exterioriza, comprobando las características físicas y el estado macroscópico de la pared intestinal (Fig. 13).

Se punciona mediante aguja intravenosa el asa cerrada obteniendo el contenido intestinal líquido y algunos restos sólidos, anotando el volumen obtenido e introduciéndolo en tubos citratados. De igual manera se procede por encima de la ligadura proximal, midiendo su

volumen y tomándo muestras para su estudio.

Por otro lado, se toman muestras de sangre portal con catéter del 24 que se introducen en tubos.

Las muestras del contenido intestinal son sometidas a centrifugación a 4500 r.p.m. durante 15 minutos, obteniendo líquido intestinal con depósito de sólidos en la base. El líquido es separado en alícuotas de 250 microlitros, que, después de codificadas, son congeladas a -80° Centígrados hasta su procesamiento.

De la misma forma, las muestras de sangre son centrifugadas a 3000 r.p.m. durante 3 minutos, dispuestas en alícuotas iguales de 250 microlitros, codificadas y congeladas a -80° Centígrados.

Se extrae, previa extirpación, un segmento intestinal que engloba toda el asa cerrada y unos 15 ctms del asa simple; es introducido en recipientes con solución de formaldehído al 10 % para su estudio anatomopatológico.

Finalmente una vez extraídas todas las muestras, los animales son sacrificados mediante sobredosis de ketamina -150 mgr.-.

III. B). 6.- Procesamiento de las Muestras.

III. B). 6.- a). Procesamiento del líquido intestinal.

Tanto en el asa cerrada como en el asa abierta, los volúmenes del líquido intestinal son medidos y analizadas las concentraciones de Na, K, y Cl.

Los valores de IL-2 en líquido intestinal, tanto en asa cerrada como en asa abierta, fueron obtenidos mediante la técnica de enzimoimmunoanálisis tipo "sandwich" de un paso -Elisa -.

Previo al procesamiento se dejaron descongelar a temperatura ambiente las muestras. Se preparó un rango de estándares, empezando por el estándar de 10 microgramos/ml, y a partir de ellos se elabora hasta 4 estándares por diluciones repetidas, cuyas absorbancias medias permiten construir la curva estándar. Secuencialmente se va añadiendo 100 microlitros de conjugado enzimático y 100 microlitros de la muestra -líquido intestinal- en cada recipiente, dejando uno libre para control. Se incuban las placas a temperaturas y tiempos indicados por el fabricante, a unos 350 r.p.m. Tras aspiración y lavados automáticos de las mezclas, se añade 200 microlitros de sustrato cromogénico en todos los recipientes, incubándolos posteriormente, durante un tiempo variable según el tipo de ensayo, con agitación constante, se añade 50 microlitros de solución de preparado, y se lee con el lector de microplaca.

Se utilizaron reactivos de la casa comercial INMUNOTECH INTERNACIONAL (130 Avenue de Lattre de Tassigny, BP 177, 13276 Marseille Cedex 9 France), suministrados por su distribuidor Atom S. A. en Sevilla (Sanchez Perrier 3-5, 1º D, 41009) (IL-2: Catt / 1116).

III. B). 6.- b). Procesamiento de las muestras de sangre portal.

El procedimiento empleado es el mismo al descrito anteriormente para el líquido intestinal. En realidad estas técnicas pueden utilizarse con otros líquidos biológicos variando las diluciones según requerimientos.

III. B). 6.-c). Procesamiento de la pared intestinal.

Tras fijación en formol de las piezas de intestino delgados, se tomaron varias muestras de la pared intestinal del asa cerrada y de las zonas en las que se observaron alguna lesión macroscópica.

Las muestras se incluyeron en bloques de parafina y se tiñieron con hematoxilina-eosina y PAS (-azul-alcian) estudiándolas microscópicamente.

Se valoraron 6 parámetros en el examen histológico de las muestras:

- *integridad de la superficie epitelial de las vellosidades.
- *existencia de edema en la submucosa.
- *grado de infiltración inflamatoria de la pared.
- *grado de afectación de la capa muscular: existencia de hemorragia o necrosis focal.
- *presencia de inflamación del peritoneo.

Utilizamos una escala de las lesiones para que los resultados sean homogéneos, puntuando cada uno de estos parámetros en 4 grados, según el grado de intensidad de las mismas, así:

- grado 0: ausencia de lesiones microscópicas.
- grado 1: lesión mínima.
- grado 2: lesión moderada.
- grado 3: lesión severa.

La suma total de las puntuaciones obtenidas en cada uno de los 6 parámetros, dió como resultado la puntuación final del examen histológico.

III. B). 7.- Método y Análisis estadístico de los datos.

Los datos obtenidos tras el procesamiento de las muestras se sometieron a análisis informático (SPSS ®, Micromouse S.A.), basado en el estudio estadístico de las medidas de tendencia central y de dispersión, así como a diferentes test de inferencia estadística.

Los animales fueron distribuidos aleatoriamente en cada uno de los grupos en los que se dividieron la población total, sin conocer a

priori que animales recibieron tratamiento y cuáles no.

Establecimos como tamaños muestrales óptimos $n=9$ conejos para cada grupo, basados en datos conocidos previamente de la literatura en modelos similares, así como en resultados previos realizados con la misma técnica en nuestro grupo de investigación.

Como medida de tendencia central se seleccionó la media aritmética, y como medidas de dispersión se utilizaron la varianza y la desviación típica, para cada una de las variables.

Para comparar la homogeneidad de dos o más muestras para caracteres cuantitativos, se realizaron los tests de análisis de la varianza o Anova, utilizando la prueba de Newman-Keuls para especificar las diferencias obtenidas con aquél test. Para los caracteres cualitativos, se empleó el test de asociación de caracteres cualitativos: λ^2 (Chi cuadrado).

Utilizamos el análisis de la correlación entre variables cuantitativas, para establecer o descartar la relación entre las lesiones anatomopatológicas y los resultados de las variables medidas en el líquido intestinal y en el sistema portal; realizándo los gráficos de dispersión. Así mismo, realizamos el análisis de regresión múltiple entre ellas y los valores numéricos de los hallazgos histológicos, con el fin de ver, si además las variables están relacionadas entre sí, y cómo las lesiones de la pared dependen de la implicación de las mismas.

Se ha considerado como nivel de significación suficiente para todos los tests, en función del tamaño muestral, y por ser un estudio experimental controlado, una $p < 0,05$, aunque se especificará en cada caso los test que muestren un mayor grado de especificación.

IV. RESULTADOS.

Tras haber realizado el protocolo experimental y analizado estadísticamente los datos, exponemos en este capítulo los resultados obtenidos, resaltando particularmente, las diferencias existentes entre los grupos que recibieron tratamiento con SS y los no tratados.

Los resultados quedan reflejados en las (Tablas III a LXXVIII), incluyendo tablas de contingencia, tratamiento estadístico de cada variable, y los resultados de la contrastación de las variables o de las muestras entre sí -comparación de medias, varianza, correlación, etc.-.

En primer lugar para establecer la homogeneidad de las muestras, los animales son incorporados aleatoriamente a los diferentes grupos considerados, siendo homogéneos en el número total de elementos aceptados -9 para cada grupo-, como en el peso medido antes de la intervención, que oscila en torno a los 2400-2500 gramos. De esta manera se concluye que no existen diferencias entre las muestras, siendo estas homogéneas y descartando así el sesgo de selección.

Dado que la base de nuestra hipótesis de trabajo lo constituye la interrelación fisiopatológica entre las funciones intestinales y la ruptura del equilibrio dinámico entre las mismas, iremos exponiendo los datos referentes a cada una de ellas.

A nivel de segmento intestinal de asa cerrada, tanto los niveles de líquido intestinal (grupo A: 2,86 cc. \pm 0,72; grupo B: 2,12 cc. \pm 0,48; grupo C: 6,51 cc. \pm 0,99), como las pérdidas netas de Na (grupo A: 0,36 meq. \pm 0,13; grupo B: 0,34 meq. \pm 0,08; grupo C: 0,73 meq. \pm 0,15), y Cl (grupo A: 0,27 meq. \pm 0,07; grupo B: 0,15 meq. \pm 0,04; grupo C: 0,59 meq. \pm 0,09) de los grupos que recibieron tratamiento con SS, presentaron unos valores menores que los del grupo control. Estas diferencias mostraron significatividad estadística mediante el análisis de la varianza para tres muestras ($F_{\text{TEOR}(2,24,p<0,01)} = 5,6 < F_{\text{EXP}} = 85,85$ -Volumen-) ($F_{\text{TEOR}(2,24,p<0,01)} = 5,6 < F_{\text{EXP}} = 28,56$ -Na-), y ($F_{\text{TEOR}(2,24,p<0,01)} = 5,6 < F_{\text{EXP}} = 92,93$ -Cl-) (Tablas XL a XLIII). Al realizar el test de Newman-Keuls se confirma así mismo que los grupos tratados no difieren entre sí,

-excepto los output del Cl, que aunque tienen significación estadística, al comparar sus determinaciones observamos que no tienen significación experimental-, a diferencia del grupo C respecto a cada uno de ellos (Tablas LII a LV). Con respecto al K, no existen diferencias significativas entre los animales que recibieron tratamiento con el péptido y aquellos que no lo recibieron (grupo A: 0,016 meq. \pm 0,005; grupo B: 0,042 meq. \pm 0,010; grupo C: 0,040 meq. \pm 0,008) (Fig. 14,15).

En el asa abierta, el tratamiento con SS determinó igualmente una reducción, tanto del volumen del líquido intestinal (grupo A: 89,11 cc. \pm 10,84; grupo B: 56,22 cc. \pm 10,89; grupo C: 169,00 cc. \pm 30,97) como de Na (grupo A: 9,92 meq. \pm 2,07; grupo B: 7,53 meq. \pm 1,45; grupo C: 21,99 meq. \pm 3,79), Cl (grupo A: 8,42 meq. \pm 1,04; grupo B: 4,10 meq. \pm 0,82; grupo C: 15,60 meq. \pm 2,72) y K (grupo A: 0,74 meq. \pm 0,42; grupo B: 0,36 meq. \pm 0,08; grupo C: 1,43 meq. \pm 0,56). Estos resultados también son estadísticamente significativos al realizar el análisis de la varianza ($F_{TEOR(2,24,p<0,01)} = 5,6 < F_{EXP} = 75,97$ -Volumen-) ($F_{TEOR(2,24,p<0,01)} = 5,6 < F_{EXP} = 78,32$ -Na-), ($F_{TEOR(2,24,p<0,01)} = 5,6 < F_{EXP} = 99,59$ -Cl-) ($F_{TEOR(2,24,p<0,01)} = 5,6 < F_{EXP} = 16,19$ -K-) (Tablas XLV a XLVIII). Mediante la prueba de Newman-Keuls comprobamos que, o bien, no existen diferencias estadísticamente significativas en algunas determinaciones -Na y K-, entre los grupos que fueron tratados inicialmente y aquellos que lo fueron pasadas 8 horas, o sí las hay, como en el caso del volumen y el Cl, están a favor del tratamiento diferido (Tablas LVIII a LXI) (Fig.16,17).

En relación a la determinación de IL-2 del líquido intestinal del segmento en asa cerrada, muestra unos valores más elevados para el grupo control (207,74 pgr/ml \pm 52,13), que para los grupos tratados, y dentro de estos, mayores para el grupo inicialmente tratado (grupo A: 14,57 pgr/ml \pm 12,17; grupo B: 8,22 pgr/ml \pm 3,32). Estos resultados son estadísticamente significativos al analizarlos mediante el test de Anova ($F_{TEOR(2,24,p<0,01)} = 5,6 < F_{EXP} = 120,70$) (Tabla XLIV). Realizamos el test de Newman Keuls para comprobar si las diferencias son reales, lo que implicaría una tendencia a elevarse cuando se inicia precozmente el

tratamiento en relación al tratamiento diferido, comprobando que los grupos tratados difieren del grupo control por separado con una alta significación estadística ($p < 0,05$), mientras que entre los grupos que recibieron tratamiento no se da tal significación. (Tabla LVI) (Fig. 18).

Si analizamos los valores de IL-2 a nivel de asa abierta se observa la misma tendencia que en asa cerrada (grupo C: 71,25 pgr/ml \pm 35,06; grupo A: 39,08 pgr/ml \pm 31,35; grupo B: 7,01 pgr/ml \pm 3,74), pero a este nivel las diferencias entre los grupos que recibieron tratamiento es muy llamativa, siendo estadísticamente significativas tanto con el test de Anova ($F_{TEOR(2,24,p<0,01)} = 5,6 < F_{EXP} = 12,51$) (Tabla XLIX) como con la prueba de Newman-Keuls (Tabla LXII) (Fig. 18).

En el sistema portal la tendencia es también similar, con valores de IL-2 en el grupo no tratado de 38,05 pg/ml \pm 9,75; frente a 18,70 pgr/ml \pm 2,40 y 23,72 pg/ml \pm 4,83 obtenidos en los grupos A y B respectivamente; teniendo significación estadística con el análisis de la varianza para tres muestras ($F_{TEOR(2,24,p<0,01)} = 5,6 < F_{EXP} = 21,91$) (Tabla L). Comparando con el test de Newman-Keuls los grupos que recibieron tratamiento entre sí, comprobamos que no existe diferencias entre ellos (Tabla LXIII) (Fig. 18).

Como ya dijimos la pérdida del equilibrio entre las funciones intestinales, manifestada en el caso que nos ocupa por los resultados de los parámetros expuestos, va a determinar los cambios que ocurran en la pared del intestino, por lo que vamos a analizar las lesiones anatomopatológicas encontradas. De los datos obtenidos del examen histopatológico (Tablas IIIj - IIII) observamos que en el grupo de animales que no recibieron tratamiento, todas las lesiones se encuentran en un grado mayor que en los grupos que lo recibieron (Fig.19). Además, las lesiones que afectan a las capas internas de la pared del grupo no tratado (69,6%), presentan en su mayoría un grado 3 (casi el 81%), seguidas de un grado 2 (algo más del 19%), no existiendo grados 1 o 0; mientras que las capas externas, están afectadas en el

30,4% de los casos, siendo las lesiones de grado 3 en el 50% de ellas, de grado 2 en el 44% y de grado 1 en el 5,5% restante (Fig. 20).

Por su parte en los animales tratados, las capas internas de la pared están afectadas en más del 90% de los exámenes, estando en su mayoría en grado 1 (47,2%) o en grado 0 (34,7%); presentando las capas externas una afectación del 7,57%, de las cuáles el 86% son de grado 0 y casi el 14% de grado 1 (Fig. 21).

Con esto podemos concluir que, las capas internas de la pared son más sensibles a los mecanismos lesivos que las externas. Además las lesiones son mínimas o están ausentes en los grupos tratados, mientras que en el grupo no tratado son graves en su mayoría. Las lesiones no difieren en los grupos que recibieron tratamiento.

Con el fin de descartar la influencia del azar en los datos, se realiza el test de comparación de caracteres cualitativos (χ^2), comparando grupos tratados con el no tratado, para cada una de las categorías que definimos en el capítulo de material y método -estado de epitelio, capacidad secretora, infiltración de la submucosa, edema de la submucosa, estado de la muscular, y del peritoneo visceral-. En todas, las diferencias existentes son favorables a los grupos tratados, siendo significativamente estadísticas para una $p < 0,01$ (Tablas LXIV a LXIX). Comprobamos igualmente que las diferencias de grado entre las capas internas y externas de la pared son significativas estadísticamente ($p < 0,01$) (Tabla LXX).

Basados en la significación estadística existente entre los animales tratados y los no tratados, en relación a los aspectos anatomopatológicos, aplicamos el método semicuantitativo descrito en capítulos anteriores, observando que las diferencias se mantienen, siendo el grupo no tratado el que obtiene mayor puntuación (grupo C: $16,11 \pm 1,83$; grupo A $4,00 \pm 0,87$; y grupo B: $3,33 \pm 1,50$) y mostrando significación estadística al realizar el test de la varianza para 3 muestras ($F_{\text{TEOR}(2,24,p<0,01)} = 5,6 < F_{\text{EXP}} = 219,58$) (Tabla LI). Se confirma así

mismo que los grupos tratados no difieren entre sí, a diferencia del grupo control respecto a cada uno de ellos, mediante el test de Neuman-Keuls (Tabla LVII).

De la observación de los resultados del volumen del líquido intestinal y de los electrolitos a nivel del asa cerrada -a excepción del K-, así como los de las lesiones anatomopatológicas, se puede deducir que tienen una tendencia idéntica o muy parecida; por lo que analizamos si entre ellos pudieran guardar alguna correlación. Mediante el test de correlación para dos variables (Tabla LXXI) encontramos una pendiente positiva, entre el volumen ($r = 0,92$; $p < 0,001$), los electrolitos (Na: $r = 0,84$ $p < 0,001$; Cl: $r = 0,91$ $p < 0,001$) y la anatomía patológica.

Análogamente podemos observar la misma tendencia en los valores de IL-2 -tanto a nivel del líquido intestinal como a nivel portal- y en los de la anatomía patológica, guardando una buena correlación positiva entre cada uno de ellos y las cambios histológicos (IL-2: $r = 0,91$ $p < 0,001$; IL-2 portal: $r = 0,78$ $p < 0,001$) (Tablas LXXII y LXXIII).

Tal correlación se da igualmente entre los valores de IL-2 -intestinal y portal- y los resultados del volumen y electrolitos (Tablas LXXIV - LXXVII).

Estas relaciones entre las diferentes variables y los cambios anatomopatológicos son confirmadas por el test de regresión múltiple, que además tiene la capacidad de mostrar las relaciones de las variables entre sí, y cómo el grado de lesión de la pared depende de la implicación de estas variables (Tabla LXXVIII). Resaltamos, dados los resultados obtenidos (-124,017), la relación inversa del K con las lesiones histológicas.

IV. DISCUSIÓN Y COMENTARIOS.

El avance de conocimientos que se han producido en todos los ámbitos de la Medicina, pero particularmente en las áreas de la Endocrinología e Inmunología intestinales, ha llevado consigo el desarrollo de aspectos anatómo-fisiológicos, que no sólo han enriquecido y modificado los conceptos clásicos, sino que han dado lugar a un mejor conocimiento del cómo es y cómo actúa el intestino.

Estos nuevos conceptos han traído una "Revolución", puesto que ha sugerido una *"nueva concepción anatómica y fisiológica intestinal"*, que repercute tanto en los ámbitos fisiológicos como fisiopatológicos y etiopatogénicos que ocurren en él, y cuyo conocimiento llevará a un mejor diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del mismo.

El tubo digestivo constituye un órgano de relación del organismo con el medio externo. El intestino cumple éste cometido mediante el **sistema digestivo-absortivo** -encargado del ingreso y transporte de agua y materiales plásticos y energéticos, y su posterior transformación en sustratos utilizables por el organismo-, y el **sistema inmunitario** -generador de la respuesta inmune frente a la gran cantidad de material extraño presente en su luz-. La actividad de ambos es regulada por el **sistema neuroendocrino local**.

Estos tres sistemas configuran un triángulo fisiológico, en el cuál existe un "equilibrio dinámico", basado en una óptima interrelación entre los mismos, y en él que se sustenta la homeostasis intestinal.

Cuando este equilibrio se pierde, por alteración de un sistema -y consecuentemente condiciona la afectación de los otros-, se establecerá el estado patológico.

Basados en esta hipótesis, pensamos que determinadas enfermedades del intestino podrían explicarse por un modelo fisiopatológico de desequilibrio funcional común a todas ellas, siendo la pretensión de este trabajo sugerir dicho modelo. Como base experimental escogimos la obstrucción intestinal mecánica por diversas

razones:

*Relativa facilidad en cuánto a su realización y la ausencia de influjo de otros factores -inmunológicos, infecciosos, etc.-, previa a la realización del proceso.

*Los estímulos desencadenantes que en ella se dan -físicos, químicos, biológicos, etc.-, son comunes a los que se presentan en muchas enfermedades intestinales.

*Existen argumentos teóricos en los que se verifica la implicación fisiopatológica de los tres sistemas descritos.

*Experiencia propia y de otros autores en modelos experimentales similares.

*Los resultados son fácilmente cuantificables y obtenidos en poco tiempo.

*Finalmente, tanto estos resultados como las conclusiones que de ellos se sacan, son extrapolables directamente al cuadro obstructivo en humanos, e indirectamente a otros procesos.

Durante la obstrucción intestinal, en los modelos clásicos, se producen una serie de cambios funcionales reflejo de un anormal funcionamiento de la pared, con una alteración del patrón absortivo-secretor y un acúmulo de líquidos, que van a determinar un aumento de la presión intraluminal y fenómenos de isquemia parietal, que explicarían las lesiones microscópicas encontradas. Ahora bien, como demostró JIMENEZ G^a, si bien estos fenómenos justifican lo que acontece en estadios avanzados de la enfermedad, no lo hacen en las fases iniciales de la misma (166, 167, 168).

¿Cuáles son pues, los mecanismos causantes de las lesiones anatómicas que aparecen en la obstrucción intestinal?

Teóricamente durante el proceso obstructivo, aparte de una alteración de la función absortiva-secretora, se debería producir por un lado, la estimulación del sistema neuroendocrino y por otro, la del sistema inmune.

La estimulación neuroendocrina fue demostrada (BASSON) (169), al observar un aumento del VIP en obstrucción experimental. Así mismo (DEL' TSOVA) (170), existe un aumento de gránulos secretorios en las células endocrinas mucosas en las fases iniciales, con un descenso de los mismos y de las propias células en la obstrucción ya establecida. Pero quizás, los argumentos más significativos a este respecto, fueron los trabajos (MULVIHILL) (171) sobre el uso de la Somatostatina a nivel experimental en la OIMS, en base a las acciones opuestas de este péptido, con respecto a los fenómenos observables macroscópicamente durante la obstrucción.

En segundo lugar la respuesta inmune, manifestada por un infiltrado inflamatorio de células inmunitarias que invaden la pared intestinal, está en relación con diversos factores:

- 1) Incremento de determinados mediadores inmunitarios -TNF-, en la Obstrucción intestinal experimental (MORRIS) (172).
- 2) Liberación de TNF de los macrófagos parietales en respuesta a la administración endoluminal de endotoxina (REINEKER) (173).
- 3) Disminución de la capacidad fagocítica del macrófago en respuesta al TNF tras la administración de SS (BERMUDEZ) (174).
- 4) Estimulación del macrófago por parte de péptidos intestinales -VIP o la SP-, aumentados durante la obstrucción, para producir TNF (CHURCH) (175).

En tercer lugar, desde los estudios clásicos sobre la fisiopatología de la Obstrucción Intestinal, se conoce el efecto que sobre el sistema digestivo-absortivo tiene el cuadro obstructivo, con disminución de la absorción, aumento de la excreción, acúmulo de secreciones, y aumento del peristaltismo. SHIELDS (176), experimentalmente encontró un descenso de la absorción, seguido de un incremento de la secreción de agua y Na en el segmento intestinal obstruido. Análogamente WRIGHT (177), comprobó que existía un círculo vicioso de descenso de la absorción e incremento de la secreción, al producir una obstrucción ileal con balones, en humanos portadores de una ileostomía.

Todos estos argumentos inducen a pensar que, los cambios estructurales que acontecen en la OIMS podrían ser consecuencia o respuesta a una afectación de los tres sistemas funcionales del intestino, en definitiva a una pérdida del equilibrio dinámico.

Así en nuestro modelo experimental, tanto en el segmento intestinal en asa cerrada como en la obstrucción simple, los animales tratados con SS presentaron una disminución de los niveles de líquido intestinal y de electrolitos. Esta reducción fue menos evidente en el asa cerrada, donde las diferencias -aunque estadísticamente significativas- entre grupos tratados y no tratados, o fueron de menor cuantía, (por ejemplo, las pérdidas de Na en asa abierta fueron en el grupo A y B inferiores a las del grupo C; mientras en asa cerrada, fueron también menores aunque con muy escasas diferencias) o no se evidenciaron (como en el caso del K), o supusieron, desde el punto de vista de la traducción práctica del experimento, menor significación.

Estos hallazgos en nuestro modelo, coincidentes, aunque no tan evidentes, como hemos señalado, con los comprobados por DHARMASATHAPHORN (178), demostraron que la SS in vitro aumenta la absorción de agua y electrolitos en el íleon del conejo, o el mismo MULVIHILL (171), que señaló una significativa reducción de las pérdidas netas de agua y electrolitos, secundarias a una inhibición de la secreción o a una mejora en la absorción de los mismos con el uso de SS; podrían justificarse, porque a nivel de asa cerrada el péptido actúa sobre las células absortivas en un segmento intestinal limitado; donde además el K, por ser un ión intracelular y por lo tanto reflejo de las lesiones anatomopatológicas del cuadro obstructivo, puede indicar una menor acción de la SS a nivel celular en comparación a sus acciones extracelulares; mientras que en el asa abierta lo hace en una mayor extensión, en la que además se vierten secreciones gástricas, biliares y pancreáticas.

¿Pero qué es lo que sucede con las otras bases que sustentan el trípode fisiopatológico al que hacíamos referencia?, ¿qué

acontece durante la Obstrucción intestinal con el sistema inmune?, ¿qué pasa con el sistema neuroendocrino?.

Ya dijimos anteriormente, que en el proceso obstructivo se dan las condiciones para que se produzca teóricamente un estímulo de la respuesta inmune. En nuestro modelo decidimos cuantificarlo por un mediador de la inmunidad celular, la IL-2, basados en resultados, que la relacionan con los cambios estructurales de obstrucción intestinal (179).

Nuestros resultados confirman los anteriores, pues al comparar los grupos de animales tratados con SS con el grupo que no recibió tratamiento, los niveles intraluminales de IL-2 fueron inferiores en los primeros. Análogamente, y como luego expondremos, las lesiones anatomopatológicas igualmente mejoraron en estos grupos.

La respuesta inmune, al igual que la neuroendocrina, es desencadenada por la suma de estímulos mecánicos secundarios a la distensión y estímulos antigénicos derivados del sobrecrecimiento bacteriano que la detención del tránsito genera. Se inicia con la activación y degranulación de los macrófagos, que daría lugar a la liberación de mediadores celulares, entre ellos el TNF, PAF, leucotrienos, etc. Uno de estos mediadores, el TNF, desencadenaría o iniciaría la inmunidad celular (179), estimulando la producción y liberación de IL-2 por los linfocitos T y los linfocitos del epitelio intestinal. La IL-2 actuando sobre las células T y previa presentación antigénica, desencadenaría la respuesta citotóxica de estas células; y mediante la estimulación de las células LAK daría lugar a la respuesta Killer. Resultado de esto es la destrucción de la pared intestinal con afectación de las células absortivas, endocrinas, etc (Fig. 30).

Pero, ¿estos fenómenos son locales, o se extiende éste estímulo inmunitario al resto del organismo?.

Para ello medimos los niveles de IL-2 en el sistema portal, pudiendo comprobar varios hechos:

1) Los valores de IL-2, generados por el proceso obstructivo, a nivel portal son menores que los medidos en líquido intestinal, tanto en asa cerrada -con cifras más elevadas, por ser a este nivel donde se genera más daño- como en asa abierta. Esto se podría justificar por la dispersión del mediador en el sistema portal y el efecto de dilución que éste ejerce sobre los niveles del mismo, y porque la capacidad de las células inmunitarias para producir IL-2 es muy superior a la de los leucocitos en sangre periférica (180).

2) Cuando administramos SS -grupos A y B-, análogamente los valores de interleucina portales también se reducen, consecuencia de una menor producción del mediador en el líquido intestinal del segmento obstruido.

3) Pero sí comparamos los valores de IL-2 en fluido intestinal -tanto en asa cerrada como en asa abierta-; con aquellos tomados de sangre portal, de los grupos que recibieron tratamiento con el péptido, vemos que la reducción no tiene la misma proporción, siendo esta más importante en el grupo de conejos que recibieron la SS pasadas 8 horas de la obstrucción; pero además, en el sistema portal los niveles son superiores a los del líquido intestinal, -a excepción del grupo A en asa abierta-.

¿Porqué en los grupos tratados los niveles de IL-2 portales son mayores que los niveles en líquido intestinal, siendo además más relevante en el grupo B?

Podría deberse a que la acción de la SS es mayor a nivel local, es decir en el segmento intestinal obstruido; y además las determinaciones a nivel portal reflejan menos esa acción local de la hormona, siendo ésta más importante o intensa cuando se ha generado más daño, más estimulación del sistema inmune; o sea, cuando ha transcurrido un tiempo -grupo B- del inicio patológico que ha dado lugar a la respuesta inmunitaria. Esto viene a confirmar la tesis de JIMENEZ G^a -como expondremos- sobre el tratamiento con SS iniciada la obstrucción o transcurrido un tiempo, viéndose que *entre ambos tipos terapéuticos no existían diferencias* (Fig. 18).

Estas estrechas relaciones entre respuesta endocrina e inmune sugerían que en la fisiopatología de la OIMS existe una "*disfunción neuroendocrina*". Ya había sido demostrado que la Obstrucción Intestinal provocaba la estimulación de la producción de unos determinados péptidos -VIP, SP- (169) y la disminución en la producción de SS, que inhibe la liberación de aquellos (170) (Fig. 30).

Así pues, el resultado de esta respuesta neuroendocrina sería esencialmente, la disminución o ausencia de acciones inmunomoduladoras, citoprotectoras y reguladoras que sobre las células epiteliales, absortivas, musculares, etc. tiene la SS; además de los efectos que sobre las funciones intestinales tuvieran los péptidos estimulados.

En nuestro modelo experimental, al administrar la supuesta hormona deficitaria -SS-, las respuestas absortivas e inmunitaria se atenúan.

En distintos modelos se ha comprobado que, la respuesta inflamatoria intestinal viene regulada por la función inmunomoduladora que realizan las hormonas del intestino. Así LANDA (181) ha demostrado un descenso de los niveles de citocinas, entre ellas el TNF, en ratas obstruídas y tratadas con SS. SIRIANNI (182, 183) señaló el efecto inhibitorio que sobre la actividad natural killer de los linfocitos granulares tiene el péptido. Por su parte FAIS (91) ha comprobado que, bajo la acción de esta hormona hay una disminución de los receptores de IL-2 en los linfocitos T de la lámina propia de la pared intestinal. CROITORU (59) demostró la capacidad de la SP de regular la actividad natural killer de los linfocitos intraepiteliales del intestino; y ROBERTS (184), que la IL-2, media en la acción inmunomoduladora de las hormonas intestinales, como ocurre en la respuesta de las células LAK a los estímulos de la SP. CUNNIGHAN (120) relacionó el efecto regulador de la CCK sobre la producción y liberación de mediadores citocínicos por los monocitos, con el tratamiento dietético de la EII.

Con el fin de aproximarnos a las condiciones que se suelen dar en la clínica, en cuánto al comienzo del tratamiento del paciente obstruido, se pensó realizar el mismo método de experimentación pero iniciando el tratamiento con SS pasadas unas 8 horas de haberse producido la obstrucción. Los resultados obtenidos, referentes tanto a la absorción de líquidos y electrolitos como a los niveles del mediador inmunitario y los cambios anatomopatológicos, no implicaron diferencias entre el tratamiento diferido y el realizado inmediatamente tras la obstrucción, es más, algunas determinaciones en asa abierta, como el volumen, las pérdidas netas de Cl o los niveles de IL-2, fueron menores con el tratamiento diferido, teniendo en estos casos significación estadística. Esto pudiera deberse a que el tiempo transcurrido (8 horas) determina un mayor acúmulo de líquido, una mayor concentración de electrolitos o una mayor generación de mediadores sobre los que actuaría el péptido; estando esto en consonancia con las tesis de JIMENEZ G^a en relación a la idoneidad del comienzo del tratamiento en el cuadro obstructivo (166, 167, 168).

Todos estos cambios deberían tener su repercusión en la pared intestinal, por lo que analizamos los cambios anatomopatológicos que acontecen en la misma tras 24 horas de obstrucción. Observamos que las lesiones afectaban predominantemente a las capas mucosa y submucosa, y que esencialmente consistían en un abundante infiltrado inflamatorio, una desestructuración vellositaria, una pérdida de la capacidad secretora de la mucosa y un edema de la submucosa. En contraposición a esto, las lesiones que presentaban los animales tratados con SS eran mínimas o no se encontraron, pudiéndose concluir que el uso del péptido, merced a su acción citoprotectora, invierte o detiene los cambios estructurales que ocurren en la pared (Figs. 22 a 29).

De la enumeración de los resultados se observa como existe una serie de variables relacionadas independientemente con los cambios anatomopatológicos, que han mostrado significación estadística. Así los hallazgos histológicos y la respuesta inmune -IL-2- presentaron una

correlación positiva, que la interpretamos como que los mediadores inmunitarios pudieran ser, por lo menos, coparticipes causantes de la lesión. Esta misma tendencia -a excepción del K- la encontramos entre el volumen de líquido intestinal, electrolitos y las observaciones microscópicas de la pared.

Profundizando más en este sentido, mediante el test de regresión múltiple, observamos no sólo esta correlación, sino cómo algunas de estas variables están relacionadas entre sí y han mostrado alguna relación en su conjunto, para determinar el grado de lesión de la pared; En algunas variables -como el K-, se establece una relación inversa con la anatomía patológica, coherente por otro lado, al ser éste un ión intracelular reflejo de las lesiones histológicas de la obstrucción.

En definitiva esta prueba afianza nuestra hipótesis de que la relación existente entre los sistemas funcionales del intestino entre sí y con los cambios estructurales de la pared suceden en la OIMS.

Cuando iniciamos este trabajo uno de los objetivos era comprobar la existencia de esa interconexión en la enfermedad obstructiva y establecer un modelo fisiopatológico que la explicase; cuestión esta que hemos intentado exponer anteriormente. Pero otro era "sugerir" cómo este modelo pudiera aplicarse a diversos estados patológicos intestinales y explicarlos.

En el apartado I. E.) de esta Tesis, al cuál nos remitimos, se ha expuesto algunos ejemplos, unos más significativos que otros, de enfermedades en los que esta idea se pone de manifiesto. Hipotéticamente, también en la EII al igual que en el cuadro obstructivo, se podría hablar de que hay una pérdida del equilibrio dinámico existente entre los tres sistemas funcionales del intestino.

Una serie de estímulos microbiológicos y nutricionales junto a -a diferencia de la Obstrucción- otros factores, como podrían ser la

naturaleza del agente, una inapropiada reacción frente a los componentes normalmente presentes en la luz intestinal, una cierta predisposición genética, un aumento de la permeabilidad, alteraciones de las células epiteliales,..... (se desconoce ese factor inductor) van a determinar por un lado, la cronicidad de la enfermedad y por otro, van a desencadenar la respuesta inmune (113).

Esta respuesta viene manifestada por un infiltrado de linfocitos y macrófagos, así como un aflujo de elementos neutrófilos a la zona. Se inicia con la activación de macrófagos y la producción de mediadores citocínicos -TNF alfa, IL-1, IL-6 e IL-8- (105). En el Crohn se activan los linfocitos T de la lámina propia produciendo IL-2 e IFN gamma (108).

Uno de estos mediadores, el TNF alfa, es inductor del proceso inflamatorio que determina la pérdida de la capacidad absorbente, y está implicado en la formación del granuloma (110). La IL-1 induce la síntesis de mediadores inflamatorios, como las PG y leucotrienos, y estimula la producción de reactantes de fase aguda (103). La IL-8 es quimiotáctica de neutrófilos (102). En la E. de Crohn, el IFN gamma actúa -como lo hace el TNF en la Obstrucción- induciendo la síntesis y producción de IL-2, con posteriores respuestas citotóxicas y Killer al actuar sobre los linfocitos T y células LAK respectivamente (103,111).

¿Qué sucede con el sistema neuroendocrino en esta enfermedad?. Hay datos que avalan que al igual que en el proceso obstructivo existe una disfunción neuroendocrina.

Así Koch observó que en la Colitis Ulcerosa y en la Colitis de Crohn, existía una disminución de los niveles de SS, (con efecto inhibitorio sobre la proliferación de las células epiteliales) responsable de la anormal proliferación de las células de la cripta colónica observada en la mucosa de estos enfermos. La disminución del péptido es

debida probablemente a la pérdida de células D de la mucosa, especulando que los abscesos crípticos pudieran ser responsables de la misma (124).

Los trabajos de CUNNINGHAM (120) sobre la influencia que el tipo de alimentación ejerce en la respuesta inmune-inflamatoria que acontece en la EII, pusieron de manifiesto que: 1) esta respuesta era menor en aquellos enfermos tratados con reposo intestinal y nutrición parenteral; 2) que era secundaria a la menor liberación de CCK; 3) éste péptido regula la respuesta inmune mediante la liberación por parte de linfocitos y macrófagos de mediadores inflamatorios -TNF alfa y diversos tipos de interleucinas; 4) sustratos dietéticos -absorción- regulan la respuesta inmunológica indirectamente a través de la liberación de la hormona. Esto nos podría llevar a sugerir que, como en la Obstrucción intestinal, y reflejo de esa alteración neuroendocrina, otras hormonas intestinales podría estar aumentadas en esta enfermedad.

Otros péptidos, como el TGF-alfa y beta, presentes en la mucosa de enfermos con C. Ulcerosa, y con acciones sobre, la proliferación y crecimiento del epitelio colónico, la quimiotaxis de neutrófilos, y otras células del infiltrado inflamatorio, así como en la deposición de colágeno, vienen a subrayar lo referido anteriormente.

Resultado de esas respuestas inmune y neuroendocrina que hemos referido, es la consecuente alteración del sistema de absorción en la EII, el cuál a su vez, regula los otros sistemas, lo que refleja la interconexión entre los mismos. Así se ha postulado que, la pérdida de la función supresiva-inhibitoria que tienen las células epiteliales intestinales activadas sobre la secreción macrofágica de citocinas, pudiera ser un mecanismo potencial para el desarrollo de esta enfermedad (114). Los nutrientes mediante la secreción de hormonas como la CCK, igualmente regulan los mecanismos inmunes-inflamatorios que acontecen en la EII (120). La anormal proliferación celular de la mucosa colónica observada en enfermos con C. Ulcerosa, va a

determinar la pérdida de células D, con disminución en la producción-secreción de SS, lo cuál a su vez en un círculo cerrado la va a estimular -efecto inhibitorio del péptido sobre las células epiteliales intestinales- (124).

Otra enfermedad, la Enterocolitis Necrotizante -ENC- podría responder a éste modelo fisiopatológico que venimos refiriendo. Aunque la etiología de la enfermedad es desconocida, se han invocado como posibles factores causantes las infecciones -tanto víricas como bacterianas-, el aumento de la permeabilidad de la mucosa, la menor motilidad intestinal, la escasa producción de ácido, la isquemia-reperusión, factores inmunológicos,..... los cuáles desencadenarían una respuesta inmune, con liberación de mediadores inflamatorios y citocinas, como lo atestigua los niveles elevados de TNF alfa, IL-1, e IL-6 encontrados en niños con ENC (137), o el efecto profiláctico e inhibitorio que ejercen preparados inmunoglobulínicos sobre la liberación de citocinas y los cambios patológicos derivados de las mismas (142). Basado en esta mediación de la respuesta inmune através de citocinas y otros mediadores, se ha propuesto al PAF -producido entre otros por el TNF alfa-como el factor determinante, por su acción estimuladora de norepinefrina y leucotrienos -vasoconstrictores-, de las lesiones halladas en la enfermedad (140,141).

Junto a la respuesta inmune, se han observado también alteraciones en las concentraciones de los péptidos intestinales, así en la enfermedad de Hirschsprung complicada con ENC, se ha encontrado una disminución de células neuroendocrinas, -secundaria probablemente al efecto que sobre estas células ejerce la respuesta inflamatoria-, con la consecuente reducción de péptidos inmnumoduladores, como el VIP, que podrían predisponer a la infección y a la enterocolitis (146,147).

Hemos expuesto dos enfermedades que junto con la obstrucción intestinal podrían ajustarse a la idea que hemos señalado acerca de

la interrelación fisiopatológica de las funciones intestinales. Se puede, como ya dijimos, sugerir un modelo, en gran medida común a determinadas enfermedades, que explique la fisiopatología de las mismas y que podríamos esquematizar de la siguiente manera (Fig. 31):

Una serie de estímulos: mecánicos, biológicos, químicos, antigénicos,..... propios de cada enfermedad, desencadenan una *respuesta inmune*, que está mediada por la liberación de citocinas y otros mediadores celulares que van a inducir dicha respuesta y los cambios patológicos derivados de la misma.

Igualmente se desencadena una *disfunción neuroendocrina*, con la estimulación de determinados péptidos y la inhibición de otros; esto deriva en una potenciación de las acciones de las hormonas estimuladas y en una ausencia de funciones, esencialmente reguladoras, inmunomoduladoras y citoprotectoras que los péptidos disminuídos tienen sobre el intestino.

Finalmente existe una *alteración del patrón absortivo-secretor*, secundario a la afectación de las células epiteliales, musculares, del endotelio capilar, etc.

VI. CONCLUSIONES.

1. Se puede sugerir un **modelo fisiopatológico** común a determinadas enfermedades y estados patológicos del intestino, basado en un desequilibrio entre las funciones del mismo, es decir en la pérdida de las óptimas interrelaciones existentes entre ellas.

2. La pérdida del equilibrio dinámico es responsable de los cambios estructurales que ocurren en la pared del intestino, esto es de las lesiones anatomopatológicas.

3. La secuencia de este modelo fisiopatológico sería: el inicio de una **respuesta inmune**, preferentemente local, seguida de una **disfunción neuroendocrina** y una **alteración de la absorción-secreción**.

4. El modelo experimental de OIMS, es un modelo válido de referencia de este nuevo concepto de "Fisiopatología intestinal", que aporta, además, las siguientes conclusiones sobre la SS tras la aplicación de esta:

- * Reguladora sobre las funciones absorptiva-secretora.
- * Inmunomoduladora tanto a nivel local como sistémica, y más intensa transcurrido un cierto tiempo.
- * Acción citoprotectora.

5. La respuesta inmune desencadenada en el proceso obstructivo, aunque más intensa localmente, también lo es a nivel portal.

6. La inflamación-inmunidad es un factor fundamental que coparticipa en el desarrollo de la fisiopatología de la Obstrucción Intestinal.

7. Las acciones del péptido cuando se administra pasado un tiempo del comienzo del cuadro obstructivo, no difieren en cuánto al grado y sentido de las respuestas obtenidas, de aquellas que se obtienen cuando se administra tras iniciarse la obstrucción.

8. Las lesiones anatomopatológicas en la OIMS manifestadas a las 24 horas de comenzado el proceso, afectan preferentemente a las capas internas de la pared y consisten en desestructuración del epitelio con fragmentación de las vellosidades, pérdida de la capacidad secretora de la mucosa, abundante infiltrado inflamatorio, y edema de la mucosa y submucosa.

VII. TABLAS.

Tabla I. Clasificación de los Péptidos intestinales. (58)

Familia	Péptido	Distribución	Modo de liberación	Cél.de origen	Acción principal	Liberación
Tacicina	SP	SN.entérico	neurocrina		contracc. músculo liso y vasodilatación	neuronal
	Neurkinin AyB	"	"		contracc. intestinal	"
	Neurmedina U	"	"		"	"
PP	PP	Páncreas	endocrina paracrina	D2F	inhibe bicarbonato pancreático	estimulación vagal
	PYY	Intestino delg./ grues	endocrina paracrina		inhibe secrec./ acc. pancreática de CCK	grasa y glucosa intraduodenal
	NPY	tract. GI prox colón distal	neurocrina		vasoconstrictor	neuronal
Gastrina	Gastrina	antro, SNC duodeno	endocrina, neurocrina	G	estimular secrec. acida × cél pariet.	GRP, péptid, inhibido por acidf. y SS
	CCK	duodeno, yeyuno	"	I	contracc. vesicula, secreción exocrina pancreática	grasas y pr- intraduoden. inhdo × bilis
Secretina	Secretina	duodeno yeyuno	endocrina	S	estimula secrec. de agua/ bicarb.pancret	acidificación duodenal
	VIP/PHI	SN.entérico	neurocrina	D1	relajc. músculo liso	neuronal
	GIP	intst.delgad	endocrina	K	incretina	grasa, glucosa, aa.intradudnal
	PACAP	páncreas, SNCy entéric	neurocrina		contracc. vesicular e ileal y estimula el páncreas exocrino	neuronal

Tabla I. Clasificación de los Péptidos intestinales (continuación).

Familia	Péptido	Distribución	Modo de liberación	Cél. de origen	Acción principl.	Liberación
	Enterglucagon	intstno delgd	endocrina	L	inhibe secrec. ácida	grasa/gluc. ileal
Opioides	Encefal	SNC/entér.	neurocrina		inhbe motilidad intestinal	neuronal
	Dinorfina	"	"		"	"
	β -Endorfina	"	"		"	"
Huérfanos	SS	antro, intstin, páncreas	las cuatro formas	D	inhibe la liberac. de casi todos los péptidos intestinal	ingestión de comida
	Motilina	estómago e intestinos	endocrina		contracc. de esfíntr y músculo liso del tracto GI	fase III del CMM y comida
	Neurotensina	íleo, SNC	endocrina paracrina	N	vasodilatación mesentérica	grasa yeyunal
	CGRP	SNC/entér.	neurocrina		neurotransmisor sensorial	neuronal
	GRP	"	"		estimulación y liberac. de gastrina	"
	Galenina	"	"		modulación neuronal	"

Abreviaturas: SP, sustancia P; PP, polipéptido pancreático; PYY, péptido YY; NPY, neuropéptido Y; CCK, colecistokinina; VIP, polipéptido intestinal vasoactivo; PHI, péptido histidina-isoleucina; GIP, polipéptido liberador de insulina glucosa-dependiente; PACAP, péptido activador de la adenilciclase pituitaria; CGRP, péptido liberador del gen de la calcitonina; GRP, péptido liberador de gastrina.

Tabla II. Clasificación de las citocinas (39).

Citocina	Células de origen	Células blanco	Acciones biológicas
Intferones			
Intferon α (IFN- α)	linfc. B, cél NK, monoc ,macrofg	cél. inmunologic múltiples	antiviral,antitumoral, estimula citotoxicd. ↑ expres. moleculas clase I del MHC
Intferon β (IFN- β)	fibroblastos, cél epitliales,mcrofg	cél. inmunologic múltiples	"
Intferon γ (IFN- γ)	linfc.T,cél. NK	linfc.T y B, cél. fagocíticas	antiviral, antitumoral, activador de mcrofg, estimula citotxicd, ↑ exprs. moleculas clase I y II del MHC
Cit. Inflam			
Intrlkina-1 (IL-1)	moncitos,mcrfg, neutrf,cél. epitl, endtl, gliales, fibrblast, linfc.T y B, cél. NK	timocitos,linf. T y B, fibrblastos, cél. hematopoy, condroct, recpt. en cerebro y hígad	promueve prolif. de linf. T y B, exprsa recpt para IL-2,actv. a cél. NK y endotl, induce resp. de fase aguda, piróg. endg., efct. sobre SNC y endocrino

Tabla II. Clasificación de las citocinas (continuación).

Citocina	Células de origen	Células blanco	Acciones biológicas
Intrkna-6 (IL-6)	linfc. T, monocit, macrfg, fibrblast, mastocitos, cél. endotel, neurals, hepatocitos	linfc. T y B, hepatocitos, fibroblastos, cél. hematop	estimula madurac. de megacariocyt y producc. plaquet promueve cremto y difrenc. de linf TyB, estimula produccion de pr- de fase aguda
F. Necrosis tumoral (TNF)	monocyt, macrfg, linfc, cél. NK, cél. Kupffer, neutrófilos	monocyt, macrfg, cél. endotelial, neutrófilos, recpt hígdo, pulmón, riñón, intestino	mediador de shock tóxico, mediadr de reacc. inflamatoria, 1º eslabón de resp. immune, quimiotx. sobre neutrf. y macrf, induce secreción de PG y metabol. de O ₂ , inicia resp. metabol de una lesión, activa los efectores de ac. araquínódico, activa a linfc. T y B, ↑ fago- citosis de neutrof.

Tabla II. Clasificación de las citocinas (continuación).

Citocina	Células de origen	Células blanco	Acciones biológicas
Quimiocinas			
Intrlkna-8 (IL-8)	monocit, macrofg, neutrof, linfc. T, fibroblast, hepatc, cél. endotel., cél. epiteliales	neutrf, basófilos, linfc. CD4+ y CD8+, cél. del melanoma	quimiotaxis sobre las células blanco, estimula en neutrf la liberación de enzimas lisosomiales
Linfocinas			
Intrlkna-2 (IL-2)	linfocitos T	linfoc. T y B, cél. NK, timocitos	estimula proliferac. y diferenciación de linfc. T, ↑ actividad citólítica de cél. NK, promueve desarrollo de cél. LAK, estimula secreción de Ig. por los linfocitos B

Otras linfocinas : Intrlkna-4 (IL-4), Intrlkna-5 (IL-5), Intrlkna-10 (IL-10).....

Otros Factores peptídicos reguladores:

Factores estimuladores de colonias (FEC)

*Eritropoyetina

*FEC. de eosinófilos

*FEC. de granulocitos

*FEC. de neutrófilos

Factores de crecimiento y regulación (FC)

*FC. epidérmico

*FC. fibroblastos

*FC. similar a insulina

*FC. neuronal

*FC. transfrmdores

*FC. deriv. de plaquetas

Tabla IIIa: Exposición de los Resultados del Grupo A

Nº orden	Peso	Vol. asa cer.	Vol. asa abt.
1	2300	3,0	80
2	2250	3,0	87
3	2400	2,5	106
4	2350	1,5	89
5	2300	3,5	76
6	2600	4,0	96
7	2450	3,0	75
8	2500	2,2	101
9	2450	3,0	92

Tabla IIIb: Exposición de los Resultados del Grupo B.

Nº orden	Peso	Vol. asa cer.	Vol. asa abt.
10	2750	3,0	42
11	2580	1,6	38
12	2490	2,0	60
13	2590	1,5	56
14	2560	2,0	70
15	2600	2,3	50
16	2550	2,7	62
17	2570	1,9	67
18	2580	2,1	61

Tabla IIIc: Exposición de los Resultados del Grupo C.

Nº orden	Peso	Vol. asa cer.	Vol. asa abt.
19	2600	8,0	140
20	2700	7,5	160
21	2200	6,0	135
22	2600	5,5	230
23	2250	6,5	137
24	2400	5,5	172
25	2300	5,3	189
26	2200	7,3	190
27	2250	7,0	168

Tabla III d: Exposición de los Resultados del Grupo A.

Nº orden	Out Na asa cer.	Out Na asa abt.	Out K asa cer.	Out K asa abt.	Out Cl asa cer.	Out Cl asa abt.
1	0,45	11,20	0,017	1,28	0,30	7,60
2	0,34	9,57	0,016	0,43	0,28	7,92
3	0,28	14,41	0,013	1,53	0,25	9,75
4	0,12	8,63	0,008	0,51	0,14	8,63
5	0,50	6,99	0,020	0,39	0,33	7,07
6	0,53	10,08	0,024	0,41	0,38	9,22
7	0,39	9,15	0,015	0,46	0,27	7,12
8	0,33	10,40	0,011	0,70	0,20	9,70
9	0,28	8,83	0,017	0,95	0,27	8,74

Tabla IIIe: Exposición de los Resultados del Grupo B.

Nº orden	Out Na asa cer.	Out Na asa abt.	Out K asa cer.	Out K asa abt.	Out Cl asa cer.	Out Cl asa abt.
10	0,49	5,67	0,060	0,24	0,20	2,98
11	0,26	5,17	0,032	0,23	0,11	2,74
12	0,33	8,22	0,044	0,37	0,14	4,44
13	0,24	7,56	0,033	0,39	0,10	4,31
14	0,33	9,31	0,036	0,46	0,16	5,04
15	0,38	6,50	0,046	0,34	0,16	3,50
16	0,44	8,18	0,057	0,47	0,21	4,53
17	0,29	9,04	0,036	0,39	0,15	4,82
18	0,34	8,11	0,038	0,35	0,14	4,51

Tabla IIIf: Exposición de los Resultados del Grupo C.

Nº orden	Out Na asa cer.	Out Na asa abt.	Out K asa cer.	Out K asa abt.	Out Cl asa cer.	Out Cl asa abt.
19	0,70	21,28	0,035	1,20	0,69	13,02
20	0,78	21,92	0,051	2,56	0,67	15,04
21	0,80	13,77	0,053	0,67	0,57	12,82
22	0,53	27,14	0,031	1,61	0,49	20,70
23	0,58	20,55	0,038	0,82	0,56	12,33
24	0,55	24,42	0,033	1,20	0,49	16,51
25	0,78	20,60	0,036	1,59	0,46	17,58
26	0,92	24,89	0,043	1,71	0,66	17,29
27	0,92	23,35	0,043	1,55	0,68	15,12

Tabla IIIg: Exposición de los Resultados del Grupo A.

Nº orden	IL-2 asa cer.	IL-2 asa abt.	IL-2 portal
1	11,22	38,61	18,60
2	0,00	1,34	17,00
3	13,10	54,40	18,90
4	24,90	9,45	20,00
5	39,60	75,00	19,70
6	16,10	2,80	20,70
7	11,34	53,40	16,90
8	14,86	43,70	14,20
9	0,00	90,45	22,30

Tabla IIIh: Exposición de los Resultados del Grupo B.

Nº orden	IL-2 asa cer.	IL-2 asa abt.	IL-2 portal
10	9,80	13,30	30,40
11	9,31	4,70	27,00
12	6,10	3,31	16,20
13	13,05	3,92	20,30
14	7,80	9,10	21,30
15	7,20	10,30	28,40
16	12,70	3,40	20,80
17	4,00	10,30	21,00
18	4,00	4,80	28,10

Tabla III: Exposición de los Resultados del Grupo C

Nº orden	IL-2 asa cer.	IL-2 asa abt.	IL-2 portal
19	193,00	24,90	40,40
20	281,60	98,04	37,80
21	200,20	98,50	30,45
22	258,96	65,94	22,50
23	240,45	53,40	55,30
24	182,61	118,25	31,80
25	100,00	14,60	48,60
26	200,27	92,36	35,80
27	212,55	75,23	39,80

Tabla IIIj: Exposición de los Resultados Anatomopatológicos del Grupo A

Nº orden	Epitelio	Secrec.	Edema	Infil.	Muscular	Serosa	PUNT.
1	0	+	++	+	0	+	5
2	0	0	+	+	+	0	3
3	0	+	+	0	0	+	3
4	+	0	++	+	0	0	4
5	+	0	++	+	0	+	5
6	0	0	++	+++	0	0	5
7	+	0	+	++	0	0	4
8	0	+	++	0	0	+	4
9	+	0	+	+	0	0	3

Tabla III k: Exposición de los Resultados Anatomopatológicos del Grupo B.

Nº orden	Epitelio	Secrec.	Edema	Infilt.	Muscular	Serosa	PUNT.
10	0	0	+	0	0	0	1
11	+	0	+	++	0	0	4
12	+	0	0	+	0	0	2
13	+	+	++	++	0	0	6
14	0	+	+	+	0	0	3
15	0	+	+	++	0	0	4
16	+	0	+	++	0	0	4
17	++	0	+	+	0	0	4
18	0	+	+	0	0	0	2

Tabla IV.

VARIABLE CUANTITATIVA: Grupo A volumen asa cerrada.						
LIMITES CLASE			n	f	N	F
0,00	<	1,50	0	0	0	0
1,50	<	2,00	1	11,11	1	11,11
2,00	<	2,50	1	11,11	2	22,22
2,50	<	3,00	1	11,11	3	33,33
3,00	<	3,50	4	44,44	7	77,78
3,50	<	4,00	1	11,11	8	88,89
4,00	<	4,50	1	11,11	9	100,00
TOTAL			9	100,00		

ESTADISTICA DESCRIPTIVA: Grupo A volumen asa cerrada.

M	=	2,86
M-m	=	4,00-1,50
Me	=	3,00
Mo	=	3,00
R	=	2,50
V	=	0,53
Dstd	=	0,72
Sm	=	0,24

Tabla V.

VARIABLE CUANTITATIVA: Out put Na. Grupo A en asa cerrada.

LIMITES CLASE			n	f	N	F
0,00	<	0,10	0	0	0	0
0,10	<	0,20	1	11,11	1	11,11
0,20	<	0,30	2	22,22	3	33,33
0,30	<	0,40	3	33,33	6	66,67
0,40	<	0,50	1	11,11	7	77,78
0,50	<	0,60	2	22,22	9	100,00
TOTAL			9	100,00		

ESTADISTICA DESCRIPTIVA: Out put Na. Grupo A asa cerrada.

M	=	0,36
M-m	=	0,53-0,12
Me	=	0,34
Mo	=	0,28
R	=	0,41
V	=	0,02
Dstd	=	0,13
Sm	=	0,04

Tabla VI.

VARIABLE CUANTITATIVA: Out put K. Grupo A en asa cerrada.

LIMITES CLASE			n	f	N	F
0,00	<	0,01	1	11,11	1	11,11
0,01	<	0,02	6	66,67	7	77,78
0,02	<	0,03	1	11,11	9	100,00
TOTAL			9	100,00		

ESTADISTICA DESCRIPTIVA: Out put K. Grupo A asa cerrada.

$$\begin{aligned}
 M &= 0,016 \\
 M-m &= 0,024- 0,008 \\
 Me &= 0,016 \\
 Mo &= 0,017 \\
 R &= 0,016 \\
 V &= 0,000 \\
 Dstd &= 0,005 \\
 Sm &= 0,002
 \end{aligned}$$

Tabla VII.

VARIABLE CUANTITATIVA: Out put Cl. Grupo A en asa cerrada.

LIMITES CLASE			n	f	N	F
0,10	<	0,15	1	11,11	1	11,11
0,15	<	0,20	0	00,00	1	11,11
0,20	<	0,25	1	11,11	2	22,22
0,25	<	0,30	4	44,44	6	66,67
0,30	<	0,35	2	22,22	8	88,89
0,35	<	0,40	1	11,11	9	100,00
TOTAL			9	100,00		

ESTADISTICA DESCRIPTIVA: Out put Cl. Grupo A asa cerrada.

M	=	0,27
M-m	=	0,38- 0,14
Me	=	0,27
Mo	=	0,27
R	=	0,24
V	=	0,00
Dstd	=	0,07
Sm	=	0,02

Tabla VIII.

VARIABLE CUANTITATIVA: IL-2. Grupo A en asa cerrada.

LIMITES CLASE		n	f	N	F
0,00	< 5,00	2	22,22	2	22,22
5,00	< 10,00	0	00,00	2	22,22
10,00	< 15,00	4	44,44	6	66,67
15,00	< 20,00	1	11,11	7	77,78
20,00	< 25,00	1	11,11	8	88,89
25,00	< 30,00	0	00,00	8	88,89
30,00	< 35,00	0	00,00	8	88,89
35,00	< 40,00	1	11,11	9	100,00
TOTAL		9	100,00		

ESTADISTICA DESCRIPTIVA: IL-2 Grupo A en asa cerrada.

M	=	14,57
M-m	=	39,60- 0,00
Me	=	13,10
Mo	=	0,00
R	=	39,60
V	=	148,00
Dstd	=	12,17
Sm	=	4,06

Tabla IX.

VARIABLE CUANTITATIVA: Anatomía Patológica Grupo A
en asa cerrada.

LIMITES CLASE	n	f	N	F
2,00 < 3,00	0	0	0	0
3,00 < 4,00	3	33,33	3	33,33
4,00 < 5,00	3	33,33	6	66,67
5,00 < 6,00	3	33,33	9	100,00
TOTAL	9	100,00		

ESTADISTICA DESCRIPTIVA: Anatomía Patológica Grupo A
en el asa cerrada.

M	=	4,00
M-m	=	5,00- 3,00
Me	=	4,00
Mo	=	3,00
R	=	2,00
V	=	0,75
Dstd	=	0,87
Sm	=	0,29

Tabla X.

VARIABLE CUANTITATIVA: Grupo B volumen asa cerrada.

LIMITES CLASE			n	f	N	F
0,00	<	1,50	0	0	0	0
1,50	<	2,00	3	33,33	3	33,33
2,00	<	2,50	4	44,44	7	77,78
2,50	<	3,00	1	11,11	8	88,89
3,00	<	3,50	1	11,11	9	100,00
TOTAL			9	100,00		

ESTADISTICA DESCRIPTIVA: Grupo B volumen asa cerrada.

M	=	2,12
M-m	=	3,00- 1,50
Me	=	2,00
Mo	=	2,00
R	=	1,50
V	=	0,23
Dstd	=	0,48
Sm	=	0,16

Tabla XI.

VARIABLE CUANTITATIVA: Out put Na. Grupo B asa cerrada.

LIMITES CLASE			n	f	N	F
0,10	<	0,20	0	00,00	0	00,00
0,20	<	0,30	3	33,33	3	33,33
0,30	<	0,40	4	44,44	7	77,78
0,40	<	0,50	2	22,22	9	100,00
TOTAL			9	100,00		

ESTADISTICA DESCRIPTIVA: Out put Na. Grupo B asa cerrada.

M	=	0,34
M-m	=	0,49- 0,24
Me	=	0,33
Mo	=	0,33
R	=	0,25
V	=	0,01
Dstd	=	0,08
Sm	=	0,03

Tabla XII.

VARIABLE CUANTITATIVA: Out put K. Grupo B en asa cerrada.

LIMITES CLASE			n	f	N	F
0,03	<	0,04	5	55,55	5	55,56
0,04	<	0,05	2	22,22	7	77,78
0,05	<	0,06	1	11,11	8	88,89
0,06	<	0,07	1	11,11	9	100,00
TOTAL			9	100,00		

ESTADISTICA DESCRIPTIVA: Out put K. Grupo B asa cerrada.

$$M = 0,042$$

$$M-m = 0,060-0,032$$

$$Me = 0,038$$

$$Mo = 0,036$$

$$R = 0,028$$

$$V = 0,000$$

$$Dstd = 0,010$$

$$Sm = 0,003$$

Tabla XIII.

VARIABLE CUANTITATIVA: Out put Cl. Grupo B asa cerrada.

LIMITES CLASE			n	f	N	F
0,10	<	0,12	2	22,22	2	22,22
0,12	<	0,14	0	00,00	2	22,22
0,14	<	0,16	3	33,33	5	55,56
0,16	<	0,18	2	22,22	7	77,78
0,18	<	0,20	0	00,00	7	77,78
0,20	<	0,22	2	22,22	9	100,00
TOTAL			9	100,00		

ESTADÍSTIVA DESCRÍPTIVA: Out put Cl. Grupo B asa cerrada.

M	=	0,15
M-m	=	0,21- 0,10
Me	=	0,15
Mo	=	0,14
R	=	0,11
V	=	0,00
Dstd	=	0,04
Sm	=	0,01

Tabla XIV.

VARIABLE CUANTITATIVA: IL-2 Grupo B asa cerrada.

LIMITES CLASE			n	f	N	F
0,00	<	3,00	0	0	0	0
3,00	<	6,00	2	22,22	2	22,22
6,00	<	9,00	3	33,33	5	55,56
9,00	<	12,00	2	22,22	7	77,78
12,00	<	15,00	2	22,22	9	100,00
TOTAL			9	100,00		

ESTADISTICA DESCRIPTIVA: IL-2 Grupo B asa cerrada.

M	=	8,22
M-m	=	13,05- 4,00
Me	=	7,80
Mo	=	4,00
R	=	9,05
V	=	11,05
Dstd	=	3,32
Sm	=	1,11

Tabla XV.

VARIABLE CUANTITATIVA: Anatomía Patológica Grupo B
en asa cerrada.

LIMITES CLASE			n	f	N	F
0,00	<	1,00	0	0	0	0
1,00	<	2,00	1	11,11	1	11,11
2,00	<	3,00	2	22,22	3	33,33
3,00	<	4,00	1	11,11	4	44,44
4,00	<	5,00	4	44,44	8	88,89
5,00	<	6,00	0	00,00	8	88,89
6,00	<	7,00	1	11,11	9	100,00
TOTAL			9	100,00		

ESTADISTICA DESCRIPTIVA: Anatomía Patológica Grupo B
en asa cerrada.

M	=	3,33
M-m	=	6,00- 1,00
Me	=	4,00
Mo	=	4,00
R	=	5,00
V	=	2,25
Dstd	=	1,50
Sm	=	0,50

Tabla XVI.

VARIABLE CUANTITATIVA: Grupo C volumen asa cerrada.

LIMITES CLASE	n	f	N	F
5,00 < 6,00	3	33,33	3	33,33
6,00 < 7,00	2	22,22	5	55,56
7,00 < 8,00	3	33,33	8	88,89
8,00 < 9,00	1	11,11	9	100,00
TOTAL	9	100,00		

ESTADISTICA DESCRIPTIVA: Grupo C volumen asa cerrada.

M	=	6,51
M-m	=	8,00- 5,30
Me	=	6,50
Mo	=	5,50
R	=	2,70
V	=	0,98
Dstd	=	0,99
Sm	=	0,33

Tabla XVII.

VARIABLE CUANTITATIVA: Out put Na. Grupo C en asa cerrada.

LIMITES CLASE			n	f	N	F
0,50	<	0,60	3	33,33	3	33,33
0,60	<	0,70	0	00,00	3	33,33
0,70	<	0,80	3	33,33	6	66,67
0,80	<	0,90	1	11,11	7	77,78
0,90	<	1,00	2	22,22	9	100,00
TOTAL			9	100,00		

ESTADISTICA DESCRIPTIVA: Out put Na. Grupo C asa cerrada.

M	=	0,73
M-m	=	0,92- 0,53
Me	=	0,78
Mo	=	0,78
R	=	0,39
V	=	0,02
Dstd	=	0,15
Sm	=	0,05

Tabla XVIII.

VARIABLE CUANTITATIVA: Out put K. Grupo C asa cerrada.

LIMITES CLASE			n	f	N	F
0,030	<	0,035	2	22,22	2	22,22
0,035	<	0,040	3	33,33	5	55,56
0,040	<	0,045	2	22,22	7	77,78
0,045	<	0,050	0	00,00	7	77,78
0,050	<	0,055	2	22,22	9	100,00
TOTAL			9	100,00		

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA: Out put K. Grupo C asa cerrada.

M	=	0,040
M-m	=	0,053-0,031
Me	=	0,038
Mo	=	0,043
R	=	0,022
V	=	0,000
Dstd	=	0,008
Sm	=	0,003

Tabla XIX.

VARIABLE CUANTITATIVA: Out put Cl. Grupo C en asa cerrada.

LIMITES CLASE			n	f	N	F
0,45	<	0,50	3	33,33	3	33,33
0,50	<	0,55	0	00,00	3	33,33
0,55	<	0,60	2	22,22	5	55,56
0,60	<	0,65	0	00,00	5	55,56
0,65	<	0,70	4	44,44	9	100,00
TOTAL			9	100,00		

ESTADISTICA DESCRIPTIVA: Out Cl. Grupo C asa cerrada,

M	=	0,59
M-m	=	0,69- 0,46
Me	=	0,57
Mo	=	0,49
R	=	0,23
V	=	0,01
Dstd	=	0,09
Sm	=	0,03

Tabla XX.

VARIABLE CUANTITATIVA: IL-2 . Grupo C asa cerrada.

LIMITES CLASE		n	f	N	F
100,00	< 125,00	1	11,11	1	11,11
125,00	< 150,00	0	00,00	1	11,11
150,00	< 175,00	0	00,00	1	11,11
175,00	< 200,00	2	22,22	3	33,33
200,00	< 225,00	3	33,33	6	66,67
225,00	< 250,00	1	11,11	7	77,78
250,00	< 275,00	1	11,11	8	88,89
275,00	< 300,00	1	11,11	9	100,00
TOTAL		9	100,00		

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA: IL-2. Grupo C asa cerrada.

M	=	207,74
M-m	=	281,60- 100,00
Me	=	200,27
Mo	=	100,00
R	=	181,60
V	=	2717,65
Dstd	=	52,13
Sm	=	17,38

Tabla XXI.

VARIABLE CUANTITATIVA: Anatomía Patológica Grupo C
en asa cerrada.

LIMITES CLASE		n	f	N	F
13,00	< 14,00	1	11,11	1	11,11
14,00	< 15,00	1	11,11	2	22,22
15,00	< 16,00	1	11,11	3	33,33
16,00	< 17,00	2	22,22	5	55,56
17,00	< 18,00	1	11,11	6	66,67
18,00	< 19,00	3	33,33	9	100,00
TOTAL		9	100,00		

ESTADISTICA DESCRIPTIVA: Anatomía Patológica Grupo C
en asa cerrada.

M	=	16,11
M-m	=	18,00- 13,00
Me	=	16,00
Mo	=	18,00
R	=	5,00
V	=	3,36
Dstd	=	1,83
Sm	=	0,61

Tabla XXII.

VARIABLE CUANTITATIVA: Grupo A volumen asa abierta.

LIMITES CLASE			n	f	N	F
75,00	<	80,00	2	22,22	2	22,22
80,00	<	85,00	1	11,11	3	33,33
85,00	<	90,00	2	22,22	5	55,56
90,00	<	95,00	1	11,11	6	66,67
95,00	<	100,00	1	11,11	7	77,78
100,00	<	105,00	1	11,11	8	88,89
105,00	<	110,00	1	11,11	9	100,00
TOTAL			9	100,00		

ESTADÍSTICA DESCRÍPTIVA: Grupo A volumen asa abierta.

M	=	89,11
M-m	=	106,00- 75,00
Me	=	89,00
Mo	=	75,00
R	=	31,00
V	=	117,61
Dstd	=	10,84
Sm	=	3,61

Tabla XXIII.

VARIABLE CUANTITATIVA: Out put Na. Grupo A asa abierta.

LIMITES CLASE			n	f	N	F
6,50	<	7,50	1	11,11	1	11,11
7,50	<	8,50	0	00,00	1	11,11
8,50	<	9,50	3	33,33	4	44,44
9,50	<	10,50	3	33,33	7	77,78
10,50	<	11,50	1	11,11	8	88,89
11,50	<	12,50	0	00,00	8	88,89
12,50	<	13,50	0	00,00	8	88,89
13,50	<	14,50	1	11,11	9	100,00
TOTAL			9	100,00		

ESTADISTICA DESCRIPTIVA: Out put Na. Grupo A asa abierta.

$$M = 9,92$$

$$M-m = 14,41- 6,99$$

$$Me = 9,57$$

$$Mo = 6,99$$

$$R = 7,42$$

$$V = 4,28$$

$$Dstd = 2,07$$

$$Sm = 0,69$$

Tabla XXIV.

VARIABLE CUANTITATIVA: Out put K. Grupo A en asa abierta.

LIMITES CLASE		n	f	N	F
0,00	< 0,50	4	44,44	4	44,44
0,50	< 1,00	3	33,33	7	77,78
1,00	< 1,50	1	11,11	8	88,89
1,50	< 2,00	1	11,11	9	100,00
TOTAL		9	100,00		

ESTADISTICA DESCRIPTIVA: Out K. Grupo A asa abierta.

M	=	0,74
M-m	=	1,53- 0,39
Me	=	0,51
Mo	=	0,39
R	=	1,14
V	=	0,18
Dstd	=	0,42
Sm	=	0,14

Tabla XXV.

VARIABLE CUANTITATIVA: Out put Cl. Grupo A asa abierta.

LIMITES CLASE			n	f	N	F
7,00	<	7,50	2	22,22	2	22,22
7,50	<	8,00	2	22,22	4	44,44
8,00	<	8,50	0	00,00	4	44,44
8,50	<	9,00	2	22,22	6	66,67
9,00	<	9,50	1	11,11	7	77,78
9,50	<	10,00	2	22,22	9	100,00
TOTAL			9	100,00		

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA: Out put Cl. Grupo A asa abierta.

M	=	8,42
M-m	=	9,75- 7,07
Me	=	8,63
Mo	=	7,07
R	=	2,68
V	=	1,08
Dstd	=	1,04
Sm	=	0,35

Tabla XXVI.

VARIABLE CUANTITATIVA: IL-2. Grupo A en asa abierta.

LIMITES CLASE			n	f	N	F
0,00	<	25,00	3	33,33	3	33,33
25,00	<	50,00	2	22,22	5	55,56
50,00	<	75,00	2	22,22	7	77,78
75,00	<	100,00	2	22,22	9	100,00
TOTAL			9	100,00		

ESTADISTICA DESCRIPTIVA: IL-2. Grupo A asa abierta.

M	=	39,08
M-m	=	90,45- 1,34
Me	=	38,61
Mo	=	1,34
R	=	89,11
V	=	982,61
Dstd	=	31,35
Sm	=	10,45

Tabla XXVII.

VARIABLE CUANTITATIVA: Grupo B volumen asa abierta.

LIMITES CLASE			n	f	N	F
35,00	<	40,00	1	11,11	1	11,11
40,00	<	45,00	1	11,11	2	22,22
45,00	<	50,00	0	00,00	2	22,22
50,00	<	55,00	1	11,11	3	33,33
55,00	<	60,00	1	11,11	4	44,44
60,00	<	65,00	3	33,33	7	77,78
65,00	<	70,00	1	11,11	8	88,89
70,00	<	75,00	1	11,11	9	100,00
TOTAL			9	100,00		

ESTADISTICA DESCRIPTIVA: Grupo B volumen asa abierta.

M	=	56,22
M-m	=	70,00- 38,00
Me	=	60,00
Mo	=	38,00
R	=	32,00
V	=	118,69
Dstd	=	10,89
Sm	=	3,63

Tabla XXVIII.

VARIABLE CUANTITATIVA: Out put Na. Grupo B asa abierta.

LIMITES CLASE			n	f	N	F
5,00	<	6,00	2	22,22	2	22,22
6,00	<	7,00	1	11,11	3	33,33
7,00	<	8,00	1	11,11	4	44,44
8,00	<	9,00	3	33,33	7	77,78
9,00	<	10,00	2	22,22	9	100,00
TOTAL			9	100,00		

ESTADISTICA DESCRIPTIVA: Out put Na. Grupo B asa abierta.

M	=	7,53
M-m	=	9,31- 5,17
Me	=	8,11
Mo	=	5,17
R	=	4,14
V	=	2,10
Dstd	=	1,45
Sm	=	0,48

Tabla XXIX.

VARIABLE CUANTITATIVA: Out put K. Grupo B asa abierta.

LIMITES CLASE			n	f	N	F
0,20	<	0,25	2	22,22	2	22,22
0,25	<	0,30	0	00,00	2	22,22
0,30	<	0,35	1	11,11	3	33,33
0,35	<	0,40	4	44,44	7	77,78
0,40	<	0,45	0	00,00	7	77,78
0,45	<	0,50	2	22,22	9	100,00
TOTAL			9	100,00		

ESTADISTICA DESCRIPTIVA: Out put K. Grupo B asa abierta.

M	=	0,36
M-m	=	0,47- 0,23
Me	=	0,37
Mo	=	0,39
R	=	0,24
V	=	0,01
Dstd	=	0,08
Sm	=	0,03

Tabla XXX.

VARIABLE CUANTITATIVA: Out put Cl. Grupo B asa abierta.

LIMITES CLASE			n	f	N	F
2,50	<	3,00	2	22,22	2	22,22
3,00	<	3,50	0	00,00	2	22,22
3,50	<	4,00	1	11,11	3	33,33
4,00	<	4,50	2	22,22	5	55,56
4,50	<	5,00	3	33,33	8	88,89
5,00	<	5,50	1	11,11	9	100,00
TOTAL			9	100,00		

ESTADISTICA DESCRIPTIVA: Out put Cl. Grupo B asa abierta.

M	=	4,10
M-m	=	5,04- 2,74
Me	=	4,44
Mo	=	2,74
R	=	2,30
V	=	0,67
Dstd	=	0,82
Sm	=	0,27

Tabla XXXI.

VARIABLE CUANTITATIVA: IL-2. Grupo B asa abierta.

LIMITES CLASE			n	f	N	F
0,00	<	3,00	0	00,00	0	00,00
3,00	<	6,00	5	55,56	5	55,56
6,00	<	9,00	0	00,00	5	55,56
9,00	<	12,00	3	33,33	8	88,89
12,00	<	15,00	1	11,11	9	100,00
TOTAL			9	100,00		

ESTADISTICA DESCRIPTIVA: IL-2. Grupo B asa abierta.

M	=	7,01
M-m	=	13,30- 3,31
Me	=	4,80
Mo	=	10,30
R	=	9,99
V	=	14,01
Dstd	=	3,74
Sm	=	1,25

Tabla XXXII.

VARIABLE CUANTITATIVA: Grupo C volumen asa abierta.

LIMITES CLASE			n	f	N	F
120,00	<	140,00	2	22,22	2	22,22
140,00	<	160,00	1	11,11	3	33,33
160,00	<	180,00	3	33,33	6	66,67
180,00	<	200,00	2	22,22	8	88,89
200,00	<	220,00	0	00,00	8	88,89
220,00	<	240,00	1	11,11	9	100,00
TOTAL			9	100,00		

ESTADISTICA DESCRIPTIVA: Grupo C volumen asa abierta.

M	=	169,00
M-m	=	230,00- 135,00
Me	=	168,00
Mo	=	135,00
R	=	95,00
V	=	959,25
Dstd	=	30,97
Sm	=	10,32

Tabla XXXIII.

VARIABLE CUANTITATIVA: Out put Na. Grupo C asa abierta.

LIMITES CLASE			n	f	N	F
13,00	<	16,00	1	11,11	1	11,11
16,00	<	19,00	0	00,00	1	11,11
19,00	<	22,00	4	44,44	5	55,56
22,00	<	25,00	3	33,33	8	88,89
25,00	<	30,00	1	11,11	9	100,00
TOTAL			9	100,00		

ESTADISTICA DESCRIPTIVA: Out put Na Grupo C asa abierta.

M	=	21,99
M-m	=	27,14 - 13,77
Me	=	21,92
Mo	=	13,77
R	=	13,37
V	=	14,35
Dstd	=	3,79
Sm	=	1,26

Tabla XXXIV.

VARIABLE CUANTITATIVA: Out put K. Grupo C asa abierta.

LIMITES CLASE			n	f	N	F
0,50	<	1,00	2	22,22	2	22,22
1,00	<	1,50	2	22,22	4	44,44
1,50	<	2,00	4	44,44	8	88,89
2,00	<	2,50	0	00,00	8	88,89
2,50	<	3,00	1	11,11	9	100,00
TOTAL			9	100,00		

ESTADISTICA DESCRIPTIVA: Out put K. Grupo C asa abierta.

M	=	1,43
M-m	=	2,56- 0,67
Me	=	1,55
Mo	=	1,20
R	=	1,89
V	=	0,31
Dstd	=	0,56
Sm	=	0,19

Tabla XXXV.

VARIABLE CUANTITATIVA: Out put Cl. Grupo C asa abierta.

LIMITES CLASE			n	f	N	F
12,00	<	14,00	3	33,33	3	33,33
14,00	<	16,00	2	22,22	5	55,56
16,00	<	18,00	3	33,33	8	88,89
18,00	<	20,00	0	00,00	8	88,89
20,00	<	22,00	1	11,11	9	100,00
TOTAL			9	100,00		

ESTADISTICA DESCRIPTIVA: Out Cl Grupo C asa abierta.

M	=	15,60
M-m	=	20,70- 12,33
Me	=	15,12
Mo	=	12,33
R	=	8,37
V	=	7,40
Dstd	=	2,72
Sm	=	0,91

Tabla XXXVI.

VARIABLE CUANTITATIVA: IL-2. Grupo C asa abierta.						
LIMITES CLASE			n	f	N	F
0,00	<	20,00	1	11,11	1	11,11
20,00	<	40,00	1	11,11	2	22,22
40,00	<	60,00	1	11,11	3	33,33
60,00	<	80,00	2	22,22	5	55,56
80,00	<	100,00	3	33,33	8	88,89
100,00	<	120,00	1	11,11	9	100,00
TOTAL			9	100,00		

ESTADISTICA DESCRIPTIVA: IL-2 Grupo C asa abierta.

M	=	71,25
M-m	=	118,25- 14,60
Me	=	75,23
Mo	=	14,60
R	=	103,65
V	=	1229,39
Dstd	=	35,06
Sm	=	11,69

Tabla XXXVII.

VARIABLE CUANTITATIVA: IL-2. Grupo A sangre portal.						
LIMITES CLASE			n	f	N	F
14,00	<	16,00	1	11,11	1	11,11
16,00	<	18,00	2	22,22	3	33,33
18,00	<	20,00	3	33,33	6	66,67
20,00	<	22,00	2	22,22	8	88,89
22,00	<	24,00	1	11,11	9	100,00
TOTAL			9	100,00		

ESTADISTICA DESCRIPTIVA: IL-2 Grupo A sangre portal.

M	=	18,70
M-m	=	22,30- 14,20
Me	=	18,90
Mo	=	14,20
R	=	8,10
V	=	5,76
Dstd	=	2,40
Sm	=	0,80

Tabla XXXVIII.

VARIABLE CUANTITATIVA: IL-2. Grupo B sangre portal.						
LIMITES CLASE			n	f	N	F
15,00	<	18,00	1	11,11	1	11,11
18,00	<	21,00	2	22,22	3	33,33
21,00	<	24,00	2	22,22	5	55,56
24,00	<	27,00	0	00,00	5	55,56
27,00	<	30,00	3	33,33	8	88,89
30,00	<	33,00	1	11,11	9	100,00
TOTAL			9	100,00		

ESTADISTICA DESCRIPTIA: IL-2 Grupo B sangre portal.

M	=	23,72
M-m	=	30,40- 16,20
Me	=	21,30
Mo	=	16,20
R	=	14,20
V	=	23,31
Dstd	=	4,83
Sm	=	1,61

Tabla XXXIX.

VARIABLE CUANTITATIVA: IL-2. Grupo C sangre portal.

LIMITES CLASE			n	f	N	F
20,00	<	25,00	1	11,11	1	11,11
25,00	<	30,00	0	00,00	1	11,11
30,00	<	35,00	2	11,11	3	33,33
35,00	<	40,00	3	33,33	6	66,67
40,00	<	45,00	1	11,11	7	77,78
45,00	<	50,00	1	11,11	8	88,89
50,00	<	55,00	0	00,00	8	88,89
55,00	<	60,00	1	11,11	9	100,00
TOTAL			9	100,00		

ESTADISTICA DESCRIPTIVA: IL-2 Grupo C sangre portal.

M	=	38,05
M-m	=	55,30- 20,50
Me	=	37,80
Mo	=	22,50
R	=	32,80
V	=	95,15
Dstd	=	9,75
Sm	=	3,25

Tabla XL.

INFERENCIA ESTADÍSTICA: Test de la Varianza para 3 muestras.
VARIABLE CUANTITATIVA: Volumen en asa cerrada.

	G.L.	$\sum x^2$	Varianza	FEXP.	FPROB.
FACTORIAL	2	99,4896	49,7448	85,8492	0,001
AZAR	24	13,9067	0,5794		
TOTAL	26	113,3963			

Grupo	N	M	Dstd	Sm	Intervalo confianza: 95%
A	9	2,8556	0,7248	0,2416	[2,2985 - 3,4127]
B	9	2,1222	0,4842	0,1614	[1,7500 - 2,4944]
C	9	6,5111	0,9892	0,3297	[5,7507 - 7,2715]
Total	27	3,8296	2,0884	0,4019	[3,0035 - 4,6558]

Grupo	Mínimo	Máximo
A	1,5000	4,0000
B	1,5000	3,0000
C	5,3000	8,0000
Total	1,5000	8,0000

Tabla XLI.

INFERENCIA ESTADÍSTICA: Test de la Varianza para 3 muestras.
 VARIABLE CUANTITATIVA: Out put Na en asa cerrada.

	G.L.	$\sum x^2$	Varianza	F _{EXP}	F _{PROB.}
FACTORIAL	2	0,8571	0,4285	28,5646	0,001
AZAR	24	0,3601	0,0150		
TOTAL	26	1,2172			

Grupo	N	M	Dstd	Sm	Intervalo confianza: 95%
A	9	0,3578	0,1271	0,0424	[0,2601 - 0,4554]
B	9	0,3444	0,0814	0,0271	[0,2819 - 0,4070]
C	9	0,7289	0,1491	0,0497	[0,6143 - 0,8435]
Total	27	0,4770	0,2164	0,0416	[0,3914 - 0,5626]

Grupo	Mínimo	Máximo
A	0,1200	0,5300
B	0,2400	0,4900
C	0,5300	0,9200
Total	0,1200	0,9200

Tabla XLII.

INFERANCIA ESTADISTICA: Test de la Varianza para 3 muestras.
 VARIABLE CUANTITATIVA: Out put K en asa cerrada.

	G. L.	$\sum x^2$	Varianza	$F_{EXP.}$	$F_{PROB.}$
FACTORIAL	2	0,0040	0,0020	31,9567	0,001
AZAR	24	0,0015	0,0001		
TOTAL	26	0,0055			

Grupo	N	M	Dstd	Sm	Intervalo confianza: 95%
A	9	0,0157	0,0047	0,0016	[0,0120 - 0,0193]
B	9	0,0424	0,0102	0,0034	[0,0346 - 0,0503]
C	9	0,0403	0,0078	0,0026	[0,0344 - 0,0463]
Total	27	0,0328	0,0145	0,0028	[0,0271 - 0,0386]

Grupo	Mínimo	Máximo
A	0,0080	0,0240
B	0,0320	0,0600
C	0,0310	0,0530
Total	0,0080	0,0600

Tabla XLIII.

INFERENCIA ESTADÍSTICA :Test de la Varianza para 3 muestras.
 VARIABLE CUANTITATIVA: Out put Cl en asa cerrada.

	G.L.	$\sum x^2$	Varianza	F _{EXP}	F _{PROB.}
FACTORIAL	2	0,9050	0,4525	92,9264	0,001
AZAR	24	0,1169	0,0049		
TOTAL	26	1,0219			

Grupo	N	M	Dstd	Sm	Intervalo confianza: 95%
A	9	0,2689	0,0697	0,0232	[0,2153 - 0,3225]
B	9	0,1522	0,0363	0,0121	[0,1243 - 0,1801]
C	9	0,5856	0,0918	0,0306	[0,5150 - 0,6561]
Total	27	0,3356	0,1982	0,0382	[0,2571 - 0,4140]

Grupo	Mínimo	Máximo
A	0,1400	0,3800
B	0,1000	0,2100
C	0,4600	0,6900
Total	0,1000	0,6900

Tabla XLIV.

INFERENCIA ESTADÍSTICA: Test de la Varianza para 3 muestras.
 VARIABLE CUANTITATIVA :IL-2 en asa cerrada.

	G.L.	$\sum x^2$	Varianza	F _{EXP}	F _{PROB.}
FACTORIAL	2	231488,3599	115744,1800	120,7049	0,001
AZAR	24	23013,6454	958,9019		
TOTAL	26	254502,0053			

Grupo	N	M	Dstd	Sm	Intervalo confianza: 95%
A	9	14,5689	12,1656	4,0552	[5,2176 - 23,9202]
B	9	8,2178	3,3244	1,1081	[5,6624 - 10,7731]
C	9	207,7378	52,1311	17,3770	[167,6663 - 247,8092]
Total	27	76,8415	98,9370	19,0404	[37,7033 - 115,9797]

Grupo	Mínimo	Máximo
A	0,0000	39,6000
B	4,0000	13,0500
C	100,0000	281,6000
Total	0,0000	281,6000

Tabla XLV.

INFERENCIA ESTADÍSTICA: Test de la Varianza para 3 muestras.
 VARIABLE CUANTITATIVA :Volumen en asa abierta.

	G.L.	$\sum x^2$	Varianza	F _{EXP}	F _{PROB.}
FACTORIAL	2	60548,2222	30274,1111	75,9666	0,001
AZAR	24	9564,4444	398,5185		
TOTAL	26	70112,6667			

Grupo	N	M	Dstd	Sm	Intervalo confianza: 95%
A	9	89,1111	10,8449	3,6150	[80,7750 - 97,4472]
B	9	56,2222	10,8947	3,6316	[47,8478 - 64,5966]
C	9	169,0000	30,9718	10,3239	[145,1930 - 192,8070]
Total	27	104,7778	51,9292	9,9938	[84,2353 - 125,3203]

Grupo	Mínimo	Máximo
A	75,0000	106,0000
B	38,0000	70,0000
C	135,0000	230,0000
Total	38,0000	231,0000

Tabla XLVI.

 INFERENCIA ESTADÍSTICA: Test de la Varianza para 3 muestras.

 VARIABLE CUANTITATIVA : Out put Na en asa abierta.

	G.L.	$\sum x^2$	Varianza	F _{EXP}	F _{PROB.}
FACTORIAL	2	1081,8841	540,9421	78,3257	0,001
AZAR	24	165,7515	6,9063		
TOTAL	26	1247,6357			

Grupo	N	M	Dstd	Sm	Intervalo confianza: 95%
A	9	9,9178	2,0678	0,6893	[8,3283 - 11,5072]
B	9	7,5289	1,4480	0,4827	[6,4158 - 8,6419]
C	9	21,9911	3,7876	1,2625	[19,0797 - 24,9026]
Total	27	13,1459	6,9272	1,3331	[10,4056 - 15,8862]

Grupo	Mínimo	Máximo
A	6,9900	14,4100
B	5,1700	9,3100
C	13,7700	27,1400
Total	5,1700	27,1400

Tabla XLVII.

INFERENCIA ESTADÍSTICA: Test de la Varianza para 3 muestras.
 VARIABLE CUANTITATIVA : Out put K en asa abierta.

	G.L.	$\sum x^2$	Varianza	F _{EXP}	F _{PROB.}
FACTORIAL	2	5,3433	2,6716	16,1957	0,001
AZAR	24	3,9590	0,1650		
TOTAL	26	9,3023			

Grupo	N	M	Dstd	Sm	Intervalo confianza: 95%
A	9	0,7400	0,4213	0,1404	[0,4161 - 1,0639]
B	9	0,3600	0,0835	0,0278	[0,2958 - 0,4242]
C	9	1,4344	0,5571	0,1857	[1,0062 - 1,8627]
Total	27	0,8448	0,5981	0,1151	[0,6082 - 1,0814]

Grupo	Mínimo	Máximo
A	0,3900	1,5300
B	0,2300	0,4700
C	0,6700	2,5600
Total	0,2300	2,5600

Tabla XLVIII.

INFERENCIA ESTADÍSTICA: Test de la Varianza para 3 muestras.
 VARIABLE CUANTITATIVA: Out put CI en asa abierta.

	G.L.	$\sum x^2$	Varianza	FEXP	FPROB.
FACTORIAL	2	607,8927	303,9463	99,5954	0,001
AZAR	24	73,2435	3,0518		
TOTAL	26	681,1361			

Grupo	N	M	Dstd	Sm	Intervalo confianza: 95%
A	9	8,4167	1,0385	0,3462	[7,6184 - 9,2150]
B	9	4,0967	0,8200	0,2733	[3,4664 - 4,7269]
C	9	15,6011	2,7211	0,9070	[13,5095 - 17,6928]
Total	27	9,3715	5,1184	0,9850	[7,3467 - 11,3962]

Grupo	Mínimo	Máximo
A	7,0700	9,7500
B	2,7400	5,0400
C	12,3300	20,7000
Total	2,7400	20,7000

Tabla XLIX.

INFERENCIA ESTADÍSTICA: Test de la Varianza para 3 muestras.
 VARIABLE CUANTITATIVA :IL-2 en asa abierta.

	G.L.	$\sum x^2$	Varianza	F _{EXP}	F _{PROB.}
FACTORIAL	2	18566,0161	9283,0080	12,5108	0,002
AZAR	24	17808,0534	742,0022		
TOTAL	26	36374,0695			

Grupo	N	M	Dstd	Sm	Intervalo confianza: 95%
A	9	39,0833	31,3466	10,4489	[14,9882 - 63,1784]
B	9	7,0144	3,7428	1,2476	[4,1374 - 9,8914]
C	9	71,2467	35,0626	11,6875	[44,2952 - 98,1982]
Total	27	39,1148	37,4032	7,1983	[24,3186 - 53,9110]

Grupo	Mínimo	Máximo
A	1,3400	90,4500
B	3,3100	13,3000
C	14,6000	118,2500
Total	1,3400	118,2500

Tabla L.

INFERENCIA ESTADÍSTICA: Test de la Varianza para 3 muestras.
 VARIABLE CUANTITATIVA: IL-2 portal.

	G.L.	$\sum x^2$	Varianza	F _{EXP}	F _{PROB.}
FACTORIAL	2	1814,7913	907,03956	21,9139	0,001
AZAR	24	993,7756	41,4073		
TOTAL	26	2808,5669			

Grupo	N	M	Dstd	Sm	Intervalo confianza: 95%
A	9	18,7000	2,4000	0,8000	[16,8552 - 20,5448]
B	9	23,7222	4,8282	1,6094	[20,0109 - 27,4335]
C	9	38,0500	9,7545	3,2515	[30,5520 - 45,5480]
Total	27	26,8241	10,3934	2,0002	[22,7126 - 30,9355]

Grupo	Mínimo	Máximo
A	14,2000	22,3000
B	16,2000	30,4000
C	23,5000	55,3000
Total	14,2000	55,3000

Tabla LI.

INFERENCIA ESTADÍSTICA: Test de la Varianza para 3 muestras.
 VARIABLE CUANTITATIVA: AP en asa cerrada.

	G.L.	$\sum x^2$	Varianza	F _{EXP}	F _{PROB.}
FACTORIAL	2	931,1852	465,5926	219,5808	0,001
AZAR	24	50,8889	2,1204		
TOTAL	26	982,0741			

Grupo	N	M	Dstd	Sm	Intervalo confianza: 95%
A	9	4,0000	0,8660	0,2887	[3,3343 - 4,6657]
B	9	3,3333	1,5000	0,5000	[2,1803 - 4,4863]
C	9	16,1111	1,8333	0,6111	[14,7019 - 17,5203]
Total	27	7,8148	6,1459	1,1828	[5,3836 - 10,2461]

Grupo	Mínimo	Máximo
A	3,0000	5,0000
B	1,0000	6,0000
C	13,0000	18,0000
Total	1,0000	18,0000

Tabla LII.

 INFERENCIA ESTADÍSTICA :Test de Newman-Keuls.

 VARIABLE CUANTITATIVA: Volumen en asa cerrada.

- Nivel de significación: 0,05

- Las diferencias entre las medias tienen significación sí:

$$\text{Media (J)} - \text{Media (I)} \geq 0,5383 \times \text{RANGO} \times \sqrt{[1/N(I) + 1/N(J)]}$$

con los siguientes valores de RANGO:

Paso	2	3
RANGO	2,92	3,52

- Las diferencias significativas entre los grupos se indican mediante asterisco (*).

Media	GRUPO	GRUPO		
		B	A	C
2,1222	B			
2,8556	A			
6,5111	C	*	*	

- En los subsectores homogéneos las medias no son significativamente diferentes:

Subsector 1

GRUPO	B	A
Media	2,1222	2,8556

Subsector 2

GRUPO	C
Media	6,5111

Tabla LIII.

 INFERENCIA ESTADÍSTICA: Test de Newman-Keuls.

 VARIABLE CUANTITATIVA: Out put Na en asa cerrada.

- Nivel de significación: 0,05

- Las diferencias entre las medias tienen significación si:

$$\text{Media (J)} - \text{Media (I)} \geq 0,0866 \times \text{RANGO} \times \sqrt{[1/N(I) + 1/N(J)]}$$

con los siguientes valores de RANGO:

Paso	2	3
RANGO	2,92	3,52

- Las diferencias significativas entre los grupos se indican mediante asterisco (*).

Media	GRUPO	GRUPO		
		B	A	C
0,3444	B			
0,3578	A			
0,7289	C	*	*	

- En los subsectores homogéneos las medias no son significativamente diferentes:

Subsector 1		
GRUPO	B	A
Media	0,3444	0,3578

Subsector 2	
GRUPO	C
Media	0,7289

Tabla LIV.

 INFERENCIA ESTADÍSTICA: Test de Newman-Keuls.

 VARIABLE CUANTITATIVA: Out put K en asa cerrada.

- Nivel de significación: 0,05

- Las diferencias entre las medias tienen significación sí:

$$\text{Media (J)} - \text{Media (I)} \geq 0,0056 \times \text{RANGO} \times \sqrt{[1/N(I) + 1/N(J)]}$$

con los siguientes valores de RANGO:

Paso	2	3
RANGO	2,92	3,52

- Las diferencias significativas entre los grupos se indican mediante asterisco (*).

		GRUPO		
		A	C	B
Media	GRUPO			
0,0157	A			
0,0403	C	*		
0,0424	B	*		

- En los subsectores homogéneos las medias no son significativamente diferentes:

Subsector 1

GRUPO	A
Media	0,0157

Subsector 2

GRUPO	C	B
Media	0,0403	0,0424

Tabla LV.

 INFERENCIA ESTADÍSTICA: Test de Newman-Keuls.

 VARIABLE CUANTITATIVA: Out put Cl en asa cerrada.

- Nivel de significación: 0,05

- Las diferencias entre las medias tienen significación sí:

$$\text{Media (J)} - \text{Media (I)} \geq 0,0493 \times \text{RANGO} \times \sqrt{[1/N(I) + 1/N(J)]}$$

con los siguientes valores de RANGO:

Paso	2	3
RANGO	2,92	3,52

- Las diferencias significativas entre los grupos se indican mediante asterisco (*).

Media	GRUPO	GRUPO		
		B	A	C
0,1522	B			
0,2689	A	*		
0,5856	C	*	*	

- En los subsectores homogéneos las medias no son significativamente diferentes:

Subsector 1
 GRUPO B
 Media 0,1522

 Subsector 2
 GRUPO A
 Media 0,2689

 Subsector 3
 GRUPO C
 Media 0,5856

Tabla LVI.

 INFERENCIA ESTADÍSTICA: Test de Newman-Keuls.

 VARIABLE CUANTITATIVA: IL-2 en asa cerrada.

- Nivel de significación: 0,05

- Las diferencias entre las medias tienen significación sí:

$$\text{Media (J)} - \text{Media (I)} \geq 21,8964 \times \text{RANGO} \times \sqrt{[1/N(I) + 1/N(J)]}$$

con los siguientes valores de RANGO:

Paso	2	3
RANGO	2,92	3,52

- Las diferencias significativas entre los grupos se indican mediante asterisco (*).

		GRUPO		
		B	A	C
Media	GRUPO			
8,2178	B			
14,5689	A			
207,7378	C	*	*	

- En los subsectores homogéneos las medias no son significativamente diferentes:

Subsector 1

GRUPO	B	A
Media	8,2178	14,5689

Subsector 2

GRUPO	C
Media	207,7378

Tabla LVII.

 INFERENCIA ESTADISTICA: Test de Newman-Keuls.

 VARIABLE CUANTITATIVA: AP en asa cerrada.

- Nivel de significación: 0,05

- Las diferencias entre las medias tienen significación sí:

$$\text{Media (J)} - \text{Media (I)} \geq 1,0297 \times \text{RANGO} \times \sqrt{[1/N(I) + 1/N(J)]}$$

con los siguientes valores de RANGO:

Paso	2	3
RANGO	2,92	3,52

- Las diferencias significativas entre los grupos se indican mediante asterisco (*).

Media	GRUPO	GRUPO		
		B	A	C
0,0000	B			
00,0000	A			
00,0000	C	*	*	

- En los subsectores homogéneos las medias no son significativamente diferentes:

Subsector 1

GRUPO	B	A
Media	3,3333	4,0000

Subsector 2

GRUPO	C
Media	16,1111

Tabla LVIII.

 INFERENCIA ESTADÍSTICA: Test de Newman-Keuls.

 VARIABLE CUANTITATIVA: Volumen en asa abierta.

- Nivel de significación: 0,05

- Las diferencias entre las medias tienen significación sí:

$$\text{Media (J)} - \text{Media (I)} \geq 14,1159 \times \text{RANGO} \times \sqrt{[1/N(I) + 1/N(J)]}$$

con los siguientes valores de RANGO:

Paso	2	3
RANGO	2,92	3,52

- Las diferencias significativas entre los grupos se indican mediante asterisco (*).

Media	GRUPO	GRUPO		
		B	A	C
56,2222	B			
89,1111	A	*		
169,0000	C	*	*	

- En los subsectores homogéneos las medias no son significativamente diferentes:

Subsector 1

GRUPO	B
Media	56,2222

Subsector 2

GRUPO	A
Media	89,1111

Subsector 3

GRUPO	C
Media	169,0000

Tabla LIX.

 INFERENCIA ESTADÍSTICA: Test de Newman-Keuls.

 VARIABLE CUANTITATIVA: Out put Na en asa abierta.

- Nivel de significación: 0,05

- Las diferencias entre las medias tienen significación sí:

$$\text{Media (J)} - \text{Media (I)} \geq 1,8583 \times \text{RANGO} \times \sqrt{[1/N(I) + 1/N(J)]}$$

con los siguientes valores de RANGO:

Paso	2	3
RANGO	2,92	3,52

- Las diferencias significativas entre los grupos se indican mediante asterisco (*).

		GRUPO		
		B	A	C
Media	GRUPO			
7,5289	B			
9,9178	A			
21,9911	C	*	*	

- En los subsectores homogéneos las medias no son significativamente diferentes:

Subsector 1

GRUPO	B	A
Media	7,5289	9,9178

Subsector 2

GRUPO	C
Media	21,9911

Tabla LX.

 INFERENCIA ESTADÍSTICA: Test de Newman-Keuls.

 VARIABLE CUANTITATIVA: Out put K en asa abierta.

- Nivel de significación: 0,05

- Las diferencias entre las medias tienen significación si:

$$\text{Media (J)} - \text{Media (I)} \geq 0,2872 \times \text{RANGO} \times \sqrt{[1/N(I) + 1/N(J)]}$$

con los siguientes valores de RANGO:

Paso	2	3
RANGO	2,92	3,52

- Las diferencias significativas entre los grupos se indican mediante asterisco (*).

		GRUPO		
		B	A	C
Media	GRUPO			
0,3600	B			
0,7400	A			
1,4344	C	*	*	

- En los subsectores homogéneos las medias no son significativamente diferentes:

Subsector 1

GRUPO	B	A
Media	0,3600	0,7400

Subsector 2

GRUPO	C
Media	1,4344

Tabla LXI.

 INFERENCIA ESTADÍSTICA: Test de Newman-Keuls.

 VARIABLE CUANTITATIVA: Out put CI en asa abierta.

- Nivel de significación: 0,05

- Las diferencias entre las medias tienen significación sí:

$$\text{Media (J)} - \text{Media (I)} \geq 1,2353 \times \text{RANGO} \times \sqrt{[1/N(I) + 1/N(J)]}$$

con los siguientes valores de RANGO:

Paso	2	3
RANGO	2,92	3,52

- Las diferencias significativas entre los grupos se indican mediante asterisco (*).

Media	GRUPO	GRUPO		
		B	A	C
4,0967	B			
8,4167	A	*		
15,6011	C	*	*	

- En los subsectores homogéneos las medias no son significativamente diferentes:

Subsector 1

GRUPO	B
Media	4,0967

Subsector 2

GRUPO	A
Media	8,4167

Subsector 3

GRUPO	C
Media	15,6011

Tabla LXII.

 INFERENCIA ESTADÍSTICA: Test de Newman-Keuls.

 VARIABLE CUANTITATIVA: IL-2 en asa abierta.

- Nivel de significación: 0,05

- Las diferencias entre las medias tienen significación si:

$$\text{Media (J)} - \text{Media (I)} \geq 19,2614 \times \text{RANGO} \times \sqrt{[1/N(I) + 1/N(J)]}$$

con los siguientes valores de RANGO:

Paso	2	3
RANGO	2,92	3,52

- Las diferencias significativas entre los grupos se indican mediante asterisco (*).

Media	GRUPO	GRUPO		
		B	A	C
7,0144	B			
39,0833	A	*		
71,2467	C	*	*	

- En los subsectores homogéneos las medias no son significativamente diferentes:

Subsector 1

GRUPO	B
Media	7,0144

Subsector 2

GRUPO	A
Media	39,0833

Subsector 3

GRUPO	C
Media	71,2467

Tabla LXIII.

 INFERENCIA ESTADÍSTICA: Test de Newman-Keuls.

 VARIABLE CUANTITATIVA: IL-2 portal.

- Nivel de significación: 0,05

- Las diferencias entre las medias tienen significación si:

$$\text{Media (J)} - \text{Media (I)} \geq 4,5501 \times \text{RANGO} \times \sqrt{[1/N(I) + 1/N(J)]}$$

con los siguientes valores de RANGO:

Paso	2	3
RANGO	2,92	3,52

- Las diferencias significativas entre los grupos se indican mediante asterisco (*).

Media	GRUPO	GRUPO		
		A	B	C
18,7000	A			
23,7222	B			
38,0500	C	*	*	

- En los subsectores homogéneos las medias no son significativamente diferentes:

Subsector 1

GRUPO	A	B
Media	18,7000	23,7222

Subsector 2

GRUPO	C
Media	38,0500

Tabla LXIV.

INFERENCIA ESTADÍSTICA: Test λ^2 para variables cualitativas.
 VARIABLE CUALITATIVA: Afectación de la serosa.

		TRATADOS	NO TRATADOS	TOTAL
GRADO DE LESIÓN	Nula	10	0	10
	Leve	8	0	8
	Moderada	0	4	4
	Grave	0	5	5
	TOTAL	18	9	27

G.L. = 3

$$\lambda^2_{\text{exp}} = 27,00 > \lambda^2_{\text{teor}}(3; 0,01) = 11,34$$

Tabla LXV.

INFERENCIA ESTADÍSTICA: Test λ^2 para variables cualitativas.
 VARIABLE CUALITATIVA: Afectación de muscular.

		TRATADOS	NO TRATADOS	TOTAL
GRADO DE LESIÓN	Nula	17	0	17
	Leve	1	1	2
	Moderada	0	4	4
	Grave	0	4	4
	TOTAL	18	9	27

G.L. = 3

$$\lambda^2_{\text{exp}} = 24,75 > \lambda^2_{\text{teor}(3;0,01)} = 11,34$$

Tabla LXVI.

INFERENCIA ESTADÍSTICA: Test λ^2 para variables cualitativas.
 VARIABLE CUALITATIVA: Infiltración inflamatoria de la pared.

		TRATADOS	NO TRATADOS	TOTAL
GRADO DE LESIÓN	Nula	2	0	2
	Leve	10	0	10
	Moderada	4	1	5
	Grave	2	8	10
	TOTAL	18	9	27

G.L. = 3

$$\lambda^2_{\text{exp}} = 13,76 > \lambda^2_{\text{teor}(3; 0,01)} = 11,34$$

Tabla LXVII.

 INFERENCIA ESTADÍSTICA: Test λ^2 para variables cualitativas.

 VARIABLE CUALITATIVA: Edema de la submucosa.

		TRATADOS	NO TRATADOS	TOTAL
GRADO DE LESIÓN	Nula	3	0	3
	Leve	10	0	10
	Moderada	5	1	6
	Grave	0	8	8
	TOTAL	18	9	27

G.L. = 3

$$\lambda^2_{\text{exp}} = 23,250 > \lambda^2_{\text{teor}(3; 0,01)} = 11,34$$

Tabla LXVIII.

INFERENCIA ETADISTICA: Test λ^2 para variables cualitativas.
 VARIABLE CUALITATIVA: Capacidad secretora del epitelio.

		TRATADOS	NO TRATADOS	TOTAL
GRADO DE LESIÓN	Nula	11	0	11
	Leve	7	0	7
	Moderada	0	2	2
	Grave	0	7	7
TOTAL		18	9	27

G.L. = 3

$$\lambda^2_{\text{exp}} = 27,00 > \lambda^2_{\text{teor}(3; 0,01)} = 11,34$$

Tabla LXIX.

 INFERENCIA ESTADÍSTICA: Test λ^2 para variables cualitativas.

 VARIABLE CUALITATIVA: Integridad del epitelio.

		TRATADOS	NO TRATADOS	TOTAL
GRADO DE LESIÓN	Nula	10	0	10
	Leve	7	0	7
	Moderada	1	3	4
	Grave	0	6	6
	TOTAL	18	9	27

G.L. = 3

$$\lambda^2_{\text{exp}} = 23,625 > \lambda^2_{\text{teor}(3; 0,01)} = 11,34$$

Tabla LXX.

 INFERENCIA ESTADÍSTICA: Test λ^2 para variables cualitativas.

 VARIABLE CUALITATIVA: Afectación capas de la pared.

		REGIÓN DE LA PARED		
		Externa	Interna	TOTAL
GRADO DE LESIÓN	Nula	27	24	51
	Leve	10	35	45
	Moderada	10	18	28
	Grave	7	30	37
TOTAL		54	107	161

G.L. = 3

$$\lambda^2_{\text{exp}} = 14,806 > \lambda^2_{\text{teor}}(3; 0,01) = 11,34$$

Tabla LXXI.

INFERENCIA ESTADÍSTICA: Análisis correlación-regresión.

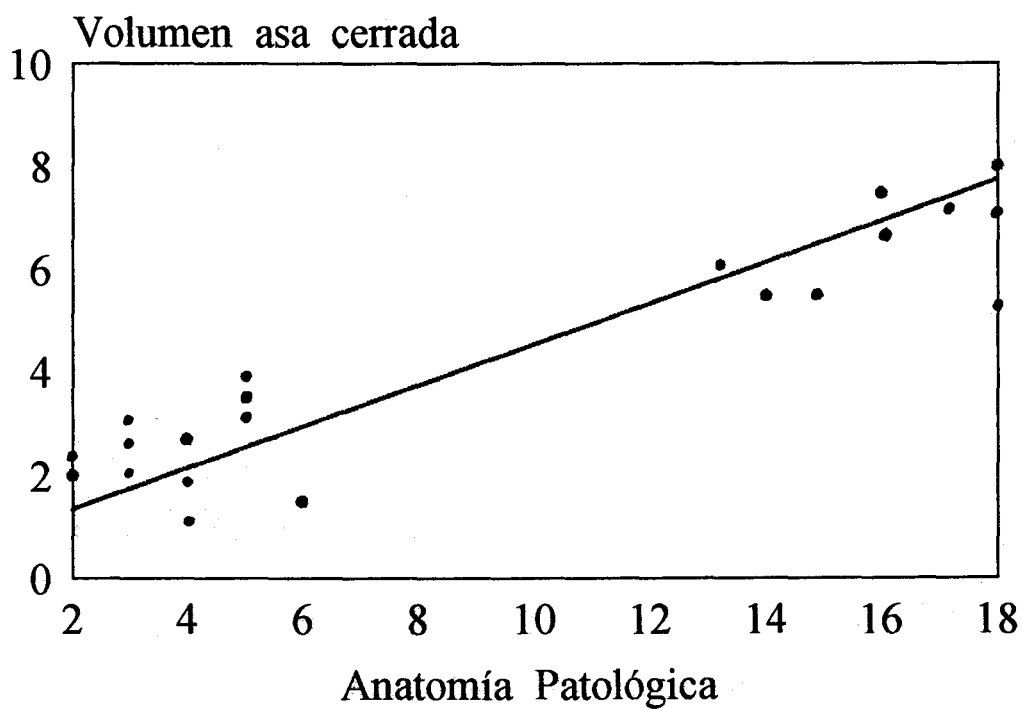
VARIABLE CUALITATIVA: Volumen vs. Anatomía Patológica.

$$r = 0,9228$$

$$r^2 = 0,8515$$

$$p < 0,001 \quad (r_{\text{teor}}(25, 0.001) = 0,597)$$

$$G. L. = 25$$



LXXII.

INFERENCIA ESTADÍSTICA: Análisis correlación-regresión.

VARIABLE CUALITATIVA: IL-2 versus Anatomía Patológica.

$$r = 0,9191$$

$$r^2 = 0,8447$$

$$p < 0,001$$

$$(r \text{ teor } (25, 0.001) = 0,597)$$

$$G.L. = 25$$

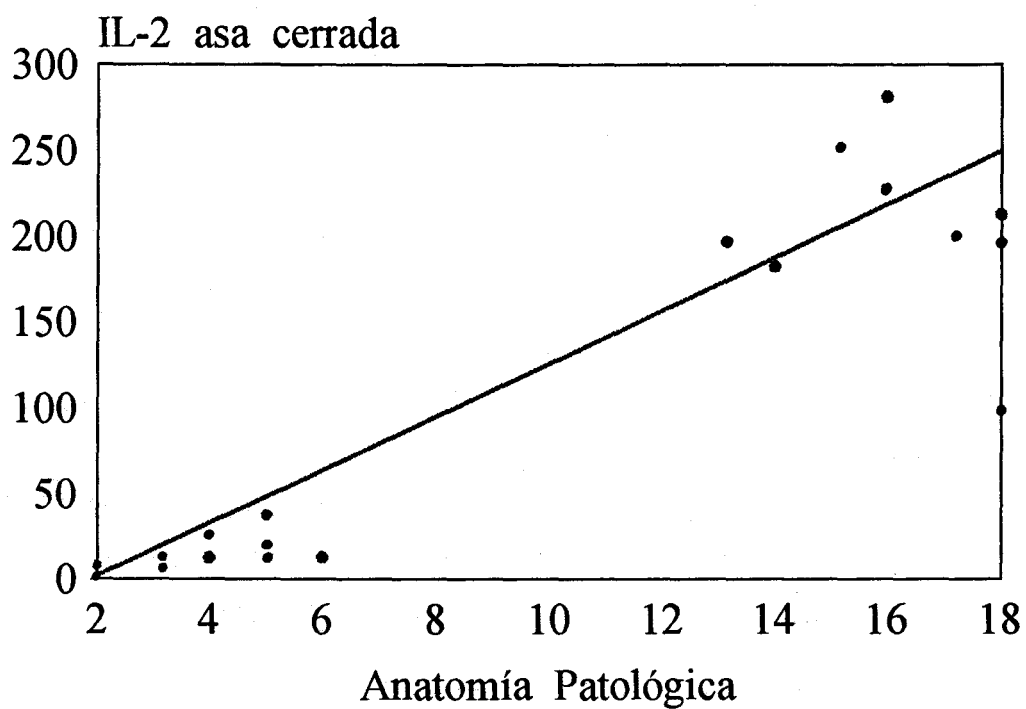


Tabla LXXIII.

INFERENCIA ESTADÍSTICA: Análisis correlación-regresión.

VARIABLE CUALITATIVA: IL-2 portal vs. Anatomía Patológica.

$$r = 0,7844$$

$$r^2 = 0,6152$$

$$p < 0,001$$

$$(r_{\text{teor}}(25, 0.001) = 0,597)$$

$$\text{G.L.} = 25$$

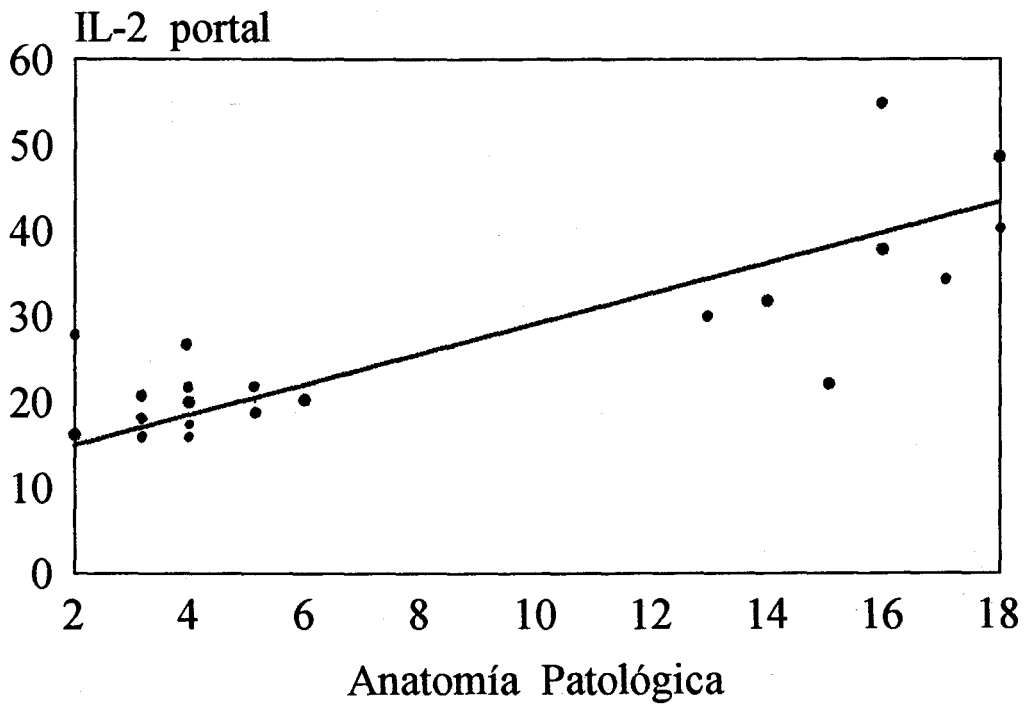


Tabla LXXIV.

INFERENCIA ESTADÍSTICA: Análisis correlación-regresión.

VARIABLE CUALITATIVA: IL-2 asa cerrada versus Volumen.

$$r = 0,9149$$

$$r^2 = 0,8370$$

$$p < 0,001$$

$$(r \text{ teor } (25, 0.001) = 0,597)$$

$$G.L. = 25$$

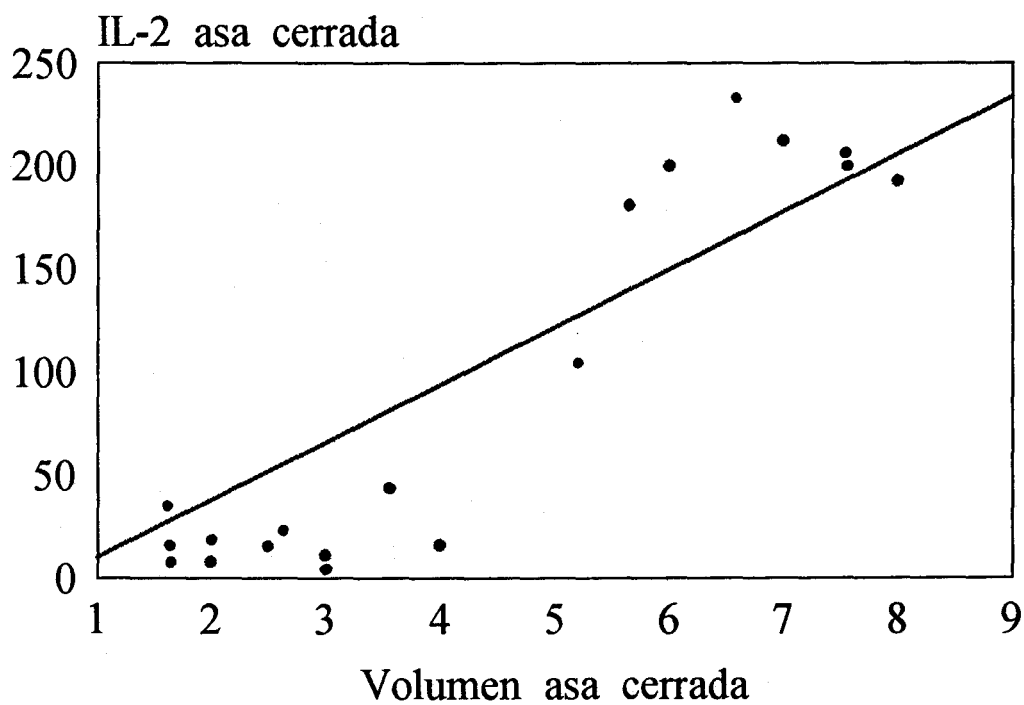


Tabla LXXV.

INFERENCIA ESTADISTICA: Análisis correlación-regresión.

VARIABLE CUALITATIVA: IL-2 versus Out put Na.

$$r = 0,7821$$

$$r^2 = 0,6116$$

$$p < 0,001$$

$$(r_{\text{teor}}(25, 0.001) = 0,597)$$

$$\text{G.L.} = 25$$

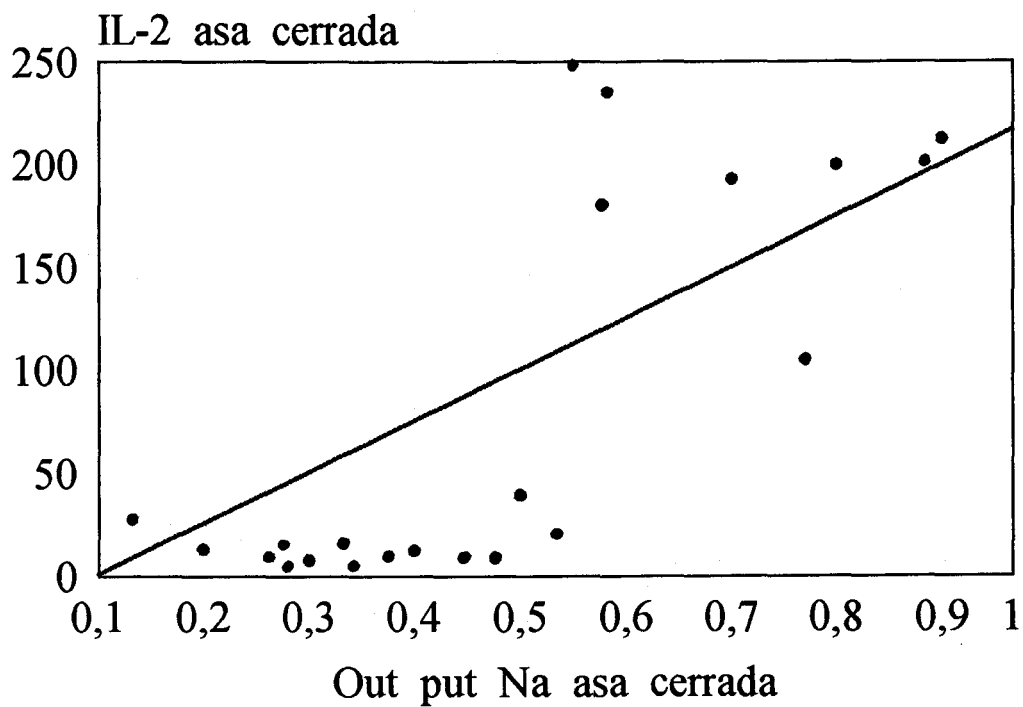


Tabla LXXVI.

INFERENCIA ESTADÍSTICA: Análisis correlación-regresión.

VARIABLE CUALITATIVA: IL-2 versus Out put Cl.

$$r = 0,9025$$

$$r^2 = 0,8145$$

$$p < 0,001$$

$$(r_{\text{teor}}(25, 0,001) = 0,597)$$

$$G.L. = 25$$

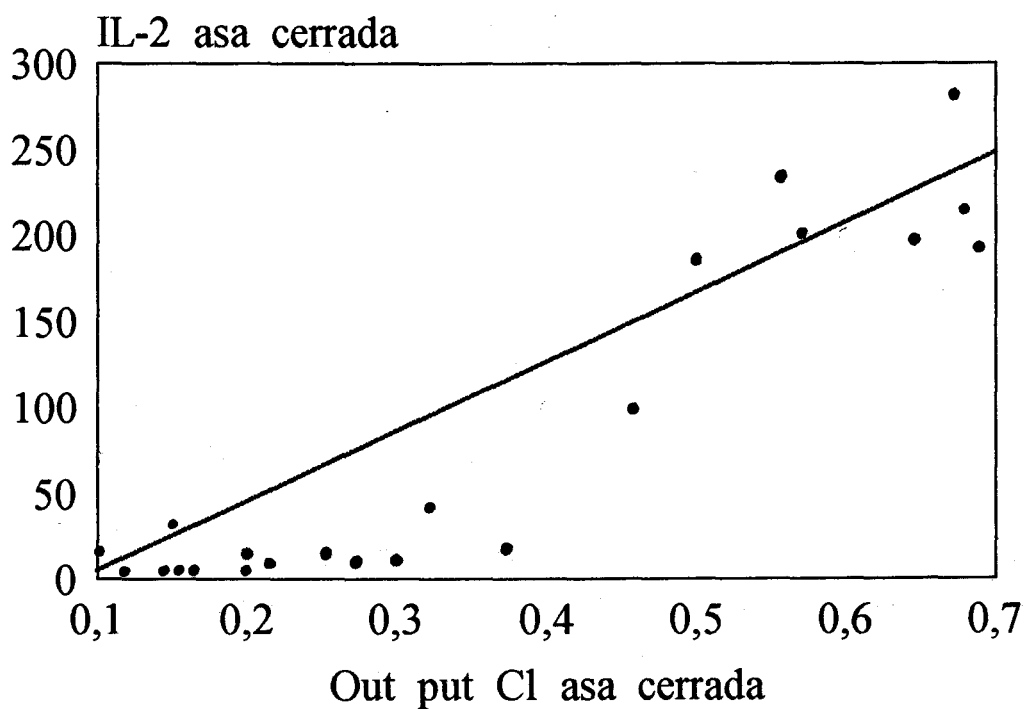


Tabla LXXVII.

INFERENCIA ESTADÍSTICA: Análisis correlación-regresión.

VARIABLE CUALITATIVA: IL-2 portal versus Volumen.

$$r = 0,7377$$

$$r^2 = 0,5442$$

$$p < 0,001$$

$$(r_{\text{teor}}(25, 0.001) = 0,597)$$

$$\text{G.L.} = 25$$

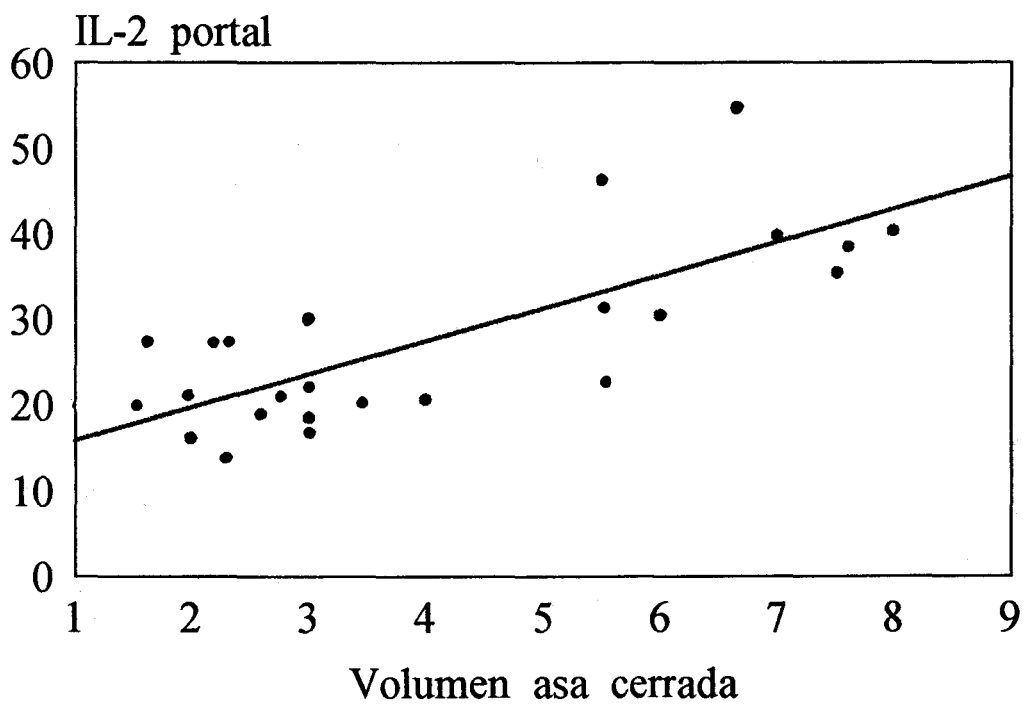


Tabla LXXVIII.

INFERENCIA ESTADÍSTICA: Test de Regresión Múltiple.

Ecuación Nº 1 Variable Dependiente: ANATOMÍA PATOLÓGICA.

-----Variables en la Ecuación-----

Variable	B	SE B	Beta	Tolerancia	VIF	T
IL-2C	0,040708	0,010230	0,655325	0,119660	8,357	3,979
IL-2P	0,141157	0,060287	0,655325	0,119660	3,203	2,341
KC	- 124,017345	50,838604	-0,293171	0,224700	4,450	-2,439
NaC	14,719268	6,259898	0,518189	0,066823	14,965	2,351
VolC	1,551722	2,080656	0,527280	0,006492	154,024	0,746
CIC	- 23,482065	24,190081	-0,757463	0,005330	187,611	-0,971
Const	-0,114686	1,468683				- 0,078

----- en -----

Variable	Sig T
IL-2C	0,0007
IL-2P	0,0297
KC	0,0242
NaC	0,0291
VolC	0,4645
CIC	0,3433
Const	0,9385

Diagnósticos de Colinealidad

Nº	Cond Indice	Varianza Const	Proporciones						
			IL-2C	IL-2P	KC	NaC	VolC	CIC	
1	6,30843	1,000	0,00118	0,00134	0,00094	0,00077	0,00027	0,00004	0,00003
2	0,48316	3,613	0,02601	0,08031	0,00222	0,01057	0,00002	0,00008	0,00013
3	0,10874	7,617	0,05482	0,07296	0,00009	0,19644	0,00142	0,00065	0,00149
4	0,05250	10,962	0,08109	0,12176	0,31052	0,03626	0,05945	0,00062	0,00162
5	0,03794	12,895	0,61525	0,21169	0,41601	0,00331	0,01599	0,00020	0,00002
6	0,00853	27,187	0,12889	0,46063	0,01814	0,22714	0,61266	0,04835	0,01719
7	0,00069	95,291	0,09275	0,05131	0,25208	0,52550	0,31019	0,95006	0,97952

Tabla LXXVIII.

INFERENCIA ESTADÍSTICA: Test de Regresión Múltiple (continuación).

Ecuación Nº 1 Variable Dependiente: ANATOMÍA PATOLÓGICA.

Bloque Nº 1 Método: Introducir

IL-2C IL-2P KC NaC VolC CIC

Variables Introducidas en Números de Pasos

1.. CIC
 2.. KC
 3.. IL-2P
 4.. IL-2C
 5.. NaC
 6.. VolC

R Múltiple	0,96700
R Cuadrada	0,93509
R Cuadrada Ajustada	0,91562
Error Standar	1,78527

Análisis de la Varianza

	G.L.	$\sum x^2$	Varianza
Regresión	6	918,33001	153,05500
Residual	20	63,74407	3,18720

FEXP = 48,02172 Signif F = 0,001

Todas las variables valoradas han sido introducidas.

VIII. FIGURAS.

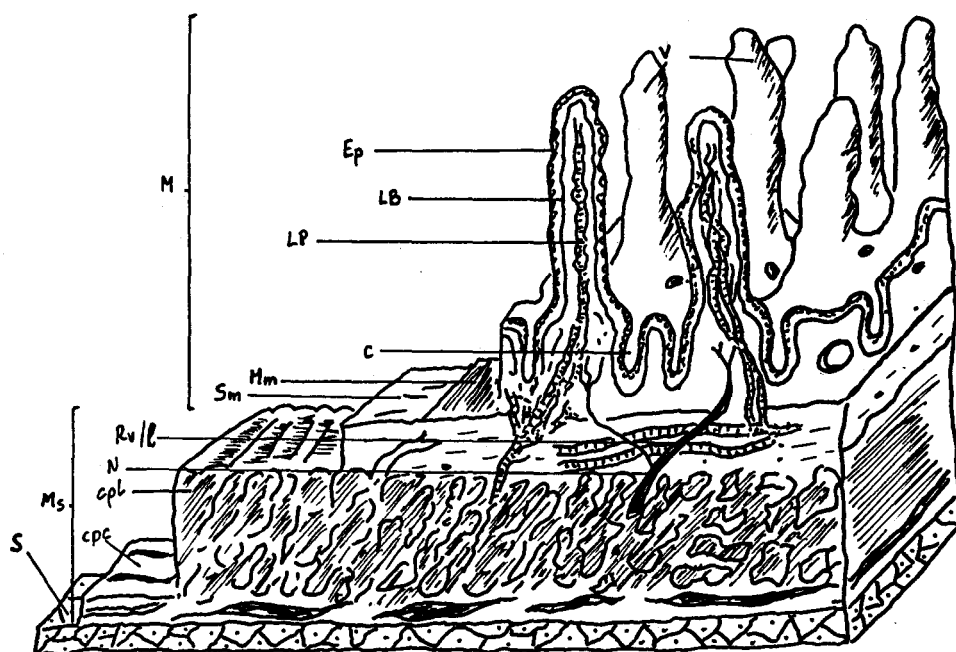


Fig: 1. Estructura de la pared intestinal (185).

- V: vellosidad intestinal
- C: criptas de Lieberkühn
- M: mucosa
- Ep: epitelio
- LB: lámina basal
- LP: lámina propia
- Mm: muscularis mucosa
- Sm: submucosa
- Ms: muscular
 - cp.l: capa longitudinal
 - cp.c: capa circular
- S: serosa
- Rv/l: red vascular y linfática de la submucosa
- N: neuronas

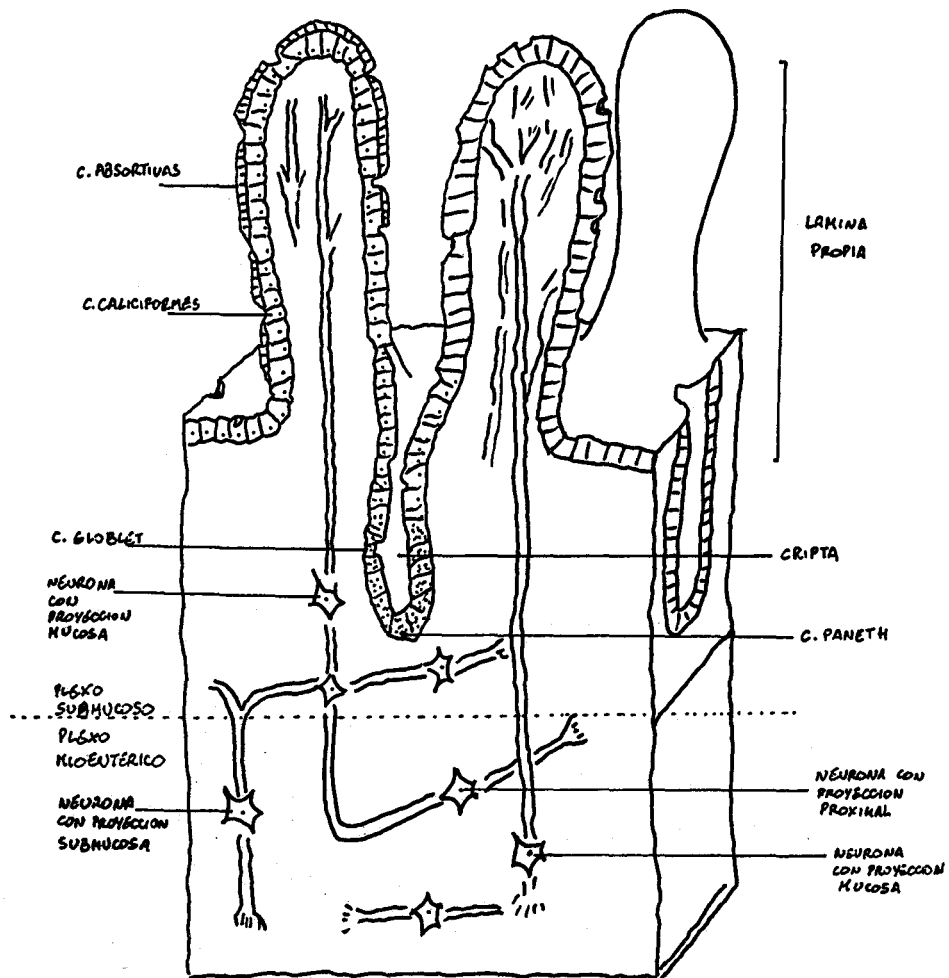


Fig. 2. Organización histológica de la mucosa del intestino delgado y distribución de las neuronas del plexo intestinal peptidérgico (185).

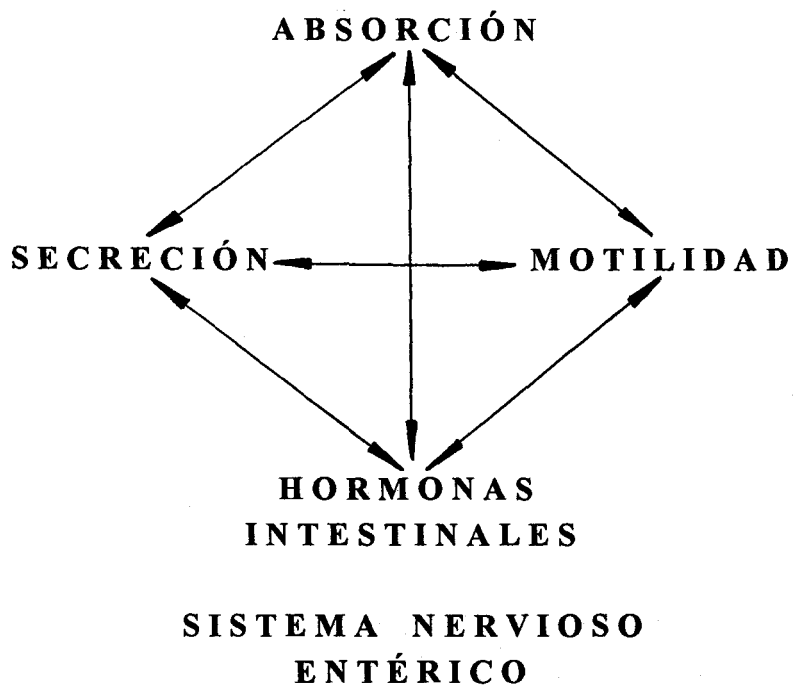


Fig: 3. Interrelación entre absorción, secreción, motilidad, acción hormonal y neuropéptidos del sistema nervioso entérico (18).

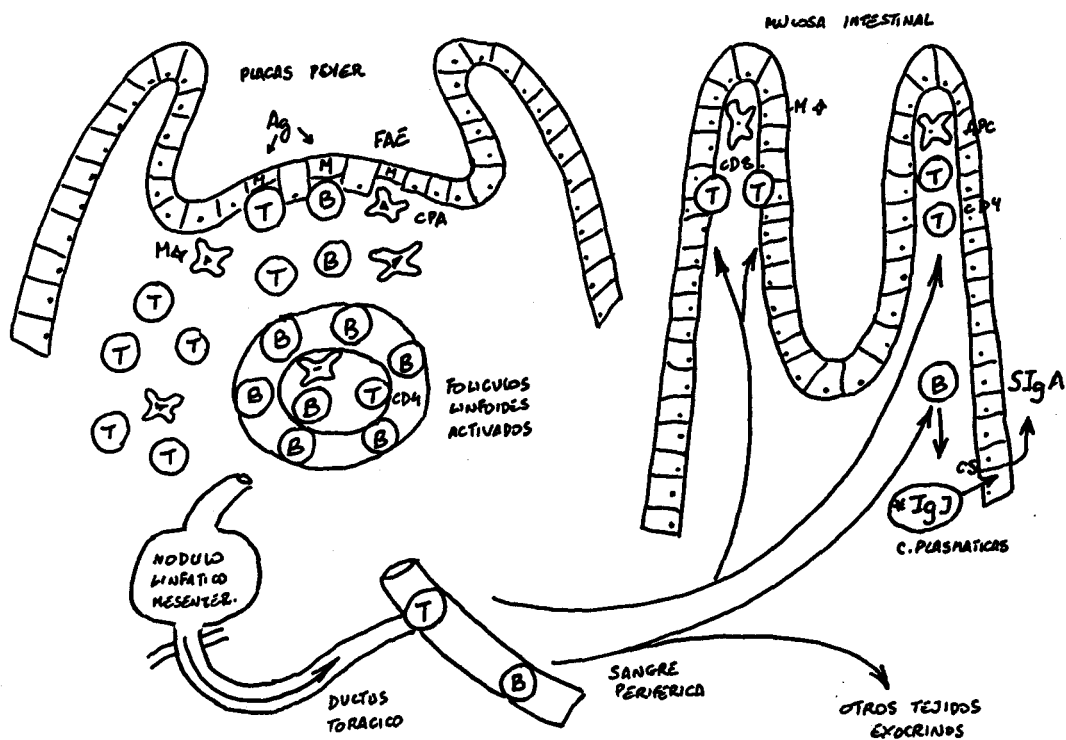


Fig. 4. Representación esquemática de la iniciación de la respuesta inmune y tráfico celular en el sistema inmune integrado de la mucosa (27).

- | | |
|--|---|
| (M): Células M | (FAE): Folículos asociados al epitelio |
| (T): Células T | (CPA): Células presentadoras de antígenos |
| (B): Células B | (SIgA): Inmunoglobulina Ig. A secretorias |
| (Mϕ): Macrófagos | (CS): Componente secretorio transmembrana epitelial que transporta a *IgJ a la luz intestinal |
| (Ag): Antígenos | |
| (*IgJ): Polímeros de Inmunoglobulina con cadenas J | |

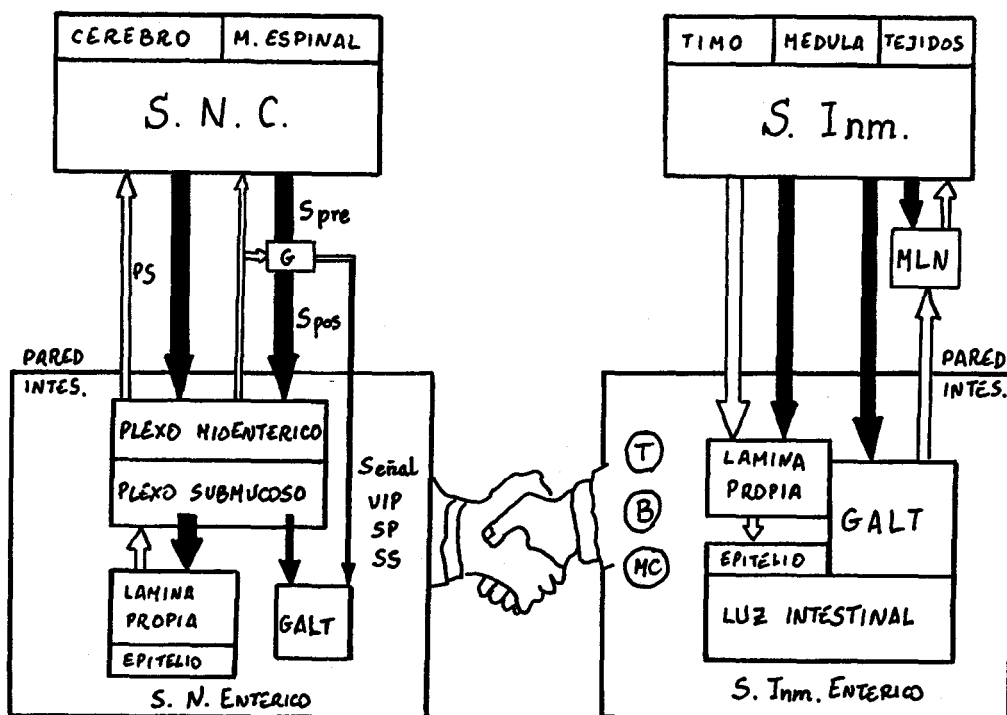


Fig: 5. Compartimentos central y entérico de los sistemas nervioso e inmune (30).

A) Principales vías de conexión del SNC. y SN. entérico

S: nervios simpáticos pre: fibras preganglionares
 G: ganglión post: fibras postganglionares
 PS: st. parasimpático

Los neuropéptidos: somatostatina (SS), substancia P (SP) y péptido intestinal vasoactivo (VIP), son los principales neuropéptidos del SN.entérico.

B) Principales compartimentos y vías de emigración de las células linfoides en el intestino

NLM: nódulo linfoide mesentérico
 GALT: tejido linfoide asociado al intestino
 T: células T B: células B M: mastocitos

* Conexiones-Vías aferentes indicadas con flechas negras

* Conexiones-Vías eferentes indicadas con flechas blancas

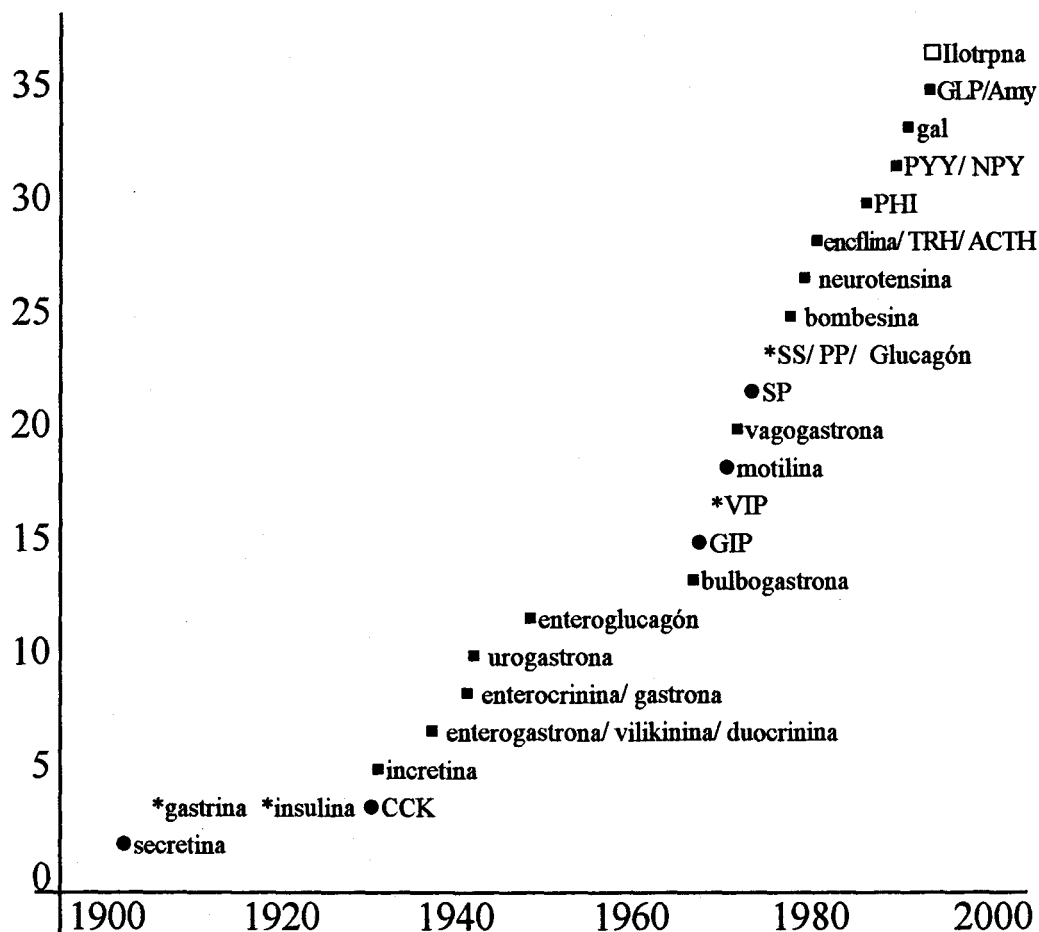


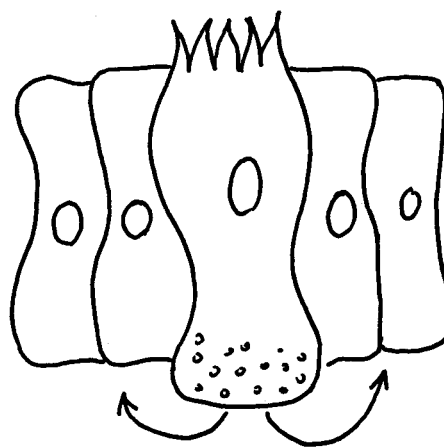
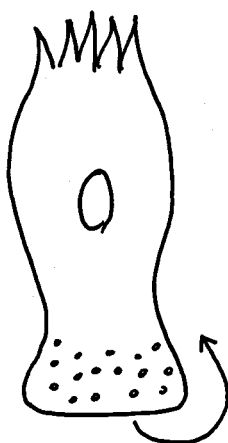
Fig. 6. Representación gráfica de los péptidos del sistema gastroenteropancreático (186).

Se relacionan los años de su descubrimiento y el número acumulado de los mismos; y se señalan algunas de sus circunstancias físico-fisiológicas.

- Horma establecida
- Estado no establecido
- * Síndrome asociado
- Función establecida

Autocrina

Paracrina



Endocrina

Neurocrina

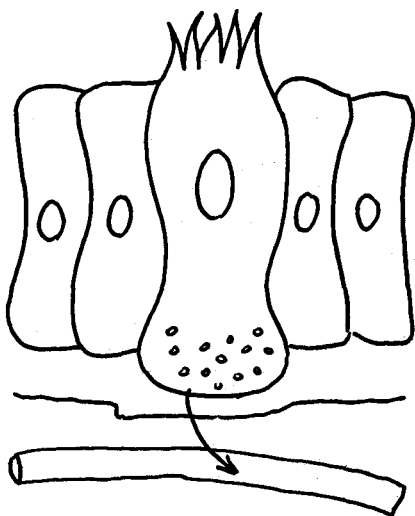


Fig. 7. Formas de actuación de los péptidos intestinales.

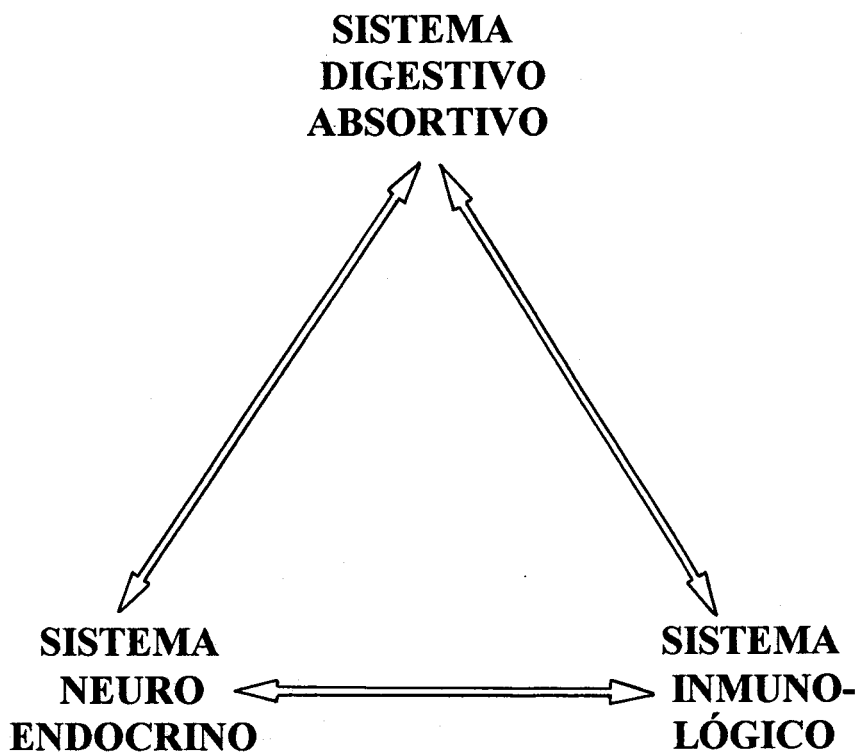
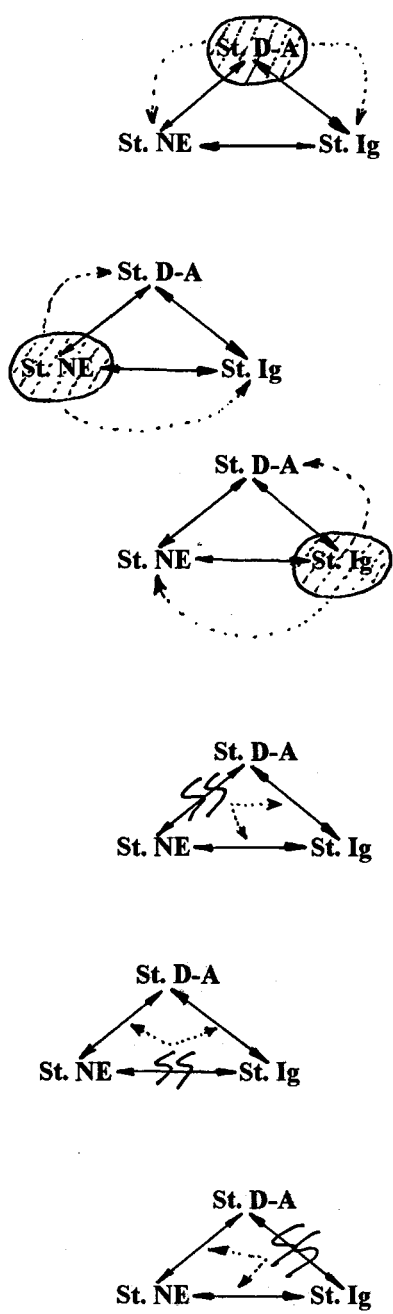


Fig. 8. Triángulo Fisiológico Intestinal.



El fallo de uno de los sistemas funcionales va a repercutir en el funcionamiento de los otros

ESTADO PATOLÓGICO

Interrelaciones entre los sistemas fisiológicos "anormales" o "alteradas"

Fig: 9. Triángulos Fisiopatológicos Intestinales.

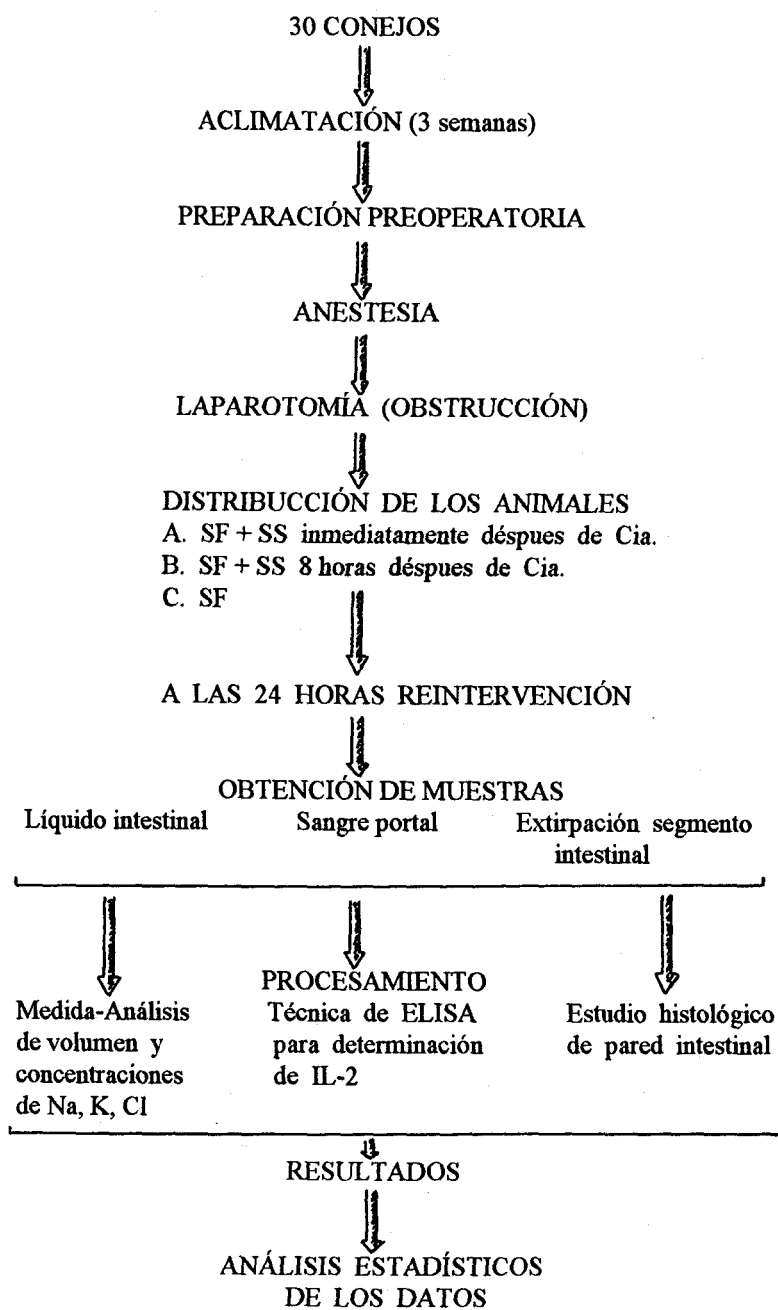


Fig. 10. Protocolo de experimentación.



Fig 11: Inmovilización del animal de experimentación en la mesa de quirófano tras ser anestesiado.

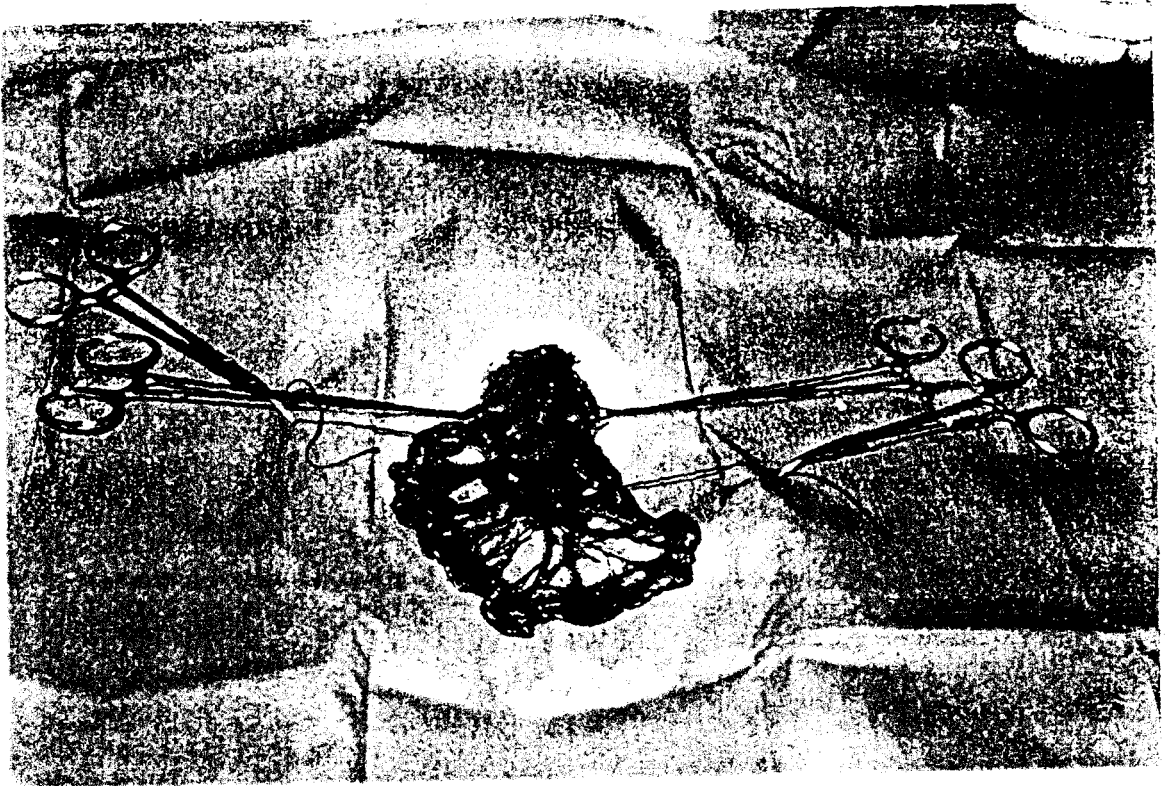


Fig 12: Tras laparotomía media se realiza una obstrucción en asa cerrada mediante ligaduras de seda a unos 4 ctms. de la punta apendicular y a 15 ctms. en sentido cefálico a la 1ª ligadura; y otra en asa simple en el intestino proximal a la 2ª ligadura.



Fig 13: Aspecto macroscópico de las asas intestinales de los animales no tratados.

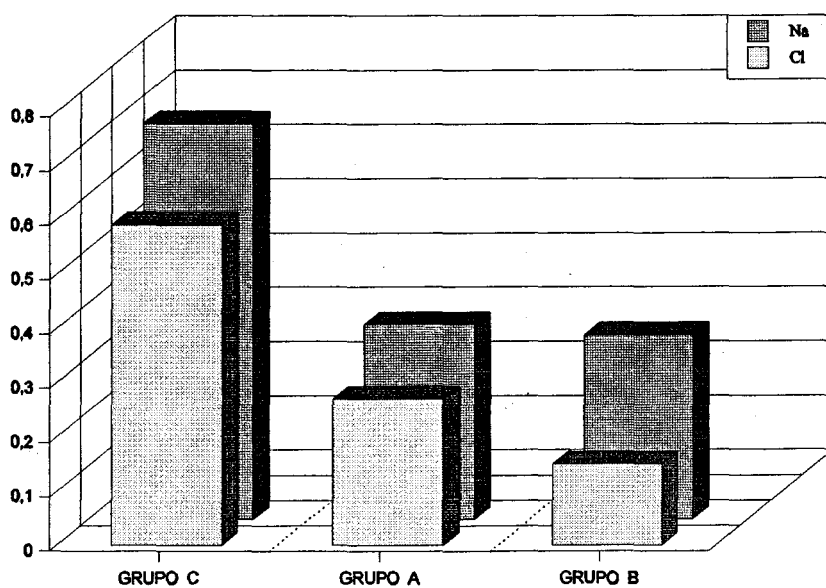
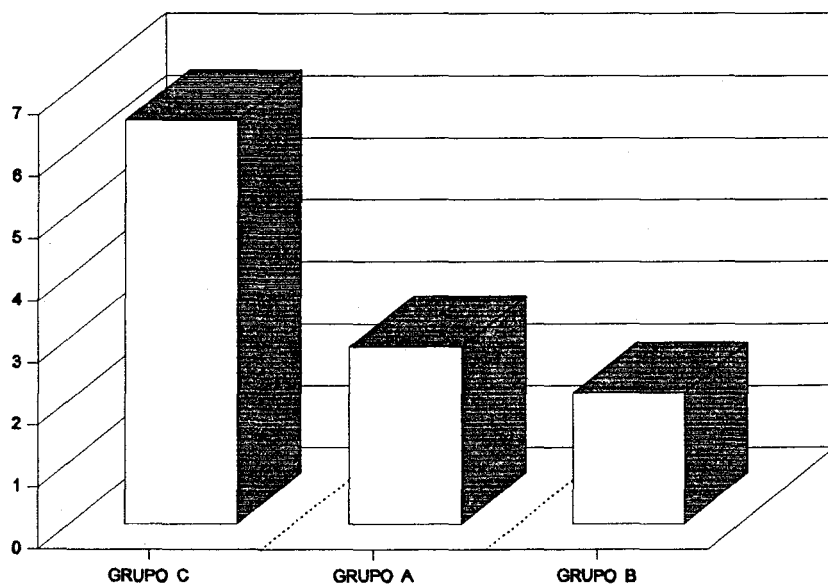


Fig 14: Valores medios de Volumen (cc.) a nivel de asa cerrada en los grupos tratados y no tratados.

Fig 15: Valores medios de Out Put de Na y Cl (meq) a nivel de asa cerrada en los grupos tratados y no tratados.

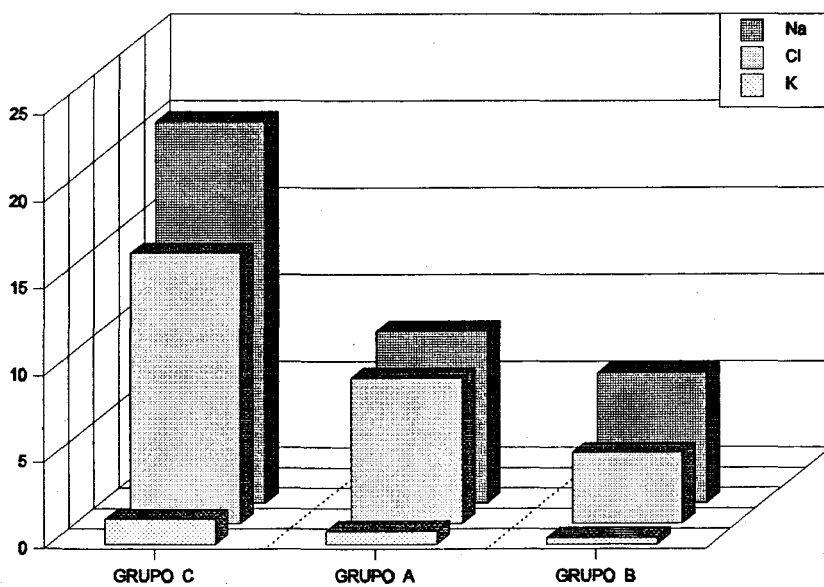
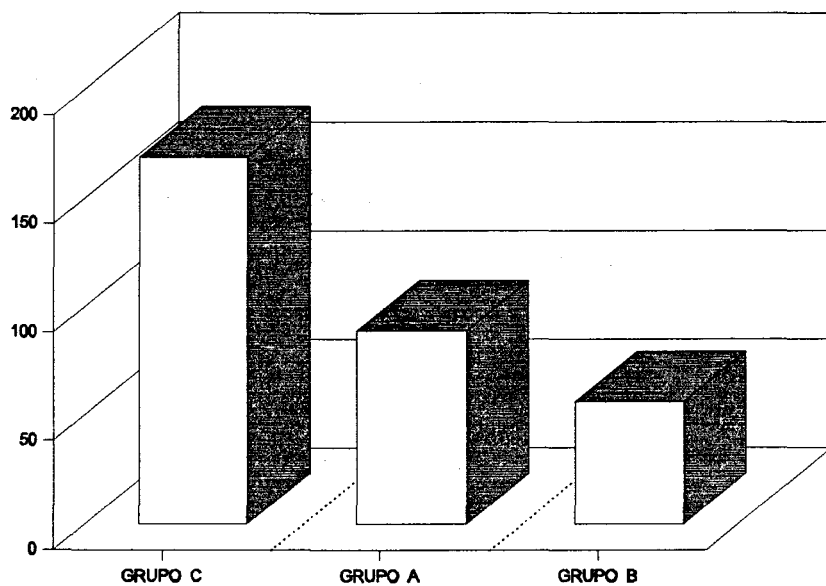


Fig 16: Valores medios de Volumen (cc.) a nivel de asa abierta en los grupos tratados y no tratados.

Fig 17: Valores medios de Out Put de Na, Cl, y K (meq) a nivel de asa abierta en los grupos tratados y no tratados.

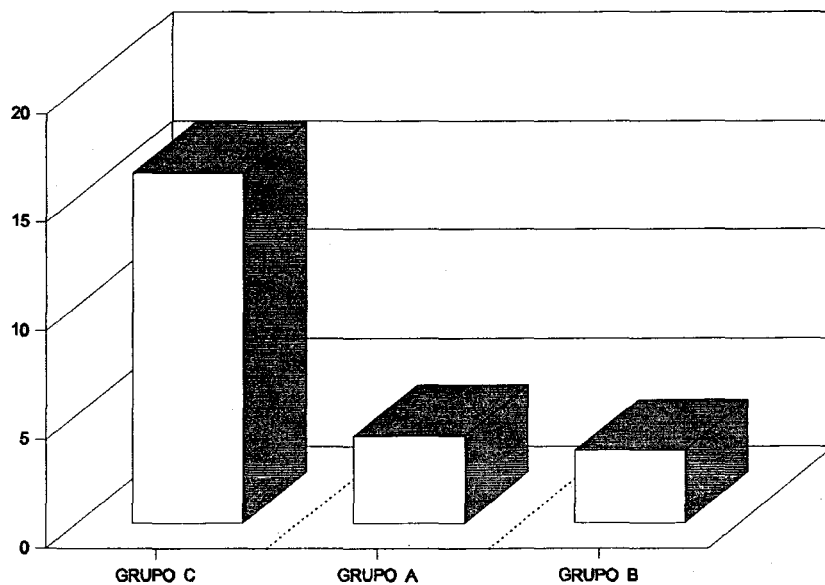
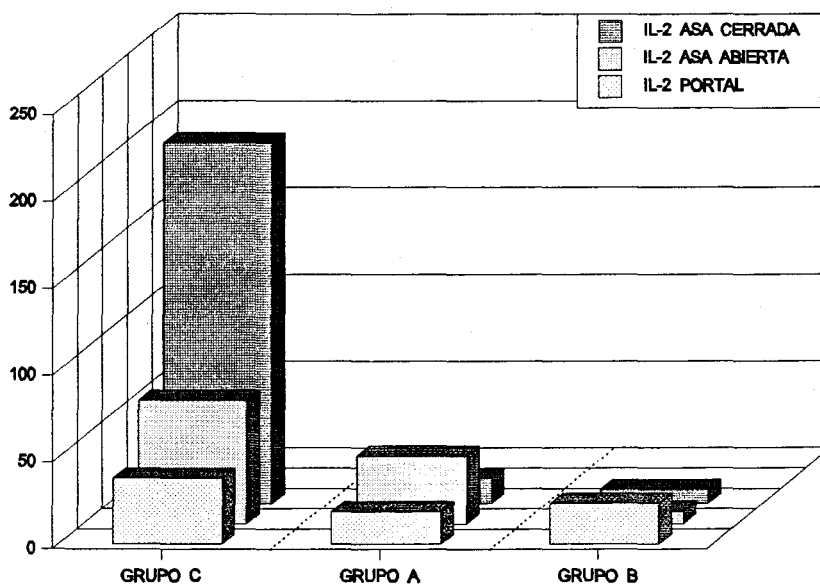


Fig 18: Comparación de los Valores medios de IL-2 en asa cerrada, abierta y sistema portal (pg/ml.) en los grupos tratados y no tratados.

Fig 19: Representación gráfica de lesiones anatomopatológicas en los diferentes grupos.

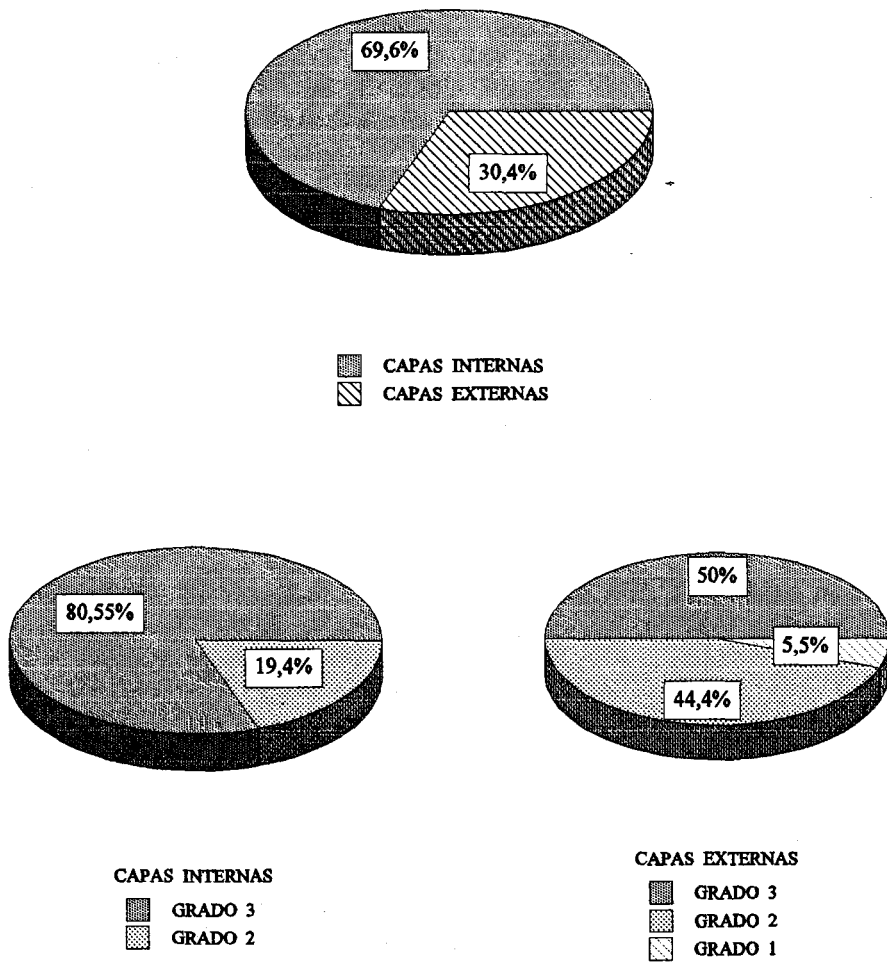


Fig 20: Distribución de las lesiones anatomopatológicas en la pared intestinal de los animales no tratados, y porcentaje del grado de lesiones en las capas internas y externas de la pared.

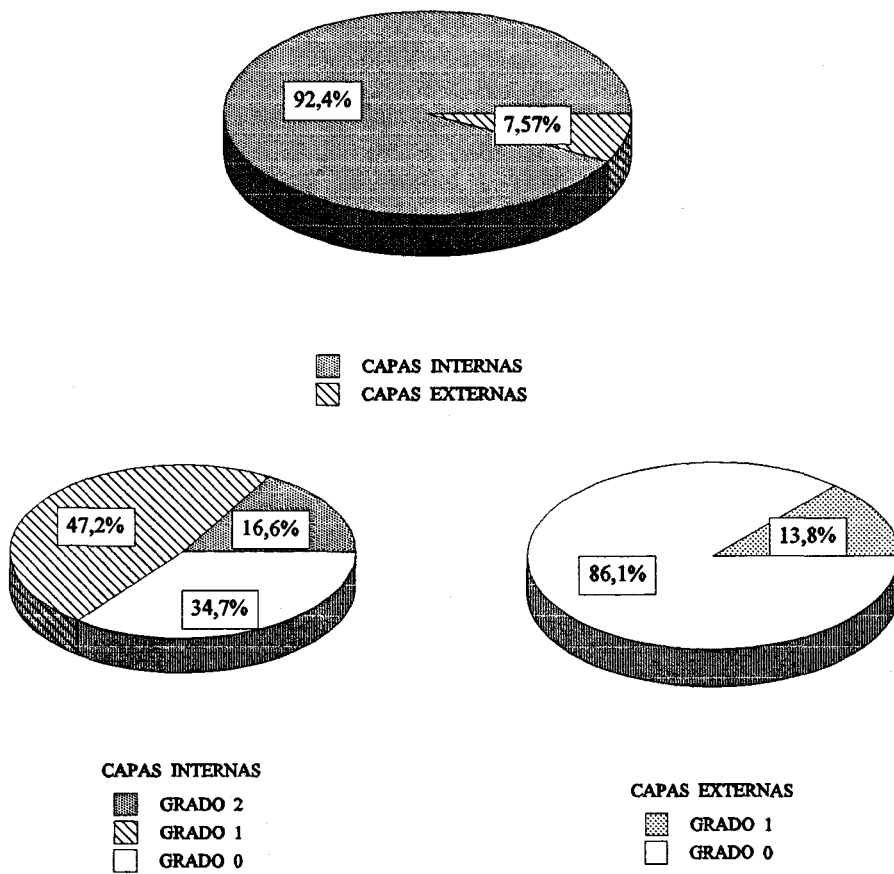


Fig 21: Distribución de las lesiones anatomopatológicas en la pared intestinal de los animales tratados, y porcentaje del grado de lesiones en las capas internas y externas de la pared.



Fig 22: Aspecto histológico del intestino delgado de un conejo normal donde se visualizan las cuatro capas de la pared.



Fig 23: Aspecto microscópico de las vellosidades intestinales de un conejo normal, donde se observa las células absortivas, las mucosecretoras y el tejido conjuntivo con fibroblastos, vasos y elementos linfoides.



Fig 24: Aspecto microscópico de la pared intestinal del conejo no tratado apreciándose el gran edema y el infiltrado inflamatorio en la submucosa.



Fig 25: Aspecto microscópico de la pared intestinal del conejo no tratado donde se aprecia la desestructuración de las vellosidades intestinales (disminución y acortamiento de las mismas, pérdida de la superficie epitelial en algunas vellosidades), la hemorragia de la capa muscular y los depósitos de fibrina fuera de la pared.

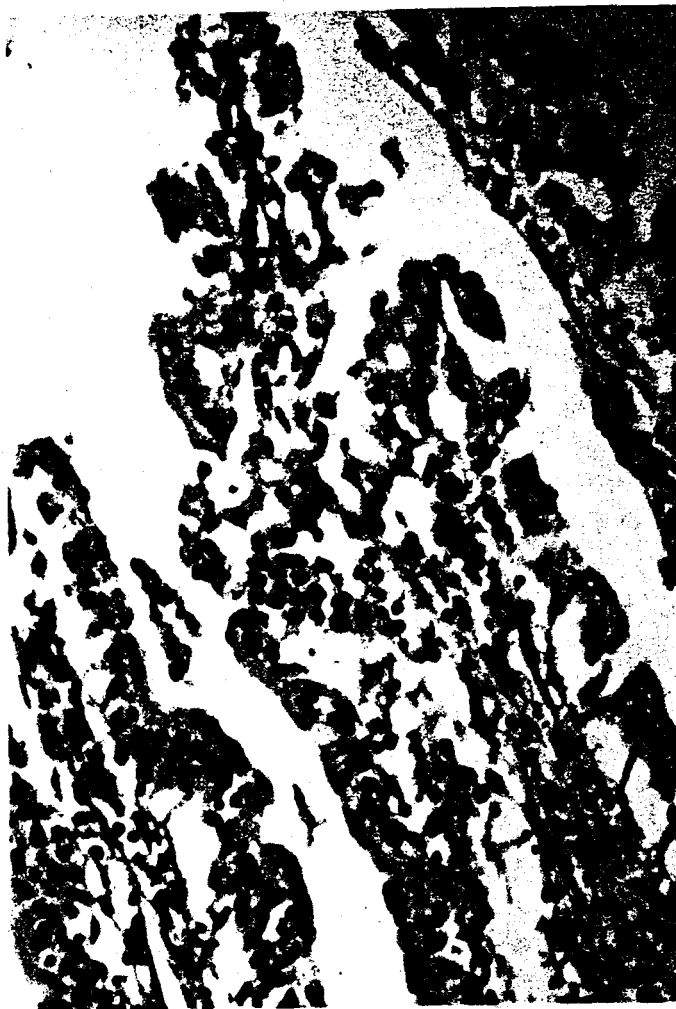


Fig 26: Imagen microscópica aumentada donde se observa la desestructuración de la vellosidad intestinal, junto con el intenso edema e infiltrado inflamatorio del corion del animal no tratado.

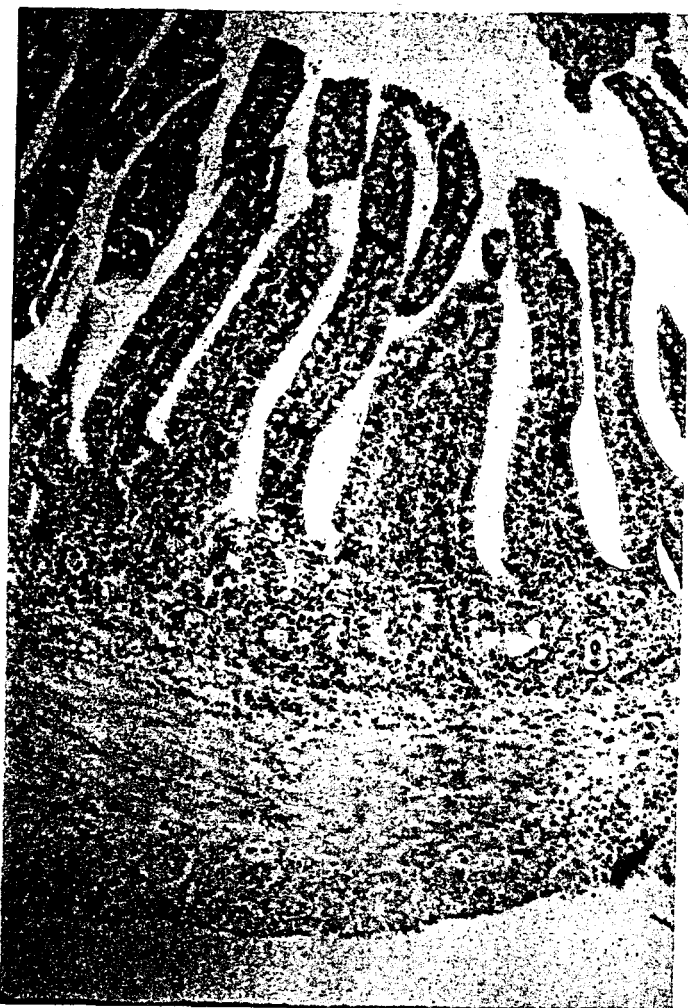


Fig 27: Aspecto microscópico de la pared intestinal del conejo tratado donde se aprecia buena estructura vellositaria, y buena conservación de las capas intestinales.

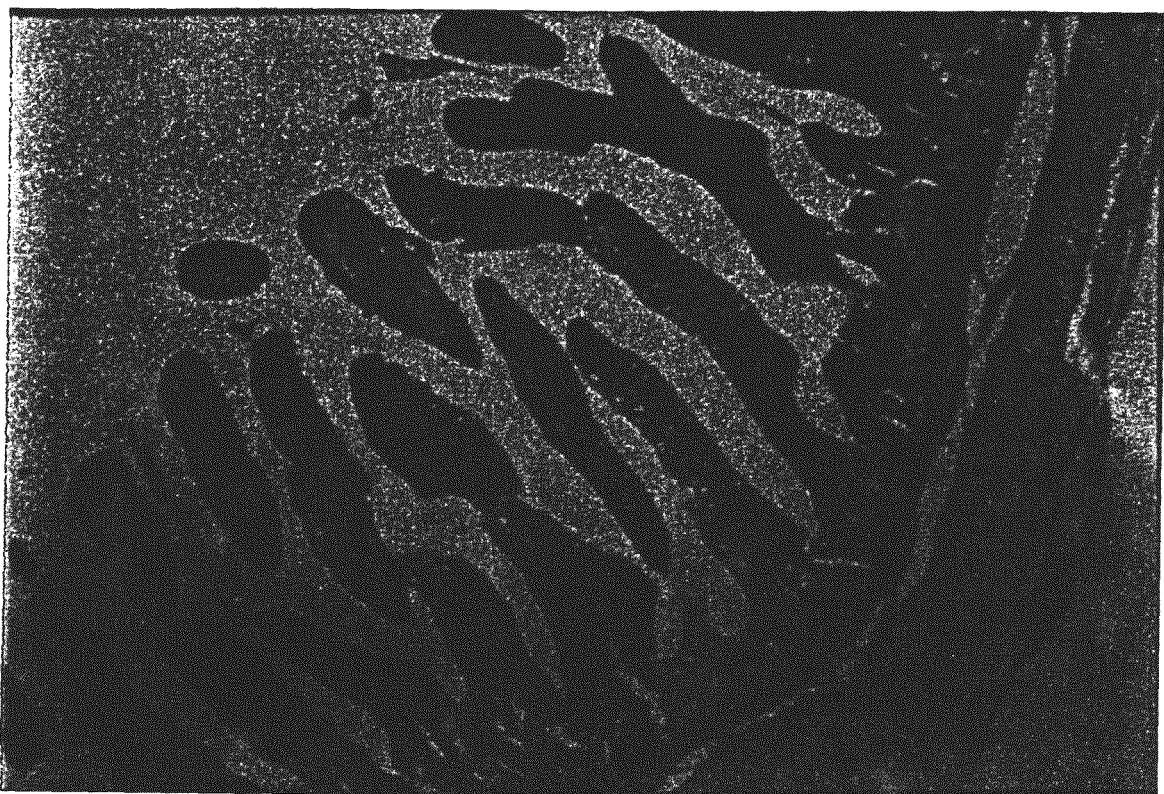


Fig 28: Aspecto microscópico de la pared intestinal del animal tratado observándose la conservación y el tamaño de las vellosidades y un mínimo edema e infiltrado de la submucosa.

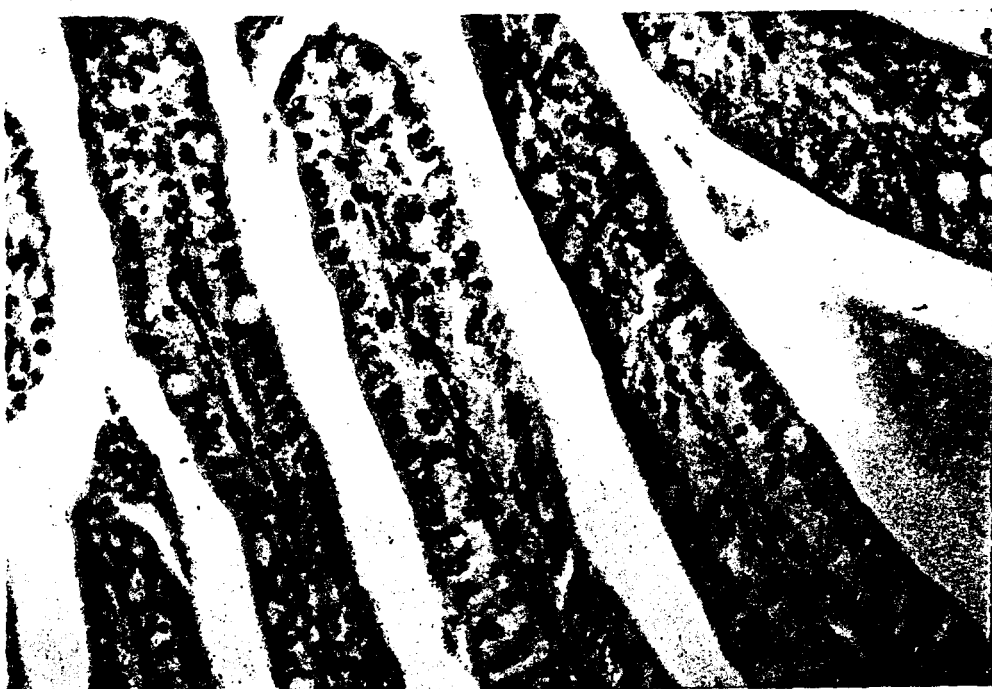


Fig 29: Imagen microscópica aumentada donde se aprecia la buena estructura de las vellosidades y la ligera afectación del corion.

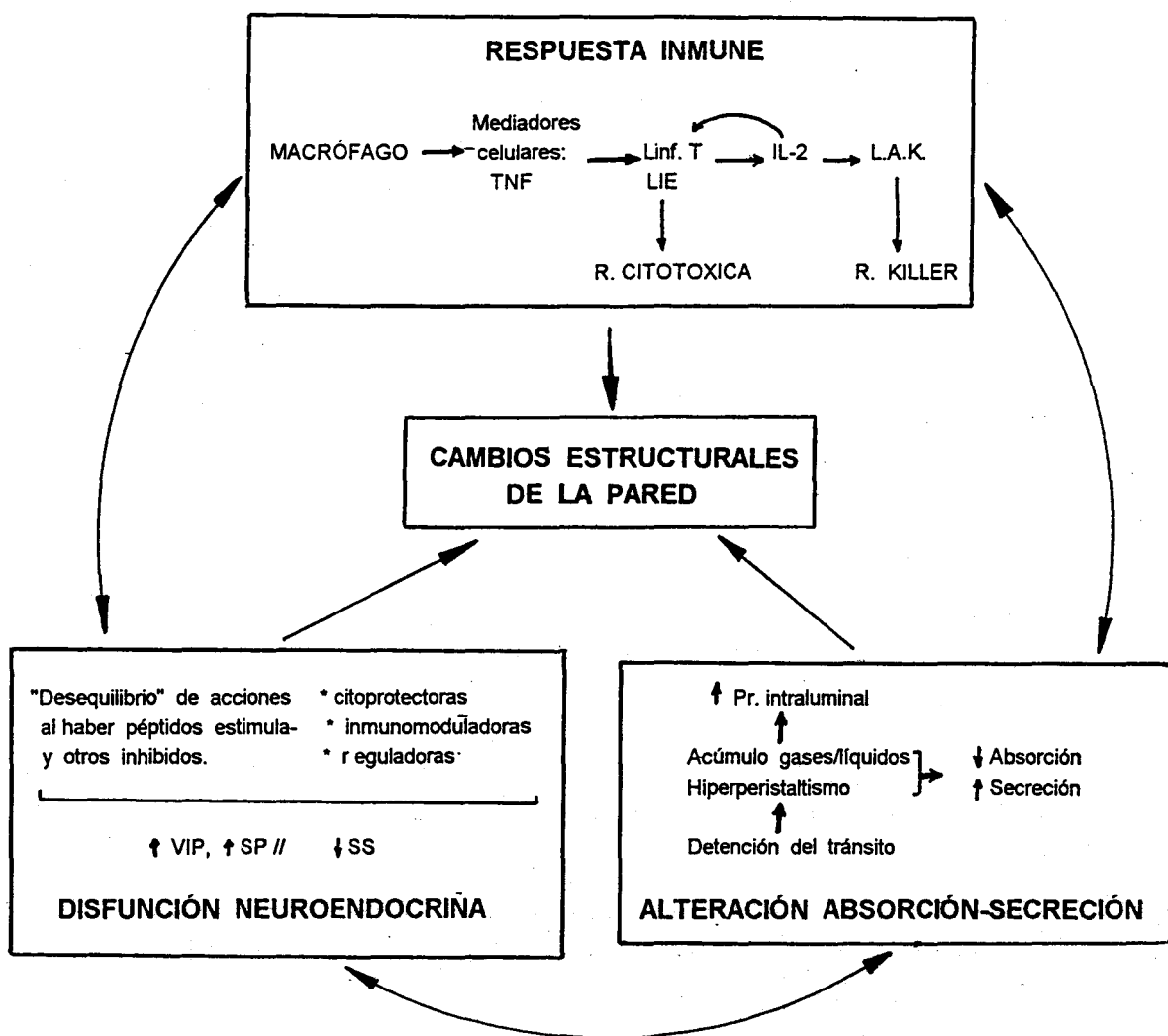


Fig 30: Modelo sugerido para explicar la Fisiopatología del cuadro obstructivo intestinal. Una serie de estímulos mecánicos secundarios a la distensión y estímulos antigénicos derivados del sobrecrecimiento bacteriano "activan" los sistemas funcionales del intestino.

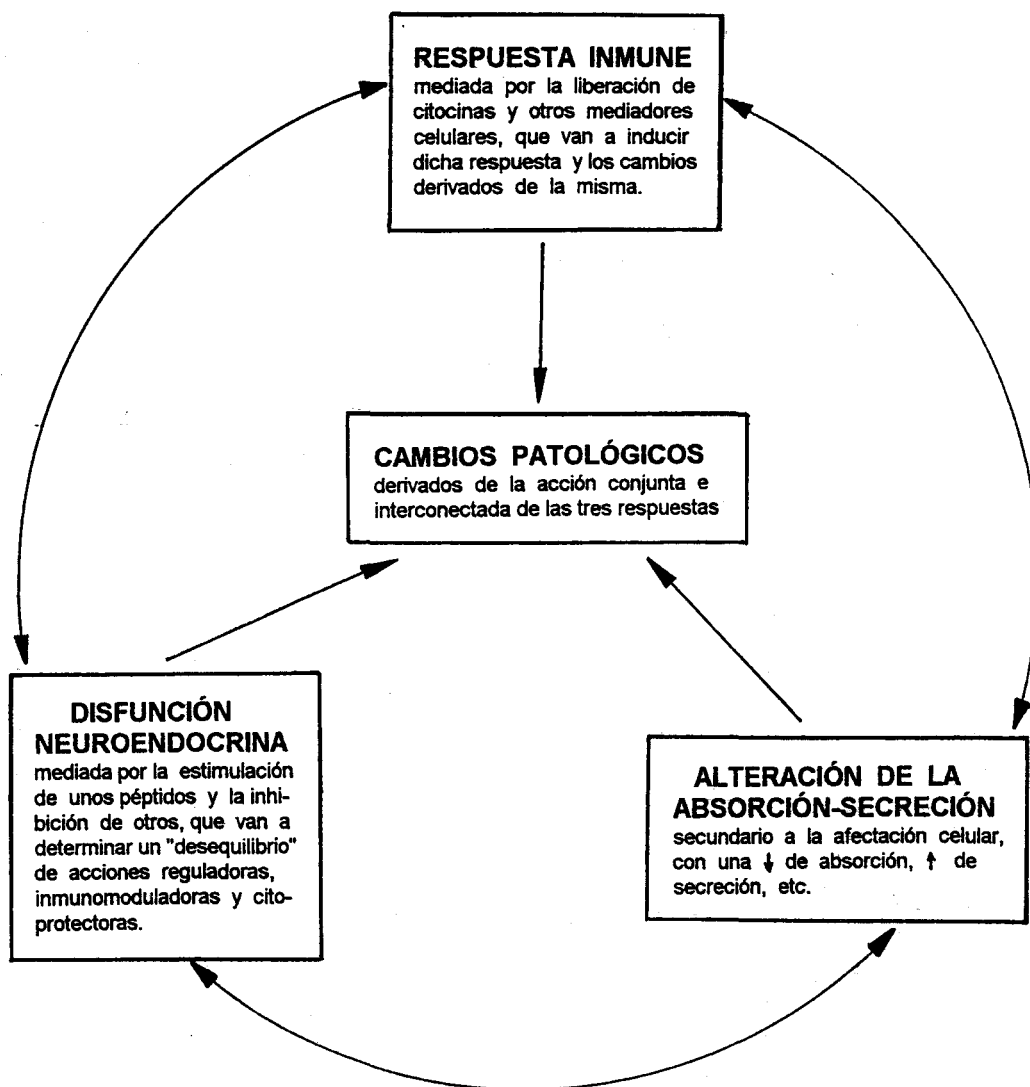


Fig 31: Modelo sugerido para explicar la Fisiopatología de determinadas enfermedades intestinales. Una serie de estímulos mecánicos, biológicos, químicos, antigénicos... "activan" los sistemas funcionales del intestino.

IX. BIBLIOGRAFÍA.

1. KOMURO T, HASHIMOTO Y. Three-dimensional structure of the rat intestinal wall. *Arch. Histol. Cytol.*; 1990; 53 (1): 1-21.
2. CHENG H, LEBLOND C. P. Origin, differentiation and renewal of the four main epithelial cell types in the mouse small intestine. I. Columnar cell. III. Enterocrine cells. *Amer. J. Anat.*, 1974a, b; 141: 461-480, 503-20.
3. JERRY S, TRIER M. D., CYRUS E, RUBIN M. D. Progress in gastroenterology. Electron microscopy of the small intestine: a review. *Gastroenterology*, 1965; 49 (5): 574-603.
4. SIMPSON L. O. Basement membranes and biological thixotropy: a new hypothesis. *Pathology*, 1980; 12: 377-89.
5. DEANE H. W. Some electron microscopy observations on the lamina propria of the gut, with comments on the close association of the macrophages, plasma cells and eosinophils. *Anat. Rec.*, 1964; 149: 453.
6. KOMURO T. The lattice arrangement of the collagen fibres in the submucosa of the rat small intestine: scanning electron microscopy. *Cell Tiss. Res.*; 1988; 251: 117-21.
7. GABELLA G. The cross-ply arrangement of the collagen fibres in the submucosa of the mammalian small intestine. *Cell Tiss. Res.*; 1987a; 248: 491-7.
8. FAWCETT D. W. A textbook of histology, 11 th ed. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1986.
9. HASHIMOTO Y, KOMURO T. Close relationships between the cells of the immune system and the epithelial cells in the rat small intestine. *Cell Tiss. Res.*, 1988; 254: 41-7.
10. MAYRHOFER G, PUGH C. W., BARCLAY A. N. The

distribution, ontogeny and origin in the rat of Ia- positive cells with dendritic morphology and of Ia antigen in epithelia, with special reference to the intestine. *Eur. J. Immunol.*, 1983; 13: 112-22.

11. LURGER T. A., STADLER B. M., KATZ S. I., OPPENHEIM J. J. Epidermal cell (keratinocyte)- derived thymocyte-activating factor (ETAF). *J. Immunol.*; 1981; 127: 1493-8.

12. STOBO J. D. Lymphocytes. In: *Basic and clinical immunology*, 5th ed. Maruzen Asia, Singapore, 1984: 69-85.

13. PANG G, CLNY R, SAUNDERS H. Dual mechanisms of inhibition of the immune response by enterocytes isolated from the rat small intestine. *Immunol. CellBiol.*; 1990; 68: 387-96.

14. VALENTINE J, NICK H. Acute phase induction of manganese superoxide dismutase in intestinal epithelial cell lines. *Gastroenterology*; 1992; 103: 905-12.

15. HEDGES S, SVENSSON M, SVANBORG C. Interleukin 6 response of epithelial cell lines to bacterial stimulation in vitro. *Infect. Immun.*; 1992; 60: 1295-301.

16. MOLMENTI E, ZIAMBARAS T, PERLMUTTER D. Evidence for an acute response in human intestinal epithelial cells. *J. Biol. Chem.*; 1993; 268: 14116-24.

17. CASPARY WF. Physiology and pathophysiology of intestinal absorption. *Am. J. Clin. Nutr.*; 1992 Jan; 55 (1 Suppl): 299S-308S.

18. CASPARY WF. Absorption: general aspects and transport mechanisms in the small intestine. In: Caspary WF, ed. *Structure and function of the small intestine*. Amsterdam:Excerpta Medica, 1987: 63-88.

19. SPILLER R. C. Intestinal absorption function. *Gut*; 1994 Jan; 35

(1 Suppl): S5-9.

20. CASPARY WF. Sucrose-malabsorption in man after ingestion of α -glucosidase inhibitor. *Lancet* ; 1978; 1: 1231-3.
21. STREMMEL W. Absorption of fat and fat-soluble vitamins. In: Caspary WF, ed. *Structure and function of the small intestine*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1987; 175-84.
22. JAMES S. P. The gastrointestinal mucosal immune system. *Dig-Dis*. 1993; 11 (3): 146-56.
23. TARNAWSKI A, HOLLANDER D, STACHREM J, et al. Prostaglandin protection of the gastric mucosa against alcohol injury: a dynamic time-release process. *Gastroenterology* 1985; 88: 334-52.
24. FERNANDEZ DOMÍNGUEZ L, FERNANDEZ SEARA J, PÉREZ DE JUAN ROMERO M. A., PÉREZ POMBO S, DE TORO SANTOS M. Sistema inmune gastrointestinal. *Rev. Esp. Enf. Digest*. 1992; 82 (3): 177-85.
25. GUY GRAND D, VASSALLI P. Gut interepithelial T lymphocytes. *Curr. Opin. Immunol*. 1993 Apr; 5 (2): 247-52.
26. BRANDTZAEG P. Molecular and cellular aspects of the secretory immunoglobulin system. *APMIS*. 1995 Jan; 103 (1): 1-19.
27. AZIM T. Lymphocytes in the intestine: role and distribution. *J. Diarrhoeal Dis. Res*. 1991 Mar; 9 (1): 1-10.
28. SIRINEK L. P., O' DORISIO M. S. Modulation of immune function by intestinal neuropeptides. *Acta Oncol*. 1991; 30 (4): 509-17.
29. OTTAWAY C. A. Neuroimmunomodulation in the intestinal mucosa. *Gastroenterol. Clin. North. Am*. 1991 Sep; 20 (3): 511-29.

30. SREEDHARAN S, PETERSON K, KODAMA K, et al. Generation and recognition of neuropeptide mediators of cellular communication in immunity and hypersensitivity. In Goetzl E, Spector NH (eds): Neuroimmune Networks: Physiology and Diseases. New York, Alan R. Liss, 1989: 113.
31. ANTHONY G. J., BASTIDAS J. A., ZINNER M. J., BARNHART D. C., MASOUDI F. A. Meal-stimulated canine jejunal ionic absorption: Influence of mucosal neural blockade. *Dig. Dis. Sci.* 1994; 39: 75-82.
32. BARRY M. K., GONTAREK J. D., PICKERING S. P., YEO C. J. Effect of alpha 1-adrenergic blockade on canine ileal water, electrolyte, and glucose absorption. *Dig. Dis. Sci.* 1994 Nov; 39 (11): 2368-75.
33. PANTOJA ZARZA L. Citocinas. Dolor e Inflamación. 1992; 5 (4): 201-12.
34. ARAI K, LEE F, MIYAJIMA A, et al. Cytokines: Coordinators of immune and inflammatory responses. *Ann. Rev. Biochem.* 1990; 59: 783-836.
35. COHEN M. C., COHEN S., Cytokine function: a study in biologic diversity. *Am. J. Clin. Pathol.* 1996 May; 105 (5): 589-98.
36. DINARELLO C, MIER J. Lymphokines. *N. Engl. J. Med.* 1987; 317: 940-6.
37. BARRET K. E. Cytokines: sources, receptors and signalling. *Bailliers. Clin. Gastroenterol.* 1996; 10 (1): 1-15
38. GALLART T, VIVES PUIGGROS J. Interleucinas y otras citocinas. En Ferreras-Rozman. *Medicina Interna.* 13 ed. Doyma. 1992, 2: 2710-14.

39. LILES W. C., VAN VOORHIS W. C. Review: nomenclature and biologic significance of cytokines involved in inflammation and the host immune response. *J. Infect. Dis.* 1995 Dec; 172 (6): 1573-80.
40. SCHMIDT J. A. Purification and partial biochemical characterization of normal interleukin-1. *J. Exp. Med.* 1984; 160: 772-87.
41. VAN SNICK J. Interleukin-6: an overview. *Annu. Rev. Immunol.* 1990; 8: 253-78.
42. KESHAU S, LAWSON L, CHUNG L, STEIN M, PERRY VH, GORDON S. Tumor necrosis factor mRNA localized to Paneth cells of normal murine intestinal epithelium by in situ hybridization. *J. Exp. Med.* 1990; 171: 327-32.
43. BESSEY P. Respuesta metabólica a la enfermedad grave. En WILMORE, BRENNAN, HARKEN, HOLCROF, MEAKINS (Ed). Atención al paciente quirúrgico. Scientific American Medicine. Editora científico médica latinoamericana. Mexico 1991; II / 11/1 - II / 11 /30.
44. WAAGE A, HALSTENSEN A, ESPEVIK T. Association between tumor necrosis factor in serum and fatal outcome in patients with meningococcal disease. *Lancet.* 1987; 1: 355-7.
45. FURIE M. B., Mc. HUGH D. D. Migration of neutrofilos across endothelial monolayers is stimulated by treatment of the monolayers with interleukin-1 or tumor necrosis factor- α . *J. Immunol.* 1989; 143: 3309-17.
46. LEHMAN V, BENNINGHOFF B, DROGE W. Tumor necrosis factor-induced activation of peritoneal macrophages is regulated by prostaglandin E2 and cAMP. *J. Immunol.* 1988; 141: 587-91.
47. BAULDRY S, McCALL C, COUSART S, BASS D. Tumor necrosis factor alpha priming of phospholipase A2 activation in human

neutrophils. An alternative mechanism of priming. *J. Immunol.* 1991; 146: 1277-85.

48. SIRKO S, SCHINDLER R, DOYLE M, WEISMAN S, DINARELLO C. Transcription, translation and secretion of interleukin 1 and tumor necrosis factor. Effects of tebufelone, a dual cyclooxygenase / 5- lypooxygenase inhibitor. *Eur. J. Immunol.* 1991; 21: 243-50.

49. OBACH J. La inflamación reumatoide. *Rev. Esp. Reumatol.* 1992; 19: 22-37.

50. BEGG AA, FINCO TS, NANTERMET PV, et al. Tumor necrosis factor and interleukine-1 lead to phosphorylation and loss of I κ B α : A mechanism for NF- κ B activation. *Mol Cell Biol.* 1993; 13: 3301-10.

51. CHANDRA G, COGSWELL JP, MILLER LR, et al. Cyclic AMP signaling pathways are important in IL-1 β transcriptional regulation. *J Immunol* 1995; 155: 4535-43.

52. MILLER M. D., KRANGEL M. S. Biology and biochemistry of the chemokines: a family of chemotactic and inflammatory cytokines. *Crit. Rev. Immunol.* 1992; 12: 17-46.

53. NAGI A, BABIUK L. Interleukin-2 production by mitogen-stimulated intestinal mucosal leukocytes from cattle. *Am. J. Vet. Res.* 1989; 50: 1591-7.

54. MINAMI Y, KONO T, MIYAZAKI T, TANIGUCHI T. The IL-2 receptor complex: its structure, function, and target genes. *Annu. Rev. Immunol.* 1993; 11: 245-67.

55. ROBB R. J., GREENE C. W., RUSK C. W. Low and high affinity cellular receptors for IL-2: implications for the level of Tac antigen. *J. Exp. Med.* 1984; 160: 1126-46.

56. VARAS LORENZO M. J. Hormonas gastroenteropáticas. *Gastroenterología y hepatología*. 1983; 6 (4): 205-12.
57. BLAZQUEZ F. E. Aspectos fisiopatológicos de los péptidos reguladores intestinales. *Rev. Clin. Esp.* 1989; 184 (8): 435-42.
58. CARVAJAL S. H., MULVIHILL S. J. Intestinal peptides and their relevance in pediatric disease. *Semin. Pediatric. Surg.* 1995 Feb; 4 (1): 9-21.
59. CROITORU K, ERNST P. B., BIENENSTOCK J., PADOL I., STANISZ A. M. Selective modulation of the natural killer activity of murine intestinal intraepithelial leucocytes by the neuropeptide substance P. *Immunology*. 1990 Oct; 71 (2): 196-201.
60. STANISZ A. M., BEFUS D., BIENENSTOCK J. Differential effects of vasoactive intestinal peptide, substance P, and somatostatin on immunoglobulin synthesis and proliferations by lymphocytes from Peyer's patches, mesenteric lymph nodes, and spleen. *J. Immunol.* 1986; 136: 152-6.
61. HARTUNG H. P., TOYKA K. V. Activation of macrophages by substance P: induction of oxidative burst and thromboxane release. *Eur. J. Pharmacol.* 1983; 89: 301-5.
62. LOTZ M., VAUGHAN J. H., CARSON D. A. Effect of neuropeptides on production of inflammatory cytokines by human monocytes. *Science*. 1988; 241: 1218-21.
63. SERRA M. C., BAZZONI F., DELLA BIANCA V., GRESKOWIAK M., ROSSI F. Activation of human neutrophils by substance P. Effect on oxidative metabolism, exocytosis, cytosolic Ca²⁺ concentration and inositol phosphate formation. *J. Immunol.* 1988; 2118-24.

64. ALI H., LEUNG K. B., PEARLE F. L., HAYES N. A. FOREMAN J. C. Comparison of the histamine-releasing action of substance P on mast cells and basophils from different species and tissue. *Int. Arch. Allergy. Appl. Immunol.* 1986; 79: 413-8.
65. ANTHONY G. J., ORANDLE M. S., WANG B. H., YEO C. Y. Neuropeptide Y-induced intestinal absorption: mediation by α -2 adrenergic-receptors. *Surgery.* 1991 Dec; 110 (6): 1132-8.
66. MONES J., FARRE A., CALABUIG R., CLAVE P., LLUIS F. Hormonas digestivas. *Rev. Esp. Enf. Digest.* 1993; 84 (3): 178-194.
67. SENDUR R., CZARNOBILSKI K., PAWLIK W., KONTUREK S. J. The role of cholecystokinin in the regulation of intestinal blood circulation and metabolism. *Folia. Med. Cracov.* 1990; 31 (4): 5-16.
68. FARHENKRUG J. Transmitter role of vasoactive intestinal peptide. *Pharmacol. Toxicol.* 1993 Jun; 72 (6): 354-63.
69. CHEN P. P., SREEDHARAN S. P., KISHIYAMAJ. L.; GOETZL E. J. *Immunology.* 1993 May; 79 (1): 64-8.
70. MOORE T. C., SPRUCK C. H., SAID S. I. Depression of lymphocyte traffic in sheep by vasoactive intestinal peptide (VIP). *Immunology.* 1988; 64: 475-8.
71. SEGURA J. J., GUERRERO J. M., LOPEZ GONZALEZ M. A., CALVO J. R. Vasoactive intestinal peptide (VIP) inhibits substrate adherence capacity of rat peritoneal macrophages by a mechanism that involves cAMP. *Cell. Adhes. Commun.* 1993 Dec; 1 (3): 213-21.
72. ROLA LESZCZYNSKI M. BOLDUC D., St PIERRE S. The effects of vasoactive intestinal peptide on human natural killer cell function. *J. Immunol.* 1985; 135: 2569-73.

73. LARSSON L. Gastrointestinal cells producing endocrine, neurocrine and paracrine messengers. *Clin. Gastroenterolog.* 1980; 9: 485-516.
74. WEIR G., BONNER WEIR S. Pancreatic somatostatin. *Adv. Exp. Med Biol.* 1985; 188: 403-23.
75. REICHLIN S. Somatostatin. *N. Engl. J. Med.* 1983; 309: 1495-1501.
76. PATEL Y. C. General aspects of the biology and function of somatostatin. En Weil C. Basic and clinical aspects in neuroscience. *Somatostatin.* 1992; 4: 2-16.
77. MAKHLOVF G., SHUBERT M. Gastrin somatostatin: a paracrine regulator of acid secretion. *Metabolism. (Suppl 2).* 1990; 39: 138-42.
78. ALBERTI K., CHRISTENSEN S., IVERSEN J., S C Y E R MANSÉN K., CHRISTENSEN N., PRANGE HANSEN A., LUNDBALK K., ORSKOV H. Inhibition of insulin secretion by somatostatin. *Lancet.* 1973; 2: 1299-1301.
79. GERICH J., LOVINGER R., GRODSKY G. Inhibition by somatostatin of glucagon and insulin release from the perfused rat pancreas in response to arginine, isoproterenol and theophylline: evidence for a preferential effect on glucagon secretion. *Endocrinology.* 1975; 3: 749-54.
80. GYR K., BEGLINGER C., KOHLER E., TRAUTZL U., KELLEN V., BLOOM S. Circulating somatostatin physiological regulator of pancreatic function?. *J. Clin. Invest.* 1987; 79: 1595-1600.
81. SCHUSDZIARRA V. The physiological role of somatostatine in the regulation of nutrient homeostasis. Basic and clinical aspect of

Neuroscience: Somatostatin. 1992; 4: 43-54.

82. EFFENDIC S., MATTSON. O. Effect of somatostatatin on intestinal motility. *Acta Radiol. Diagnosis.* 1978; 19: 348-52.

83. THOR P., KROL R., KONTUREK S., COY D., SCHALLY A. Effect of somatostatin on myoelectrical activity of small bowell. *Am. J. Physiol.* 1978; 235: E249-E254.

84. BELLP F., WEBBER D., WASS J., REES L., EVANS J., MORGAN L., MARKS V., LEWIS J. Correlation of endogenous somatostatin, gastric inhibitory polipeptide, glucagon and insulin with gastric fuction in the conscious calf. *J. Endocr.* 1981; 89: 451-6.

85. BLOOMS S., RALPHS D., BESSER G., HALL R., COY D., KASTIN A., SCHALLY A. Effect of somatostatin on motilin levels and gastic emptying. *Gut.* 1975; 16: 834.

86. ORMSBEE H., KOEHLER S. Jr., TELFORD G. L. Somatostatin inhibits motilin-induced interdigestive contractile activity in the dog. *Am. J. Dig. Dis.* 1978; 23: 781-88.

87. LIN T., EVANS D., WARRICK M., SORAY G., BLOOMQUIST W., SHAAR C. Gastrointestinal actions of somatostatin. *En international Symposium on gastrointestinal hormones. Asilomar. California. Abstracts.* 1976: 90-2.

88. MULVIHILL S., PAPPAS T., PASSARO E., DEBAS H. The use of somatostatin and its analogs in the treatment of surgical disorders. *Surgery.* 1986; 100: 467-76.

89. SCHUSDIZARRA V. Role of somatostatin in nutrient regulation. *Adv. Exp. Biol Med.* 1985; 188: 425-45.

90. PAYAN D. G., HESS C. A., GOETZL E. J. Inhibition by

somatostatin of the proliferation of T- lymphocytes and Molt -4 lymphoslrts. *Cell Immunol.* 1984; 84: 433-8.

91. FAISS S., ANNIBALE B., BOIRIVANT M., SANTORO A. PALLONE F., DELLE-FAVE G. Effects of somatostatin on human intestinal lamina propia lymphocytes. Modulation of lymphocyte activation. *J. Neuroimmunol.* 1991; 31: 211-9.

92. FORIS G., GYIMESI E., KOMAROMI I. The mechanism of anti-body-dependent cellular cytotoxicity stimulation by somatostatin in rat peritoneal macrophages. *Cell Immunol.* 1985; 90: 217-25.

93. CORNNELL R. P., Mc. CLELLAN C. C. Modulation of hepatic reticuloendothelial system ohagocytosis by pancreatic hormones. *J. Reticuloendothel. Soc.* 1982; 32: 397-407.

94. PECK R. Neuropeptides modulating macrophage function. *Ann. NY. Acd. Sci.* 1987; 496: 264-70.

95. YOUSEFI S., VASIRI N., CARANDANG G., LE W., YAMAMOTO R., GRANGER G., OCARIZ J., CESARIO T. The paradoxical effects of somatostatin on the bioactivity and production of citotoxin derived from human peripheral blood mononuclear cells. *Br. J. Cancer.* 1991; 64: 243-6.

96. BERMUDEZ L., YOUNG L. Effect of stress-related hormones on macrophage receptor and response to tumor necrosis factor. *Lymphokine Res.* 1990; 9: 137-145.

97. HONNEGER J., SPAGNOLA A., D'URSO R., NAVARRA P., TSAGARASKY S., BESSER G., GROSSMAN A. Interleukin-1 beta modulates the acute release of growth hormone-releasing hormone and somatostatin from rat hypothalamus in vitro, whereas tumor necrosis factor and interleu have no effect. *Endocrinology.* 1991; 129: 1275-82.

98. GOETZL E. J., PAYAN D. G. Inhibition by somatostatin of the release of mediators from human basophils and rat leukemic basophils. *J. Immunol.* 1984; 133: 3255-59.
99. GOETZL E. J., CHERNOV T., RENOLD T., PAYAN D. G. Neuropeptide regulation of the expression of immediate hypersensitivity. *J. Immunol.* 1985; 135: 802-5.
100. SZABO S., USADEL K. H. Cytoprotection-organoprotection by somatostatin: gastric and hepatic lesions. *Experientia.* 1982; 38: 245-9.
101. USADEL K., KESSLER H., ROHR G., KUSTERER K. . , PALITZSCH K. SCHWEDES V. Cytoprotective properties of somatostatin. *Klin. Wochenschr.* 1986; 64 (Suppl. VII): 59-63.
102. GAYA A. Características de las poblaciones linfocitarias y de los macrófagos de la lámina propia en la enfermedad inflamatoria crónica intestinal. Papel de las citocinas. *Gastroenterol- Hepatol.* 1995 Dec; 18 (10): 510-4.
103. BRAEGGER C. P. Immunopathogenesis of chronic inflammatory bowel disease. *Acta. Paediatr. Suppl.* 1994 Apr; 83 (395): 18-21.
104. CHOY M., WALKER-SMITH J. A., WILLIAMS C. B. M c . DONALD T. T. Differential expression of CD 25 (interleukin -2 receptor) on lamina propria T cells and macrophages in the intestinal lesions in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gut.* 1990; 31: 1365-70.
105. BREESS E. J., MICHIE C. A., NICHOLLS S. W., MURCH S. H., WILLIAMS C. B., DOMIZIO P., WALKER-SMITH J. A., Mc DONALD T. T. Tumor necrosis factor alpha-producing cells in the intestinal mucosa of children with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 1994 Jun; 106 (6): 1455-66.
106. MAHIDA Y. R., WU K., JEWELL D. P. Enhanced production

of interleukin -1 beta by mononuclear cells isolated from mucosa with active ulcerative colitis or Crohn's disease. *Gut*. 1989; 30: 835-8.

107. GROSS V., ANDUS T., CAESAR I., ROTH M., SCHÖLMRICH J. Evidence for continuous stimulation of interleukin-6 production in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1992; 102: 514-9.

108. BREESE E., BRAEGGER C. P., CORRIGAN C. J., WLAKER-SMITH J. A., Mc. DONALD T. T. Interleukin-2 -and interferon-gamma-secreting T cells in normal and diseased human intestinal mucosa. *Immunology*. 1993 Jan; 78 (1): 127-31.

109. GURBINDO C., SABBAH S., MENEZES J., JUSTINICH C., MARCHAND R., SEIDMAN E. G. Interleukin -2 production in pediatric inflammatory bowel disease: evidence for dissimilar mononuclear cell function in Crohn's disease and ulcerative colitis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1993 Oct; 17 (3): 247- 54.

110. OWENS M. W., GRISHAM M. B. Cytokines increase proliferation of human intestinal smooth muscle cells: possible role in inflammation-induced stricture formation. *Inflammation*. 1993; 17: 481-7.

111. LOWES J. R., RADWAN P., PRIDDLE J. D., JEWELL D. P. Characterisation and quantification of mucosal cytokine that induces epithelial histocompatibility locus antigen- DR expression in inflammatory bowel disease. *Gut*. 1992 Mar; 33 (3): 315-9.

112. BRAEGGER C. P., Mc. DONALD T. T. Immune mechanism in chronic inflammatory bowel disease. *Ann. Allergy*. 1994 Feb; 72 (2): 135-41.

113. GEBOES K. From inflammation to lesion. *Acta Gastroenterol. Belg.* 1994 Sep-Dec; 57 (5-6): 273-84.

114. NATHENS A. B., ROTSTEIN O. D., DACKIW A. P.,

MARSHALL J. C. Intestinal epithelial cells down-regulate macrophage tumor necrosis factor - alpha secretion: a mechanism for immune homeostasis in the gut - associated lymphoid tissue. *Surgery*. 1995 Aug; 118 (2): 343-50; discussion 350-1.

115. MAYER L., EISENHARDT D., Lack of induction of suppressor T cells by intestinal epithelial cells from patients with inflammatory bowel disease. *J. Clin. Invest.* 1990; 86: 1255-60.

116. SCHREIBER S., HEINING T., THIELE H. G., RAEDLER A. Immunoregulatory role of interleukin 10 in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1995 May; 108 (5): 1434-44.

117. BERG D. J., DAVIDSON N., KUHN R., MULLER W., MENON S., HOLLAND G., THOMPSON-SNIPES L., LEACH M. W., RENNICK D. Enterocolitis and colon cancer in interleukin -10 deficient mice are associated with aberrant cytokine production and CD4 (+) TH1-like responses. *J. Clin. Invest.* 1996 Aug 15; 98 (4): 1010-20.

118. KUHN R., LOHLER J., RENNICK D., RAJEWSKY K., MULLER W. Interleukin - 10-deficient mice develop chronic enterocolitis (see comments). *Cell*. 1993 Oct 22; 75 (2): 263-74.

119. SCHREIBER S., HEINING T., PANZER U., REINKING R., BOUCHARD A., STAHL P. D., RAEDLER A. Impaired response of activate mononuclear phagocytes to interleukin 4 in inflammatory bowel disease (see comments). *Gastroenterology*. 1995 Jan; 108 (1): 21-33.

120. CUNNINGHAM M. E., SHAW STIFFEL T. A., BERSTEIN L. H., TINGHITELLA T. J., CLAUS R. E., BROGAN D. A., Mc. MILLEN M. A. Cholecystokinin - stimulated monocytes produce inflammatory cytokines and eicosanoides. *Am. J. Gastroenterol.* 1995 Apr; 90 (4): 621-6.

121. BABYATSKY M. W., ROSSITER G., PODOLSKY D. K.

Expression of transforming growth factors alpha and beta in colonic mucosa in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1996 Apr; 110 (4): 975-84.

122. DIGNASS A. U., TSUNEKAWA S., PODOLSKY D. K. Fibroblast growth factors modulate intestinal epithelial cell growth and migration. *Gastroenterology*. 1994; 106: 1254-62.

123. GRAHAM M. F., BRYSON G. R., DIEGELMAN R. F. Transforming growth factor beta 1 selectively augments collagen synthesis by human intestinal smooth muscle cells. *Gastroenterology*. 1990; 99: 447-53.

124. KOCH T. R., CARNEY J. A., MORRIS V. A., GO VLW. Somatostatin in the idiopathic inflammatory bowel diseases. *Dis. Colon. Rectum*. 1988; 31: 198- 203.

125. REINSHAGEN M., PATEL A., SOTTILI M., NAST C . . , DAVIS W., MUELLER K., EYSSELEIN V. Protective function of extrinsic sensory neurons in acute rabbit experimental colitis. *Gastroenterology*. 1994 May; 106 (5): 1208-14.

126. RESNICK M. B., COLGAN S. P., PATAPOFF T. W., MRSNY R. J., AWTREY C. S., DELP-ARCHER-C., WELLER P. F., MADARA J. L. Activated eosinophils evoke chloride secretion in model intestinal epithelia primarily via regulated release of 5'-AMP. *J. Immunol*. 1993 Nov 15; 151 (10): 5716-23.

127. MARTIN L. B., KITA H., LEIFERMAN K. M., GLEICH G. J. Eosinophils in allergy: role in disease, degranulation, and cytokines. *Int. Arch. Allergy. Immunol*. 1996 Mar; 109 (3): 207-15.

128. BAUER S., SCHAUB N., KUMMER H., WEGMANN W. Prolonged course of an idiopathic hypereosinophilic syndrome with transition to eosinophilic gastroenteritis. *Schweiz. Med. Wochenschr*.

1994 Nov 5; 124 (44): 1976-81.

129. BAUER S., SCHAUB N., DOMMANN SCHERRER C. C., ZIMMERMANN D. R., SIMON H. U., WEGMAN W. Long-term outcome of idiopathic hypereosinophilic syndrome-transition to eosinophilic gastroenteritis and clonal expansion of T-cells. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1996 Feb; 8 (2): 181-5.

130. JAFFE J. S., JAMES S. P., MULLINS G. E., BRAUN ELWET L., LUBENSKY I., METCALFE D. D. Evidence for an abnormal profile of interleukin -4 (IL-4); IL-5, and gamma-interferon (gamma-IFN) in peripheral blood T cells from patients with allergic eosinophilic gastroenteritis. *J. Clin. Immunol.* 1994 Sep; 14 (5): 299-309.

131. DESREUMAUX P., BLOGET F., SEGUY D., CAPRON M., CORTOT A., COLOMBEL J. F., JANIN A. Interleukin 3, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, and interleukin 5 in eosinophilic gastroenteritis (see comments). *Gastroenterology.* 1996 Mar; 110 (3): 768-74.

132. NORTON GREENBERGER. Trastornos alérgicos intestinales y gastroenteritis eosinofílica. En: *Enfermedades gastrointestinales. Fisiopatología, Diagnostico, Tratamiento.* Tomo II. 3ª ed. Ed. Panamericana. 1985: 1306-10.

133. MOWAT A. M., HUTTON A. K., GARSIDE P., STEEL M. A role for interleukin -1 alpha in immunologically mediated intestinal pathology. *Immunology.* 1993 Sep; 80 (1): 110-5.

134. GARSIDE P., MOWAT A. M. Natural killer cells and tumor necrosis factor- alpha-mediated enteropathy in mice. *Immunology.* 1993 Feb; 78 (2): 335-7.

135. Mc.CALL R. D., HASKILL S., ZIMMERMANN E. M., LUND P. K., THOMPSON R. C., SARTOR R. B. Tissue interleukin 1 and

interleukin -1 receptor antagonist expression in enterocolitis in resistant and susceptible rats. *Gastroenterology*. 1994 Apr; 106 (4): 960-72.

136. LANGER J. C., SOHAL S. S., BLENNERHASSET P. Mucosal permeability after subclinical intestinal ischemia-reperfusion injury: an exploration. *J. Pediatr. Surg*. 1995 Apr; 30 (4): 568-72.

137. MORECROFT J. A., SPITZ L., HAMILTON P. A., HOLMES S. J. Plasma cytokine levels in necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr. Suppl*. 1994; 396: 18-20.

138. MORECROFT J. A., SPITZ L., HAMILTON P. A., HOLMES S. J. Necrotizing enterocolitis-multisystem organ failure of the newborn?. *Acta Paediatr. Suppl*. 1994; 396: 21-3.

139. HARRIS M. C., COSTARINO A. T. Jr., SULLIVAN J. S., DULKERIAN S., McCAWLEY L., CORCORAN L., BUTLER S., KILPATRICK L. Cytokine elevations in critically ill infants with sepsis and necrotizing enterocolitis (see comments). *J. Pediatr*. 1994 Jan; 124 (1): 105-11.

140. FOGLIA R. P. Necrotizing enterocolitis. *Curr. Probl. Surg*. 1995 Sep; 32 (9): 757-823.

141. SUN X. M., HSUEH W. Bowel necrosis induced by tumor necrosis factor in rats is mediated by platelet activating factor. *J. Clin. Invest*. 1988; 81: 1328-31.

142. WOLF H. M., EIBL M. M. The anti-inflammatory effect of an oral immunoglobulin (IgA-IgG) preparation and its possible relevance for the prevention of necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr. Suppl*. 1994; 396: 37-40.

143. BIRK D., BERGER D., LIMMER J., BEGER H. G. Is the elimination of endotoxin and cytokines with continuous lavage an

alternative procedure in necrotizing enterocolitis?. *Acta Paediatr. Suppl.* 1994; 396: 24-6.

144. LO C. W., KLEINMAN R. E. Infant formula, past and future: opportunities for improvement. *Am. J. Clin. Nutr.* 1996 Apr; 63 (4): 646S-50S.

145. AYNSLEY GREEN A., LUCAS A., LAWSON G. R., BLOOM S. R. Gut hormones and regulatory peptides in relation to enteral feeding, gastroenteritis, and necrotizing enterocolitis in infancy. *J. Pediatr.* 1990 Jul; 117 (1 Pt 2): S24-32.

146. SOEDA J., O'BRIAIN D. S., PURI P. Regional reduction in intestinal neuroendocrine cell populations in enterocolitis complicating Hirschsprung's disease. *J. Paediatr. Surg.* 1993 Aug; 28 (8): 1063-8.

147. IMAMURA A., PURI P., O'BRIAIN D. S. et al: Mucosal immune defence mechanisms in enterocolitis complicating Hirschsprung's disease. *Gut.* 1992; 33: 801-6.

148. MEAKINS J. L. Host defense mechanisms in surgical patients: Effect of surgery and trauma. *Acta Chir. Scand. Suppl.* 1988; 550: 43-53.

149. PIRENNE J., RIBBENS C., MEDOT M., DE GROOTE D., VRINDTS Y., LOPEZ M., GATHY R., FRANCHIMONT P., JACQUET N. Adverse effect of abdominal operations on production of interferon-gamma. *Eur. J. Surg.* 1995 Feb; 161 (2): 77-83.

150. FAIST E., MEWES A., BAKER C. C. et al. Prostaglandin E2-dependent suppression of interleukin 2 production in patients with major trauma. *J. Trauma.* 1987; 27: 837-48.

151. BAIGRIE R. J., LAMONT P. M., KWIATKOWSKI D., DALLMAN M. J., MORRIS P. J., Systemic cytokine response after major surgery. *Br. J. Surg.* 1992; 79: 757-60.

152. SWEED Y., PURI P., REEN D. J. Early induction of IL-6 in infants undergoing major abdominal surgery. *J. Paediatr. Surg.* 1992 Aug; 27 (8): 1033-6; discussion 1036-7.
153. VAN GOOL J. V., VUGT H. V., HELLE M., et al. The relation among stress, adrenalin, interleukin 6 and acute phase protein in the rat. *Clinical Immunol. Immunopath.* 1990; 57: 200-10.
154. SPENGLER R. N., ALLEN R. M., REMICK D. G., et al. Stimulation of α -adrenergic receptor augments the production of macrophage-derived tumor necrosis factor. *J. Immunol.* 1990; 145: 1430-34.
155. SHIMADA M., WINCHURCH R. A., BELOUCIF SROBOTHAM J. L. Effect of anesthesia and surgery on plasma cytokine levels. *J. Crit. Care.* 1993 Jun; 8 (2): 109-16.
156. WORTEL C. et al. Interleukin -6 mediates host defense responses induced by abdominal surgery. *Surgery.* 1993; 114: 564-70.
157. BAIGRIE R. J., LAMONT P. M., WHITING S., MORRIS P. J. Portal endotoxin and cytokine responses during abdominal aortic surgery (see comments). *Am. J. Surg.* 1993 Sep; 166 (3): 248-51.
158. SOONG C. V., BLAIR P. H., HALLIDAY M. I., McCAIGUE M. D., CAMPBELL G. R., HOOD J. M. et al. Endotoxemia, the generation of the cytokines and their relationship to intramucosal acidosis of the sigmoid colon in elective abdominal aortic aneurysm repair. *Eur. J. Vasc. Surg.* 1993 Sep; 7 (5): 534-9.
159. FROON A. H., GREVE J. W., VAN DER LINDEN C. J., BUURMAN W. A. Increased concentrations of cytokines and adhesion molecules in patients after repair of abdominal aortic aneurysm. *Eur. J. Surg.* 1996 Apr; 162 (4): 287-96.

160. ZHESTKOV K. G., POLIANSKII V. A., STEPANENKO M. N., SHUBICH M. G. Clinical and immunologic characteristics of various forms of acute peritonitis. *Khirurgiia Mosk.* 1993 May; 5: 39-44.
161. TSUKADA K., KATOH H., SHIOJIMA M. et al. Concentrations of cytokines in peritoneal fluid after abdominal surgery. *Eur. J. Surg.* 1993; 159: 475-9.
162. TOKUNAGA A., ONDA M., FUJITA I., OKUDA T., et al. Sequential changes in the cell mediators of peritoneal and wound fluids after surgery. *Surg. Today.* 1993; 23 (9): 841-4.
163. ROUMEN R. M., HENDRIKS T. VAN DER VEN JONGEKRIJG J. et al. Cytokine patterns in patients after major vascular surgery, hemorrhagic, shock, and sever blunt trauma. Relation with subsequent adult respiratory distress syndrome and multiple organ failure. *Ann. Surg.* 1993 Dec; 218 (6): 769-76.
164. CERAMI A. Inflammatory cytokines. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1992; 62: S3-S10.
165. FINK M. P. Effect of critical illness on microbial translocation and gastrointestinal mucosa permeability. *Sem. Respir. Infect.* 1994 Dec; 9 (4): 256-60.
166. JIMENEZ A., ARAJI O., BALONGO R., NOGALES A., SALGUERO M., CANTILLANA J. Tratamiento de la obstrucción mecánica simple del intestino delgado mediante somatostatina 14: estudio experimental. *Cirugía Española* 1993; 54: 303-09.
167. JIMÉNEZ G^a A. La Somatostatine-14 dans l'obstruction intestinale mécanique. Etude expérimentale. 9^{se} Congrès Français de Chirurgie (1993). Paris.
168. JIMÉNEZ G^a A. Action de la Somatostatine-14 dans l'occlusion

mécanique simple de l'intestin grêle. *J. Chir. (Paris)*. 1994; 131 (2): 104-10.

169. BASSON M., FIELDING L., BILCHIK A., ZUCKER K., BALLANTYNE G., SUSSMAN J., ADRIANT T., MODLIN I. Does vasoactive intestinal polypeptide mediate the pathophysiology of bowel obstruction?. *Am. J. Surg.* 1989; 157: 109-15.

170. DEL' TSOVA E. Endocrine cells of the small intestine experimental strangulated intestinal obstruction. *Biull. Eksp. Biol. Med.* 1990; 110: 220-2.

171. MULVIHILL S., PAPPAS T., FONKALSRUD E., DEBAS H. The effect of somatostatin on experimental intestinal obstruction. *Ann. Surg.* 1988; 207: 169-73.

172. MORRIS D., MOORE J., CROWE N. Serum tumor necrosis factor activity in horses with colic attributable to gastrointestinal tract disease. *Am. J. Vet. Res.* 1991; 52: 1565-9.

173. REINECKER H., STEFFEN M., DOEHN C., PETERSEN J., PLUGER I., VOSS A., RAEDLER A. Proinflammatory cytokines in intestinal mucosa. *Immunol. Res.* 1991; 10: 247-8.

174. BERMUDEZ L., WU M., YOUNG L. Effect of stress related hormones on macrophage receptors and response to tumor necrosis factor. *Lymphokine Res.* 1990; 9: 137-45.

175. CHURCH M., EL LATI S., CAUFIELD J. Neuropeptide induced secretion from human skin mast cells. *Int. Arch. Allergy. Appl. Immunol.* 1991; 94: 310-8.

176. SHIELDS R., The absorption and secretion of fluid and electrolytes by the obstructed bowel. *Br. J. Surg.* 1965; 52: 774.

177. WRIGHT HK., O'BRIEN J.J., TILSON M.D. Water absorption in experimental closed segment obstruction of the ileum in man. *Am. J. Surg.* 1971; 121: 96.

178. DHARMASATHAPHORN K., BINDER J., DOBBIS J.W. Somatostatin stimulates sodium and chloride absorption in the rabbit ileum. *Gastroenterology.* 1980; 78: 1559.

179. BALONGO R. Mediadores locales de la inflamación y cambios estructurales en la obstrucción intestinal mecánica simple. Tesis Doctoral U. de Sevilla. 1995.

180. PULLMAN W., DOE W. Interleukin 2 production by intestinal lamina propria cells in normal inflamed and cancer bearing colons. *Clin. Exp. Immunol.* 1992; 88: 132-7.

181. LANDA J., BALIBREA J. Efecto de la somatostatina sobre el factor de necrosis tumoral (TNF-alfa) y los mastocitos mesentéricos en la obstrucción intestinal experimental. En: Varios autores. *Nuevas aplicaciones de la somatostatina en la clínica quirúrgica.* Garsi Ed. Madrid. 1994; 58-66.

182. SIRIANNI M.C., ANNIBALE B., TAGLIAFERRI F., FAIS S., DE LUCAS S., PALLONE F., DELLE-FAVE G., AINTI F. Modulation of human natural killer activity by vasoactive intestinal polipeptide family. VIP, Glucagon, and GHRF specifically inhibit natural killer activity. *Regul-Pept.* 1992, Mar 5; 38 (1): 79-87.

183. SIRIANNI M.C.; ANNIBALE B., FAIS S., DELLE-FAVE G. Inhibitory effect of Somatostatine-14 and some analogues on human natural killer cell activity. *Peptides.* 1994; 15 (6): 1033-6.

184. ROBERTS A., TAUNK J., EBERT E. Human lymphocytes lack substance P receptors. *Cell. Immunol.* 1992; 141: 457-65.

185. SCHWARTZ I., SHIRES G., SPENCER F. Intestino delgado. Principios de Cirugía. Vol. I. Cap. 27. 5ª Ed. Interamericana 1991; 1063-4.
186. VINIK A. I. A personal historical perspective of the development of the gastrointestinal endocrine system. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 1993 Dec; 22 (4): 719-29.

Gabriel Jurado Herrero
Intercorrelación fisiopatológica del intestino
en la obstrucción simple experimental

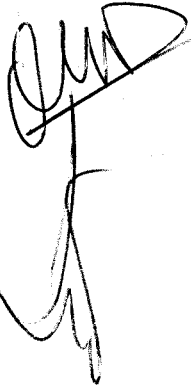
Librería "Cruz Verde"

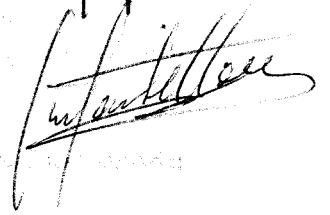
(5 17-18) 26

abril

90

 Juan





República de la Fuente

