

**asociación
antibiótico-enzimática**

cusimicina

GRAGEAS Y SUSPENSIÓN

- TETRACICLINA
- ERITROMICINA
- TRIPSINA
- QUIMOTRIPSINA
- LISOZIMA

GRAGEAS — Pesetas 259'40

SUSPENSIÓN (60 c.c.) — Pesetas 208'60



INSTITUTO CUSI - LABORATORIOS DEL NORTE DE ESPAÑA, S. A. - MASNOU (Barcelona)

GLUTABION



Caja con 10 ampollas liofilizadas y 10 ampollas disolventes.
P.V.P. 181,30



Solución Oral. Frasco de 190 c. c.
P.V.P. 109,50



Caja de 60 grageas.
P.V.P. 178,50

- * Tratamiento de todas las HEPATOPATIAS.
- * Aporta al hígado sustancias base para su correcto funcionamiento.
- * Potente regenerador Células Hepáticas.



LABORATORIOS FUNK S.A.
Mallorca, 288
Barcelona-9

UNIVERSIDAD DE NAVARRA. FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGIA (SECCION EXPERIMENTAL)
JEFE DEL DEPARTAMENTO: DR. J. VOLTAS

Tratamiento de la insuficiencia hepática experimental por perfusión hepática extracorpórea

H. Ortiz-Hurtado, G. Zornoza, J. Pérez-Cabañas, F. Martínez
de Lecea,* B. Fidalgo** y J. Voltas

RESUMEN

Desde hace dos años nos estamos ocupando a nivel experimental, del tratamiento de la insuficiencia hepática por medio de la perfusión hepática extracorpórea.

En el presente trabajo, se describe la técnica empleada, y los resultados provisionales, que permiten suponer la eficacia práctica que la perfusión hepática extracorpórea supondrá en el futuro.

Se conoce como fallo hepático fulminante el cese brusco de las funciones del hígado, acompañado desde el punto de vista morfológico de una necrosis masiva de los hepatocitos. Se excluye por tanto arbitrariamente de esta definición el coma hepático al que se llega por una enfermedad cuya existencia se conocía²⁸. Si bien la etiología por la que se puede llegar a ambos estados es sumamente variada, su cuadro clínico final es común.

Para tratar esta situación se han ideado multitud de terapéuticas. En una pri-

mera etapa el tratamiento se enfocó a suprimir o bloquear los supuestos factores causantes³¹. En la actualidad demostrado que no existe un factor causal único y que las terapéuticas medicamentosas no han demostrado resultados definitivos, el tratamiento ha tomado nuevas direcciones como: la exanguinotransfusión, plasmaféresis, diálisis renal, circulación cruzada (iso o heteróloga), diálisis hepática iso o heteróloga y trasplante hepático^{4, 5, 9, 11, 12, 15, 17, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 29 y 30}.

De todos ellos es la perfusión hepática extracorpórea el que mejores resultados ha dado, al parecer, en casos extremos.

* Alumno interno de la Cátedra.

** Departamento de Medicina Interna.

Este método tiene sin resolver en la actualidad problemas de índole técnica, además de las posibles reacciones anafilácticas.

Desde hace dos años, nos estamos ocupando de estos problemas a nivel experimental; nuestras primeras conclusiones acerca de la técnica, métodos de valoración de la función del hígado aislado, valoración de la eficacia de la perfusión sobre el animal insuficiente, se basan en el volumen de trabajo que supera el medio centenar de experiencias, cuyos resultados preliminares exponemos en la presente nota previa.

MATERIAL Y MÉTODOS

Circuito de perfusión: En esencia todos consisten en un sistema capaz de hacer pasar la sangre de un hombre o animal, extraída del mismo por un vaso arterial o venoso, a través del hígado de otro hombre o animal, en el que penetra por la arteria hepática y vena porta y sale por la vena cava para retornar al primero, a través de un vaso venoso. Desde el primer circuito descrito por Eiseman, hasta hoy, han aparecido mul-

titud de ellos, pero en esencia todos pueden ser incluidos en uno de los tres tipos siguientes:

A) La sangre arterial del animal llega al hígado, por la presión arterial del animal, y retorna a éste intercalando una bomba. Este sistema a pesar de su aparente mayor simplicidad, tiene el inconveniente de que la presión en el animal receptor desciende a lo largo de la perfusión a valores que hacen imposible mantener una irrigación suficiente del hígado⁶.

B) La sangre del animal es pasada a través del hígado por bombas intercaladas una o dos en el lado arterial, y una en el lado venoso.

C) La mecánica es la misma que en el caso B, pero se añade un oxigenador al circuito. Este sistema, además de ser más complejo técnicamente, con frecuencia da lugar a la formación de trombos en los capilares hepáticos que dificultan la perfusión posterior^{3, 13, 18, 19}.

Nosotros utilizamos un circuito del tipo B, que se describe en el gráfico adjunto (figs. 1, 2 y 3).

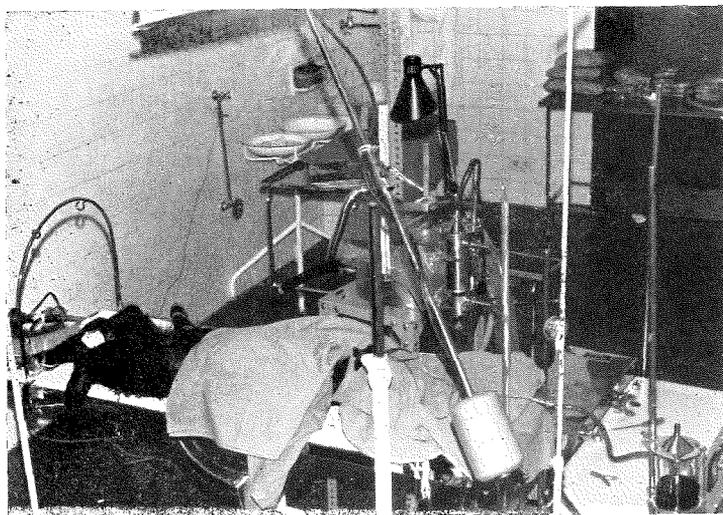


Fig. 1. Vista panorámica del circuito preparado para la perfusión hepática extracorpórea.

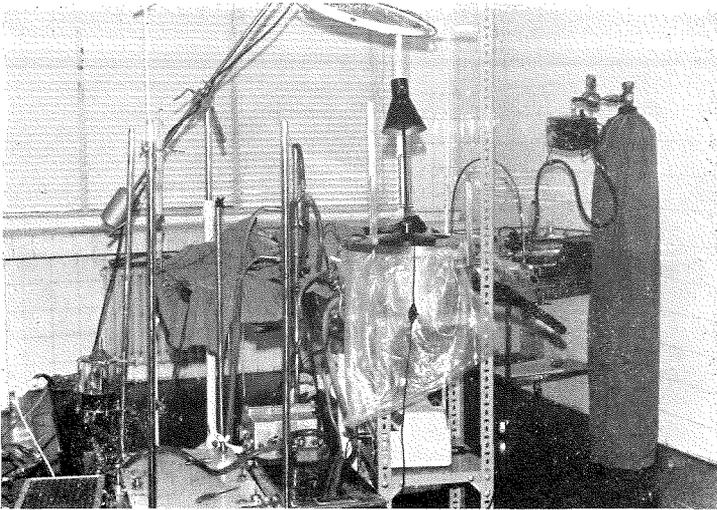


Fig. 2. El mismo circuito visto desde otro ángulo, apreciándose en primer término la cámara de perfusión y la bomba.

Cámara de perfusión.

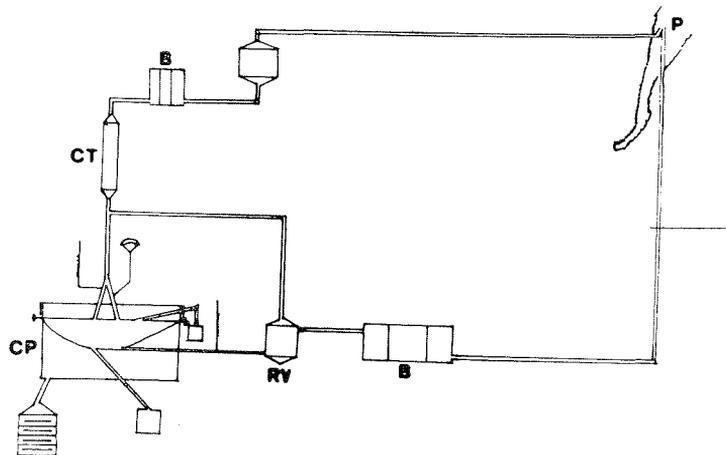
Hasta el momento, todas las cámaras de perfusión ideadas para contener el hígado pueden dividirse en dos grupos; según que tengan un diafragma móvil o fijo ^{2, 14}.

Los del primer grupo incluyen un diafragma oscilante. Se basan en el principio de que los aumentos o disminuciones de presión que se producen en el hipocondrio derecho, como consecuencia de

las oscilaciones diafragmáticas, dan lugar a una mejor irrigación del parénquima, puesto que se produce una dilatación y expresión con las disminuciones de presión abdominal (expiración), y con los aumentos de dicha presión (inspiración) respectivamente.

Esta cámara ideada por Abouna es la que nosotros con algunas modificaciones hemos adoptado, en nuestras primeras experiencias. En el momento actual, estamos revisando algunas de sus posibles

Fig. 3. Esquema del circuito. Se aprecian las partes esenciales que constituyen el circuito empleado por nosotros. La bomba (B) en las intervenciones de tipo experimental es de la marca SIGMA - MOTOR - TM-2—. En la salida del cambiador térmico (CT) hay un Shunt hacia el reservorio venoso (RV) que permite recircular el perro (P) mientras se procede a colocar el hígado en la cámara de perfusión (CP).



desventajas y posibilidades de mayor eficacia. El segundo tipo de cámaras contiene un diafragma inmóvil que únicamente sirve como soporte para el órgano.

Ambos tipos de cámaras tienen en común el que su diafragma se adapta a la forma del hígado evitando que unos lóbulos presionen a otros y queden zonas sin irrigar, con lo que la función de éstas, quedaría perjudicada.

La cámara por nosotros utilizada está construida en acero inoxidable, lo que permite la esterilización en autoclave. Consta de tres partes. (fig. 3): Recipiente, diafragma y tapa visor.

El primero es un cilindro (de 35 cm de diámetro; 18 cm de altura), que en su parte superior tiene un aro metálico (43 cm de diámetro) en el que hay 8 orificios. En la base del cilindro hay tres orificios: uno, para la salida de sangre proveniente de la cava del hígado dador; otro, para la salida de los líquidos ascítico y de irrigación (—12 mm; 8 mm respectivamente); y un tercero, para la entrada de aire a presión positiva intermitente.

El diafragma consiste en una plancha de poliamida, que envuelve a un aro metálico (43 cm de diámetro y 1 cm de espesor), en el que hay 8 pernos que atraviesan los 8 orificios del recipiente, a los que se regula mediante tuercas para conseguir una cámara hermética. En la plancha de poliamida hay a su vez dos orificios en los que se introducen dos cilindros metálicos (12 y 8 mm de diámetro respectivamente), uno de cuyos extremos tiene forma de placa con la que se fija a la poliamida. Entre estos cilindros y tubos del recipiente, se intercalan dos tubos por los que saldrá el líquido ascítico y la sangre de la vena cava.

La tapa visor, es una plancha de acero inoxidable con tres orificios: dos para el paso de la sangre de la arteria hepática y de la vena porta (1,4 cm de diámetro) y uno para la visión del hígado (11 cm). A su vez todo el sistema queda protegido por una cubierta de plástico como se indica en las figuras 4 y 5.

Animales.

Hemos utilizado en nuestras experiencias:

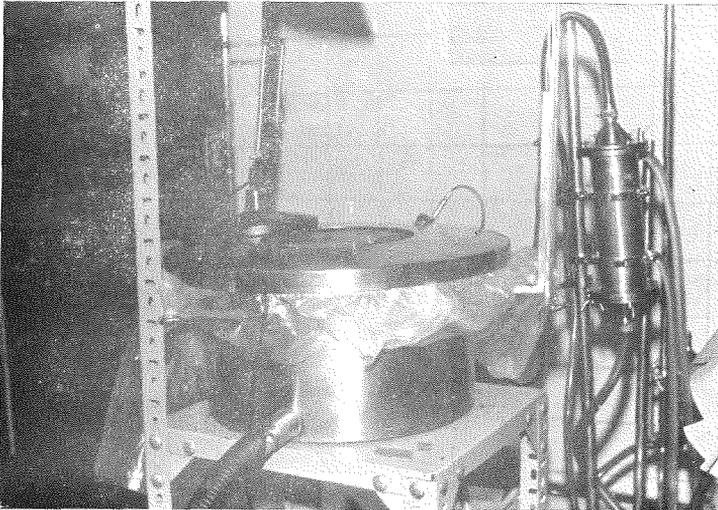


Fig. 4. Vista de la cámara de perfusión.

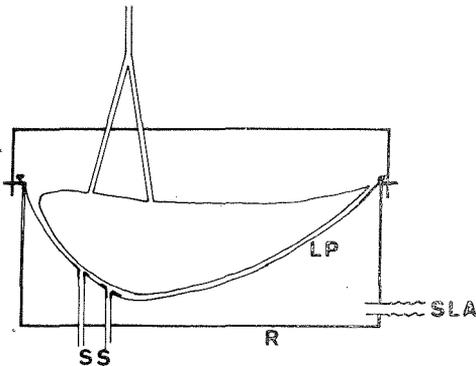


Fig. 5. Esquema de la cámara de perfusión. Se puede observar la disposición de la lámina de poliamida (LP), así como la colocación en la misma de las cánulas metálicas que permiten la salida de sangre (SS) y del líquido ascítico (SLA).

perros de raza Mongrel de pesos variables entre 15 y 35 kg y cerdos de raza Landrace, Large-White o un cruce de ambos, de pesos que oscilan entre los 20 y 30 kg.

Los animales insuficientes han sido perros exclusivamente. El hígado, se ha obtenido de perro o cerdo, según los casos.

Nosotros elegimos el peso del animal dador, de acuerdo con la experiencia que vamos a realizar, porque es posible calcular el peso del hígado conociendo el peso corporal, con esta finalidad a partir de repetidas determinaciones hemos comprobado que la relación peso corporal - peso hepático es aproximadamente la siguiente:

100 g de peso corporal	
2,5 g de tejido hepático	Perro
3,6 g de tejido hepático	Cerdo

Anestesia.

Un día antes de la intervención, los animales reciben una alimentación líquida (agua con glucosa).

Los animales son anestesiados con: Fenergán (1mg/kg de peso); Tiobarbital (20 mg/kg de peso); Flaxedil (2 - 3 mg/kg de peso) y Atropina (1 mg/kg de peso). Inducida la anestesia se procede a intubar el animal, conectándolo a un respirador "Bird Mark 8". La ventilación se hace con oxígeno (40 %) y aire (60 %) en un volumen de 320 ml/min/kg.

Para mantener la anestesia utilizamos tiobarbital, 25 - 50 mg. y Flaxedil, 24 - 32 mg. en dosis fraccionadas.

Cuando ligamos la arteria hepática en perros a los que se ha practicado una fístula de Eck, la anestesia se induce con Fenergán, 1 mg/kg de peso y Tio barbital, 10 mg/kg.

Finalizada la intervención se administra Prostigmina, 0,5 mg y Micoren.

Preparación del hígado.

Se practica una Laparotomía xifo-púbica. Aislamos el colédoco desde el duodeno hasta el hilio hepático, seccionándolo, canulamos el cabo proximal (cánula de polietileno de 1,5 mm.); ligadura y sección del cístico a nivel del bacinete. Sección entre ligaduras de los vasos pancreático-duodenales.

Se disecciona la vena porta desde la confluencia esplenomesentérica hasta el hilio. Los vasos linfáticos existentes a este nivel no deben ser ligados cuando se seccionan ya que a lo largo de la experiencia se produciría un éstasis linfático que comprimiría los elementos vasculares.

Si el peso del animal es superior a los 20 kilogramos diseccionamos la arteria hepática común y propia. Si el peso es inferior a 20 kg diseccionamos el tronco celíaco hasta su origen en la aorta. Seccionándolo según técnica de Carrel; con el fin de introducir la cánula adecuada y obtener así un flujo suficiente.

En cualquier caso, creemos que la arteria debe ser canulada hasta el hilio, para evitar su torsión o acodamiento.

Sección del epiplón menor, entre pinzas con especial atención para ligar la arteria hepática derecha proveniente de la arteria gástrica. Sección del ligamento triangular y parte izquierda del ligamento coronario.

Sección del ligamento hepatorenal y liberación de la cava inferior infrahepática, ligando la vena suprarrenal izquierda. Cuando el animal de experiencias es el cerdo, hay que tener en cuenta que el espacio de cava libre de tejido hepático, hasta la vena renal, es menor de 5 mm. Liberación de la cava inferior retrohepática. Sección del diafragma alrededor del centro tendinoso seccionando entre ligaduras las venas diafragmáticas.

Heparinización del animal (4 mg/kg de peso corporal). Durante 10 minutos no se manipula el hígado, para que las zonas contundidas con las maniobras quirúrgicas se recuperen.

Canulación de la arteria femoral procediendo a desangrar el animal.

Se canula la vena porta (cánula Rigg 6/8) y la arteria hepática (cánula metálica 9/2,5 en bayoneta), pasando a través de ambos tres litros de solución de lavado, a temperatura ambiente.

Composición del líquido de lavado:

7,3 g/litro de Cloruro Sódico.

3 g/litro de Glucosa.

50 mg/litro de Heparina.

Introducimos la sonda de un termómetro eléctrico (TE 3, Eicktrolaboriet), a través de la vena cava inferior infrahepática. Sección de la cava inferior torácica y canulación de la misma. (Cánula Rigg 4/6; 6/8).

Una vez aislado el hígado se claman las cánulas de lavado, se pesa y a con-

tinuación se introduce en la cámara de perfusión.

Preparación de animales con insuficiencia hepática.

Nuestras experiencias se han realizado sobre animales a los que se ha practicado una insuficiencia hepática, mediante una disminución brusca del riego hepático, o mediante la ligadura del colédoco.

En el primer caso se ha practicado la insuficiencia hepática en dos tiempos. El primero consta de, una anastomosis porto-cava (latero-lateral) y ligadura de la porta proximal a la vena pancreato-duodenal. El segundo tiempo se practica un día después de la primera intervención y consiste en la ligadura de la arteria hepática común^{6, 16, 27}. En esta serie de experiencias utilizamos como control de insuficiencia hepática la determinación del aclaramiento de la bromosulfaleina (B. S. F.), en el postoperatorio de la primera y segunda intervención.

En la segunda serie (B), se practicó la ligadura de colédoco estableciendo como control de alteración hepática la determinación de bilirrubinemia total. En ambas series se establecieron patrones de normalidad para estas determinaciones en animales intactos y sanos.

Técnica de la perfusión.

El circuito se prima con 1.600 c. c. de líquido con la siguiente composición:

Suero glucosado (5 %) 40 ml/kg de peso. Suero bicarbonato (en proporción al pH). Sangre fresca ACD hasta completar el total.

Veinte minutos antes de comenzar la diálisis tamponamos el circuito según los valores de pH hallados, e iniciamos la perfusión (sin hígado) del perro; duran-

te la misma, si es necesario se taponan nuevamente el circuito. Obteniendo un valor fisiológico de pH comenzamos la diálisis hepática. A partir de este momento determinamos cada hora los valores de pH en la línea arterial y venosa practicando las correcciones oportunas.

En nuestras experiencias hemos intentado conseguir que el flujo de sangre que pase a través del hígado sea similar en su cuantía al flujo hepático fisiológico. Este flujo es aproximadamente para hombre, perro y cerdo del orden de 1 ml/g/minuto, acanzando el flujo óptimo al fin de la primera hora.

Las perfusiones se inician exclusivamente por la vena porta y sólo al cabo de los 30 a 45 minutos primeros comenzamos la perfusión por la arteria hepática. El flujo conseguido a lo largo de la perfusión, así como el momento de comenzarla por la arteria hepática, dependen ambos de la resistencia que ofrezca el lecho vascular hepático medida con manómetro habitual. Los valores que intentamos mantener son de 6 a 13 mm. de H₂O para la vena porta y de aproximadamente 100 de Hg para la arteria hepática.

A lo largo de la perfusión, si es necesario, el flujo se aumenta o disminuye intentando mantener aquellos valores tensionales.

La duración media de una perfusión ha variado entre 4 y 6 horas, manteniéndose el hígado en buenas condiciones funcionales al final de la misma.

Cuando se alcanzan flujos elevados del orden de 750-100 c. c. minuto, es de gran utilidad para evitar caídas tensionales en el animal receptor, intercalar un reservorio en la línea de salida.

Determinaciones funcionales.

Controles de la función hepática en el

hígado aislado. Durante la perfusión la prueba que en nuestra experiencia ha ofrecido resultados más sensibles e inmediatos es el consumo de O₂ obtenido de la diferencia de PO₂ en las líneas de entrada y salida.

Los valores obtenidos varían de unas perfusiones a otras ofreciendo por término medio diferencias de un 10 % en la primera hora y entre 20 % y 25 % en las siguientes. A partir de la quinta o sexta hora estos valores descienden considerablemente.

Eliminación de la bilis.—La excreción de bilis se ha utilizado como una prueba de función hepática, aunque puede ser más lenta y menos valorable en un momento concreto que la determinación del consumo de oxígeno.

Otros controles de la eficacia de la perfusión, sobre el animal insuficiente, que a la vez nos han podido servir de controles de la función hepática, han sido como ya se ha mencionado: las determinaciones de bilirrubina y el aclaramiento de B. S. P.

Parámetros referentes a otros datos metabólicos serán comentados en publicaciones posteriores.

RESULTADOS

Los resultados que ofrecemos en este estudio proceden de una serie preliminar en la que datos de laboratorio, si bien obtenidos a través de técnicas estandarizadas han sido realizados con métodos diferentes por lo que su grado de homologación no puede ser considerado en términos absolutos.

Serie A.—Comprende 40 perros, en todos ellos la intervención realizada fue una fístula de ECK con ligadura, 24 horas más tarde, de la arteria hepática. El control de esta serie fue realizado en

trece perros de características similares a los que se les practicó el mismo tipo de intervención quirúrgica, pero no fueron tratados con perfusión hepática posterior.

La supervivencia máxima obtenida, en esta serie control, ha sido 24 horas, contadas a partir del fin de la segunda intervención. La mortalidad es nula al cabo de un mes cuando se practica aisladamente una fístula de ECK o una ligadura de la arteria hepática.

Los síntomas principales, observados en los animales son la pérdida de apetito y de la sed, la adinamia total, manteniéndose la tensión arterial sin variaciones destacadas. En contraste la respiración es claramente disneica.

Serie B.—Está constituida por series animales de las mismas características. En ellos el tipo de intervención realizada consistió en la ligadura del colédoco. El control de esta serie ha estado constituido por cuatro animales en los que se realizó el mismo tipo de intervención, pero no fueron perfundidos posteriormente.

La ligadura del colédoco no produce la muerte al cabo de un mes. El cuadro clínico que presentan los animales es el de una ictericia obstructiva, manifestada por ictericia progresiva de mucosas, acolia, coluria y progresiva pérdida de peso.

1) Viabilidad del hígado perfusor.

Los resultados obtenidos en este aspecto son analizados, refiriéndose exclusivamente a los casos de utilización de hígado heterólogo (porcino).

Secreción biliar.—Como puede verse en la figura 6, la secreción biliar se produjo con notable eficacia hasta las 3 horas de perfusión. En las dos horas si-

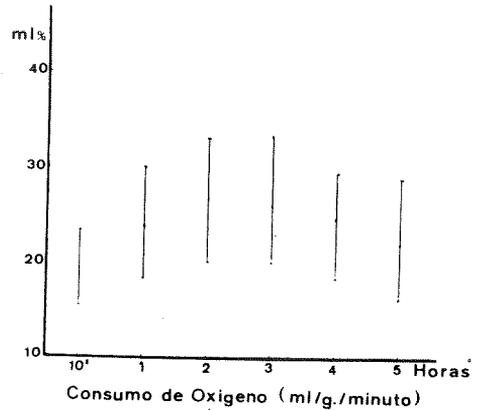


Fig. 6. En la figura se pueden apreciar la gráfica tipo en la que los valores máximo de excreción biliar se encuentran en las tres primeras horas de perfusión.

guientes su descenso es más acusado aunque mantiene un ritmo activo hasta el final de las 5 horas.

Consumo de oxígeno.—En la gráfica siguiente (fig. 7), se estudia el consumo de oxígeno por el hígado aislado a través de las determinaciones correspondientes en la presión parcial del mismo, obtenidas en las vías de entrada y salida simultáneamente.

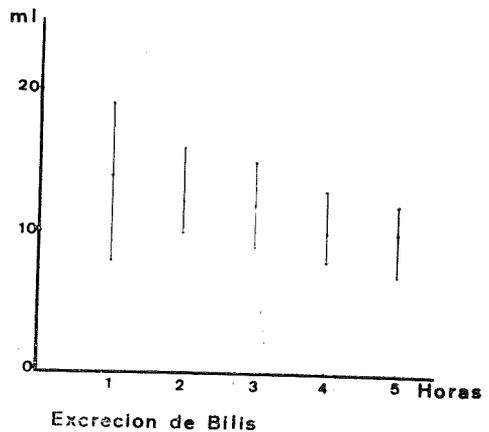


Fig. 7. Se expresa el consumo de O_2 del hígado durante 5 horas de perfusión. Se aprecia que los valores de máximo consumo se obtienen a partir de la segunda hora.

Hasta cierto punto, los datos de este consumo, son paralelos a los de la secreción biliar. Una diferencia sin embargo, existe en la secuencia de ambos datos. Mientras que la secreción biliar presenta desde la primera hora una cuantía notable, los valores óptimos del consumo de oxígeno, los hemos obtenido en nuestra experiencia a las dos horas de perfusión. Ello parece indicar que la manipulación del órgano durante el proceso de preparación, deja alterada su capacidad funcional, aunque no en términos irreversibles, ya que al cabo de la primera hora muestra signos de recuperación a juzgar por dicho consumo de oxígeno.

Después de 5 horas de perfusión, los valores de dicho consumo vuelven a las cifras de partida, lo que indica a nuestro juicio que un tiempo de perfusión superior a este límite, no es muy eficaz.

II) Repercusión funcional en el hígado perfundido.

Retención de Bromosulfaleína.—En nuestros experimentos, La retención de B.S.F. no se ha mostrado como un índice eficaz para la valoración inmediata de alteración funcional hepática en el perro. En efecto, no pudo demostrarse en ningún caso de los hasta hora estudiados una proporcionalidad directa entre los síntomas clínicos de insuficiencia hepática y el grado de retención de B. S. F.

No hemos tenido ocasión de comprobar casos de insuficiencia hepática parenquimatosa de larga duración, pero nuestros datos provisionales, apuntan la posibilidad de que la alteración de este parámetro tenga mayor importancia en estadios más posteriores.

En cualquier caso un moderado efecto beneficioso se observa en los animales perfundidos en relación con el estudio previo y con los animales control.

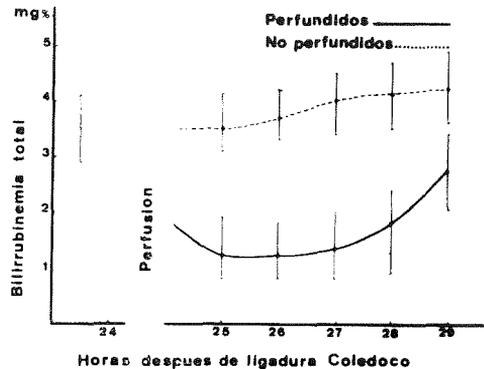


Fig. 8. Retención de BSF a los 45' de la inyección de la misma. En la parte izquierda de la gráfica se observa el aumento progresivo de la retención por horas, en los animales a los que se ha practicado una fístula de ECK además de ligadura de la arteria hepática. En la parte derecha de la gráfica se observa la diferencia de retención entre los animales que han sido tratados con la perfusión y los que no lo han sido.

Como puede apreciarse en la Fig. 8, hemos estudiado siempre el grado de retención de B. S. F. a los 45' de su inyección. Mientras que los animales normales mostraron un grado de retención en este intervalo que osciló entre el 1 y el 8 %, los animales de la serie A exhibieron un grado de retención que osciló entre el 12 - 32 % a las 6 horas de la ligadura de la arteria hepática. Estos valores no los consideramos suficientemente demostrativos para poder estudiar sobre ellos el efecto de la perfusión. De todas formas se observa, junto a otros valores que indican la recuperación del animal, una cierta respuesta favorable, cuyo efecto beneficioso máximo aparece a las 3 horas de la perfusión para volver a los valores iniciales de 5 horas.

Bilirrubinemia total.—Los estudios relacionados con la bilirrubina, aquí referidos, hacen mención exclusivamente al período que comienza 24 horas después de la ligadura. Los valores de bilirrubinemia total alcanzada al final de este

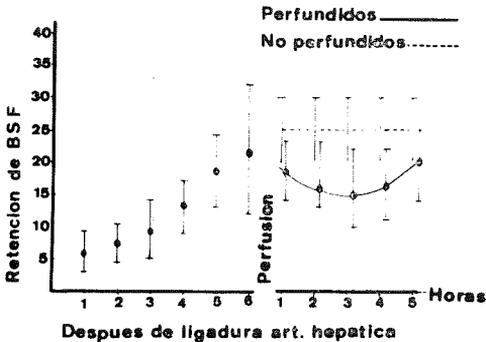


Fig. 9. Gráfica tipo de la bilirrubina total. A la izquierda de la misma control a las 24 horas de la ligadura del colédoco, previo al comienzo de la perfusión. Puede observarse que en los animales perfundidos los valores de bilirrubina descienden hasta alcanzar un valor mínimo entre las dos y tres horas de la perfusión. Los animales no tratados con este método presentan unos valores de bilirrubina progresivamente crecientes.

tiempo en los animales de la serie B, no fueron superiores a los 4 mg % como se indica en la fig. 9. Los valores basales oscilaron entre 0,3 y 0,6 mg %. Una hora después de la perfusión se obtuvieron descensos apreciables en la bilirrubinemia que se mantuvieron aproximadamente en el mismo nivel elevándose de nuevo a partir de la tercera hora. Comparando estos datos con los de los animales de control (no perfundidos), la eficacia del hígado perfusor, parece bastante evidente en el metabolismo de la bilirrubina.

CONCLUSIONES

Se describen los resultados preliminares

obtenidos con la perfusión hepática heteróloga en perros a los que se practicó por un lado una fístula de Eck y posteriormente ligadura de la arteria hepática; y por otro una ligadura del colédoco. Obviamente ambos tipos de experimentos tratan de imitar la insuficiencia hepática de predominio parenquimatoso y obstructivo respectivamente.

Los resultados obtenidos se analizan en este trabajo a través de unos datos muy concretos como son: la retención de B. S. F. y la Blirrubinemia, escojidos precisamente por ser de uso habitual en la clínica humana.

El beneficioso efecto de la perfusión se puede documentar en ambos casos, aunque parece más evidente en el tipo obstructivo.

Otros datos que abarcan controles más amplios y detallados, que están siendo precisados en la actualidad documentan con más evidencia estos aspectos y serán motivo de publicaciones posteriores.

En nuestros estudios la viabilidad del hígado perfusor parece acreditada a través del consumo de oxígeno y de la secreción biliar, al menos durante las 3 primeras horas de perfusión y verosímelmente en las dos restantes.

El interés del problema, tanto desde el punto de vista conceptual como de su aplicación clínica, que ya hemos iniciado, nos ha movido a la publicación de esta nota preliminar.

SUMMARY

Treatment of liver failure by hepatic perfusion

The present report describes the preliminary data obtained on the treatment of the experimental liver failure, by perfusion with isolated porcine liver.

A technique is described for the isolation and

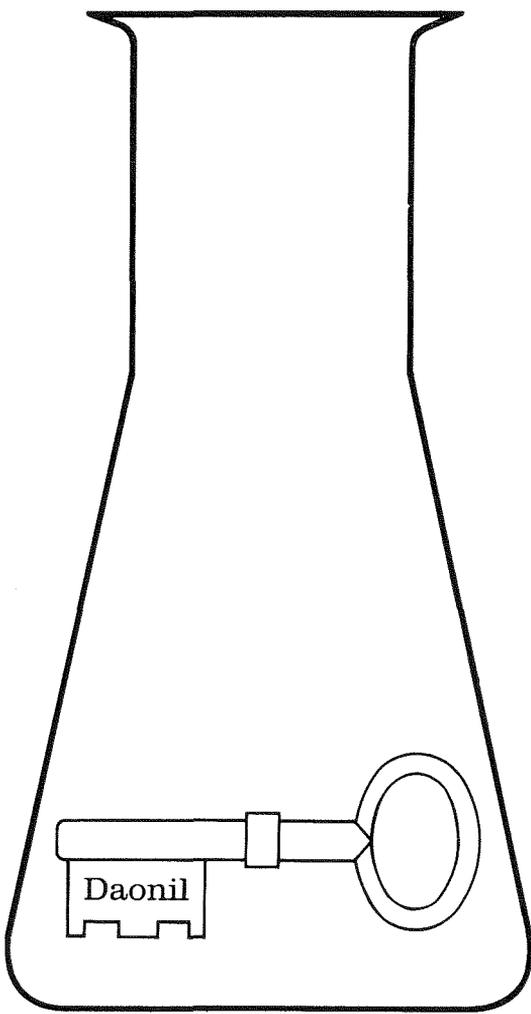
perfusion of a pig liver.

The results obtained on usual methods of liver function, are also described as a function of time and in order to assess the value of those tests.

BIBLIOGRAFÍA

1. ABOUNA, G. M. *Brit. J. Surg.*, 65: 761, 1968.
2. ABOUNA, G. M. *Lancet*, 2: 1216, 1968.
3. ABOUNA, G. M. y Col. *Brit y J. Surg.*, 2: 921, 1969.
4. ABOUNA, G. M. y Col. *Lancet.*, 2: 391, 1970.
5. ABOUNA, G. M. y Col. *Lancet.*, 1: 64, 1969.
6. ABOUNA, G. M. y Col. *Brit J. Surg.*, 77: 221, 1970.
7. ASSA, J. *Harefuah*, 77: 221, 1969.
8. BENHAMOU, J. P. y Col. *Presse. Med.*, 79: 185, 1971.
9. CONDON, R. E. y Col. *Amer. J. Surg.*, 119: 147, 1970.
10. CONDON, R. E. y Col. *Clínicas Quirúrgicas de Norteamérica*, 2: 257, 1970.
11. CHEVREL, J. P. y Col. *Arch. Mal. Appar. Dig.*, 58: 637, 1969.
12. EISEMAN, B. En *Fundamentos científicos de la Cirugía*, editado por C. Wells y J. Kile. Editorial Científico Médica, Barcelona, 1969.
13. EISEMAN, B. y Col. *Ann. Surg.*, 157: 532, 1963.
14. EISEMAN, B. y Col. *Surg. Gynec. Obst.*, 123: 533, 1966.
15. EISEMAN, B. y Col. *Surgery.*, 58: 120, 1965.
16. GIGES, B. y Col. *Surg. Gyn. Obstet.*, 97: 763, 1963.
17. HAM, J. y Col. *Surg. Gynec. Obst.*, 727: 543, 1968.
18. HAM, J. M. y Col. *Surg. Gynec. Obst.*, 129: 470, 1969.
19. HICKMAN, R. y Col. *S. Afr. j. Lab. Clin. Med.*, 16: 37, 1970.
20. HICKMAN, R. y Col. *Brit J. Surg. sen español*, 3: 38, 1971.
21. JOYEUSE, R. y Col. *Surg. Gynec. Obstet.*, 117: 129, 1963.
22. KEYNES, W. K. *Lancet*, 2: 1236, 1968.
23. LEPDRE, M. J. y Col. *Ann. Intern. Med.*, 72: 165, 1970.
24. MARION, P. y Col. *M:m. Acad. Chir.*, 96: 152, 1970.
25. PARBHOO, S. P. y Col. *Lancet.*, 1: 659, 1971.
26. PIROLA, R. C. y Col. *Gut.*, 10: 898, 1969.
27. RAPPAPORT, A. M. y Col. *Surg. Gyn. Obstet.*, 97: 748, 1963.
28. TREY, C. y Col. En *Progress in Liver Disease*. Editado por H. Ppopper y F. Schaffner. Vol. 3. New York, Grune & Stratton. 1970.
29. TURCOTTE, J. G. y Col. *Surgery.*, 62: 189, 1967.
30. WEEER, M. *Medecine et Hygiene.*, 215: 1, 1971.
31. WILLIAMS, R. *Brit. Med. J.*, 1: 1213, 1971.

La culminación
de 15 años
de labor investigadora



Mejor regulación
de la glicemia
Mínima dosificación
Máxima eficacia
Optima tolerancia

PRESENTACION
30 tabletas de 5 mg
100 tabletas de 5 mg



La nueva llave para la
insulina endógena

Daonil

(HB 419-Glibenclamida)

DIAMPICICOL

**NUEVA SAL DE AMPICILINA
DE ELEVADA ACTIVIDAD BIOLÓGICA
CON TROPISMO PULMONAR**



- Mantiene íntegramente el **AMPLIO ESPECTRO ANTIMICROBIANO** de la ampicilina.
- Por vía oral alcanza **NIVELES HEMÁTICOS** en ampicilina **MAS ELEVADOS** que los obtenidos con ampicilina trihidrato.
- Por vía intramuscular **LOS NIVELES HEMÁTICOS** son **MAS PROLONGADOS** que los obtenidos con ampicilina sódica, y su aplicación es menos dolorosa.
- El componente básico de la sal se metaboliza en el organismo dando lugar a **GUAYACOL** que ejerce su acción **MODIFICADORA DE LAS EXPECTORACIONES**.
- **TOXICIDAD BAJA Y BUENA TOLERANCIA.**

DIAMPICICOL

Patentes españolas números 361018 y 367032



LABORATORIO PRODES, S.A. SEPULVEDA, 85 TEL*224 38 03 BARCELONA-15