

Lesiones remotas ocasionadas por el síndrome isquemia-reperfusión en equinos, fisiopatología y alternativas terapéuticas

Piedad Cristina Rivas López* / Wilson Roberto Mantilla Olivella**

RESUMEN

Las lesiones del síndrome isquemia y reperfusión (I/R) en los diferentes cuadros fisiopatológicos de situaciones clínicas, así como también en procedimientos quirúrgicos de alta manipulación vascular y tisular, son de gran importancia en la medicina equina, por ello, la mayoría de estudios se han centrado en este tema, pues sus particularidades de especie aumentan la frecuencia de presentación de accidentes intestinales (White *et ál.*, 1980; Moore *et ál.*, 1995; Faleiros, 1997; Kooreman *et ál.*, 1998; Faleiros *et ál.*, 2002). A pesar de los recientes avances en la terapéutica y en la clínica quirúrgica, la mortalidad en equinos portadores de enfermedades estrangulantes es elevada, teniendo gran importancia la isquemia intestinal. De igual forma, no se encuentra

disponible un fármaco eficiente para el tratamiento de la lesión por reperfusión en la rutina clínica del abdomen agudo en equinos (Hinnebusch *et ál.*, 2002; Dabareiner *et ál.*, 1998). Tampoco se conocen del todo la clase de lesiones que un problema en la vascularización, podría ocasionar en órganos altamente dependientes del suministro vascular, como corazón, pulmones, hígado y riñón, pues está comprobado que el daño por reperfusión trae como consecuencia la muerte celular y la disfunción endotelial causada por la restauración del flujo sanguíneo (Alfonso *et ál.*, 2000).

Palabras clave: isquemia, reperfusión, lesiones remotas

* Médica veterinaria, M.Sc, investigadora y docente Universidad de La Salle. Correo electrónico: pirivas@unisalle.edu.co

** Estudiante último semestre de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales (UDCA). Correo electrónico: wmantilla@udca.edu.co

Fecha de recepción: enero 8 de 2009

Fecha de aprobación: marzo 22 de 2009

REMOTE INJURIES CAUSED BY ISCHEMIC-REPERFUSION SYNDROME IN EQUINES, PHYSIOPATHOLOGY AND THERAPEUTIC ALTERNATIVES

ABSTRACT

Injuries of the ischemia and reperfusion (I/R) syndrome in the different pathophysiological states from clinical situations, as well as in surgical procedures of high vascular and tissue manipulation, are of great importance in equine medicine; for that reason, most studies are made in the particularities of the equine specie due to the increase in frequency of presentation in intestinal accidents (White et al. 1980; Moore et al. 1995; Faleiros, 1997; Kooreman et al. 1998; Faleiros et al. 2002). In spite of the recent advances in therapeutics and surgical clinic, mortality in equines carrying strangling diseases is elevated, having great importance the intestinal ischemia. Similarly an efficient drug for the treatment

of the injury by reperfusion in the clinical routine of the acute abdomen in equines is not available (Hinnebusch et al. 2002; Dabareiner et al. 1998). They either do not know absolutely the class of injuries that a problem in the vascularization could cause in organs highly employees in the vascular provision as heart, lungs, liver and kidney, because it is verified that the damage by reperfusion brings in consequence cellular death and endothelial dysfunction caused by the restoration of the blood flow (Alfonso et al. 2000).

Keywords: ischemia, reperfusion, remote injuries

FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNDROME ISQUEMIA/REPERFUSIÓN

Estudios científicos describen el compromiso de varios órganos con los mediadores que se generan en el síndrome isquemia/reperfusión (I/R), como lesiones remotas o lesiones en órganos distantes (Moore *et ál.*, 1995b).

Aunque no está muy bien entendido y poco aceptado por muchos investigadores, existen varios trabajos que relacionan los mediadores inflamatorios de I/R intestinal como fuente generadora de alteraciones en miocardio, parénquima pulmonar, bazo, páncreas, riñón e hígado en modelos animales (Hall *et ál.*, 2005); sin descartar la potencial susceptibilidad del tejido intestinal a alteraciones derivadas de la I/R en órganos como el hígado (Kaszaki *et ál.*, 2006).

El síndrome I/R se compone de dos eventos dependientes de la presencia o ausencia del flujo sanguíneo en determinado tejido, presentando alteraciones bioquímicas y moleculares independientes que al final se conjugan en la disfunción y muerte celular. La isquemia se define como la reducción o interrupción por procesos obstructivos o no obstructivos del flujo sanguíneo venoso o arterial (Cerqueira *et ál.*, 2005); constituye una de las principales causas de la lesión tisular (Vinay *et ál.*, 2004).

La gravedad de estas alteraciones celulares está directamente relacionada con el periodo de isquemia; implica necrosis, inducción de apoptosis (Shah *et ál.*, 1997) y lesiones irreversibles en episodios prolongados. Cuando se corrige el restablecimiento de la perfusión, se alcanza la normalización del metabolismo celular y de la fisiología del tejido. Paradójicamente, este retorno circulatorio no corrige ni interrumpe de inmediato las lesiones debidas a la isquemia; por el contrario, se intensifican con la nueva llegada de la perfusión (Flaherty & Weisfeldt, 1988; Park & Granger, 1982).

Como segundo evento en el síndrome I/R, aparece el retorno sanguíneo como reperfusión al tejido privado de irrigación, donde se ha presentado una serie de alteraciones en el metabolismo y en las estructuras celulares. La restauración de esa corriente sanguínea al tejido isquémico responde con una hiperemia reactiva (Selkurt *et ál.*, 1967), observada y evaluada en segmentos de intestino delgado a través de doppler y termografía (Dabarainer *et ál.*, 1995; Purhoit *et ál.*, 1982). Este hecho relaciona la participación de la dinámica vascular y del endotelio en el desbalance de moléculas vasoconstrictoras (endotelina) y vasodilatadoras (óxido nítrico) en la fisiopatología del síndrome (Kaszaki *et ál.*, 2006; Sedrish *et ál.*, 1999).

Una vez restaurada la irrigación, se desencadenan reacciones bioquímicas, celulares y enzimáticas activadas en el periodo isquémico, como las proteasas, las cuales convierten la xantina deshidrogenasa en xantina oxidasa con la intermediación del calcio acumulado en la célula (Vatistas *et ál.*, 1998; Cohen, 1989; Granger, 1988). Con el retorno del oxígeno, esas enzimas dan origen a la formación de especies reactivas del oxígeno radicales y no radicales; moléculas extremadamente reactivas e inestables que producen peroxidación de lípidos de membrana, oxidación de proteínas citoplasmáticas y degradación del DNA y de organelos celulares (Sukhotnik *et ál.* 2005; Tello & Torres, 2001).

Los radicales libres de oxígeno (RLO) y derivados del nitrógeno (ON) generados con la reperfusión son moléculas que tienen un electrón impar en su órbita externa, lo que los hace bastante reactivos con las estructuras celulares. Los RLO más importantes son el anión superóxido (O_2^-) y el radical hidroxil ($OH\cdot$). El peróxido de hidrógeno (H_2O_2), a pesar de no ser un radical, participa en procesos de síntesis y eliminación de O_2^- y de $OH\cdot$ (reacción de Haber-Weiss y Fenton) (Kaneko *et ál.*, 1997); además, tiene un potencial nocivo para que se considere radical libre.

Es importante mencionar que la formación regulada de RLO forma parte de mecanismos fisiológicos en eventos metabólicos aeróbicos y oxidativos del organismo; además, son el mecanismo utilizado para la eliminación de microorganismos fagocitados por leucocitos y macrófagos, a través de la explosión respiratoria (Flaherty & Weisfeldt, 1988).

El daño ocasionado por la peroxidación lipídica a las membranas y al endotelio vascular, en especial a la microvasculatura, libera sustancias vasoactivas (prostaglandinas, endotelinas, angiotensina II, histamina, serotonina, norepinefrina) que, a su vez, atraen y promueven la adherencia al endotelio de granulocitos por la activación de quimioatrayentes (C5a, IL1, IL6, IL8, LTB4, factor de agregación plaquetaria –PAF–, TNF α) (Cybulsky *et ál.*, 1989) y moléculas de adhesión celular, como las integrinas y selectinas (CD11, CD18, ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1), para instaurar el proceso inflamatorio del síndrome I/R (Xia *et ál.*, 2003; Rothlein *et ál.*, 1986).

Este proceso inflamatorio se extiende por la generación de agentes proinflamatorios derivados del metabolismo del ácido araquidónico, debido a la activación de la enzima fosfolipasa A2 por el influjo de calcio intracelular. El ácido araquidónico sirve de sustrato para las enzimas ciclooxigenasa y lipoxigenasa para la producción de prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos y prostaciclina. Estas sustancias producen alteraciones vasoactivas como aumento de la permeabilidad vascular por la vasodilatación, activación plaquetaria con la formación de microtrombos y reacción endotelial para la migración de células inflamatorias de tipo polimorfonucleares neutrófilos (PMNNS) ya activados para los tejidos vulnerados (Vinay, *et ál.*, 2004). De esta manera se exagera y generaliza el cuadro clínico, aunque se activan mecanismos de protección, como los antiinflamatorios endógenos (Bauer, 2002), para regular la reacción del tejido u órgano afectado. Recientemente

se ha citado la variabilidad en las concentraciones de leptinas en traumatismos generados por I/R (Shi Yan *et ál.*, 2006; Lin Ji *et ál.*, 2004).

Existen resultados de investigaciones que señalan el papel de los PMNNS y los mastocitos en la fisiopatología de la lesión por perfusión, debido a la alta liberación de citoquinas y factores de crecimiento que alteran la permeabilidad de la barrera intestinal (Kaszaki *et ál.*, 2006; Sukhotnik *et ál.*, 2005; Forsyth & Guilford, 1995) y los patrones de motilidad (Ozacak *et ál.*, 2005). Se han encontrado aglomeraciones de estas células en tejidos lesionados. Esta infiltración muestra efectos lesivos por la degranulación y formación de radicales libres del oxígeno y del ácido hipocloroso, vía nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH-oxidasa) y mieloperoxidasa respectivamente (Vinay *et ál.* 2004; Kaneko *et ál.*, 1997).

La complejidad del proceso inflamatorio desencadenado por la I/R termina con la alteración de los patrones de motilidad al afectar receptores y células comprometidas con esta función, como los motilínicos (Koenig *et ál.*, 2006) y las células intersticiales de Cajal, respectivamente (Fintl *et ál.*, 2004).

En el caso de I/R en el tubo gastrointestinal, las células epiteliales de la mucosa del intestino tienen diferentes grados de susceptibilidad a la isquemia por su alta tasa metabólica, que requiere un constante flujo energético y oxigenación. Al presentarse déficit en estos dos sustratos, la injuria tisular y la muerte celular serán inminentes (Akcakaya *et ál.*, 2002); siendo más pronunciado en los enterocitos diferenciados que en los no diferenciados (Hinnebusch *et ál.* 2002). Este estado diferencial de respuesta tisular demuestra también la sensibilidad en cada uno de los segmentos intestinales, ya que los efectos son más severos en los sitios donde las vellosidades tienen mayor superficie (Blikslager, 2005).

En este sentido, la lesión predominante por isquemia en el intestino es una descamación de la línea epitelial del segmento afectado que se magnifica con la reperfusión al producirse, además de radicales libres del oxígeno, un proceso inflamatorio que causa un gran daño tisular de la mucosa y de las vellosidades (Martín *et ál.*, 2005; Illyes & Hamar, 1992; Chiu *et ál.*, 1970).

Mecanismos enzimáticos y bioquímicos también contribuyen en la activación de células y sustancias dentro la complejidad y la extensión de la fisiopatología de las lesiones por I/R; son más evidentes en órganos de rápido metabolismo; considerándose la reactividad propia en cada órgano (Martín *et ál.*, 2005; Illyes & Hamar, 1992; Chiu *et ál.*, 1970).

ALTERACIONES CELULARES DURANTE LA ISQUEMIA

Durante el periodo de isquemia se produce una alteración de la membrana plasmática, en la que se inhibe la actividad de la ATPasa Na-K, que es la bomba sodio-potasio transmembranal (transporta Na hacia el exterior celular y K hacia el interior). Esto produce una alteración del intercambio de los iones sodio, potasio y calcio, de modo que el potencial de membrana queda abolido. Debido a la elevada concentración de cloro fuera de la célula y a la presencia de proteínas dentro de ésta, se crea una presión oncótica coloidal intracelular alta, el cloro penetra dentro de la célula con un catión (sodio o calcio) arrastrando agua y el potasio sale de la célula para mantener el equilibrio iónico con el espacio intersticial (Moore *et ál.*, 1995). Todo ello conduce al edema celular, que junto a la activación de enzimas por el calcio, como fosfolipasas (que provocarán lesión de las diferentes membranas: citoplasmática, mitocondrial, lisosomal), proteasas, ATPasas (depleción de ATP) y endonucleasas (fragmentación de cromatina) inducirán a la muerte por citólisis. (Ríos, 2001)

Por otra parte, la falta de oxígeno durante el periodo de isquemia impide la fosforilación oxidativa de la mitocondria. La escasa formación de ATP paraliza todas las funciones celulares que requieran energía y se estimula la glicólisis anaerobia, de modo que se forman ácido láctico e hidrogeniones, lo que da lugar a la acidosis intracelular. Ésta provoca la activación de las enzimas de los lisosomas y conduce a la autólisis y muerte celular (Castro *et al.* 2002; Ríos, 2001)

Durante el periodo de isquemia, las células consumen ATP para mantener la homeostasis. El ATP es catabolizado a ADP y AMP. El AMP, a su vez, se cataboliza a hipoxantina (HPX), con lo que ésta se acumula. La carga energética de las células cae y éstas no son capaces de mantener el gradiente iónico entre sus membranas, de modo que el calcio se redistribuye hacia el interior de la célula, donde aumenta su concentración. Este calcio intracelular transforma la xantinodeshidrogenasa en HPX y xantina (XO), acumuladas durante el periodo de isquemia. Esta transformación, junto con la presencia de XO intracelular, conforman los acontecimientos necesarios para producir la lesión en las células durante la posterior reoxigenación y la consecuente producción de radicales libres de oxígeno (Ríos, 2001).

ALTERACIONES CELULARES DURANTE LA REPERFUSIÓN

Durante el periodo de reperfusión, el flujo sanguíneo se reinstaura y llega de nuevo oxígeno suficiente a las células. La elevada concentración de calcio en el citosol, ocurrida durante la isquemia, activa una proteasa capaz de convertir la enzima xantinodeshidrogenasa en xantinoxidasa en presencia de NADPH. La xantinoxidasa es la mayor fuente de superóxidos en tejidos posisquémicos (Ríos, 2001).

Esta enzima fue la primera fuente biológica documentada de producción del radical superóxido. Es

sintetizada en forma de xantinodeshidrogenasa (forma habitual en tejidos normóxicos). La xantinodeshidrogenasa no puede transferir electrones al oxígeno molecular para formar peróxido de hidrógeno o superóxido, pero puede reducir el NAD⁺ (nicotinamida adeninnucleótido).

En condiciones de baja concentración de O₂, como ocurre durante la isquemia, la xantinodeshidrogenasa se convierte en xantinoxidasa. Ésta puede usar el oxígeno molecular en lugar del NAD, produciendo superóxido y peróxido de hidrógeno.

Así, la xantinoxidasa, aprovechando la acumulación de xantina e hipoxantina originadas durante la isquemia, junto con el oxígeno que le llega con la reperfusión, origina los denominados radicales libres de oxígeno (RLO).

Los nucleótidos de la adenina se hidrolizan progresivamente durante el periodo de isquemia, con la consecuente acumulación de hipoxantina. Durante la reperfusión, la entrada masiva de oxígeno originará los RLO, que provocarán la lesión en los tejidos. Las oxipurinas son permeables a través de la membrana celular y pasan al espacio extracelular disminuyendo los precursores de la síntesis de ATP. (Ríos, 2001)

Actualmente se piensa que los RLO causan dos tipos de lesiones:

1. Daño celular producido por la oxidación de los lípidos, proteínas (principales componentes de las membranas celulares) y ácidos nucleicos. Este tipo de lesión se inicia a los pocos minutos de la reperfusión, de forma muy rápida, y está directamente inducida por los RLO. Consiste en la oxidación de los ácidos grasos poliinsaturados situados en los fosfolípidos de las membranas celulares. Este fenómeno se denomina lipoperoxidación. El daño producido por los RLO

sobre las membranas de las células endoteliales conduciría a un aumento de la permeabilidad capilar. (Ríos, 2001).

La alteración de la homeostasis del calcio celular con aumento de éste en el interior de las células y alteración en la función de la mitocondria por la falta de oxígeno lleva a un incremento del calcio intracelular que activa la enzima fosfolipasa A2 de la membrana plasmática. Al activarse ésta, hidroliza los fosfolípidos que contienen ácido araquidónico, lo que da lugar al factor activador de las plaquetas (PAF) y eicoisanoideos (tromboxano A2 y prostaglandina I2) (Ríos, 2001).

2. Los RLO producen una disfunción del endotelio vascular y causan una disminución en la liberación de óxido nítrico que, junto con factores quimiotácticos (PAF, LTB4, C5a), promueven un reclutamiento de PMN al lugar reperfundido.

El organismo ha desarrollado un sistema para defenderse de las lesiones producidas por el fenómeno de isquemia-reperfusión explicado (Ríos, 2001; McCord, 1985). Las células del endotelio generan enzimas (superóxido dismutasa, catalasa, glutatión-peroxidasa) capaces de inhibir y eliminar los RLO. De esta manera, se frena la lesión y la actividad inflamatoria que se produce en los tejidos durante la reperfusión. La catalasa y la glutatión peroxidasa inactivan el H₂O₂. La SOD es una enzima protectora que limpia eficiente y específicamente el radical superóxido, catalizando su dismutación a peróxido de hidrógeno y oxígeno:

También las células endoteliales son capaces de sintetizar sustancias como los eicosanoides (prostaglandinas) y el óxido nítrico. Las prostaglandinas reducen el grado de infiltración y activación leucocitaria y agregación plaquetaria, presentan acción vasodilatadora y mejoran la hipoxia y el daño tisular. El óxido nítrico es capaz de combinarse con los RLO e

inhibir la adhesión de los leucocitos a los capilares y favorecer la producción de prostaglandinas (Ríos, 2001).

LESIONES REMOTAS

CORAZÓN

Si la reperfusión ocurre antes que el daño sea irreversible, la célula puede recuperarse. Sin embargo, en contra de lo esperado, algunas células miocárdicas sufren mayor daño una vez que el flujo se ha restablecido (Férez, 2003).

Este daño condicionado por la reperfusión se ha relacionado, entre otras causas, con el incremento brusco del oxígeno y del calcio que ocurre después de la reperfusión, con la generación de radicales libres, con disfunción mitocondrial, con la infiltración de diversas células inflamatorias y la generación de múltiples mediadores de la inflamación, así como con diversos productos resultantes de las alteraciones en el metabolismo de la glucosa y de los ácidos grasos (Férez, 2003).

Al restaurar el flujo sanguíneo, los radicales libres derivados de oxígeno, como el anión superóxido (O_2^-), los radicales hidroxilos (OH^-) y el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) poseen la capacidad de dañar las membranas celulares. La peroxidación lipídica de las membranas produce daño estructural y funcional, que condiciona un aumento en la permeabilidad de la membrana al calcio, lo que finalmente conduce a un incremento en el calcio intracelular. Los tres principales mecanismos de daño por radicales libres son la peroxidación de lípidos, la oxidación de las proteínas y la rotura del ADN (Férez, 2003).

Existe una vía por la cual los radicales superóxido pueden generar radicales hidroxilo, que involucra la participación del óxido nítrico (NO) por la forma-

ción de un compuesto denominado peroxinitrito, compuesto tóxico, inestable y altamente reactivo que causa peroxidación de lípidos y daño miocárdico (Férez, 2003).

PULMÓN

La lesión se manifiesta clínicamente como edema intersticial y alveolar pulmonar, aumento de las resistencias vasculares pulmonares, alteración de la oxigenación y disminución de la atelectasia (Soria, 2000).

Aunque su patogenia no está totalmente esclarecida, se sabe que los radicales libres del O_2 son uno de los factores clave en su desarrollo, que cursa con aumento de la permeabilidad microvascular pulmonar por lesión de la célula endotelial y puesta en marcha de la respuesta inflamatoria con activación de monocitos/macrófagos, liberación de citocinas, radicales libres de oxígeno, factor activador de plaquetas, activación del sistema complemento, etc. (Soria, 2000).

Como la integridad del endotelio es un elemento crítico, el óxido nítrico (NO) sintetizado por la enzima óxido nítrico sintasa (ONS) es uno de los factores clave en la regulación de la fisiología vascular pulmonar por su acción vasodilatadora y de modulación de la respuesta inflamatoria, con inhibición de la adhesión y agregación plaquetaria al endotelio, supresión de la quimiotaxis de los leucocitos y de la generación de aniones de superóxido, manteniendo las propiedades de la barrera endotelial (Soria, 2000).

También están implicadas las células alveolares tipo II, alterándose el surfactante pulmonar (Soria, 2000).

HÍGADO

En términos generales, la lesión hepática se debe principalmente a: (1) pérdida de la viabilidad en-

dotelial, (2) activación de las células de Kupffer, (3) adhesión de leucocitos y plaquetas a la pared sinusoidal, (4) activación del complemento y (5) coagulopatía sinusoidal (Rodríguez, 2001).

Mecanismos moleculares de la lesión hepática: Se ha sugerido que la lesión es el resultado de un desbalance entre la ET-1 y el óxido nítrico (Flores, 2007).

La concentración de ON es baja durante las primeras horas posteriores a la reperfusión, debido a los niveles bajos de NADPH y oxígeno intracelular, y a la liberación de arginasa (Flores, 2007).

RIÑÓN

La lesión implica la activación de las células endoteliales y la liberación de radicales libres de oxígeno y de diversos mediadores inflamatorios (Ríos, 2001).

El TGF-beta es inducido y activado por radicales libres de oxígeno. Es probable que el TGF-beta cumpla un papel fisiológico a la hora de proteger contra la lesión por isquemia-reperfusión (Ríos, 2001).

La injuria que puede sufrir el riñón se asocia a un predominio pro-oxidante respecto a las defensas antioxidantes. Un blanco frecuente del ataque de los agentes pro-oxidantes son los lípidos de las membranas de las células renales, en los que ocasionan peroxidación. Esta lipoperoxidación compromete la integridad de la membrana basal y del epitelio de los órganos, por lo que también puede afectar las funciones de transporte realizadas en el túbulo renal (Castillo, 2003).

La injuria oxidativa puede alterar la estructura y la función glomerular debido principalmente al efecto de los RLO (sobre las células mesangiales y endoteliales). El glomérulo es considerablemente más sensible a la injuria oxidativa que otros segmentos

del nefrón, como el túbulo proximal. Por tanto, se puede esperar que una terapia antioxidante cause un efecto protector relevante para el glomérulo (Castillo, 2003).

Pese a la vulnerabilidad del riñón al ataque por RLO, su mayor producción incrementa el potencial antioxidante y disminuye el daño oxidativo que provoca la hipertensión renovascular en ratas. El corazón no exhibe esta respuesta. A pesar de que estos datos son consistentes con la teoría de que el riñón presenta mayor protección ante la injuria oxidativa que el corazón, podrían investigarse otros modelos experimentales de estrés oxidativo para comprender mejor la susceptibilidad del riñón ante condiciones experimentales particulares (Castillo, 2003).

TERAPÉUTICA PARA EL SÍNDROME ISQUEMIA Y REPERFUSIÓN

A pesar del amplio arsenal terapéutico para este complejo síndrome, protocolos terapéuticos aislados son controversiales ya que se opta por tratamientos multimodales orientados a limitar el tiempo isquémico, tratar los efectos vasculares y bioquímicos durante la reperfusión, preservar las reservas de ATP y mantener la integridad estructural (Rowe & White, 2002; Yoshida, 1996). Es decir, estos agentes actúan inhibiendo y eliminando radicales libres, bloqueando fosfolipasa A2, ciclooxigenasas y lipoxigenasa, inhibiendo el factor de agregación de plaquetas, bloqueando agentes quimiotácticos, controlando enzimas nucleares, poniendo a disposición fuentes energéticas, además de las terapias a base de anticuerpos monoclonales para células y moléculas de adhesión (Arumugam *et ál.*, 2006; Cerqueira *et ál.*, 2005).

La literatura cita varias soluciones terapéuticas aplicadas tanto en medicina humana como en medicina veterinaria: solución Carolina Rinse (Young, 2001; White, 1995; Dabareiner *et ál.*, 1998); oxígeno intra-

luminal y oxígeno acuoso intravenoso (Glazier, 2007; Moore *et ál.*, 1980); 21-aminoesteroides (Vatistas *et ál.*, 1996; Moore, 1995a); antioxidantes como alopurinol, melatonina, N-acetilcisteína, manitol y dime-tilsulfóxido (Isik *et ál.*, 2005; Ozacmak *et ál.*, 2005; Portella *et ál.* 2004; Ciz *et ál.*, 2001; Moore, 1995b; Reeves *et ál.*, 1990); AINES y glucocorticoides (dexametasona e hidrocortisona (Mogilner *et ál.*, 2006; Rio *et ál.*, 2004; Alves *et ál.*, 2003; Gaffin *et ál.*, 1986). A pesar de la eficiencia de estos protocolos terapéuticos en otras especies, para los equinos los resultados son variables, tal vez por las particularidades biológicas y tisulares de los segmentos intestinales estudiados (Lundgren & Haglund, 1978) y la falta de establecimiento del tiempo de isquemia crítico para estas estructuras (Scott *et ál.*, 1999).

Entre los tratamientos encaminados a corregir la depleción de energía en las células sometidas a estrés por I/R, se cita con resultados promisorios el uso de infusiones de glucosa, insulina y potasio (GIP) en solución para mejorar energéticamente las células en isquemia miocárdica (Angelos *et ál.*, 2002). Sin embargo, problemas de homeostasis de ATP celular y canales de calcio y pH intracelular también se han reportado en células de segmento intestinal sometidos a diferentes grados de I/R (Okatani *et ál.*, 2003; Kawatsuki *et ál.*, 1999; Rozenfeld *et ál.*, 1996). El grupo de investigación lleva a cabo trabajos pilotos sometidos a diferentes periodos del binomio I/R intestinal para evaluar eficiencia de esta mezcla energizante (Martínez & Rivas, 2007). De igual forma, se han usado potentes agonistas β -adrenérgicos, como el isoproterenol, que reduce la injuria ocasionada por I/R pulmonar, ya que activa la adenil-ciclasa para aumentar cAMP intracelular (Takashima *et ál.*, 2005).

También se han empleado productos que estimulan los diferentes sistemas enzimáticos protectores del organismo, que mejora las propiedades reológicas de

la sangre y su circulación a través de los capilares, para aumentar la capacidad de absorción del oxígeno en los eritrocitos y su transferencia hacia los tejidos; se ha probado el ozono (ozonoterapia) (Camps *et ál.*, 2003), que mostró resultados promisorios, como concluyeron Alves *et ál.* (2004) al admitir que fue eficaz en la atenuación de lesión de reperfusión en el yeyuno de equinos sometidos a obstrucción vascular. Estos resultados concuerdan con la alta eficiencia en trabajos con diversas enfermedades circulatorias e inflamatorias (Bulmer *et ál.*, 1997; Martínez & Rivas, 2007).

Recientemente se han empleado nuevos fármacos con efectos antiinflamatorios (AINES) y antioxidantes, como el amino etilamina-fenilpentanona (compuesto IA), que muestran disminución del daño de la mucosa e infiltración de leucocitos en I/R de intestino de ratas (Poussios *et ál.* 2003). También se han usado terapias inhibitoras de enzimas (GPI 15427 y GPI 16539) del ciclo de vida celular (PARDP-1) responsable de mantener el nivel intracelular de ATP, función que se pierde por una exagerada producción en la I/R en ratas (Di Paola *et ál.*, 2005). El uso de anticuerpos monoclonales de células de adhesión (anti-ICAM-1) junto con alopurinol ha dado excelente resultado en la atenuación de los daños de la I/R intestinal en ratas (Ilhan *et ál.*, 2003). Así mismo, el uso de anticuerpos monoclonales para C5a, bloqueadores e inhibidores de componentes específicos del complemento y antagonistas de C5a (CD59) han mostrado reducir la injuria I/R en varios órganos (Arumugam *et ál.*, 2006).

Otras alternativas para atenuar o prevenir las lesiones químicas generadas por el síndrome I/R se centran en el papel de los factores de crecimiento en la reparación y dinámica de la mucosa intestinal. La familia de los factores de crecimiento dependiente de insulina (IGF-I, IGF-II) y los que se derivan de la heparina (HB-EGF) se han empleado en diferentes

tiempos de injuria y vías de administración, mostrando valores promisorios en modelos murinos (Sukhotnik *et ál.* 2005; Martín *et ál.*, 2005; Lara *et ál.*, 2002; Besner *et ál.*, 1990; Laburthe *et ál.*, 1988). El efecto protector de la prostaciclina (PGI₂) en I/R fue relatado en un modelo de yeyuno de equino (Oztamur & Ozgencil, 2003). Asimismo se ha utilizado el resveratrol en I/R renal, como agente regulador de la producción del óxido nítrico (ON) que cumple un papel fundamental en la fisiopatología del síndrome como vasodilatador y generador de radicales libres (Chander & Chopra, 2006).

Actualmente se están implementando técnicas como el preconditionamiento isquémico, definido como periodos cortos de isquemia con intermitente reperfusión para mejorar la tolerancia orgánica a una isquemia prolongada (Murry *et ál.*, 1986). Sileri *et ál.* (2004) reportaron disminución de las alteraciones morfológicas en intestino de rata después de ser sometido a I/R para evaluar los efectos del preconditionamiento isquémico; hecho de gran relevancia en los avances de trasplante de órganos en diferentes sistemas. Otra estrategia propuesta se fundamenta en los beneficios de la hipotermia, que disminuye el consumo de oxígeno, produce depleción de ATP, reducción en la activación de neutrófilos, peroxidación lipídica y producción de citoquinas proinflamatorias observadas durante la reperfusión en caninos (Hassoun *et ál.* 2003). Varios trabajos en diferentes órganos han corroborado los resultados de atenuar los efectos de depleción energética en tejido intestinal de ratones sometidos a I/R con diferentes periodos de hipotermia (Aldemir *et ál.*, 2003; Attuway-

bi *et ál.*, 2003; Paisarn *et ál.*, 2002), bajo diferentes evaluaciones morfológicas y bioquímicas (Abraham *et ál.*, 2004), indicando otras formas de acción como la disminución de la actividad de NF- κ B, de la inducción de iNOS y de la expresión de heme-oxigenasa -1 (HO-1) (Attuwaybi *et ál.*, 2003).

El tratamiento médico es la primera opción ante un cuadro clínico de I/R; sin embargo, en muchos casos, el procedimiento quirúrgico auxiliar es la solución más eficaz y rápida en el restablecimiento de la circulación sanguínea; sin restarle importancia a la terapéutica médica para un mayor éxito quirúrgico y limitar las secuelas distantes que se pueden generar dentro la complejidad de I/R para terminar en disfunción orgánica múltiple y posterior muerte del paciente crítico o sometido a trasplante. Es pertinente resaltar el alto volumen de trabajos en medicina humana y en medicina veterinaria, aunque en menor proporción en ésta última, que están orientados a solucionar los efectos de este síndrome debido a la variabilidad de sus resultados y a la complejidad de su fisiopatología en diferentes órganos, así como a factores tisulares inherentes a los pacientes que hacen tejidos más sensibles y pacientes más vulnerables en la clínica. La mayoría de las actuales alternativas terapéuticas se encuentran en fase experimental y las que se encuentran disponibles no cuentan con la acreditación de la especie que va a tratarse, ya que se derivan de extrapolaciones de biomodelos en pequeños mamíferos (modelos murinos), en los que se reportan resultados promisorios para el tratamiento y se incentiva a continuar investigando por la eficiencia y disponibilidad médica de estas terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA

- Abrahamo, M.S., Montero, E.F.S., Junqueira, V.B.C., Giavarotti, L., Juliano Y., and Fagundes, D.J. "Biochemical and morphological evaluation of ischemia-reperfusion injury in rat small bowel modulated by ischemic preconditioning". *Transplantation Proceedings* 36 (2004): 860--862.
- Akcakaya A., Alimoglu O., Sahin M., and Abbasoglu D. "Ischemia-reperfusion injury following superior mesenteric artery occlusion and strangulation obstruction". *Journal of Surgical Research* 108 (2002): 39-43.
- Aldemir, M., Ozturk, H., Guloglu, C., and Buyukbayrum, H. "Effects of in vivo freezing and mannitol in intestinal ischaemia-reperfusion injury". *Elsevier* 34 (2003): 173--179.
- Alfonso V., M.A., Carballo, R.S., Quintela P., A.M. y Martínez R., M. "Modelo isquemia reperfusion en miembros inferiores de ratas". *Rev. Cubana Angiol y Cir. Vasc.* 1,1 (2000): 38-41.
- Alves, G.E.S., Matos, J.J.R.T., Faleiros R.R., Santos R.L., e Marques J. A.P. "Efeito da hidrocortisona sobre a lesão de reperfusao e reparação da mucosa após isquemia venosa experimental no jejuno de eqüinos". *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 55. 5 (2003): 2-7.
- Alves G.E.S., Abreu J.M.G., Filho R.J.D., Muzzi, L.A.L., Oliveira H.P., Tannus, R.J., e Buchanan. "Efeitos do ozônio nas lesões de reperfusion do jejuno em eqüinos". *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 56, 4 (2004): 433-437.
- Angelos, M. G., Murray, H. N., Gorsline, R. T., and Klawitter, P. F. "Glucose, insulin and potassium (GIK) during reperfusion mediates improved myocardial bioenergetics". *Resuscitation* 55.12 (2002): 329-336.
- Arumugam, T.V., Magnus T., Woodruff T., Proctor, L., Shiels, I., and Taylor, S. "Complement mediators in ischemia-reperfusion injury". *Clinica Chimica Acta* 374 (2006): 33-45.
- Attuwaybi, B.O., Hassoun, H.T., Zou, L., Kozar, R.A., Kone, B.C., Weisbrody, N.W., and Moore F.A. "Hypothermia protects against gut ischemia/reperfusion induced impaired intestinal transit by inducing heme oxygenase-1". *J. Surg. Res.* 115 (2003): 48-55.
- Bauer, P. R. "Microvascular responses to sepsis: clinical significance". *Pathophysiology.* 38 (2002): 1-8.
- Besner, G. E., Higashiyama, S., and Klasbrun, M. "Isolation and characterization of a macrophage driven heparin-binding growth factor". *Cell Regul.* 1 (1990): 811-9.
- Blikslager, A. T. "Fisiopatología de la lesión mucosa y su reparación". Ed. Reed, S. M., Bayly, W., Sellon, D. *Medicina interna equina.* Editorial Intermédica. Segunda edición. Vol. 2. 2005. 888-899.
- Bulmer J., Bolton A.E., and Pockley, A.G. "Effect of combined heat ozonation and ultraviolet irradiation (Vasocare) on heat shock protein expression by peripheral blood leukocyte populations". *J. Biol. Regul. Homeost. Agents* 11(1997): 104.
- Camps R.A.M. y Elias, C. F. B. Empleo de aceite ozonizado como cicatrizante. Universidad de Granma, Facultad de Medicina Veterinaria, Centro de Investigación del Ozono (Argentina),- 2003.
- Castillo, R., Huerta, P., Carrasco, R. *et ál.* "Estrés oxidativo y daño renal". *CIMEL* 8.1 (2003): 44-53.
- Castro, S., J.O., Centurion, S., Pacheco, E.G., Brisoti, J.L., Oliveira, A.F e Dal Sasso, K. "Aspectos básicos da lesão de isquemia e reperfusao e do pré-condicionamento isquémico". *Acta Cirúrgica Brasileira* 17.3 (2002): 96-100.
- Cerqueira, N. F., Hussni, C. A., and Yoshida, W. B. "Pathophysiology of mesenteric ischemia-reperfusion: a review". *Acta Cirúrgica Brasileira* 20.4 (2005): 336-343.

- Chander, V. and Chopra, K. "Protective Effect of Nitric Oxide Pathway in Resveratrol Renal Ischemia-Reperfusion Injury in Rats". *Archives of Medical Research* 37 (2006): 19-26.
- Chiu, C., McArdle, A.H., and Brown, R. "Intestinal mucosal lesion in low flow states". *Arch. Surg.* 101 (1970): 484-488.
- Ciz, M., Cizova, H., Lojek, A., Kubala, L., and Papezikova, I. "Ischemia/reperfusion injury of rat small intestine: the effect of allopurinol dosage". *Transplant Proc.* 33 (2001): 2871-3.
- Cohen, M.V. "Free radicals in ischemic and reperfusion myocardial injury: A selective review". *Ann. Int. Med.* 111 (1989): 918-931.
- Cybulsky, M.I., McComb, D.J., and Movat, H.J. "Protein synthesis dependent and independent mechanisms of neutrophil emigration: Different mechanisms of inflammation in rabbits induced by interleukin-1, tumor necrosis factor alpha of endotoxin versus leukocyte chemoattractants". *Am. J. Pathol.* 135 (1989): 227-237.
- Dabareiner, R.M. and Snyder, J.R., "White. Microvascular permeability and endothelial cell morphology associated with low-flow ischemia/reperfusion injury in the equine jejunum". *Am. J. Vet. Res.* 56.5 (1995): 639-648.
- Dabareiner, R.M., White N.A., and Donaldson, L.L. "Evaluation of Carolina rinse as a treatment for ischemia-reperfusion of the equine jejunum". *Vet. Surg.* 27 (1988): 521.
- Di Paola, R., Mazzon, E., Xu, W., Genovese, T., Ferraris, D., Muià, C., Crisafulli, C., Zhang, J., and Cuzzocrea, S. "Treatment with PARP-1 inhibitors, GPI 15427 or GPI 16539, ameliorates intestinal damage in rat models of colitis and shock". *European Journal of Pharmacology* 527 (2005): 163-171.
- Faleiros, R.R. "Isquemia e perfusão experimental no cólon menor de eqüinos". *Dissertação. Mestrado em Medicina Veterinária. Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.* 1997.
- Faleiros, R.R., Macoris, D.G., and Alessi, A.C. "Effect of intraluminal distension on microvascular perfusion in the equine small colon". *Am. J. Vet. Res.* 63 (2002): 1292-1297.
- Férez S., S. M., *et ál.* Daño miocárdico por reperfusión. México DF: Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, 2003.
- Fintl, C., Hudson, N.P., and Mayhew, I.G. "Interstitial cells of Cajal (ICC) in equine colic: an immunohistochemical study of horses with obstructive disorders of the small and large intestines". *Equine Vet. J.* 36 (2004): 474-479.
- Flaherty J.T. and Weisfeldt, M.L. "Reperfusion injury". *Free Rad. Biol. Med.* 5 (1998): 409-419.
- Flores, R.E. "Lesión de isquemia-reperfusión en el hígado (Cirugía hepatobiliar y trasplante hepático)", Costa Rica. 1-2 p. 2007.
- Forsyth, S.F., and Guilford, W.G. "Ischaemia-reperfusion injury-a small animal perspective". *Br. Vet. J.* 151 (1995): 281 -298.
- Gaffin, S.L., Gathiram, P., and Wells, M. "Effect of corticosteroid prophylaxis on lipopolysaccharide levels associated with intestinal ischemia in cats". *Crit. Care Med.* 14 (1986): 889-891.
- Glazier, J.J. "Attenuation of reperfusion microvascular ischemia by aqueous oxygen: Experimental and clinical observations". *American Heart Journal* 129. 4 (2004): 580-584.
- Granger, D.N. "Role of xanthine oxidase and granulocytes in ischemia-reperfusion injury". *Am. J. Physiol.* 255 (1988): 269-275.
- Hall, N.J., M.R.C.S., V.V. Smith, B. Harding, D. Phil, A. Piero, F.R.C.S., and S. Eaton. "Intestinal Ischemia-reperfusion Injury Does not Lead to Acute Central Nervous System Damage". *Journal of Surgical Research* 129. 2 (2005): 288-291.

- Hassoun, H.T., Fischer, U.M., Attuwaybi, B.O., Moore, F.A., Safi, H.J., Allen, S.J., and Cox, C.S. Jr. "Regional hypothermia reduces mucosal NF-kappa B and PMN priming via gut lymph during canine mesenteric ischemia/reperfusion". *J. Surg. Res.* 115 (2003): 121-126.
- Hinnebusch B.F., Qing, MA M.D., Henderson, W., Siddique, A., Archer, S.Y., and Hodin, R.A. "Enterocyte response to ischemia is dependent on differentiation state". *Journal of Gastrointestinal Surgery* 6 (2002): 403-409.
- Ilhan, H., Alatas O., Tokar, B., Colak, O., Paaoglu, O., and Koku, N. "Effects anti-ICAM-1 Monoclonal antibody, allopurinol, and Methylene blue on intestinal reperfusion". *Journal of Pediatric Surgery* 38 (2003): 1591-1595."
- Illyes, G., Hamar, J. Sequence of morphological alterations in a small intestinal ischemia-reperfusion model of the anesthetized rat: a light microscopy study". *Int. J. Exp. Pathol.* 73 (1992): 161-172.
- Isik, N., Berkman, Z., Pamir, N., Kalelioglu, and M., Sav, "A. Effect of allopurinol in focal cerebral ischemia in rats: an experimental study". *Surgical Neurology* 64 (2005): 5-10.
- Kaneko, J.J., Harvey, W.J., and Bruss, M.L. *Clinical biochemistry of domestic animals.* Fifth Edition. Academic Press.
- Kaszaki, J., Wolfard a., Szalay, L., and Boros M. Pathophysiology of ischemia-reperfusion injury. *Transplantation Proceedings* 38 (2006): 826-828.
- Kawatsuki, A., Okatani, Y., Izumiya, C., and Ikenoue, N. "Melatonin protects against ischemia and reperfusion-induced oxidative lipid and DNA damage in fetal rat brain". *Journal of Pineal Research* 26 (1999): 147-152.
- Koenig, J. B., Sawhney, S., Cote, N., and LaMarre, J. "Effect of intraluminal distension or ischemic strangulation obstruction of equine jejunum on jejunal motilina receptors and binding of erythromycin lactobionate". *A.J.V.R.* 67. 5 (2006): 815-820.
- Kooreman, K., Babbs, C. H., and Fessler, J. "Effect of ischemia and reperfusion on oxidative processes in the large colon and jejunum of horses". *Am. J. Vet. Res.* 59. 3 (1998): 340-346.
- Laburthe, M, Rouyer-Fessard, Gammeltoff, S. "Receptors for insulin-like growth factors I and II in rat gastrointestinal epithelium. *Am. J. Physiol.* 254, 457. 1988
- Lara-Marquez, M., Mehta, V., and Michalsky, M. Heparin-binding EGF-like growth factor (HB-EGF) down regulates pro-inflammatory cytokine-induced nitric oxide and inducible nitric oxide synthase production in intestinal epithelial cells". *Nitric Oxide* 6 (2002): 142-152.
- Lin, J.I., Tao, G., Wang, L., Hao, X., Kai, Z., and Xue, H. "Leptin fluctuates in intestinal ischemia-reperfusion injury as inflammatory cytokine". *Peptides* 25 (2004): 2187-2193.
- Lundgren, O. and Haglund, U. "The pathophysiology of the intestinal countercurrent exchanger". *Life Sci.* 23 (1978): 1411-1422.
- Martín, A. E., Luquette, M., and Besner, G. "Timing, route, and dose of administration of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor in protection against intestinal ischemia-reperfusion injury". *Journal of Pediatric Surgery* 40 (2005): 1741-1747.
- Martínez, J. and Rivas, C. "Alternativas terapéuticas para el síndrome isquemia y reperfusión en medicina veterinaria". *Revista UDCA (Bogotá D.C.).* 2007.
- McCord, J.M. "Oxygen derived free radicals in postischemic tissue injury". *N Engl J Med.*, 17 (1985): 159-162. 1985

- Mogilner, J. G., Elenberg, Y., Luriel, M., Shiloni, E., Coran, A., and Sukhotnik, I. "Effect of dexamethasone on germ cells apoptosis in the contralateral testis after testicular ischemia-reperfusion injury in the rat". *Fertil Steril*, 85, suppl. 1 (2006): 1111-1117.
- Moore, J.N., White, N.A., and Trim, C.M. "Effect of intraluminal oxygen in intestinal strangulation obstruction in ponies". *Am. J. Vet. Res.* 41 (1980): 1615-1620.
- Moore R.M., Muir W.M., and Granger, D.N. "Mechanism of gastrointestinal reperfusion injury and potential therapeutic interventions: A review and its implications in the horse". *J. Vet Int. Médica*, 1995.
- Moore, R.M., Muir, W.W., and Bertone, A.L. Effects of dimethyl sulfoxide, allopurinol, 21-aminosteroid u-74389G, and manganese chloride on low-flow ischemia and reperfusion of the large colon in horses". *Am. J. Vet. Res.* 56 (1995a): 671-687.
- Moore, R.M., Muir, W.W., and Granger, D.N. "Mechanism of gastrointestinal reperfusion injury and potential therapeutic interventions: A review and its implications in the horse". *J. Vet Int. Médica* 9, 3 (1995b): 115-132.
- Murry, C.E., Jennings, R.B., and Reimer, K.A. "Preconditioning with ischemia: A delay of lethal cell injury in ischemia myocardium". *Circulation* 74 (1986): 1124.
- Okatani, Y., Wakaysuki, A., Reiter, R.J., Enzan, H., and Miyara, Y. "Protective effect of melatonin against mitochondrial injury induced by ischemia and reperfusion of rat liver". *European Journal Pharmacology* 469 (2003): 145-152.
- Ozacmak, V. H., Sayan, H., Arslan, O., Altaner, S., and Aktas, G. "Protective effect of melatonin on contractile activity and oxidative injury induced by ischemia and reperfusion of rat ileum". *Life Sciences* 76 (2005): 1575-1588.
- Oztamur, I. and Ozgencil, F.E. "Beneficial Effects of Protacyclin on Experimentally Induced Intestinal Ischemia-reperfusion Injury in Equine Jejunum". 8th. Congress on Equine Medicine and Surgery. International Veterinary Information Service (www.ivis.org). Ithaca, USA. 2003.
- Paisarn Vejchapipat, E. Proctor, A. Ramsay, A. Petros, D. Gadian, L. Spitz, and A. Pierro. "Intestinal energy metabolism after ischemia-reperfusion: effects of moderate hypothermia and perfluorocarbons". *Journal of Pediatric Surgery* 37, 5 (2002): 786-790.
- Park, D.A. and Granger, D.N. "Comparison of partial and complete arterial occlusion models for studying intestinal ischemia". *Surgery* 92 (1982): 896-901.
- Portella, A.O.V., Montero, E.F.S., Poli de Figueiredo, L.F., Bueno, A.S., Thurow, A.A., and Rodrigues F.G. Effects of N-Acetylcysteine in hepatic ischemia-reperfusion injury during hemorrhagic shock". *Transplantation proceedings* 36 (2004): 846-848.
- Poussios, D., Andreadou, I., Papalois, A., Reka, E., Gavalakis, N., Aroni, K., Kourounakis, P., Fotiadis, C., and Sechas, M. "Protective effect of a novel antioxidant non-steroidal anti-inflammatory agent (compound IA) on intestinal viability after acute mesenteric ischemia and reperfusion". *European Journal of Pharmacology* 465 (2003): 275-280.
- Purhoit, R.C., Hammond, L.S., and Rossi, A. "Use of thermography to determine intestinal viability". Proc. 1st. Equine Colic Research symposium. University of Georgia, Athens. 1982
- Reeves, M.J., Van Steenhouse, J., and Stashak. "Failure to demonstrate reperfusion injury following ischemia of the equine large colon using dimethylsulfoxide". *Equine Vet. J.* 22 (1990): 126-132.
- Rio Tinto, J.J.M., Alves G.E.S., Faleiros, R.R., Santos, R.L., Marques J., A.P., and Melo, E.G. "Utilização de hidrocortisona em equinos submetidos a isquemia

- e reperfusão no jejuno e suas conseqüências sobre o corio laminar”. *Arq. Bras. Med. Zootec.* 56, 3 (2004): 292-299.
- Ríos M., F.D. Expresión del transforming growth factor $\beta 1$ en el síndrome de isquemia-reperfusión en un modelo de trasplante experimental a corazón parado en cerdo. Barcelona: 2001.
- Rodríguez R., S. Efecto de la melatonina exógena sobre el estado energético hepático en isquemia/reperfusión. Colima, 2001.
- Rothlein, R., Dustin, M.L., and Marlin, S.D. “A human intercellular adhesion molecule (ICAM-1) distinct from LFA-1”. *J. Immunol.* 137 (1986): 1270-1274.
- Rowe, E. L., White, N. A. “Reperfusion Injury in the Equine Intestine. *Clinical Techniques in Equine Practice*” 1, 30 (2002): 148-162.
- Rozenfeld, R.A., Dishart, M.K., and Tonnessen, T.I. Methods for detecting local intestinal ischemic anaerobic metabolic acidosis by Pco₂. *The American Physiological Society* 81, 4 (1996): 1834-1842.
- Scott, M. W., Fowler D., Matte G., Allen L., A., Wilkinson, A.A., Bailey V., J., Fretz, B., P. “Effect of Ischemia and Reperfusion on Neutrophil Accumulation in Equine Microvascular Tissue Flaps”. *Veterinary Surgery* 28 (1999): 180-187.
- Sedrish, S.A., Venugopalan, C.S., and Holmes, E.P. “In Vitro response of large colon arterial and venous rings to vasodilating drugs in horses”. *Am. J. Vet. Res.* 60, 2(1999): 204-210.
- Selkurt, E.E., Rothe, C.F, and Richardson, D. “Characteristics of reactive hyperemia in the canine intestine”. *Cir. Res.* 15 (1967): 532-544.
- Shah, K.A., Shurey, S., and Green, C.J. “Characterization of apoptosis in intestinal ischaemia-reperfusion injury a light and electron microscopic study”. *Int. J. Exp. Pathol.* 78, 5 (1997): 355-363.
- Shi, Y., Tao, G., and Lin, J. Intestinal Ischemia-Reperfusion injury made leptin decreased. *Regulatory Peptides* 133, 1-3 (2006): 27-31.
- Sileri, P., Sica, G., Gentileschi, P., Venza, M., Manzelli, A., Palmieri, G., Spanoli, L.G., Testa, G., Benedetti, E., and Gaspari, A.L. “Ischemic preconditioning protects intestine from prolonged ischemia”. *Transplantation Proceedings* 36 (2004): 283-285.
- Soria, A. “Lesión por isquemia-reperfusión en el trasplante pulmonar. Hospital Universitario La Fe. Valencia”. *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.* 47 (2000): 380-385.
- Sukhotnik, I., Shehadeh, N., Mogilner, J., Shamir, R., Lurie M., and Shiloni, E. “Beneficial effects of oral insulin on intestinal recovery following ischemia-reperfusion injury in rat”. *Journal of Surgical Research* 128 (2005), 108-113.
- Takashima, S., Schlidt, S. A., Koukoulis, G., Sevala, M., and Egan, T. “Isoproterenol Reduces Ischemia-Reperfusion Lung Injury Despite b- Blockade”. *Journal of Surgical Research* 126 (2005): 114-120.
- Tello, L. and Torres, P. “Shock y síndrome isquemia reperfusión”. *Revista de Anestesiología* (2001): 5-9..
- Vatistas, N.J., Snyder, J.R., Hildebrand, S.V., Harmon, F.A., Woliner, M.J., Barry, S.J., Nieto, J., Henry, P., Enos, L.R., Magliano, D., Brown, S.A., and Drake C. “Effects of U-74389G, a novel 21-aminosteroid, on small intestinal ischemia and reperfusion injury in horses”. *Am. J. Vet. Res.* 57 (1996): 762-770.
- Vatistas, N.J., Snyder, J.R., and Nieto, J. “Morphologic changes and xanthine oxidase activity in the equine jejunum during low flow ischemia and reperfusion”. *Am. J. Vet. Res.* 59, 6 (1998): 772-776.
- Vinay, K., Cotran, R.S., and Robbins, S.L. *Robbins patología humana. Séptima edición.* Elsevier. 2004.

White, N.A., Moore, J. N., and Trim, C.M. "Mucosal alterations in experimentalmente induced small intestinal strangulation obstruction in ponies". *Am J. vet Res.* 41 (1980): 193-198.

White, N.A., Moore J. N., and Trim C.M. "Mucosal alterations in experimentalmente induced small intestinal strangulation obstruction in ponies". *Am J. vet Res.* 1995.

Xia, G., Martin, A.E., and Besner, G.F. "Heparin-binding EGF-like growth factor downregulates

expression of adhesion molecules and infiltration of inflammatory cells after intestinal ischemia/reperfusion injury". *J. Pediatr. Sug.* 38 (2003): 434-439.

Yoshida, W.B. "Radicais livres na síndrome da isquêmica e reperfusão". *Cir. Vasc. Angiol.* 12 (1996): 82-95.

Young, B. L. "Treatment of ischemic equine jejunum with topical and intraluminal Carolina rinse". Tesis. Master. Marion Depont Scott Equine Medical Center. 2001.