

43  
2ej.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

EVALUACION DE LA EFECTIVIDAD DE LA  
COMBINACION SULFOXIDO DE DIMETILO (DMSO) Y  
NALOXONA PARA INHIBIR LOS DAÑOS  
OCASIONADOS POR EL SINDROME DE REPERFUSION  
ASOCIADO A LA CORRECCION DE LA OBSTRUCCION  
INTESTINAL EXPERIMENTAL EN EL PERRO.

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
**MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**  
P R E S E N T A :  
**LUIS CARLOS LORENZANA CASTRO**

ASESORES:  
M.V.Z. DAVID PAEZ ESQUILIANO  
M.V.Z. LUIS OCAMPO CAMBEROS.  
M.V.Z. ANA MARIA AURO ANGULO

MEXICO, D. F.

1997



**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**QUE JEHOVAH RECOMPENSE TU MANERA DE OBRAR, Y QUE LLEGUE A  
HABER UN SALARIO PERFECTO PROCEDENTE DE JEHOVAH EL DIOS DE  
ISRAEL, BAJO CUYAS ALAS HAS VENIDO A BUSCAR REFUGIO  
RUT 2: 12**

Gracias Señor Soberano Jehovah por permitirme alcanzar esta meta tan importante en mi vida, bien sé que solo con tu bendición ha sido posible lograr este objetivo.

## **DEDICATORIA.**

A mis padres.

Juan Carlos y Elizabeth

Por cuanto me han dado en la vida, gracias por ese amor, esfuerzo y dedicación que han hecho posible la realización de este sueño que también es suyo.

A la memoria de mis queridos abuelos.

Juan Pautino y María Luisa.

Por que su amor y consejos sigue presente conmigo guiando mi vida.

A mis hermanos

Erick, Thania Elizabeth y especialmente a Hugo Enrique.

Por su apoyo, cariño, comprensión y sobretodo por su paciencia.

A mis tios

Irma, Luis, Rita y de forma muy especial a Lidia, David y Julian.

Por que sus consejos y cariño han formado parte importante de mi vida desde pequeño.

A mi abuelita Concepción

Por su ejemplo.

A mi primo Carlos y a César Saúl.

Por su ejemplo como brillantes profesionistas.

A Elsa

Por que tu cariño, apoyo y ayuda han sido una motivación importante en la consecución de este objetivo.

Y me han ayudado a encontrar la estabilidad que tanto necesitaba.

## AGRADECIMIENTOS.

**“ CIEN VECES AL DÍA ME RECUERDO A MI MISMO QUE MI VIDA INTERIOR Y EXTERIOR SE ALIMENTAN DE LOS ESFUERZOS DE OTROS HOMBRES, VIVOS Y MUERTOS, Y QUE DEBO AFANARME POR DAR EN LA MISMA MEDIDA EN QUE HE RECIBIDO.”**

Albert Einstein

- A mis asesores M.V.Z. David Fález E., M.V.Z. Ana María Auro de Ocampo y al M.V.Z. Luis Ocampo C.  
Por su confianza y paciencia

- A Roberto, Mónica, Salvador, Claudia, Marisol y Norma.  
Deseo expresarles mi mayor gratitud por que su valiosa ayuda hizo posible completar la realización de este proyecto.

- Al M.V.Z. Ciriaco Tista Olmos y a la Coordinación de Enseñanza e Investigación en cirugía del Departamento de Pequeñas Especies.  
Por el gran apoyo prestado para la realización de este trabajo de investigación.

- Al M.V.Z. Jaime A. Navarro  
Por su ayuda, paciencia y consejos.

- Al M.V.Z. Alvaro García Zugarazo, Director de la Clínica SEVEPE y a su hijo Alvaro.  
Por facilitarnos las instalaciones y equipo de su excelente clínica

- A mis amigos  
Yukie, Carmen, Patricia, Raúl, Francisco, Araceli, Nazario y Héctor.  
Por su apoyo y sincera amistad.

- Al Departamento de Fisiología y Farmacología de la Facultad De Medicina Veterinaria y Zootecnia.

## CONTENIDO

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	2
HIPÓTESIS	23
OBJETIVO	24
MATERIAL Y MÉTODOS	25
RESULTADOS	29
DISCUSIÓN	34
CONCLUSIÓN	39
ANEXOS	40
CUADROS Y GRÁFICAS	57
LITERATURA CITADA	70

## RESUMEN

Lorenzana Castro Luis Carlos. "Evaluación de la Efectividad de la Combinación Sulfóxido de Dimetilo (DMSO) y Naloxona para Inhibir los Daños Ocasionados por el Síndrome de Reperusión Asociado a la Corrección de la Obstrucción Intestinal Experimental en el Perro". Bajo la dirección de: M.V.Z. David Páez E., M.V.Z. Luis Ocampo C. y M.V.Z. Ana María Auro Angulo.

Después de la corrección de una obstrucción intestinal, se producen alteraciones que contribuyen al deterioro progresivo de la condición del paciente que ha sufrido una obstrucción. Estas alteraciones están influenciadas por la sobreproducción de radicales libres derivados del oxígeno que se forman durante la isquemia, la reperusión y por la liberación de endorfinas. Para valorar hasta que punto puede resolverse una obstrucción intestinal contrarrestando estos factores, se indujo un obstrucción intestinal a nivel de yeyuno en 10 perros, ésta fue mantenida 120 minutos; a los 110 minutos se administró una combinación de los medicamentos (sulfóxido de dimetilo y naloxona) con el objetivo de evaluar su efectividad para contrarrestar los efectos de la reperusión. Los animales fueron divididos en dos grupos de cinco animales cada uno. A los del grupo testigo se les administró solución salina fisiológica en cantidad equivalente al volumen administrado de fármacos que se les aplicó a los del grupo experimental, a estos últimos se les administró la combinación sulfóxido de dimetilo (a dosis de 1g/kg de p.v. a una dilución de 10%) y naloxona (a dosis de 0.04mg/kg de p.v.). Los resultados sugieren que dicha combinación puede ser efectiva para disminuir las lesiones provocadas por los radicales libres, así como también parece ser efectiva para mejorar la condición del sujeto para contrarrestar los efectos sistémicos de la reperusión. Se concluye que se requieren más estudios para confirmar la validez del modelo experimental propuesto, así como la obtención de dosis exactas de estos fármacos para contrarrestar a los radicales libres y un régimen adecuado de dosificación.

## Obstrucción Intestinal.

La obstrucción intestinal es un problema que aparece con elevada frecuencia en los animales de compañía, que normalmente se resuelve por vía quirúrgica. La severidad de los signos y los cambios metabólicos que se presenten dependerán del sitio y del grado de la oclusión. Estos problemas pueden ocurrir en cualquier parte del tracto gastrointestinal, pero el intestino delgado es el órgano mayormente afectado, como consecuencia de la reducción del diámetro del mismo. <sup>5, 11, 26, 49</sup>

Las problemas obstructivos se pueden estudiar y catalogar por sus diversas características, una de ellas es su naturaleza, bajo esta perspectiva se toma en cuenta el grado de obstrucción y el compromiso vascular de la zona afectada, clasificando a las obstrucciones en dos categorías:

- Obstrucción simple. Se define como una obstrucción del lumen intestinal que no está complicada por un compromiso de la irrigación sanguínea de la zona. El principal efecto fisiopatológico de este proceso es el secuestro de líquidos y electrolitos en el lumen y pared intestinal, acompañado por la depleción de las reservas metabólicas; condiciones que de no ser tratadas y corregidas, progresan hasta que se desarrolla un estado de choque que puede conducir a la muerte del sujeto.
- Obstrucción estrangulante. Tradicionalmente se le ha definido como aquella condición en donde existe un compromiso del aporte sanguíneo con o sin obstrucción del lumen intestinal. Actualmente se distinguen dos categorías: la obstrucción estrangulante como tal, que es entendida como la oclusión del lumen intestinal acompañada de compromiso vascular ( por ejemplo: el vólvulo ) y el infarto no estrangulante, que se define como aquella condición en donde hay daño vascular sin obstrucción del lumen intestinal ( por ejemplo: tromboembolismo de las arterias mesentéricas ).La muerte en ambas situaciones sobreviene como resultado del establecimiento y progresión del

estado de choque, el cual se desarrolla como consecuencia del secuestro de líquido extracelular en el lumen intestinal, pérdidas de sangre o plasma en la pared y luz intestinal así como en la cavidad peritoneal, la absorción de productos tóxicos desde la luz intestinal, etc.<sup>28</sup>

Los signos y hallazgos clinicopatológicos varían de acuerdo con la naturaleza del proceso obstructivo, su localización y la duración del mismo, también influyen el estado ácido - básico y el equilibrio electrolítico.<sup>11,42</sup>

### Fisiopatología

Todo proceso obstructivo conlleva al desarrollo de una deshidratación, hipovolemia, desequilibrio electrolítico y sepsis, situaciones que de no ser corregidas pueden desencadenar en choque y finalmente en la muerte del animal.<sup>28,49</sup>

#### Homeostasis de líquidos y electrolitos y estado ácido - básico.

Cuando solo se presenta la obstrucción mecánica del intestino a menudo la deshidratación predomina inicialmente sobre el desequilibrio electrolítico. Los desequilibrios de líquidos y electrolitos son causados primariamente por la presencia de vómito;<sup>49</sup> que en el caso de una obstrucción con compromiso del aporte sanguíneo se presenta más temprano en el curso de la enfermedad que si solo hubiera oclusión de la luz intestinal.<sup>28</sup> Otra causa importante de pérdida de líquidos, resulta del movimiento que éstos presentan hacia la luz intestinal.<sup>42,49</sup> La mucosa que está inmediatamente craneal a la obstrucción secreta líquido en vez de absorberlo, el estímulo que origina esa secreción es desconocido, aunque existe evidencia que sugiere la presencia de una sustancia con efecto secretagogo, suposición sustentada por el flujo aumentado de iones que se ha observado. El líquido extracelular se acumula proximalmente a la obstrucción del intestino, lo que eventualmente produce parálisis y distensión del segmento inicial proximal, la distensión se agrava por la acumulación de gas, la mayor parte del gas proviene de la ingestión de aire y el restante proviene por la producción de bióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) y la fermentación bacteriana.<sup>28,49</sup>

A medida que la distensión progresa, se presenta la congestión venosa aunque la irrigación arterial se mantiene normal, este fenómeno provoca un rápido engrosamiento de las paredes intestinales con sangre, situación que ocasiona una distensión cada vez mayor del órgano. El resultado final de la oclusión venosa es una mayor pérdida de sangre y plasma que desencadenan la presentación del estado de choque por hipovolemia.

La alteración del equilibrio ácido - básico dependerá en gran medida del sitio de la obstrucción.<sup>49</sup> Un proceso obstructivo que se encuentre proximal al ducto pancreático y biliar estará asociado con deshidratación, hipocloremia, hipokaliemia y alcalosis metabólica.<sup>28</sup> La alcalosis metabólica hipocloremica resulta de la pérdida de ácido clorhídrico (HCl), que se encuentra secuestrado en el estómago y de forma secundaria a los efectos de la deshidratación. El secuestro o pérdida (vómito o descompresión) del jugo gástrico también disminuye el cloruro del paciente, en cambio el sodio ( $\text{Na}^+$ ) se encuentra en exceso y en consecuencia la concentración del cloro ( $\text{Cl}^-$ ) en sangre disminuye en tanto que la concentración de sodio permanece en los rangos de referencia. Por cada miliequivalente (mEq) de (HCl) secretado hacia el estómago un mEq de bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ) es secretado hacia la sangre, resultando en un incremento en la concentración del bicarbonato sanguíneo. Si bien en el animal aumenta la presión parcial del bióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ), la compensación respiratoria no es completa y como resultado se presenta la alcalemia. La retención del  $\text{CO}_2$  por los riñones puede perpetuar la alcalosis, fenómeno provocado por la combinación de los efectos de la hipovolemia, hipocloremia e hipokaliemia concomitante. La depleción del volumen plasmático es un fuerte estímulo para la conservación de  $\text{Na}^+$ , a nivel renal con la resultante retención de agua. Para mantener la electroneutralidad, la reabsorción de sodio puede estar acompañado bien por la reabsorción de un anión, usualmente el  $\text{Cl}^-$ , o por la secreción de un catión que usualmente es el hidrógeno ( $\text{H}^+$ ) y por una extensa pérdida de potasio ( $\text{K}^+$ ). En el animal sano cada litro de filtrado glomerular contiene aproximadamente 140 mEq de  $\text{Na}^+$  y 100 mEq de  $\text{Cl}^-$ , en consecuencia 100 mEq de  $\text{Na}^+$  se pueden reabsorber con el anión cloro y si el animal está deshidratado y bajo estos términos estimulado para reabsorber  $\text{Na}^+$ , aproximadamente 40 mEq de  $\text{Na}^+$  en cada litro de filtrado glomerular se pueden reabsorber en intercambio por  $\text{H}^+$  o  $\text{K}^+$ . En animales con obstrucción intestinal proximal e hipocloremia, la resorción de Na puede estar incrementada y acompañada por una secreción renal de ácido. De esta forma, el riñón conserva el volumen a expensas del pH extracelular. Este efecto está acompañado por hipokaliemia, la cual está asociada con acidosis intracelular, que es en parte responsable por el aumento de la secreción de  $\text{H}^+$  renal y la resorción de  $\text{HCO}_3^-$ .<sup>28</sup>

Las obstrucciones distales a la apertura de los ductos pancreáticos y biliares resultan en la pérdida de líquidos isotónicos, los cuales contienen  $\text{Na}^+$  en igual o mayor cantidad que el  $\text{Cl}^-$ . Las concentraciones séricas de  $\text{Na}^+$  y  $\text{Cl}^-$  son sin embargo comúnmente normales. Cuando la obstrucción es aguda, las concentraciones de  $\text{K}^+$ ,  $\text{HCO}_3^-$  y el pH son normales. Sin embargo de persistir la obstrucción, la pérdida de líquido intestinal alcalino que además contiene cantidades excesivas de  $\text{K}^+$  puede resultar

en acidosis metabólica e hipokaliemia. La excreción urinaria de  $\text{Na}^+$  y  $\text{Cl}^-$  disminuyen a cantidades insignificantes pero la de  $\text{K}^+$  puede persistir. Esta situación se puede revertir en un esfuerzo del organismo por controlar la acidosis, el riñón comienza a retener  $\text{HCO}_3$  y  $\text{K}^+$ , además las células inician un proceso de translocación del  $\text{K}^+$  fuera de ellas, hacia el líquido extracelular para ingresar al plasma, entonces se presenta hiperkaliemia, aunque el estado de acidosis persista. <sup>28, 49</sup>

#### Flora bacteriana, toxemia y pérdida de la viabilidad del órgano.

Los cambios en la integridad del intestino isquémico se reflejan en los cambios de las características que presenta el líquido peritoneal.<sup>42</sup> Después de seis horas de iniciado el proceso isquémico, el líquido peritoneal cambia su aspecto a un líquido de color rojizo. Durante las siguientes dieciocho horas, el fluido puede convertirse en rojo oscuro e incluso cambiar hasta café con una turbidez bastante incrementada, todas estas características identifican a este líquido como el "tóxico" cuya presencia indica la pérdida de la viabilidad del órgano.<sup>49</sup>

En el segmento intestinal obstruido, el número de bacterias se incrementa pudiendo alcanzar niveles similares a los que se pueden encontrar en el intestino grueso, este aumento es resultado de la propia obstrucción y de la pérdida de actividad del complejo mioeléctrico migratorio ( este complejo moviliza el contenido intestinal en forma aboral, manteniendo de esta forma los niveles de flora bacteriana en rangos normales ), los cambios en la composición de la microflora se asemejan a los que normalmente se encuentran en las heces o en la cavidad oral.<sup>5, 11, 42, 49</sup> El género bacteriano que más comúnmente que se ve involucrado en este proceso es el *Streptococcus spp.*, seguidos por diversas especies entre las que podemos citar a: *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis* y *Clostridium perfringens*, esta última especie es la de mayor importancia, ya que contribuye mayormente a la muerte de los caninos que padecen procesos obstructivos intestinales, las especies clostridiales producen toxinas, que de ser absorbidas pueden ocasionar la muerte del individuo. Algunos de estos factores pueden atravesar una barrera histológicamente normal, pero cualquiera de ellos puede dañar la barrera mucosal y promover una mayor y más rápida absorción de todos los productos tóxicos que se forman como parte del proceso; este fenómeno también promueve la aparición de un estado de choque. <sup>28, 49</sup> En el anexo1 el lector puede encontrar en forma esquematizada la fisiopatología de la obstrucción intestinal.

## Choque

Como se ha señalado cualquier proceso obstructivo a nivel intestinal que no es atendido con prontitud y adecuadamente conlleva a la presentación del estado de choque.<sup>28,42,49</sup>

El choque se considera como un estado de insuficiencia circulatoria aguda y severa, con el cual el aporte sanguíneo no cumple con los requerimientos de oxígeno y nutrientes así como con la debida remoción de desechos de los órganos vitales en una proporción constante, estas condiciones desencadenarán cambios físicos y bioquímicos a nivel celular que pueden llevar a la muerte del sujeto si no se corrigen de forma inmediata.<sup>13, 16, 19</sup> Este síndrome se ha clasificado de diversas formas, la clasificación más conocida considera cinco categorías o formas de choque: hemorrágico, cardiogénico, traumático ( también conocido como neurogénico ), séptico y anafiláctico; el criterio con el cual se elaboró dicha clasificación es la causa que lo origina.<sup>13, 16, 51</sup> No todas estas condiciones producen cambios fisiológicos idénticos, pero todos se caracterizan por la inhabilidad del corazón, de la red capilar o de ambas, para mantener la correcta perfusión de los órganos vitales.<sup>16</sup> Por esta última razón se ha desarrollado una clasificación más funcional que permite un mejor estudio de la fisiopatología del choque. La clasificación más reciente menciona las siguientes categorías: hipovolémica, cardiogénico, vasculogénico ( distributivo ) y obstructivo y en el anexo 2 se menciona además de esta nueva clasificación las posibles causas que pueden originar estas condiciones.<sup>40, 43</sup>

## Fisiopatología

Un proceso importante del metabolismo celular, es la fosforilación de los carbohidratos ( CHO'S ) para la obtención de energía en forma de trifosfato de adenosin (ATP) mediante un ciclo aeróbico, proceso en el cual el oxígeno tiene un papel preponderante. Esta energía es útil para el mantenimiento del propio metabolismo celular así como de diversas funciones celulares, algunas de las cuales son la formación de proteínas, mantenimiento y regulación de la bomba  $\text{Na}^+ / \text{K}^+$ , el ingreso del  $\text{Ca}^{++}$  al interior celular, etc. ; como podemos notar resulta evidente la importancia de un correcto aporte de oxígeno ( $\text{O}_2$ ) a los tejidos y por ende a las células. El aporte de oxígeno depende del aparato cardiovascular que promueve su movimiento mediante el gasto cardíaco y la presión arterial. El gasto cardíaco depende a su vez de varios factores, uno de ellos es la contractilidad del corazón, dependiente del volumen sanguíneo que ingresa

a las cámaras del corazón. La presión arterial se regula por sistemas neurohormonales y metabólicos sistémicos.<sup>40</sup>

Cuando el aporte de oxígeno a los tejidos es inadecuado el organismo activa diversos mecanismos ( que posteriormente se detallarán ) encaminados al mantenimiento de la perfusión y la oxigenación tisular. Esta respuesta se ha dividido en forma teórica en dos fases.<sup>43</sup>

#### Fase Compensatoria.

Inicia por estimulación del sistema nervioso simpático que se activa como respuesta inmediata a la hipovolemia, el estímulo proviene de los diferentes quimioceptores del organismo así como de los barorreceptores de la aorta y la carótida que detectan el cambio en la concentración del O<sub>2</sub> y la caída de la presión arterial respectivamente, estimulando la liberación de la adrenalina y noradrenalina. La adrenalina estimula la glucogenólisis y la liberación de ácidos grasos al plasma como fuentes alternas de obtención de energía. Ambos compuestos, la adrenalina y la noradrenalina, ocasionan vasoconstricción, venoconstricción e incremento en el gasto y contractilidad cardíaca.<sup>13, 19</sup>

El glucagón es secretado por las células alfa pancreáticas como respuesta al estrés, la liberación de catecolaminas y a la hipoglicemia. Esta hormona estimula la gluconeogénesis hepática, glucogenólisis, liberación de ácidos grasos y la producción del glicerol proveniente del tejido adiposo.<sup>13, 43</sup>

El tono vascular se mantiene gracias al sistema renina- angiotensina - aldosterona, que es activado por el reducido flujo sanguíneo glomerular, al ser estimulada la mácula densa, por reducción de la presión arteriolar aferente en el riñón e incremento de la actividad simpática. La aldosterona provoca incrementos en la reabsorción del sodio y agua en los túbulos contorneados distales del riñón, lo cual contribuye a aumentar la presión sanguínea.<sup>13</sup>

Durante el estado de choque, se libera la hormona antidiurética (ADH) por la neurohipófisis en respuesta a la disminución de la presión captada por los barorreceptores.<sup>43</sup> La ADH contribuye a la vasoconstricción y permite el incremento en la reabsorción de agua por los túbulos distales y colectores del riñón.<sup>19</sup>

La hormona adrenocorticotropica (ACTH) se libera de la hipófisis en respuesta a la repentina pérdida de líquido y a la liberación de la ADH y catecolaminas. La ACTH promueve una mayor producción de glucocorticoides de la corteza adrenal. Los glucocorticoides pueden disminuir las reacciones de defensa originalmente activadas por los factores estresantes; además facilitan la adecuada respuesta cardiovascular mediada

por las catecolaminas y otras hormonas. El incremento en la concentración del cortisol aparentemente juega un papel trascendental al restringir el volumen sanguíneo después de la pérdida de líquidos por promover un incremento en la osmolaridad del plasma.<sup>15, 43</sup>

La hipófisis también secreta opioides ( $\beta$  endorfinas, encefalinas y dinorfinas) que entre su principales efectos es el de promover un estado de analgesia (este efecto es particularmente importante en el caso de una obstrucción intestinal, que es una situación clínica que genera intenso dolor).<sup>15, 16, 42</sup> Por otro lado se ha postulado que estos compuestos contrarrestan varias de las propiedades vasoconstrictoras de otras hormonas, ayudando a mantener la correcta perfusión tisular.<sup>16</sup>

Todos estos mecanismos están acompañados por varias reacciones locales que pueden jugar un papel importante en la preservación de las funciones orgánicas.<sup>43</sup> Se liberan péptidos vasoactivos (histamina, bradicinina y serotonina) además de enzimas lisosomales, todos estos compuestos incrementan la permeabilidad de la membrana de los capilares, promoviendo la acumulación de leucocitos en los márgenes de los sitios de inflamación, los cuales destruyen a las células que se encuentra en estado de isquemia o necrosis.<sup>43</sup> Se activa la cascada del ácido araquidónico produciendo metabolitos bioactivos derivados de la ciclooxigenasa (prostaglandina) y de la lipooxigenasa (tromboxanos y leucotrienos) los cuales relajan o constriñen varios lechos capilares, liberan enzimas lisosomales, provocan la agregación plaquetaria y activan leucocitos.<sup>13</sup> También se activa la cascada del complemento, que facilita la fagocitosis por opsonización, promueve la lisis de organismos invasores y promueve un incremento en la permeabilidad capilar. Se liberan radicales libres derivados del oxígeno, éstos atacan las membranas celulares e incrementan la permeabilidad de los capilares.<sup>43</sup> El resultado neto de la activación de todos estos mecanismos es localizar, neutralizar, diluir, destruir y remover células muertas o a punto de morir, toxinas y microorganismos invasores.<sup>15, 43</sup> La liberación de estas sustancias ocurre en pequeñas cantidades y es controlada apropiadamente por el organismo, estos procesos tienen un propósito útil y cumplen un papel protector en la preservación y mantenimiento de la función orgánica.<sup>15, 40, 43</sup>

#### Fase descompensatoria.

La respuesta fisiológica inicial provoca incrementos compensatorios en la función cardio-respiratoria en un intento por mantener la perfusión tisular y la oxigenación.<sup>13</sup> Sin embargo, si el médico veterinario no aplica las medidas correctivas pertinentes el resultado final de esta etapa es la distribución desnivelada o maldistribución del flujo sanguíneo hacia el lecho microcirculatorio.<sup>40</sup>

De seguir disminuyendo el  $O_2$  tisular, se intensifica la respuesta visceral simpática y se establece un puente arterial hacia los órganos vitales que permite la continuidad de sus funciones.<sup>43</sup> Los requerimientos celulares de  $O_2$  aumentan y se establece un consumo dependiente del aporte del mismo, dando lugar a la activación de la glucólisis anaeróbica, con producción de ácido láctico, la adenosina acumulada por no existir una producción adecuada de ATP favorece la vasodilatación en la mayoría de los tejidos, pero no así en riñón, mesenterio y en la microcirculación pulmonar, provocando la isquemia de estos órganos.<sup>40</sup>

De manera adicional, el efecto neto de la constricción venular continua y de la dilatación arteriolar (causada por la liberación de factores vasodilatadores locales y disminución del pH) así como un incremento de la presión hidrostática, forzan al agua del plasma a salir de los capilares provocando la disminución del volumen intravascular y por ende se produce la hemoconcentración.<sup>43</sup> La activación continua de mecanismos inmunológicos, como la cascada del ácido araquidónico, el incremento en la liberación de otros mediadores del choque (histamina, cininas, bradicinina, serotonina, radicales libres de oxígeno y enzimas lisosomales), perpetúan la maldistribución del flujo sanguíneo, pérdida del volumen intravascular y la destrucción y muerte de los tejidos.<sup>13</sup> La hipoxia comienza a provocar daños en todo el organismo, las células que entran en estado de isquemia y posteriormente de necrosis comienzan a liberar el factor denominado "Factor de Thal" y las células pancreáticas liberan el "Factor Depresor del Miocardio", estos factores aunados a todo lo antes descrito ocasionan paro cardíaco, sobreviniendo al poco tiempo la muerte del sujeto.<sup>26, 51</sup> La activación del sistema complemento y de la cascada de la coagulación resultan en la deposición de trombos de fibrina a lo largo del sistema vascular, que provocan una mayor hipoxia, acidosis y finalmente isquemia. Los factores de coagulación son eventualmente consumidos y los niveles de plaquetas y fibrinógeno sanguíneo disminuyen, la deposición de fibrina conduce a la activación del sistema fibrinolítico, que favorece la formación de los productos de rompimiento de la fibrina con lo que sobreviene la hemorragia. La trombocitopenia progresiva, la disminución del fibrinógeno y la hemorragia caracterizan al síndrome de coagulación intravascular diseminada (CID).<sup>13, 43</sup> La CID junto con la pérdida del volumen intravascular, la caída de la presión arterial y del flujo sanguíneo así como de la oxigenación, provocan la muerte del sujeto.<sup>40</sup>

Normalmente el clínico veterinario recibe al paciente cuando la obstrucción se complica con la presentación del estado de choque, de esta forma, el tratamiento para corregir el problema no sólo se debe circunscribir a la corrección de la obstrucción, que

normalmente es quirúrgica, además se debe complementar con una terapia antichoque precisa.<sup>40, 42</sup>

La meta en este tratamiento es lograr llevar más allá de los niveles supranormales el gasto cardíaco, la distribución del oxígeno y el uso del mismo, la eficacia de estas medidas dependerá de cuan pronto es atendido el sujeto. De manera general se sugiere seguir el tratamiento que a continuación se presenta, el cual considera el criterio de diversos autores.

- Permitir que las vías aéreas estén despejadas y proporcionar oxígeno.<sup>24, 25</sup>
- Establecer una terapia de líquidos adecuada.<sup>13, 40, 43</sup>
- Remover la causa del problema, en este caso realizar la cirugía para despejar la obstrucción.<sup>5, 11</sup>
- Aplicar fármacos:

Glucocorticoides ( dexametasona, succinato sódico de metil prednisolona, prednisona, prednisolona )<sup>13, 40, 43</sup>

De soporte cardiovascular y respiratorio ( Adrenalina, atropina, doxopram, isoproterenol dopamina ).<sup>16, 25</sup>

Antidotóxicos ( Flunixin de meglumina )<sup>20</sup>

Antibióticos ( generalmente de amplio espectro, podríamos citar por ejemplo, cefalosporinas de tercera generación, aztreonam entre otros )<sup>20, 26, 27, 40, 42</sup>

Los cambios morfológicos que se suceden como parte del proceso de obstrucción intestinal y del estado de choque se han documentado ampliamente en la literatura, tanto en casos experimentales como en aquellos en los que la enfermedad aparece en forma espontánea.<sup>1, 26, 28, 49</sup>

En términos generales se ha descrito el siguiente patrón degenerativo:

1. Cambios a una hora de isquemia. Se presenta una pérdida característica de las células epiteliales de las puntas de las vellosidades intestinales. El espacio subepitelial se encuentra expuesto y se puede observar desde un tercio hasta la mitad de la lámina propia desnuda y expuesta, acompañados de ligero edema y hemorragia.
2. Cambios a dos horas de isquemia. Hay exposición del espacio subepitelial, se puede observar desnuda más de la mitad de la lámina propia o bien pérdida completa del epitelio de la punta de la vellosidad, proceso que puede incluso llegar hasta la base. Se presentan petequias subserosales y las equimosis presentes pueden ser prominentes.
3. Cambios a tres horas de isquemia. Se pierde completamente la arquitectura normal de la zona llegando incluso al completo desnudamiento de la mucosa. A las cuatro horas

\* La fisiopatología del choque se esquematiza en Anexo 3.

queda solamente un fantasma mesenquimal de la mucosa. A las seis horas la muscular de la mucosa puede encontrarse necrosada. <sup>3, 26, 49</sup>

Como hemos visto si el periodo isquémico se prolonga, la destrucción de la arquitectura del *villi* progresa de la punta hacia la base.<sup>35, 49</sup> Estos patrones de degeneración progresiva ha sido informadas en perros, gatos, humanos y caballos. <sup>28</sup> El mecanismo que se ha postulado como responsable de este patrón en las lesiones es la relativa hipoxia de la punta de la vellosidad. <sup>23, 28, 34</sup>

Esta hipoxia es producto del intercambio de oxígeno que se da en esta zona a través de un sistema de contraflujo en la base del *villi*. La anatomía de este sistema de contraflujo ha sido investigada en el perro, gato y en el humano.<sup>28</sup> Una arteriola central arboriza la proximidad de la punta de la vellosidad hacia una densa red de capilares subepiteliales, los cuales al final de la arteriola son muy estrechos, este sistema forma varias horquillas en la vellosidad. <sup>23, 28, 34</sup>

Durante un estado de hipoperfusión; el rango de flujo sanguíneo en las horquillas vasculares esta muy reducido. Si ésto continua el oxígeno se deriva hacia las zonas capilares para la consecuente hipoxia para la punta de la vellosidad y el consecuente desvío hacia el epitelio. <sup>28</sup>

Ahora bien, aunque las complicaciones que ponen en riesgo la vida de un paciente se pueden presentar en cualquier momento del proceso obstructivo se ha observado que los problemas más severos y que ponen en riesgo la vida del paciente son los que se originan después de la corrección de la obstrucción, muchos estudios sugieren que después de un episodio de hipoxia los cambios degenerativos del *villus* intestinal son progresivos aún después de que es restaurado el flujo sanguíneo. <sup>23, 28, 46</sup> Por ejemplo Kohn, que hace una amplia revisión de este fenómeno, informa de dos estudios, en uno se corrigió una obstrucción estrangulante y se observó que a los 50 minutos poscorrección el intestino tenía un color y motilidad normales, pero a los 120 minutos el intestino tenía un aspecto totalmente diferente, se veía cianótico y con motilidad disminuida, lo que sugería que la degeneración tisular continuaba; otro estudio que confirma estas suposiciones es el realizado en tejido intestinal de equino el cual fue sometido a 3 horas de isquemia y dos horas de reperusión y paralelamente otra sección intestinal fue sometida a 6 horas de isquemia, al valorar la condición de ambas secciones se descubrió que la primera mostraba daños similares e inclusive mas severos que el intestino que fue sometido a 6 horas de isquemia absoluta. <sup>28</sup> Se propuso una gran variedad de hipótesis para tratar de explicar dicho fenómeno, algunas de éstas postulaban que la muerte sobrevenia como consecuencia de una falla cardíaca preexistente o bien por la presencia de sustancias cardiodepresoras. Actualmente el fenómeno denominado daño

por reperusión es la explicación más aceptada y certera que se ha postulado para tratar de entender la alta mortalidad asociada a la corrección de una isquemia o de un estado de choque.<sup>28, 35, 46</sup>

## Síndrome De Reperusión

Cuando se somete un tejido a hipoxia e isquemia se inicia una compleja secuencia de reacciones químicas, esta cadena de eventos puede llevar a la muerte celular y a la necrosis tisular; por lo que resulta indispensable restablecer el flujo sanguíneo para permitir a los tejidos hipóxicos, iniciar la recarga energética, la reoxigenación y la remoción de las sustancias tóxicas acumuladas.<sup>8, 14, 15, 22, 29, 46</sup>

Sin embargo, muchos procesos bioquímicos potencialmente dañinos pueden activarse al restablecer el flujo de sangre oxigenada a los tejidos hipóxicos, provocando mayor daño que la isquemia misma; por ejemplo, durante el estado isquémico, en el corazón solo se presentan pequeñas alteraciones morfológicas, mientras que cuando se restablece el flujo sanguíneo se presentan edema, necrosis y daños funcionales (arritmias).<sup>46</sup> Recientemente ha sido sugerido como mecanismo responsable de la generación de estos daños, la sobreproducción de radicales libres derivados del oxígeno.<sup>16, 35, 45,</sup>

## Radicales libres derivados del oxígeno: Fisiopatología e Implicaciones.

El oxígeno es el elemento más abundante de la corteza terrestre y constituye el 21% de los elementos que forman la atmósfera. Es una molécula altamente reactiva en presencia de carbón, hidrógeno y nitrógeno, debido a su habilidad para aceptar electrones.<sup>22</sup> Esta capacidad de aceptar electrones también se demuestra dentro de los sistemas biológicos.<sup>15, 31</sup>

La mayoría de las moléculas presentan electrones en número par (2) en el mismo orbital o giro ( spin ) pero en direcciones opuestas. Un orbital que solo presenta un electrón se denomina impar, a una molécula que presenta esta característica se le conoce como radical y dicha molécula se caracteriza por ser altamente reactiva.<sup>14, 22</sup> El oxígeno presenta un electrón impar en 2 orbitales, por lo que es considerado como un radical natural y puede con relativa facilidad perder sus electrones (oxidación) o ganar electrones (reducción).<sup>29</sup> Sólo puede aceptar electrones provenientes de la última órbita de otras moléculas, éstos deben guardar una posición opuesta a la del electrón de oxígeno, este fenómeno se denomina "Restricción del giro (spin)" previniendo la combustión espontánea del oxígeno con muchas otras moléculas.<sup>22</sup>

La vida media de los radicales es extremadamente corta, tiene un rango de vida que está en el orden de los nano a los milisegundos.<sup>15</sup> Si un radical reacciona con un radical, dan lugar a una molécula estable, pero si un radical reacciona con un no radical, otro radical es producido, permitiendo así la activación de una reacción en cadena que puede extenderse cientos de veces.<sup>22,31</sup>

#### Fuentes de oxiradicales en el organismo.

El oxígeno es usado por los tejidos de los mamíferos a nivel celular en una de dos vías. La "Vía Oxidasa", que metaboliza los substratos energéticos mediante la enzima citocromo oxidasa. En esta ruta el oxígeno no es incorporado dentro de la molécula que sirve como oxidante pero sí es acoplada en la síntesis del trifosfato de adenosin (ATP) y su función básica es la de servir como fuente de energía, como resultado de este proceso la molécula de oxígeno acepta gradualmente cuatro electrones y finalmente es reducida a agua; todas estas reacciones tienen lugar en la mitocondria. En el anexo 4 se encuentra detallado el proceso de utilización del oxígeno mediante esta vía.<sup>15, 35, 36, 39</sup>

Bajo circunstancias normales, un pequeño porcentaje (aprox. 5%) del oxígeno disponible escapa hacia una ruta poco común, la cual se denomina "Ruta Oxigenasa".<sup>39</sup> En esta ruta, la mitocondria produce el anión superóxido ( $O_2^-$ ) y peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) pero los niveles de estas sustancias son minimizados por la rápida acción de los sistemas de defensa antioxidante que posee el organismo.<sup>16, 18, 31, 35, 36</sup>

Bajo condiciones de hipoxia la ruta oxigenasa predomina, la activación de esta ruta resulta en la formación gradual de especies activas derivadas del oxígeno, particularmente los ya mencionados anión superóxido y el peróxido de hidrógeno, gracias a la aceptación de uno o dos electrones respectivamente. Los iones hidróxilo ( $OH^-$ ) se forman a partir de estos iones, por la adición de un tercer electrón y son muchos más destructivos que las otras dos especies antes mencionadas.<sup>12, 22, 29, 31</sup>

Se presentan dos procesos simultáneos que facilitan la activación de la ruta oxigenasa:

- ⇒ Producción de adenilato a partir de trifosfato de adenosin (ATP).
- ⇒ La conversión de la xantín deshidrogenasa (XD) a xantín oxidasa (XO).<sup>15, 45</sup>

El oxígeno sirve como aceptor de electrones y la disminución en su disponibilidad resulta en la depleción del ATP, situaciones que conllevan a la concentración de altos niveles de adenilato, que es convertida a adenosina, posteriormente a inosina y finalmente a hipoxantina, que bajo condiciones normales es degradado a ácido úrico. En hipoxia la hipoxantina ya no se puede degradar aún más y comienza a acumularse

intracelularmente y sirve como sustrato metabolizable para la XO después de la reperfusión.<sup>29,30</sup>

Como ya se analizó la producción de ATP se detiene pero su utilización no, este fenómeno ocasiona que la célula sea incapaz de controlar los diversos gradientes iónicos por lo que el calcio escapa de la mitocondria y del retículo endoplásmico, aumentando la concentración de calcio libre en el citosol, la mayor disponibilidad de este ion activa a una proteinasa que convierte a la XD en XO.<sup>24,30</sup>

Esta ruta es considerada como la mayor fuente de producción de radicales libres, la xantín oxidasa se sintetiza bajo condiciones normales como xantín deshidrogenasa que realiza el 90% de la actividad total.<sup>30</sup> Como datos adicionales de interés para este trabajo hay que mencionar que esta enzima se encuentra presente en mayor cantidad en la sangre del perro, por lo que esta especie es mucho mas susceptible al daño por reperfusión, además uno de los órganos mas ricos en xantín deshidrogenasa en el organismo es el intestino, particularmente la capa de vellosidades, esto explica por que la cresta de las vellosidades es tan susceptible al daño por reperfusión.<sup>29,31</sup>

La xantín deshidrogenasa no puede transferir electrones al oxígeno pero en cambio está habilitada para hacerlo sobre el nicotin adenin dinucleótido ( NAD). Bajo condiciones hipóxicas, la xantín deshidrogenasa se puede convertir en xantín oxidasa, la cual si puede reducir el oxígeno en vez de al NAD.<sup>31</sup> La xantín deshidrogenasa se puede convertir a su forma oxidasa por dos vías: Oxidación sobre el grupo sulfidril (irreversible) o proteólisis limitada (reversible).<sup>22</sup>

Cuando el oxígeno está disponible nuevamente ( reperfusión) la hipoxantina acumulada se metaboliza rápidamente, ocupando al oxígeno como aceptor de electrones, el producto final es el ácido úrico y como producto secundario el anión superóxido.<sup>22</sup> La oxidación rápida durante la reperfusión causa un dramático incremento en los niveles de radicales, tan altos que las defensas antioxidantes son sobrepasadas.<sup>14, 44</sup> Esta excesiva producción de superóxido y peróxido de hidrógeno se incrementa aún más por la presencia de flavoproteínas reducidas y también por la Citocromo p-450 reductasa. (Ver anexo 5).<sup>15, 31</sup>

Estos dos radicales ( $O_2$  y  $H_2O_2$ ) son convertidos a radicales OH por una reacción catalizada por hierro ( Fe ), este proceso se denomina "Reacción de Haber - Weiss - Fenton".<sup>46</sup> Esta reacción es asistida por la presencia de fósforo y la abundancia del ion hidrógeno, que se acumula en la isquemia, este ion y la isquemia misma forzan a la célula a cambiar su ruta metabólica a un sistema anaerobio. El ácido láctico y otros ácidos son el resultado final de la anaerobiosis y de esta forma proveen los iones H necesarios para generar la reacción.<sup>14, 22</sup>

La reacción de Haber Weiss es vital para este proceso y el hierro disponible determina la velocidad, intensidad y longevidad de la reacción. El hierro es provisto intracelularmente por la ferritina, los citocromos mitocondriales y enzimas que contengan este metal en su estructura. La ferritina suple la mayor parte del hierro y se encuentra presente en cada célula de los animales mamíferos y es especialmente abundante en la médula ósea así como en el bazo y el hígado. La liberación del hierro es más rápido bajo condiciones anaeróbicas, la reducción del hierro de  $Fe^{3+}$  a  $Fe^{2+}$  por el superóxido, puede funcionar como ruta alterna para la adquisición de hierro para perpetuar la Reacción de Haber-Weiss ( Ver Anexo G ).<sup>39,45</sup>

Como ya mencionamos anteriormente el radical hidroxilo es la especie derivada del oxígeno más reactiva y por lo tanto la más destructiva, ataca a todos los componentes celulares: lípidos, proteínas, enzimas, carbohidratos, ácidos nucleicos; daña a todas las membranas de la células proveyendo de más hierro, por destrucción de la ferritina, situación que promueve una mayor generación de radicales hidroxilo, creando de esta forma un círculo vicioso.<sup>39</sup> Además, la reacción de este ion con el agua genera más radicales hidroxilo, de esta forma también se asegura que el ciclo continúe, resultando en la pérdida de la permeabilidad selectiva, disfunción membranal y muerte celular. El daño a los carbohidratos ocasiona la disminución en la capacidad de los receptores celulares, haciéndolos incompetentes para recibir las señales hormonales o los neurotransmisores. Los radicales hidroxilo son altamente electrofílicos y pueden reaccionar con los grupos sulfidrílo y los azúcares del DNA, ocasionando el rompimiento de las bandas que los componen.<sup>31</sup>

El mayor daño ocasionado por los radicales libres y en particular por el ion hidroxilo es la peroxidación de los lípidos, está en una reacción de autooxidación que únicamente el ion hidroxilo puede desencadenar. 14, 15, 29, 31, 35, 39, 45, 50

En el Anexo 7 se puede observar como el radical OH, remueve un átomo de hidrógeno de un metileno de la cadena hidrocarbonada de los ácidos grasos polinsaturados. Esto conduce a que un electrón quede desapareado en el carbono de donde salió el hidrógeno, creando un radical de ácido graso; este último genera un cambio molecular interno y forma un dieno conjugado que a su vez reacciona con el oxígeno molecular y produce un radical lipoperoxilo capaz de sustraer un hidrógeno del ácido graso vecino para formar el hidroperóxido y continuar la reacción en cadena hasta que eventualmente reaccionen 2 radicales libres y con ello llegue la terminación del proceso. Una alternativa es que a partir del lipoperoxilo se formen peróxidos cíclicos, los que pueden por un lado conducir a la formación de endoperoxidos cíclicos por la acción de la prostaglandina peróxido sintetasa ( ciclooxigenasa ) y con esto se abre la posibilidad

de dar lugar a prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos. Esta sustancia puede difundirse a cierta distancia del sitio de producción y originar edema celular y cambiar la permeabilidad vascular, producir inflamación y quimiotaxis, además puede cambiar la actividad de la fosfolipasas e inducir la salida de ácido araquidónico y con ello conducir a la formación de prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos. Estructuralmente, el ambiente lipídico cambia con la lipoperoxidación, se pierde la alineación de los fosfolípidos en la membrana, su integridad y los gradientes iónicos que controla.<sup>8, 10, 15, 31</sup>

El proceso de lipoperoxidación es ampliamente reconocido como la llave fisiopatológica de la destrucción irreversible del sistema nervioso central (SNC).<sup>8, 10</sup> La degeneración tisular se desarrolla rápidamente y para la mayor parte de las células nerviosas es irreversible, los daños ocasionados por la reperusión en SNC frecuentemente ocasionan severa incapacidad o bien la muerte del individuo.<sup>8, 29</sup>

#### Amplificación del daño por reperusión mediada por neutrófilos.

Los neutrófilos son componentes de los mecanismos de defensa e inflamación y tienen un papel muy importante en la patogénesis de varios desórdenes del tracto gastrointestinal. El daño endotelial mediado así como el daño tisular que éstos ocasionan están bien documentados. Los neutrófilos estimulados bajo quimiotaxis se adhieren al endotelio vascular y migran hacia los tejidos adyacentes. La activación neutrofilica resulta en la degranulación y liberación de mediadores del daño tisular, como son proteasas y radicales libres derivados del oxígeno. Los neutrófilos dañan pasivamente por adherirse y migrar a través de las pared de los vasos y liberar sustancias dañinas que causan incremento en la permeabilidad microvascular. La infiltración neutrofilica hacia los tejidos durante la isquemia y la reperusión es un proceso dependiente del tiempo. Una infiltración neutrofilica importante puede requerir varias horas si la oclusión vascular es completa, por el contrario una importante infiltración neutrofilica se desarrolla cuando el tejido es reperfundido.<sup>14, 15, 32, 33</sup>

El daño tisular que ocurre después de la restauración del flujo sanguíneo subsecuente a un episodio de isquemia ha sido documentado en el tejido intestinal de ratas, gatos y perros.<sup>48, 18, 29</sup> La causa principal de este daño, son los radicales libres derivados del oxígeno. Estos estimulan la quimiotaxis neutrofilica y causan daño en la membrana celular via lipoperoxidación. Los neutrófilos atraídos generan más radicales libres mediante el sistema enzimático de la NADPH oxidasa, que se encuentra presente en la membrana de estas células, al existir un mayor número de radicales libres más neutrófilos son atraídos y estos a su vez generan más radicales libres creándose un círculo vicioso que va en mayor detrimento del estado de salud del sujeto.<sup>14, 22, 29, 35</sup>

El resultado de la activación neutrofílica es la lisis de las proteínas estructurales, más lipoperoxidación, en general exacerban los daños producidos por los radicales libres. amplificando el daño por reperusión y aumentando la posibilidades de que se desencadene la muerte. El mecanismo de amplificación neutrofílica se encuentra esquematizado en el anexo 8.<sup>32, 33, 35</sup>

Con el fin de obtener una visión general del proceso de reperusión se ha descrito un esquema sencillo el cual se encuentra en el anexo 9.

### Sistemas de Defensa Antioxidante.

En condiciones normales, el organismo produce radicales libres derivados del oxígeno como productos secundarios a muchas reacciones (fagocitosis, metabolismo de ATP para la obtención de energía) para la cual el organismo está capacitado con sistemas para controlar el número de moléculas producidas. Los oxiradicales solo pueden causar daño cuando exceden la capacidad de las defensas antioxidantes de los tejidos, en los cuales son generadas. Los sistemas de defensa antioxidante están comprendidos por componentes intracelulares, membranales y extracelulares, los cuales por interacción química directa, previenen la oxidación de las moléculas celulares que pudieran ocasionar la presencia de los radicales libres.<sup>14, 44</sup>

La organización de los mecanismos de defensa antioxidante del organismo es peculiar, forman un sistema de multi-niveles, esto quiere decir que al ser rebasado el primer mecanismo inmediatamente se activa el segundo y así sucesivamente; en el anexo 10 se detalla cuales son estos mecanismos y la secuencia en la que se activan.<sup>14</sup> Las acciones de los sistemas de defensa antioxidante incluyen el secuestro de radicales libres, la reducción de hidroperoxidos y el secuestro de los catalizadores metálicos que participan en la formación de radicales libres. El último escalón de las defensas antioxidantes es la rápida reparación del daño ocasionado por radicales.<sup>14, 44</sup>

Los antioxidantes intracelulares incluyen a las siguientes enzimas; la glutatión y la glutatión peroxidasa, la superóxido dismutasa y la catalasa. Todas actúan detoxificando los radicales libres producidos en la célula.<sup>14</sup> La superóxido dismutasa cataliza la dismutación del anión superóxido o peróxido de hidrógeno. Está catalisis previene la acumulación del superóxido que de estar disponible, puede reaccionar con el peróxido de hidrógeno para formar el radical hidroxilo, vía reacción de Haber Weiss Fenton. Existen varias formas de esta enzima, incluyendo una en la matriz mitocondrial, otra citoplasmática y una más en el fluido extracelular.<sup>16, 44</sup> La catalasa se encarga de la reducción del peróxido de hidrógeno a agua, previniendo la generación secundaria del radical hidroxilo.<sup>22</sup> La glutatión peroxidasa cumple la misma función utilizando glutatión

como sustrato.<sup>12</sup> Otros antioxidantes intracelulares son el ascorbato, cisteamina, hipotaurina, taurina, cisteína, ácido úrico y bilirrubina.<sup>12, 22</sup>

Los antioxidantes ligados a la membrana incluyen el alfa-tocoferol, el beta caroteno además de la coenzima Q. En el fluido extracelular, las defensas antioxidantes propuestas incluyen la transferrina (ligador del hierro), lactoferrina (ligador de hierro), ceruloplasmina (mantiene el hierro en la forma férrica), albúmina, haptoglobina, ácido úrico, cisteína, ascorbato, glucosa y vitamina E.<sup>14, 44</sup>

### Terapia antioxidante.

Existe una gran variedad de agentes exógenos que pueden prevenir el daño mediado por radicales libres usando mecanismos análogos a los que existen en el organismo. En el anexo 11 se muestra una lista de fármacos que han sido utilizados como antioxidantes, estos agentes pueden disminuir el daño tisular y se han clasificado de acuerdo a su mecanismo de acción:

- 1.- Bloqueadores de la generación de radicales libres.
- 2.- Secuestradores de radicales libres.
- 3.- Aumentadores de las defensas antioxidantes.
- 4.- Previsores de la amplificación del daño tisular causado por neutrófilos.<sup>44</sup>

En el anexo 11 se encuentran enlistados algunos fármacos que han probado tener propiedades útiles para contrarrestar los efectos de los radicales libres.

### Sulfóxido de Dimetilo.

Para el presente trabajo se han seleccionado dos fármacos que han mostrado tener propiedades para controlar los daños ocasionados por el síndrome de reperfusión. Uno de estos compuestos es el sulfóxido de dimetilo (DMSO). Fue sintetizado por primera vez hace 100 años en Alemania, utilizado primeramente en la industria como un potente solvente orgánico. Su introducción como compuesto médico para situaciones clínicas en humanos y en veterinaria empezó a darse en la década de los años sesenta.<sup>6, 47</sup>

### Características químicas y físicas.

El DMSO es un líquido claro, que puede ser incoloro o bien amarillo, congela a una temperatura de 18.5°C. Los preparados concentrados de este producto (a una concentración mínima de 60%) deben congelar en el refrigerador, una muestra que no lo hace se considera impura o diluida. Es extremadamente higroscópico, se diluye rápidamente cuando se encuentra en concentraciones cercanas al 66% con solamente exponerlo a la temperatura ambiente, por esta razón los contenedores de este producto

deben estar bien cerrados. Es un solvente bipolar no disociable, muchas sustancias insolubles en agua lo son en DMSO, la reacción del DMSO con agua es exotérmica, el calor desprendido puede ser detectado cuando soluciones concentradas ( $\geq 90\%$ ) son mezcladas con soluciones acuosas o cuando es aplicado sobre la piel y reacciona con la humedad del aire y el agua propia del tejido. <sup>6, 7</sup>

#### Mecanismo de Acción.

Desde su introducción como terapéutico, el DMSO ha estado bajo intensa investigación, es usado básicamente en dos formas, primeramente como agente antiinflamatorio por poseer una habilidad especial para penetrar la piel intacta (llega incluso ha atravesar los guantes) y es capaz de actuar como vehículo para transportar diversas sustancias (antibióticos). Diversos autores informan sobre otras posibles acciones del sulfóxido de dimetilo, estas se presentan a continuación:

- Estabilizador de membranas celulares.
- Diurético.
- Antiprostaglandínico.
- Antiinflamatorio.
- Asiste en la penetración transmembranal.
- Inhibidor de la agregación plaquetaria.
- Mejora el flujo de sangre hacia la médula espinal y optimiza el uso del oxígeno en los tejidos.
- Posible inhibidor de la colinesterasa
- Posee efecto inotrópico positivo.
- Puede potencializar la actividad de la atropina, insulina y esteroides endógenos.
- Sirve como analgésico.
- Posee efectos antibacterianos, antifúngales y antivirales.
- Puede mejorar la transmisión nerviosa en el S.N.C.
- Es un relajante muscular. <sup>6, 7, 10, 47</sup>

Existe suficiente evidencia que sugiere que el DMSO tiene un efecto optimizador sobre el oxígeno y además puede actuar como un secuestrador de radicales libres derivados del oxígeno, la aplicación temprana durante el proceso de reperusión puede proteger a las células adyacentes del daño mediado por radicales. <sup>2, 6, 7, 10, 44, 47</sup>

Se ha demostrado que el DMSO particularmente atrapa al radical hidroxilo, reacciona con estos radicales para producir el radical metilo, este último radical puede adquirir el ion hidrógeno de los ácidos grasos insaturados y con otras moléculas producir metano y originar una potencial reacción en cadena perjudicial o bien formar

peroxirradicales metilo que también pueden oxidar los ácidos grasos insaturados o provocar la reacción mas favorable para el organismo que es la de formar metanol y formaldehído que después son eliminados.<sup>7,44-47</sup> Por último de los fármacos listados en el anexo 11 utilizados para el control de síndrome de reperfusión el DMSO es uno de los más económicos y disponibles para el médico veterinario.

### **Naloxona.**

La naloxona, -4,5- Epoxi 3,14 Dihidroxy - 17 ( 2 propenyl ) Morfinan 6,1-, fue escogida por poseer varias propiedades útiles no solo para controlar los daños ocasionados por el síndrome de reperfusión si no que también ayuda al sujeto a superar el estado de choque.

### Características químicas y físicas.

Es un polvo blanquecino con un pKa de 7.94, soluble en agua y altamente soluble en alcohol. Los preparados para inyección debes ser guardados a una temperatura de 15 - 30 °C y protegidos de la luz. El agua estéril para inyección es la recomendable para disolver el fármaco, no debe ser mezclada con sulfatos, bisulfatos o con álcalis.<sup>10, 16, 37</sup>

Como anteriormente se indicó, la formación de opiodes endógenos es otra fuente de toxicidad que hay que controlar por lo que la naloxona posee varias propiedades útiles para el control del síndrome de reperfusión, este compuesto es un antagonista específico de opiodes endógenos y, entre sus cualidades también está la propiedad de disminuir la peroxidación de los liposomas e inhibe la liberación de radicales libres por parte de los neutrófilos hasta en un 30 %.<sup>10,16</sup> Asimismo, impide la depresión respiratoria y la respuesta inotrópica negativa en el aparato cardiovascular por lo que aumenta el flujo sanguíneo hacia sistema nervioso central, también se ha comprobado que disminuye la liberación enzimática de los lisosomas.<sup>17, 27</sup>

### Mecanismo de acción.

Se sabe que el 30 % de la depresión respiratoria que se produce como consecuencia de la isquemia cerebral, después de un estado de hipoxia, se debe a la liberación de péptidos opioides endógenos, principalmente beta endorfinas. Estas pueden actuar como neurotransmisores, hormonas o neuromoduladores, ejerciendo una fuerte actividad depresora de la función respiratoria y actuando en algunas zonas de la corteza cerebral que intervienen en la actividad de los barorreceptores asociados a la depresión cardíaca en ciertos tipos de choque.<sup>16</sup>

Producen hipotensión y bradicardia por efecto inotrópico negativo y por depresión profunda del eje simpato - adrenal, especialmente cuando está en mayor actividad. En estos casos, los opioides producen alteraciones en los patrones de perfusión, sobre todo a nivel central, donde se reduce la resistencia y el flujo cortical, con las consecuentes alteraciones en la actividad y en el metabolismo neuronal.<sup>4, 16, 27</sup>

El hecho de que diferentes péptidos opioides produzcan una variedad de efectos diferentes sobre el sistema cardiovascular indica que más de un tipo o subtipo de receptores están involucrados.<sup>16</sup> Se sabe que en corteza cerebral y en hipotálamo hay receptores que producen disminución del tono simpático e incremento del parasimpático. Los receptores de opioides se encuentran ampliamente distribuidos en ciertos tejidos periféricos, tales como corazón, pulmón, médula adrenal, nervio vago, ganglios y endotelio de ciertas ramas vasculares.<sup>16, 41</sup> Se cree que al igual que en los sistemas adrenérgicos alfa y beta, existe una relativa selectividad por cierto tipo de receptores, produciendo diferentes efectos autonómicos cualitativos y ejerciendo inhibición de tipo física sobre el sistema nervioso central, además, existe una compleja red de interacciones neuronales que modifican las respuestas autonómicas en sistema cardiovascular y respiratorio.<sup>16</sup>

Los péptidos opioides se encuentran almacenados en las células de los lóbulos anterior e intermedio de la glándula pituitaria, junto con la ACTH. Se sabe que bajo condiciones de estrés, son sintetizadas y liberadas conjuntamente por un mecanismo de retroalimentación negativa de los glucocorticoides sobre un factor liberador hipotalámico.<sup>16, 43</sup> Así, el organismo responde ante el estrés con la liberación de hormonas pituitarias como beta endorfinas, estimulante de los melanocitos, lipotropina y ACTH, que activan la corteza adrenal para la secreción de corticosteroides, necesarios para la gluconeogénesis, la estabilización de membranas y protección del endotelio.<sup>16</sup>

Se sabe que la naloxona a una dosis de 0.04 - 1 mg /kg es capaz de antagonizar a los receptores  $\mu$  y  $\kappa$  de opioides, por los que tiene alta especificidad, impidiendo la depresión respiratoria y la respuesta inotrópica negativa en el aparato cardiovascular por agonistas alfa adrenérgicos, mediada por beta endorfinas.<sup>16</sup> Aumenta la presión arterial por aumento en la resistencia vascular periférica, el gasto cardíaco, el rendimiento del ventrículo izquierdo así como por la concentración de catecolaminas plasmáticas y de los flujos regionales a corazón, cerebelo y cerebro.<sup>8, 16, 27</sup> Su distribución en los tejidos alcanza niveles 6 o 7 veces mayores que en plasma.<sup>37</sup>

Los efectos de la naloxona sobre los neutrófilos y los liposomas han sido investigados *in vitro*, inhibe la liberación de radicales superóxido por los neutrófilos hasta en un 30 %, actuando a nivel intracelular y no como un aceptador. Además, se ha

## INTRODUCCIÓN.

comprobado que disminuye la liberación enzimática por parte de los lisosomas y la concentración sanguínea de péptidos depresores del miocardio.<sup>16</sup> Mejora indirectamente la calidad y cantidad del transporte de oxígeno incrementando la sensibilidad de los barorreceptores. Además incrementa, los niveles de cortisol plasmático, lo que beneficia aún más el proceso de resolución del estado de choque.<sup>10, 16, 37</sup>

Para comprender con mas claridad como funcionan estos fármacos, en el anexo 12 se encuentra esquematizado su mecanismo de acción sobre el proceso de reperfusión.

Por lo expuesto con anterioridad, quedan claras las ventajas del uso del dimetil sulfóxido y la naloxona individualmente para el tratamiento del estado de choque y reperfusión asociados a la corrección de una obstrucción intestinal. En vista de que sus mecanismos de acción se localizan a diferentes niveles, es de suponer que su uso combinado pudiera ser más efectivo para la recuperación del paciente con choque y reperfusión.

## ***Hipótesis***

**El uso de la combinación Sulfóxido de Dimetilo y Naloxona:**

- a) Controlará las alteraciones en la frecuencia cardíaca y respiratoria que se presentan como parte de los efectos ocasionados por el síndrome de reperfusión.**
- b) Disminuirá los daños tisulares ocasionados al tejido intestinal por el síndrome de reperfusión.**



## *Objetivo*

Valorar el efecto de la combinación sulfóxido de dimetilo y naloxona como tratamiento preventivo práctico y seguro para controlar clínicamente el síndrome de reperfusión relacionado a la corrección de una obstrucción intestinal.

Este experimento pretendió valorar los efectos y daños que ocasiona el síndrome de reperusión que se desencadena con la corrección a una obstrucción intestinal, para lo cual se diseñó el esquema de trabajo que a continuación se detalla. Cabe aclarar que para el presente estudio se utilizaron parte de las técnicas que desarrollaron los investigadores Lantz<sup>30</sup>, Badylack<sup>3</sup> y Horne<sup>23</sup> como parte de sus trabajos sobre síndrome de reperusión y que todos estos protocolos de investigación fueron aprobados por los comités de protección animal de las Universidades de Purdue y Ontario respectivamente.

#### **Animales.**

Se utilizaron 10 perros clínicamente sanos, cuyas características de peso, talla y edad aproximada se describen en el anexo 13. A todos los animales seleccionados se les practicó un examen clínico venticuatro horas antes de ser sometidos a cirugía. Doce horas antes de entrar a quirófono se les suspendió el alimento, dejándoles a su alcance únicamente agua.

#### **Protocolo anestésico:**

Para suprimir el dolor y poder efectuar la intervención quirúrgica se implementó el siguiente protocolo anestésico:

Tranquilizante	Propiopromazina	Dosis 0.5 mg / kg vía I.V.
Anestésico	Pentobarbital sódico	Dosis 25 mg / kg vía I.V. (A efecto)

#### **Técnica quirúrgica y colección de muestras.**

A todos los perros se les indujo una obstrucción intestinal de tipo estrangulante, mediante una intervención quirúrgica.

El plan quirúrgico diseñado constó de las siguientes etapas:

- Primer tiempo: Realización de una laparatomía longitudinal media preumbilical.
- Segundo tiempo: Búsqueda, prensión, exteriorización y aislamiento del asa intestinal. Se evitó la evisceración masiva del intestino. Se seleccionaron de 15 a 20 cms de yeyuno,

una vez expuesto el tramo seleccionado, se protegió por la constante irrigación de solución salina fisiológica a una temperatura aproximada de 35°C.

- Tercer tiempo: Inducción de la obstrucción. Se realizó un ligadura simple ocluyendo la luz intestinal, además se ligaron los vasos arteriales y venosos que irrigaban la zona seleccionada.
- Cuarto tiempo: Mediante una sutura simple continua se cerró la capa muscular y la cutánea. La obstrucción se mantuvo por 120 minutos ( periodo de isquemia ).
- Quinto tiempo: Administración de tratamientos.
- Sexto tiempo: Corrección de la obstrucción. Todas la ligaduras se removieron.
- Séptimo tiempo. Sutura. Se cerraron la cavidad peritoneal, la capa muscular y la cutánea.

Se colectaron diversas muestras para valorar la condición del intestino, tomadas de la siguiente forma: Se prensó el asa intestinal seleccionada con "clamps" intestinales, se seleccionaron de dos a tres centímetros ( aproximadamente 1 g ), se realizó una incisión con bisturí y se recortó con tijera la cantidad de intestino seleccionada; una vez obtenida la muestra se suturó el intestino utilizando la sutura para intestino de "Conell- Cushing".

### Tratamientos

Los animales seleccionados se dividieron en dos grupos:

Grupo A.- testigo

Grupo B.- experimental

Ambos grupos integrados por 5 animales cada uno, todos escogidos al azar.

Los fármacos a evaluar se administraron 10 minutos antes de la corrección de la obstrucción, tanto en el grupo testigo ( A ) como en el experimental ( B ).

Al grupo A ( testigo ) se le administró la cantidad equivalente en volumen a la administrada de fármacos del grupo experimental de solución salina fisiológica.

Al grupo B ( experimental ) se le administró: Sulfóxido de dimetilo en solución al 40 % a una dosis de 1 g / kg de peso vivo inyectada via I.V. por vena cefálica derecha, Naloxona a 0.04 mg/kg de peso vivo dosis total por vía I.V. por vena cefálica izquierda. Una vez administrados los fármacos, la obstrucción se corrigió.

### Valoración.

Se pretendió valorar la respuesta del organismo a la sobreproducción de radicales libres derivados del oxígeno mediante la medición de las frecuencias cardíaca y respiratoria, para lo cual se preparó a los animales de la siguiente forma:

La frecuencia cardiaca se registró con un electrocardiografo<sup>a</sup>, que estaba acoplado a un amplificador universal que a su vez fue conectado a un fisiografo<sup>b</sup>. Los electrodos se colocaron tanto en miembros anteriores como posteriores y en la zona de auscultación cardiaca del lado izquierdo; se usó la derivada dos, que es la mas representativa de la actividad cardiaca aunque para este trabajo solo era de interés medir la frecuencia de los latidos del corazón. En forma similar se midió la frecuencia respiratoria, colocando al sujeto un neumógrafo<sup>c</sup> que envia la señal hacia el fisiografo.

El otro parámetro valorado fueron las lesiones histopatológicas que se generaron como parte del proceso de isquemia y reperfusión. Las biopsias de aproximadamente 1 g., se tomaron de la siguiente forma:

- Muestra 1 colectada 20 minutos antes de producir la obstrucción,
- Muestra 2 colectada a los 100 minutos después de creada la obstrucción,
- Muestra 3 colectada 20 minutos después de liberada la obstrucción
- Muestra 4 tomada al momento del sacrificio del animal (72 hs) o bien al momento de la muerte del sujeto experimental.

Una vez colectadas las muestras se procesaron de la siguiente forma: Las muestras se lavaron en solución salina fisiológica, se fijaron con formalina bufferada, se montaron en parafina, y se seccionaron a un grosor de 6 µm y se tiñieron con hematoxilina - eosina.

Los hallazgos encontrados en las muestras se valoraron en dos formas:

a) El grado de daño agudo, regeneración o degeneración de la mucosa se examinó por microscopio de luz y se analizó usando un esquema modificado de puntuación y valoración de daños previamente publicado por los investigadores Darien, Parks, Moore y Horne, el cual se detalla en el anexo 15. Todas las biopsias se examinaron por dos observadores independientes uno de otro, que asignaron una calificación a cada laminilla, 11, 25, 34, 36

b) Todas las laminillas se analizaron por tres observadores independientes uno de otro, que determinaron las lesiones presentes. Se colectaron todos los datos de cada uno de los observadores y se determinó cuales de esos daños aparecían con más frecuencia, con estos datos, se elaboró una lista patrón que contiene las lesiones que aparecían en las muestras y que eran coincidentes con las caracterizadas como parte del proceso de isquemia - reperfusión en intestino

<sup>a</sup> Electrocardiografo MK II

<sup>b</sup> Physiograph Six E&M Instruments Co.

<sup>c</sup> Neumograph P-2129.

### **Análisis estadístico.**

#### **Valoración de las Constantes Fisiológicas.**

Se utilizó un modelo mixto de Análisis de Varianza para comparar los tratamientos y los periodos de valoración del proceso, posteriormente se utilizó la prueba de "Tukey" para evaluar las diferencias de todas las posibles parejas de comparación.

#### **Pruebas Histopatológicas.**

Para valorar la frecuencia de aparición de las lesiones se utilizó la prueba de "Chi Cuadrada".

Para valorar los datos obtenidos mediante la escala de valores diseñada para analizar el grado de lesión de las muestras se utilizó un análisis mixto de varianza que comparó entre tratamientos y el tiempo de colección de las muestras. Posteriormente se utilizó el análisis de "Tukey" para evaluar todas las posibles parejas de comparación.

Para todos los análisis se estableció una  $P \leq 0.05$  para considerar las diferencias estadísticamente significativas. El paquete computacional utilizado para realizar este análisis estadístico fue Microsoft Excel ( Version 5, Microsoft Office, Microsoft Inc. ).

### **Manejo postoperatorio.**

Una vez concluida la fase quirúrgica los animales se colocaron en jaulas en lugares templados las primeras doce horas, durante las primeras veinticuatro horas se les administró solución intravenosa ( Lactato de Ringer ), terminado este periodo se les ofreció dieta blanda y agua fresca y limpia.

A todos los animales se les administró ácido tolfenámico a una dosis de 4 mg / kg de P.V. cada 24 h. vía I.M., para controlar el dolor generado por el proceso quirúrgico.

Los animales se revisaron cada 8 h. durante el día, los datos obtenidos se registraron en los formatos que se describen en el anexo 14.

### **Observaciones generales.**

Para valorar mejor el proceso de experimentación se decidió dividirlo en tres etapas:

#### **Fase quirúrgica I ( Isquemia ).**

En términos generales los animales de ambos grupos no presentaron problemas mientras se indujo la obstrucción y mientras ésta se mantuvo. Las constantes fisiológicas casi no mostraron alteraciones importantes.

Al ser reexposto el intestino para obtener la muestra 2, se pudo apreciar la apariencia del intestino, el cual mostraba una marcada hiperemia, la sección trabajada estaba distendida y no presentaba motilidad al ser estimulada. Al incidirlo para obtener la muestra, se apreció la salida de un líquido rojizo y de un olor desagradable aunque poco apreciable.

#### **Fase quirúrgica II ( Reperusión ).**

Durante este periodo se observó diferencia en el comportamiento de las constantes fisiológicas entre los animales del grupo testigo y experimental.

Grupo Testigo: El patrón que siguieron las constantes fisiológicas, en términos generales, fue bradipnea - taquicardia durante los primeros 10 -20 minutos de la reperusión, seguida de taquipnea - bradicardia durante los siguientes 20 minutos. Cabe hacer mención que el sujeto del caso 2 de este grupo murió alrededor del minuto 15 de la fase de reperusión.

Grupo Experimental: Mostraron un patrón mucho mas estable que se caracterizó por taquicardia.

#### **Fase posquirúrgica.**

Este a su vez fue subdividido en tres etapas, cada una de veinticuatro horas.

**Primera etapa.**

Los animales del grupo testigo mostraron signos del dolor durante estas primeras 24 h, se observó que requirieron alrededor de 18 h, en reponerse de los efectos de la cirugía, durante este tiempo se mostraban apáticos y aletargados. Por último cabe mencionar que el sujeto del caso tres murió alrededor de las 20 h poscirugía.

Mientras que los animales del grupo testigo mostraron una mejor actitud, los signos de dolor no eran tan evidentes, alrededor de las doce horas poscirugía mostraban estar recuperados de la misma, en general se mostraron más activos e inquietos que los animales del grupo testigo.

**Segunda etapa.**

Se les retiró la solución intravenosa que se les administró y se observó su comportamiento encontrándose que los animales del grupo testigo se mostraban molestos, inquietos y a la palpación era evidente que había dolor. Al momento de presentarles el alimento mostraron poco interés en consumirlo e incluso dejaron alimento durante el periodo de 10 minutos en el que era presentado. Por otro lado los del grupo experimental se mostraban más inquietos, a la palpación mostraron signos de dolor pero con una reacción más ligera en comparación con los del grupo testigo y se mostraron mucho más alertas y dispuestos a consumir el alimento, esta descripción no aplica al sujeto del caso cinco que mostraba un comportamiento más parecido a los animales del grupo testigo.

**Tercera etapa.**

Los animales del grupo testigo se mostraron deprimidos, aunque con un mayor interés al alimento. En comparación, los perros del grupo experimental tenían una mejor actitud inclusive mostraban deseos de jugar.

**Hallazgos al sacrificio.**

En términos generales, se encontró en los animales del grupo testigo que el líquido peritoneal era turbio, además la zona de intestino trabajada tenía un ligero color azul - morado, al tacto el intestino se sentía algo friable, por último el líquido intestinal era oscuro y maloliente.

En el grupo experimental, el intestino se mostraba algo hiperémico, el color del líquido en cavidad peritoneal iba de claro a ligeramente rojizo y el intestino se mostraba con una mejor consistencia

## Pruebas histopatológicas.

### Frecuencia de aparición de lesiones.

Las muestras histopatológicas se analizaron por tres observadores que determinaron el tipo y grado de lesiones que presentaban. La información se comparó con la informada en la literatura y se determinó cuales lesiones eran coincidentes, de esta comparación se elaboró la lista que aparece en el cuadro 1. Posteriormente se contabilizó por etapa en cuantas muestras aparecían las lesiones señaladas, la frecuencia de aparición de cada una de ellas se ilustra en las gráficas 1 a 6.

Bajo el término daño epitelial se engloban diversas lesiones a la capa epitelial, que van desde picnosis, cariorexis hasta el desprendimiento completo de células epiteliales de la capa vellosa.

Se contrastó la frecuencia de aparición de cada una de las lesiones entre los grupos testigo y el experimental mediante la Prueba Chi Cuadrada en tablas de contingencia de 4 por 2 y se encontró que:

- A) No existe diferencia estadística significativa en la presentación de la necrosis muscular entre el grupo testigo y el experimental (  $P = 0.64$  )
- B) No existe diferencia estadística significativa en la presentación de la infiltración linfocitaria entre el grupo testigo y el experimental (  $P = 0.87$  ).
- C) No existe diferencia estadística significativa en la presentación del edema entre el grupo testigo y el experimental (  $P = 0.31$  )
- D) No existe diferencia estadística significativa en la presentación de la infiltración neutrofílica entre el grupo testigo y el experimental (  $P = 0.67$  )
- E) No existe diferencia estadística significativa en la presentación del daño epitelial entre el grupo testigo y el experimental (  $P = 0.10$  )
- F) No existe diferencia estadística significativa en la presentación de la hemorragia entre el grupo testigo y el experimental (  $P = 0.86$  ).

### Calificación de los daños histopatológicos.

El cuadro 2 resume el promedio de los valores asignados a cada una de las muestras, a estos datos se les aplicó el análisis de varianza y se encontró que:

- A. No hay diferencia estadísticamente significativa entre los grupos testigo y experimental.
- B. Hay diferencia estadísticamente significativa entre los periodos de medición, por lo que se realizó la prueba de Tukey (ver cuadro 3) y se encontró que:

- a) Existe diferencia estadística significativa entre la muestra 1 (basal) y la muestra 2 (isquemia)
- b) Existe diferencia estadística significativa entre la muestra 1 (basal) y la muestra 3 (reperusión)
- c) Existe diferencia estadística significativa entre la muestra 1 (basal) y la muestra 4 (post-quirúrgico)
- d) No existe diferencia estadística significativa entre la muestra 2 (isquemia) y la muestra 3 (reperusión)
- e) No existe diferencia estadística significativa entre la muestra 2 (isquemia) y la muestra 4 (post-quirúrgico)
- f) No existe diferencia estadística significativa entre la muestra 3 (reperusión) y la muestra 4 (post-quirúrgico).

### Constantes fisiológicas.

Se contrastaron los promedios basales, durante cirugía, en el periodo de reperusión y en el periodo postquirúrgico de la frecuencia respiratoria de los grupos testigo y experimental ( ver gráfica 1) mediante el análisis de varianza y se encontró que :

- A. No hay diferencia estadísticamente significativa entre los grupos testigo y experimental.
- B. Si hay diferencia estadísticamente significativa entre los periodos de medición, por lo que se realizó la prueba de Tukey ( ver cuadro 4) y se encontró que:
  - I. Hay diferencia estadísticamente significativa entre la frecuencia respiratoria basal y la reportada durante el periodo quirúrgico.
  - II. Hay diferencia estadísticamente significativa entre la frecuencia respiratoria basal y la reportada durante el periodo de reperusión.
  - III.No hay diferencia estadísticamente significativa entre la frecuencia respiratoria basal y la reportada durante el periodo post-quirúrgico.
  - IV.No hay diferencia estadísticamente significativa entre la frecuencia respiratoria del periodo quirúrgico y la reportada durante el periodo reperusión
  - V. Hay diferencia estadísticamente significativa entre la frecuencia respiratoria del periodo quirúrgico y la reportada durante el periodo post-quirúrgico.
  - VI.Hay diferencia estadísticamente significativa entre la frecuencia respiratoria período de reperusión y la reportada durante el periodo post-quirúrgico.

## RESULTADOS

Se contrastaron los promedios basales, durante cirugía, y en el periodo de reperfusión y en el periodo postquirúrgico de la frecuencia cardíaca de los grupos testigo y experimental ( ver gráfica 2 ) mediante el análisis de varianza y se encontró que :

A. No hay diferencia estadísticamente significativa entre los grupos testigo y experimental.

No hay diferencia estadísticamente significativa entre los periodos de medición. (Ver cuadro 4)

Se han desarrollado una amplia variedad de técnicas para determinar y valorar los efectos del síndrome de reperfusión, pudiéndose dividir a estos procedimientos en dos categorías; la primera que abarca básicamente pruebas enzimáticas y la segunda a pruebas histopatológicas, por lo general cuando se utilizan pruebas de una u otra categoría los estudios son complementados con la evaluación del comportamiento de las constantes fisiológicas, para esta investigación se decidió emplear pruebas de la segunda categoría.<sup>3, 16, 18, 21, 30, 31, 34, 36</sup>

Se utilizó al perro como sujeto experimental por su disponibilidad y fácil manejo, ya que la inducción de una obstrucción intestinal, la colocación de catéteres, la dosificación y administración de medicamentos y las mediciones diseñadas se pueden hacer fácilmente en esta especie.

Cabe mencionar que se han diseñado muchos modelos experimentales que involucran una obstrucción intestinal pero muy pocos o ninguno que involucre al perro como sujeto experimental, en su mayoría estos modelos involucran a los equinos<sup>21, 34, 35, 36</sup> y algunos otros a los gatos,<sup>18, 36</sup> estos estudios han resultado ser fundamentales para el conocimiento, entendimiento y la elaboración de posibles tratamientos de este fenómeno. Asimismo, se han elaborado estudios que involucran al perro pero estos incluyen al síndrome de vólvulo - dilatación gástrica<sup>3, 30</sup> o bien al choque hipovolémico<sup>16</sup> como procesos desencadenantes del síndrome de reperfusión.

Resulta evidente que no se cuenta con parámetros precisos de referencia para establecer comparaciones, por lo que para valorar los resultados obtenidos como parte de este trabajo se hicieron extrapolaciones de los datos de los trabajos consultados.

Como se mencionó anteriormente las laminillas se analizaron por tres observadores independientes, de sus resultados se particularizó sobre los daños que coincidían con los informados en los modelos de isquemia- reperfusión consultados.

Se encontraron los siguientes daños coincidentes hemorragia, edema e infiltración linfocitaria,<sup>23</sup> necrosis de la capa muscular y de la muscular de la mucosa<sup>9, 23, 36</sup> y el daño

epitelial,<sup>9, 23, 36, 48</sup> estos daños se presentan durante la isquemia y se exacerban cuando al tejido se le restablece la irrigación sanguínea.<sup>28, 46</sup>

La mayoría de los estudios histopatológicos coinciden en que los daños mas representativos del síndrome de reperfusión son la descamación epitelial de las vellosidades, el completo desnudamiento de las mismas o bien la pérdida completa de la arquitectura de la mucosa.<sup>9, 23, 34, 48</sup> Por otro lado, la mayoría de los autores coinciden en que un hallazgo significativo del proceso de reperfusión es la infiltración neutrofílica<sup>9, 23, 32, 33, 34</sup> lesiones que también se encontraron en este trabajo experimental.

Al encontrar todos estos daños coincidentes se puede suponer que el modelo experimental ideado para este trabajo resulta útil para la valoración de los daños ocasionados por los radicales libres así como para la utilidad terapéutica de los fármacos propuestos como fármacos antioxidantes.

- *Hemorragia.*

En la gráfica 1 se puede observar el comportamiento que mostró la aparición de esta lesión. Es de notar que desde la muestra 1 la aparición de esta lesión es alta, esto es debido a artefacto de la toma de muestra. Después de la aplicación del tratamiento se observa una disminución en la aparición de la hemorragia en las muestras del grupo experimental con respecto a lo encontrado en el testigo, tendencia que se mantiene hasta el final de la prueba, es evidente que hay diferencia aunque esta no es estadísticamente significativa

- *Infiltración Neutrofílica.*

Al observar la gráfica 2 notamos que durante las primeras tres etapas se observa en ambos grupos una tendencia hacia el aumento, pero después de la administración del tratamiento se nota una marcada disminución del número de veces que se encontró esta lesión en el grupo experimental, es evidente que hay diferencia aunque esta no es estadísticamente significativa (ver cuadro 1), aparentemente la naloxona es efectiva en moderar la infiltración de los neutrófilos hacia la zona afectada<sup>10, 16</sup> por lo que ésta se presenta en menor número después de la aplicación del tratamiento.

- *Edema.*

Al observar la gráfica 3 notamos que el patrón que sigue la presentación del edema en ambos grupos es irregular, en el caso del grupo testigo se observa un ligero aumento para la etapa de isquemia y después un descenso pronunciado que llega incluso a cero al parecer se controla como parte del proceso de reparación propio del intestino. Al parecer el tratamiento no es efectivo para controlar el edema ya que en este grupo se observa un comportamiento completamente diferente, existiendo un incremento en el número de muestras en las que se encontró esta lesión.

- *Infiltración linfocitaria.*

Al analizar la gráfica 4, se puede observar que siempre existe diferencia en la presentación de esta lesión entre el grupo testigo y el experimental, esta tendencia se regulariza después de la administración del tratamiento, lo que hace recordar que el DMSO es un fármaco que posee propiedades antiinflamatorias<sup>10, 47</sup> y al parecer es capaz de moderar el proceso inflamatorio y la consecuente llegada de linfocitos a la zona.

- *Necrosis Muscular.*

En la gráfica 5 se observa que la necrosis apareció en un menor número de muestras en el grupo testigo con respecto al experimental, aunque en este grupo se nota que después de la aplicación del tratamiento esta situación se revirtió, aunque es difícil hacer suposiciones sobre el comportamiento de este parámetro ya que se ve directamente influido por la toma de la muestra y la calidad de la ligadura efectuada en la zona.

- *Daño epitelial.*

Al observar la gráfica 6 se percibe una diferencia mucho mas marcada entre el grupo testigo y el experimental (  $P = 0.10$  ), al inicio de la prueba se observa una tendencia hacia el aumento en ambos grupos pero después del tratamiento se observa un evidente descenso en el grupo experimental con respecto al testigo; se ha comentado que el DMSO es capaz de secuestrar al radical  $\text{OH}^{\cdot}$ <sup>6, 7, 47</sup> que es el generador de la lipoperoxidación, mecanismo por el cual se presenta el daño epitelial,<sup>14, 15, 24, 35, 45</sup> por otro lado la naloxona es capaz de inhibir la llegada de neutrófilos a la zona,<sup>10, 16</sup> los cuales amplifican el daño generado por los radicales libres,<sup>9, 23, 32, 33, 34</sup> al parecer la combinación es eficaz para evitar que estos procesos se presenten y dañen al epitelio.

Se decidió complementar estas observaciones utilizando un parámetro diferente de valoración que consiste en calificar el grado de lesión de la muestra, utilizando la tabla que para ello se elaboró y que se detalla en el anexo 15.

Al revisar el cuadro 2 y la gráfica 7, se detecta que el promedio de calificación que obtuvo la muestra uno es mucho menor con respecto a las que obtuvieron las demás muestras, la prueba de "Tukey" ( ver cuadro 3 ) realizada para valorar estas diferencias nos reveló que si existe diferencia entre la etapa uno ( basal) con respecto a la isquemia, la reperfusión y el posquirúrgico y que esta diferencia es cada vez mayor con respecto al tiempo de valoración tal como lo informan Darien, Horne y Moore en sus trabajos.<sup>9, 23, 34</sup>

Con respecto a la muestra 2, observamos que hay diferencia aunque estadísticamente no significativa con respecto a las dos últimas etapas, por lo que aparentemente el daño progresa.

No existe diferencia estadísticamente significativa entre la etapa de reperfusión y la posquirúrgica, al parecer el daño no progresa ni disminuye, este resultado es importante ya que se debe recordar que el período crítico de la reperfusión abarca hasta 96 h y este estudio trabajó con 72 h poscirugía.<sup>3, 30</sup>, por lo que se trabajó en el rango en donde los daños por este síndrome se desarrollan y bien pueden causar la destrucción del tejido y con esto acarrear diversas consecuencias que van en detrimento de la salud del sujeto<sup>28,46</sup> ó bien el tratamiento<sup>6,7,16</sup> o el propio organismo<sup>14</sup> se encarga de controlar estos daños. Esto nos permite suponer que el modelo elaborado para valorar el síndrome de reperfusión puede ser útil para posteriores estudios.

Existe diferencia entre el grupo testigo y el experimental aunque ésta no es estadísticamente significativa.

Paralelamente se valoró el comportamiento de las frecuencias cardíaca y respiratoria.

- *Frecuencia respiratoria.*

En la gráfica 8 se observa diferencia en el comportamiento de la frecuencia respiración, tanto en el grupo testigo como en el experimental. Si se analiza el cuadro 4 se nota que la medición basal difiere con respecto a las otras etapas, principalmente si se compara con la quirúrgica, hay que recordar que uno de los principales efectos secundarios de los fármacos utilizados en el protocolo anestésico es la depresión respiratoria.<sup>37</sup>

Esta diferencia aumenta con respecto a la reperfusión, lo que puede explicarse si se recuerda que como parte de la respuesta del organismo al estrés agudo ( estado de choque ) se da la liberación de opioides endógenos, principalmente  $\beta$  endorfinas que pueden llegar a deprimir la función respiratoria en un 30 %, <sup>16, 42</sup> al parecer es lo que sucedió en este caso.

Existe diferencia entre la etapa de reperfusión y la posquirúrgica, pudiendo atribuirse a la recuperación del animal a ese período de estrés agudo al que estuvo sometido.

Por último hay que agregar que el análisis de varianza realizado indicaba que existía una diferencia entre el grupo testigo y el experimental pero que ésta no fue estadísticamente significativa.

- *Frecuencia Cardíaca*

De acuerdo con el cuadro 5 podemos observar que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los periodos de valoración de la prueba, pero si se analiza la gráfica 9 se puede observar que durante el periodo quirúrgico se produjo taquicardia, posteriormente el parámetro baja, debido posiblemente a que otro de los efectos de los opioides es el de reducir el trabajo cardiaco.<sup>16, 42</sup>

Por último cabe mencionar que a diferencia de otros estudios como el de Lantz y Badylack, en este no se presentaron muertes en el grupo experimental mientras que en esos estudios si notifican muertes de sujetos que recibieron los fármacos a probar.<sup>3, 30</sup> aunque, la muestra de este experimento es pequeña como para poder decir que se debe a la administración del tratamiento propuesto, sin embargo es factible proponer el que esta combinación de drogas puede ser en realidad una alternativa terapéutica segura para el tratamiento de este síndrome.

Dado que en realidad no existe diferencia estadística significativa entre el grupo testigo y el experimental en todos los parámetros valorados, lo que concuerda con los experimentos en donde se ha utilizado al sulfóxido de dimetilo<sup>1, 2, 23, 30</sup> y a la naloxona en vacas,<sup>17</sup> Gallego informa éxito en su tratamiento pero la naloxona es utilizada en otra dosis y en combinación con otras drogas. Se concluye al igual que la mayoría de los autores consultados, que esto puede deberse a que no se han precisado dosis para ser utilizadas en animales que están siendo afectados por el síndrome de reperfusion. Para el caso del DMSO se han propuesto dosis que van desde 0.05 hasta 2.5 g/kg de peso vivo a diferentes diluciones que van desde 10 al 40 % y de naloxona se proponen dosis que van de 0.04 mg/kg, o bien de 200 mg totales.<sup>6, 7, 10, 17, 47</sup> Para este experimento se decidió utilizar una dosis de 1g/kg, de peso vivo que es casi la mitad de la DL50 calculada para este fármaco en perros<sup>47</sup> con el fin de evitar problemas asociados a la toxicidad. Como ya se mencionó, Gallego informa éxito con la naloxona pero utiliza una dosis muy alta con respecto a la utilizada aquí, por lo que se decidió por la dosis de 0.04 mg/kg de peso, que es la dosis que se tiene bien establecida como efectiva para controlar los problemas secundarios a una contusión cerebral.<sup>37</sup> El que no existan diferencias estadísticamente significativas puede deberse a la falta de una dosis precisa de ambos fármacos, por lo que se propone que se deben continuar estudios que permitan precisar la dosis que es útil para evitar estos problemas. A diferencia de los estudios referidos, en este trabajo solo se utilizaron dosis únicas, también por que no existe un régimen establecido de dicho rango de administración, por lo que también sugiere seguir trabajando en el establecimiento de un régimen adecuado de dosificación.

## *Conclusión*

1) El presente modelo es útil para valorar los efectos del síndrome de reperfusión, aunque se requieren estudios más completos que sirvan para reafirmar la validez del mismo, que deben ser complementados con la inclusión de pruebas enzimáticas.

2) La combinación sulfóxido de dimetilo - naloxona parece ser efectiva para atenuar los efectos de los radicales libres sobre el tejido intestinal, como son la infiltración neutrofilica y el daño epitelial, entre otros.

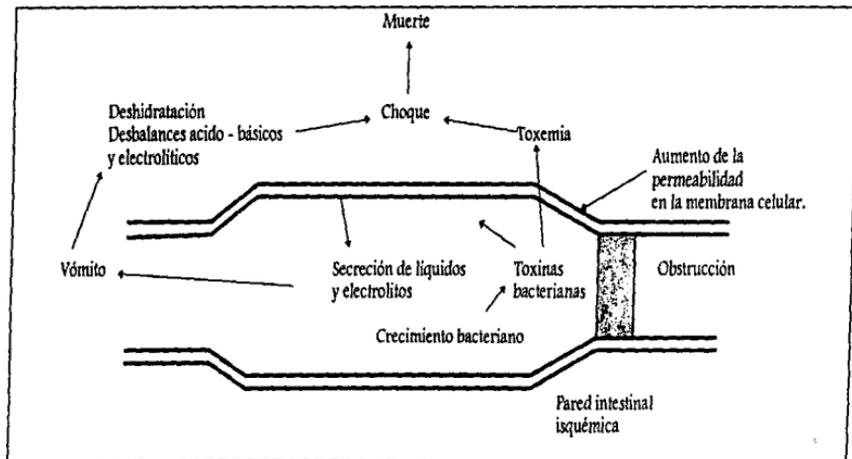
3) La combinación también parece ser efectiva para moderar la respuesta del organismo ante los efectos del estado de choque.

4) Se requieren estudios para establecer:

- Dosis precisa a utilizar de ambos fármacos.
- Régimen adecuado de dosificación de la combinación

**ANEXOS**

## ANEXO 1. FISIOPATOLOGÍA DE LA OBSTRUCCIÓN INTESTINAL.



Las toxinas bacterianas promueven la secreción de líquidos y electrolitos hacia el lumen intestinal, los cuales son expulsados por vómito, esto permite el desarrollo de la deshidratación, desbalances ácido-básico y electrolítico que junto con la toxemia, que se desarrolla como resultado del paso de toxinas bacterianas a través de la pared intestinal isquémica, desencadena el choque; si el proceso no es corregido pronto y adecuadamente sobreviene la muerte

(Modificado de: Strombeck, D. and Guilford, W.G.: Small animal gastroenterology. 49)

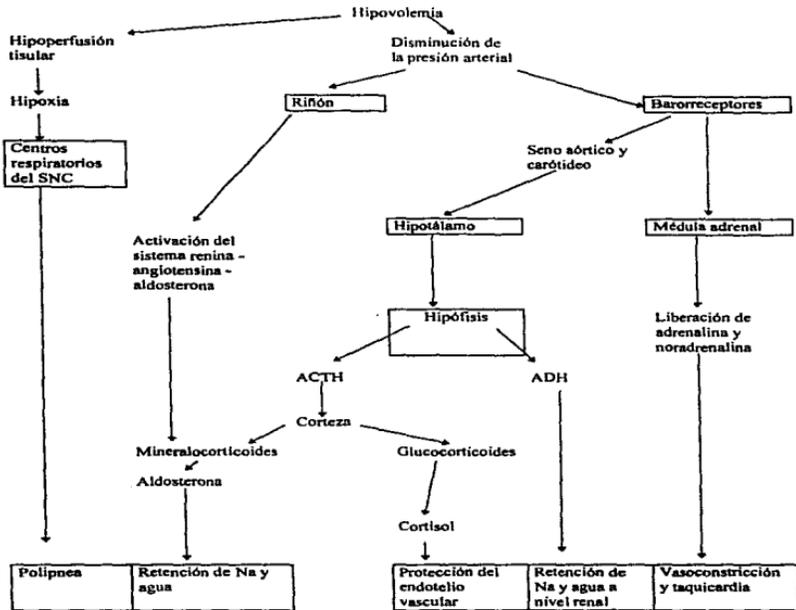
**ANEXO 2.**  
**CATEGORÍAS DE Choque.**

Tipo	Mecanismo primario	Etiología
Hipovolémico	Pérdida de volumen	Pérdida de sangre. Pérdida de plasma Pérdida de líquidos.
Cardiogénico	Insuficiencia cardíaca	Enfermedad adquirida Enfermedad congénita
Obstruivo	Obstrucción del flujo sanguíneo	Embolismo en pulmón Dirofilariasis Pericarditis Embolo aórtico Síndrome de vólvulo-dilatación gástrica.
Distributivo	Resistencia normal o alta Aumento en la capacidad venosa  Resistencia baja Puente arteriovenoso	Cirugía Endotoxemia Tranquilización Sepsis Abscesos Peritonitis Neumonía

En este cuadro se observa el mecanismo primario que origina cada una de las categorías en las que se ha dividido al estado de choque y algunas de las posibles causas que las originan.

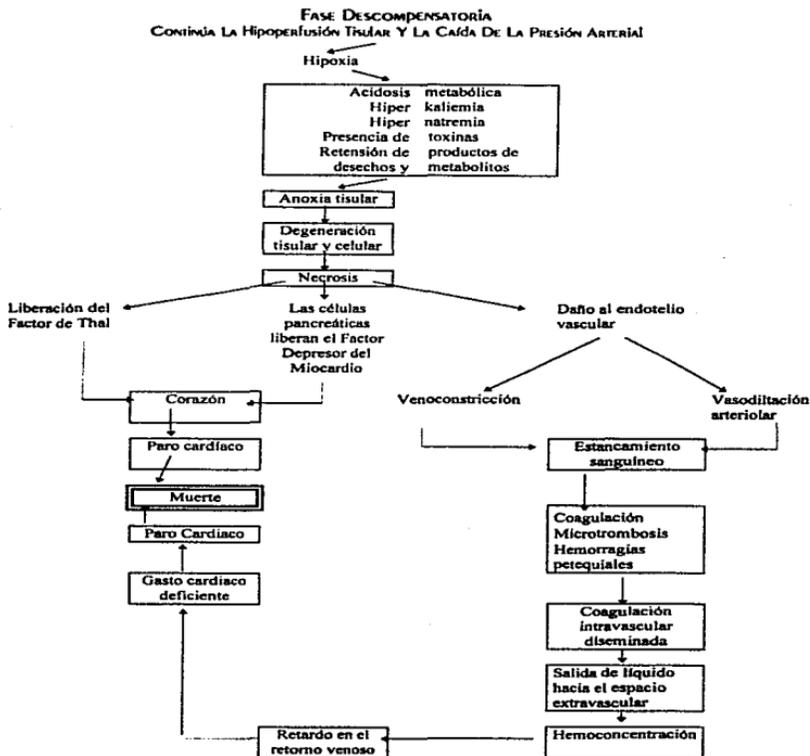
(Modificado de: Reyes, D.F.: Choque. Urgencias médicas en perros y gatos. 40)

**ANEXO 3.**  
**Fisiopatología Del Choque.**  
**FASE COMPENSATORIA**



**Meta final :** Tratar de compensar la pérdida de volumen, la caída en la presión arterial y la protección del organismo.

Si el problema no es corregido, estos mecanismos resultan insuficientes y se da comienzo a la fase decompensatoria.

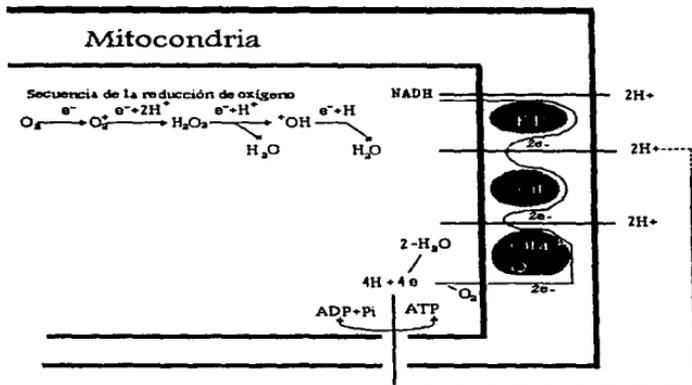


El resultado final del estado de choque es la muerte, que se desencadena como resultado final de la liberación del factor de Thal, la liberación del Factor Depresor del Miocardio y del daño al endotelio vascular

( Modificado de: Ford, S.L. and Schaer, M: Shock syndrome in cats. 13 )

## ANEXO 4.

### PROCESO NORMAL DE UTILIZACIÓN DEL OXÍGENO.

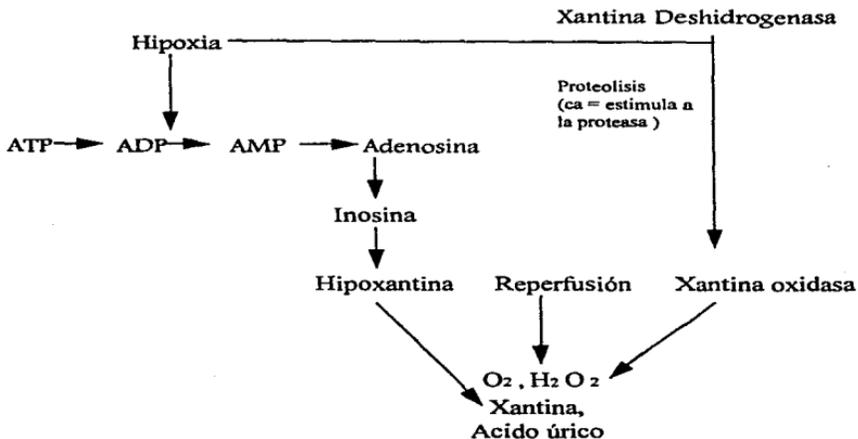


El oxígeno es uno de los componentes de la cadena respiratoria, en donde una molécula de oxígeno toma cuatro hidrógenos (protones) y cuatro electrones y forma dos moléculas de agua, este proceso genera una gama de radicales libres que quedan unidos al sitio activo de la citocromo oxidasa y no se difunden al resto de la célula

( Modificado de: Lozada, C.A.: Efecto del piroxicam sobre el grado de lipoperoxidación en hígados de pollos con síndrome ascítico y su relación con el comportamiento productivo. 31 )

## ANEXO 5.

### PRODUCCIÓN DEL RADICAL ANIÓN SUPERÓXIDO EN UN ESTADO DE HIPOXIA - REOXIGENACIÓN.

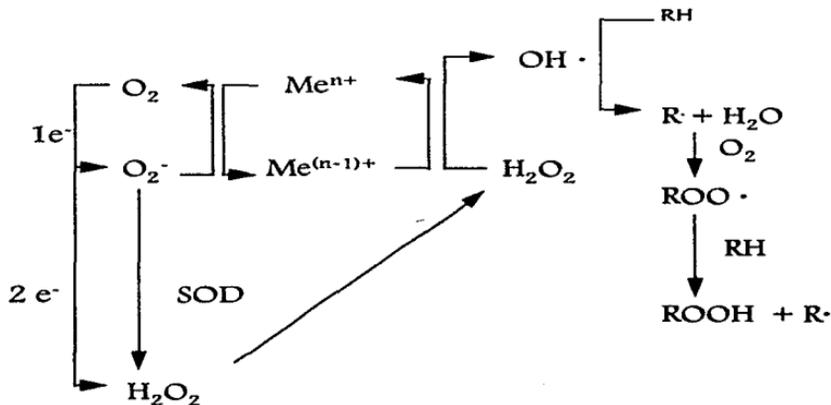


Se muestra la ruta xantina oxidasa que es considerada como la mayor fuente de producción del anión superóxido que es el radical que sirve de molécula base para la formación de las otras especies de radicales libres derivadas del oxígeno.

( Modificado de: Lozada, C.A.: Efecto del proxicam sobre el grado de lipoperoxidación en hígados de pollos con síndrome ascítico y su relación con el comportamiento productivo. 31 )

## ANEXO 6.

### ILUSTRACIÓN ESQUEMÁTICA DE LA REACCIÓN DE HABER - WEISS - FENTON.

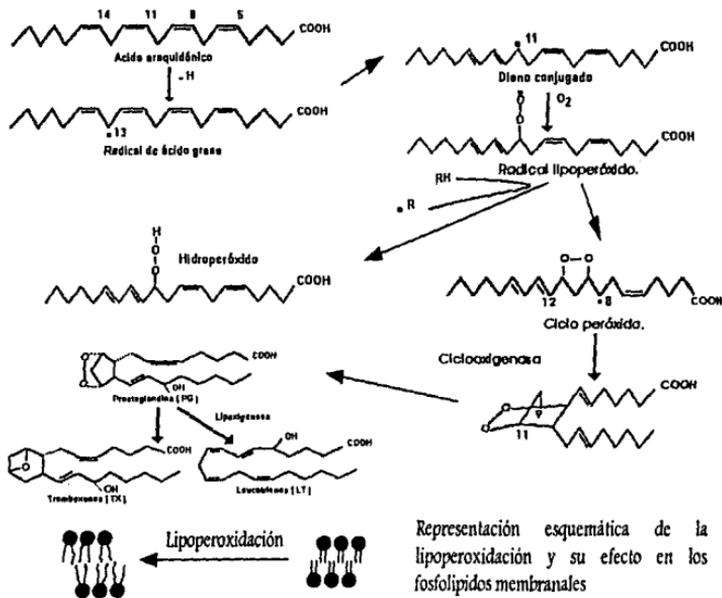


El flujo de electrones ( $1e^-$ ) es inicio de una serie de reacciones que resultan en la reducción del oxígeno a radical superóxido. Los queladores metálicos ( $Me^{n+}$ ) pueden reaccionar con el peróxido de hidrógeno, que a su vez es generado por reacción espontánea ( $2e^-$ ) o bien por la dismutación del superóxido (SOD), para generar al radical hidroxilo. Este a su vez puede iniciar una dañina secuencia de reacciones que resultan en la formación de hidroperóxidos lipídicos (ROOH).

(Modificado de: Shoenberg, M.H. and Berer, H.G.: reperfusion injury after intestinal ischemia, 45)

## ANEXO 7.

### Proceso De Liperoxidación Inducido Por Los Radicales Libres Derivados Del Oxígeno.

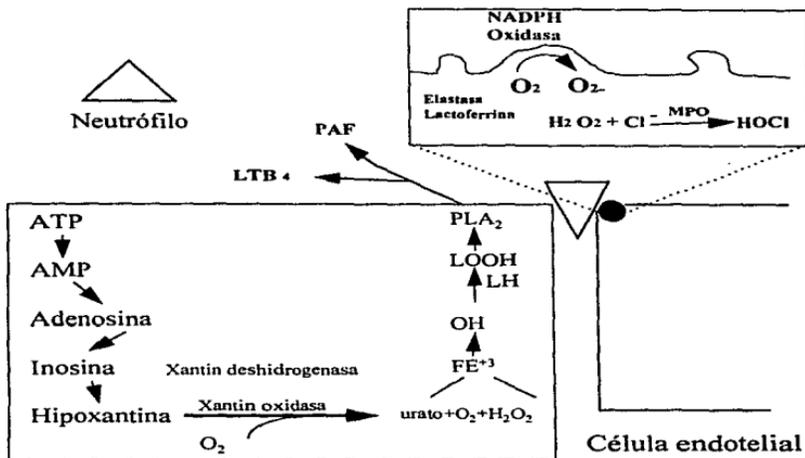


Cuando el radical  $OH^\bullet$  ataca a los fosfolípidos, se inicia una compleja serie de reacciones que provocan el desarreglo estructural de éstos y con ellos la desintegración de las diferentes membranas de las células.

(Modificado de: Lazada, C.A.: Efecto del piroxicam sobre el grado de liperoxidación en hígados de pollos con síndrome ascítico y su relación con el comportamiento productivo. 31)

## ANEXO 8.

### Amplificación DEL DAÑO MEDIADA POR NEUTRÓFILOS.



Durante la isquemia la hipoxantina se acumula en las células endoteliales y en las células de la mucosa intestinal, esto ocurre simultáneamente con la conversión de la xantina deshidrogenasa (XD) a xantina oxidasa (XO). Bajo reperfusión la hipoxantina es metabolizada por la XO, reacción que genera como producto final al radical superóxido ( $O_2^-$ ) y agua, el radical superóxido es a su vez transformado a peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ). El  $O_2^-$  y  $H_2O_2$  reaccionan en presencia de un catalizador férrico ( $Fe^{3+}$ ) para formar al radical hidroxilo ( $\cdot OH$ ). El radical hidroxilo inicia la peroxidación de ácidos polinsaturados (LH) para formar hidroperóxidos lipídicos (LOOH). El resultado neto de la producción de este metabolito derivado del oxígeno es el daño a la membrana celular, vía lipoperoxidación y liberación de mediadores derivados de los fosfolípidos ( $LTB_4$  y  $PAF$ ) los cuales son quimiotácticos para los neutrófilos. Adheridos al endotelio, los neutrófilos convierten el oxígeno en radical superóxido, mediante la  $NADPH$  oxidasa, el superóxido a su vez también es transformado ahora en peróxido de hidrógeno. La mieloperoxidasa (MPO) cataliza la reacción de peróxido de hidrógeno con un ion cloro ( $Cl^-$ ) resultando en la formación de una sustancia altamente tóxica, el ácido hipocloroso ( $HOCl$ ).

(Modificado de: Moore, R.M., Muir, W.W. and Granger, D.M.: Mechanisms of gastrointestinal ischemia - reperfusion injury and potential therapeutic interventions. A review and implication in the horse. 35)

## ANEXO 9.

### EFFECTOS DIRECTOS E INDIRECTOS DE LOS RADICALES LIBRES DERIVADOS DEL OXÍGENO EN EL ORGANISMO.

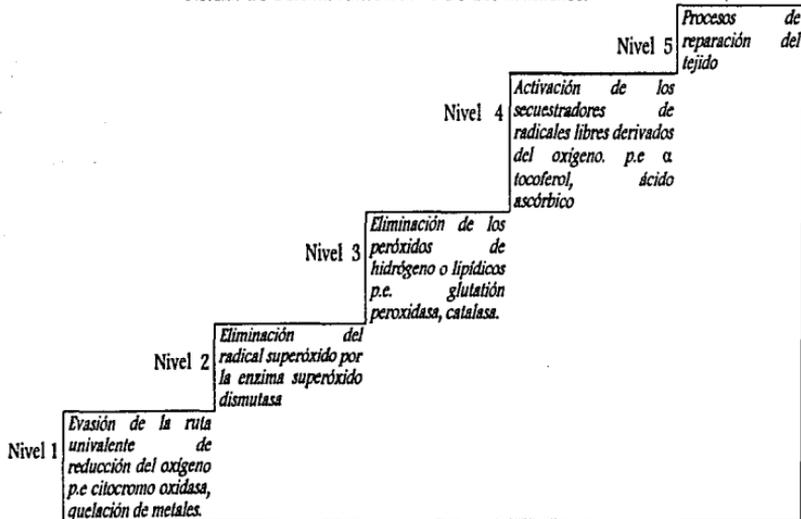


Los radicales libres (principalmente el OH<sup>•</sup>) reaccionan con todas las sustancias biológicas, como son proteínas, polisacáridos, ácidos nucleicos y ácidos grasos poliinsaturados. Esta última reacción resulta en la peroxidación de los lípidos membranales lo que finalmente lleva al daño tisular. Por otro lado los radicales libres actúan como factores quimiotácticos para los neutrófilos, cuya acumulación resulta en daño tisular e isquemia.

(Modificado de: Shoenberg M.H. and Berer, H.G.: Reperfusion injury after intestinal ischemia. 45)

## ANEXO 10

### SISTEMA DE DEFENSA ANTIOXIDANTE DE LOS MAMÍFEROS.



Se muestra la organización que guardan los mecanismos de defensa antioxidante del organismo. Cuando el primer mecanismo es rebasado el segundo se activa y así sucesivamente siendo la última barrera la reparación del tejido dañado.

(Modificado de: Forshy, S.F. and Gullford, W.G.: Ischaemia- Reperfusion injury: A small animal perspective. 14)

**ANEXO 11.**  
**Medicamentos Utilizados Experimentalmente Para Controlar Los Daños  
 Por El Síndrome De Reperusión.**

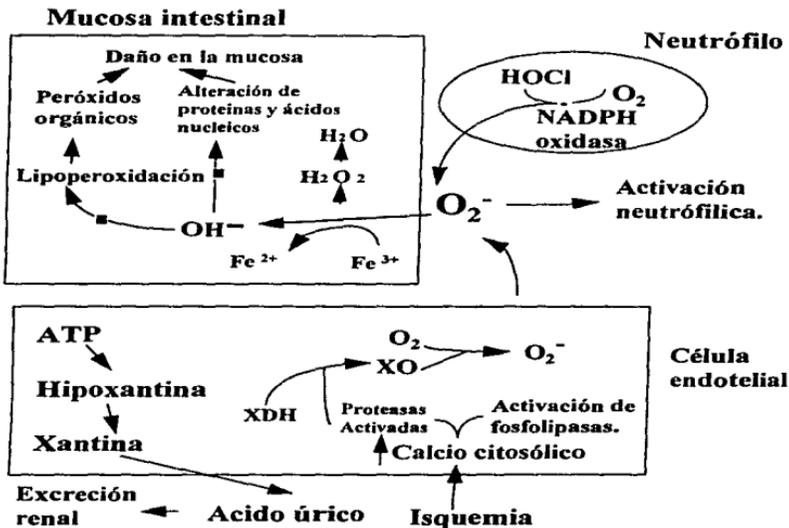
<b>1.- Evitar la generación de radicales libres.</b>	
<p>Alopurinol          Antiproteasas:          Tripsina de soya          Acido fólico          Dietas deficientes en molibdeno          Pterin aldehido</p>	
<b>2.- Secuestradores de radicales libres.</b>	
<p><i>Enzimáticos:</i>          Superóxido dismutasa          ( forma bovina o forma recombinante humana)          Catalasa</p>	<p><i>No enzimáticos:</i>          Desferal (deferoxamina)          Manitol          Lazaroides (21 aminoesteroides)          Dimetil Sulfoxido</p>
<b>3.- Aumentadores de las defensas antioxidantes.</b>	
<p>Ebselén          Oltipraz</p>	
<b>4.- Prevenores de la amplificación del daño tisular causado por neutrófilos.</b>	
<p>Agonistas de la agregación plaquetaria          Naloxona.</p>	

Se presenta una lista con los compuestos que han mostrado poseer propiedades para controlar los efectos del síndrome de reperusión.

( Modificado de: Shiller, H.J., Reilly, P.M. and Bulkely, G.B.: Antioxidant Therapy. 44 )

## ANEXO 12.

Sitio De Acción Del DMSO Y LA NALOXONA DENTRO DE LA FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNDROME DE REPERFUSIÓN.



El DMSO se encarga de secuestrar al radical OH<sup>-</sup> evitando que éste reaccione con los diferentes compuestos celulares con lo que se disminuye el daño a la mucosa. Por otro lado la naloxona se encarga de bloquear la producción de radicales libres por parte de los neutrófilos evitando la exacerbación de los daños.

(Modificado de : Moore, R.M., Muir, W.W. and Granger, D.M. : Mechanisms of gastrointestinal ischemia - reperfusion injury and potential therapeutic interventions. A Review and implication in the horse. 35 )

### ANEXO 13.

#### EVALUACIÓN PRE - QUIRÚRGICA DE LOS ANIMALES UTILIZADOS EN EL PROTOCOLO EXPERIMENTAL.

GRUPO TESTIGO						
Caso	1	2	3	4	5	Promedio
Peso	20	3.5	9	6	7.5	9.2
Frec. cardíaca	90	110	90	110	89	87.8
Frec. respiratoria	22	15	15	31	29	22.4
Temperatura	38	37.8	38	37.1	37.5	37.68
Edad	2	2	9	3	3	3.8
GRUPO EXPERIMENTAL						
Caso	1	2	3	4	5	Promedio
Peso	25	20	21	14	15	19
Frec. cardíaca	90	90	120	100	80	96
Frec. respiratoria	22	22	60	20	16	28
Temperatura	38	38	39	39.2	38	38.44
Edad	3	2	6	4	11	5.2

Se muestran los resultados de la valoración prequirúrgica practicada a los perros que fueron seleccionados como sujetos experimentales, como se puede observar todos estaban dentro de los rangos considerados como normales en esta especie por lo que se les consideró clínicamente sanos.

**ANEXO 14.**  
**HOJA DE CONTROL : PERÍODO POST-QUIRÚRGICO.**

Fecha:	Num de caso	Grupo:	T	Ex
Constantes fisiológicas No. Visita Observaciones:	Frec Cardíaca: _____ Temperatura: _____	Estado de ánimo	Frec respiratoria T.L.L.C.:	_____
Constantes fisiológicas No. Visita Observaciones:	Frec Cardíaca: _____ Temperatura: _____	Estado de ánimo	Frec respiratoria T.L.L.C.:	_____
Constantes fisiológicas No. Visita Observaciones:	Frec Cardíaca: _____ Temperatura: _____	Estado de ánimo	Frec respiratoria T.L.L.C.:	_____
Constantes fisiológicas No. Visita Observaciones:	Frec Cardíaca: _____ Temperatura: _____	Estado de ánimo	Frec respiratoria T.L.L.C.:	_____
Constantes fisiológicas No. Visita Observaciones:	Frec Cardíaca: _____ Temperatura: _____	Estado de ánimo	Frec respiratoria T.L.L.C.:	_____
Constantes fisiológicas No. Visita Observaciones:	Frec Cardíaca: _____ Temperatura: _____	Estado de ánimo	Frec respiratoria T.L.L.C.:	_____
Constantes fisiológicas No. Visita Observaciones:	Frec Cardíaca: _____ Temperatura: _____	Estado de ánimo	Frec respiratoria T.L.L.C.:	_____

Modelo de las hojas de control que se elaboraron para valorar la condición de los sujetos durante el período posquirúrgico.

**ANEXO 15**  
**ESCALA DE CALIFICACIÓN PARA LAS MUESTRAS HISTOPATOLÓGICAS.**

<i>Valor</i>	<i>Descripción.</i>
0	Normal
1	Mucosa sin cambios patológicos aparentes Infiltración eosinófila
2	Mucosa sin cambios patológicos aparentes Infiltración eosinófila Infiltración linfocitaria
3	Mucosa sin cambios patológicos aparentes Infiltración eosinófila Infiltración linfocitaria Hemorragia
4	Daño epitelial ligero (Células con el núcleo picnótico) Infiltración eosinófila Infiltración linfocitaria Hemorragia y edema
5	Daño epitelial ligero a moderado (Células con vacuolas, algunas células están desprendidas) Infiltración eosinófila Infiltración linfocitaria Infiltración neutrofila Hemorragia y edema
6	Daño epitelial de moderado a severo (Células necróticas, se aprecian zonas desprovistas de células epiteliales) Infiltración eosinófila Infiltración linfocitaria Infiltración neutrofila Hemorragia y edema
7)	Daño epitelial de moderado a severo (Células necróticas, se aprecian zonas desprovistas de células epiteliales ) Infiltración eosinófila Infiltración linfocitaria Infiltración neutrofila Hemorragia y edema

Esta tabla se elaboró tomando en cuenta los cuadros, trabajos y hallazgos de diversos autores que han desarrollado diferentes técnicas para valorar los efectos del síndrome de reperusión sobre el Intestino.

Modificado de: ( Darfen, B.J., Stone W.C., Dubielzig R.R. and Clayton M.K.: Morphologic changes of the ascending colon during experimental ischemia and reperfusion in ponies. 9)  
 ( Horns, M.M., Pasco, P.J., Duchams, M.G., Barker I.K. and Grovum W.L.: Attempts to modify reperfusion injury of equine jejunal mucosa using dimethyl sulfoxide, allopurinol and intraluminal oxygen. 23)  
 ( Moore, R.H.M., Bertone, A.L., Muir, W.W., Stromberg, P.C. and Beard, W.L.: Histopathologic evidence of reperfusion injury in the large colon of the horses after low - flow ischemia. 34 )  
 ( Parks, F.A., Bulkeley, C.B., Granger, D.N., Hamilton, S.R. and McCord, J.M. : Ischemic injury in the cat small intestine. Role of superoxide radicals. 36 ).

*CUADROS Y GRÁFICAS*

**CUADRO 1**  
**LESIONES COINCIDENTES ENTRE LA LITERATURA Y LAS ENCONTRADAS**  
**EN ESTE TRABAJO QUE SON CONSIDERADAS COMO CARACTERÍSTICAS**  
**DEL SÍNDROME DE REPERFUSIÓN.**

<i>Lesión</i>	<i>Núm muestra/etapa</i>	<i>Grupo Testigo</i>	<i>Grupo Experimental</i>	<i>Valor de P</i>
Hemorragia	Muestra 1 Basal	13	14	0.86
	Muestra 2 Isquemia	13	12	
	Muestra 3 Reperusión	11	7	
	Muestra 4 P-Quir.	13	11	
Edema	Muestra 1 Basal	1	5	0.31
	Muestra 2 Isquemia	3	2	
	Muestra 3 Reperusión	1	1	
	Muestra 4 P-Quir.	0	2	
Infiltración Linfocitaria	Muestra 1 Basal	2	2	0.87.
	Muestra 2 Isquemia	8	3	
	Muestra 3 Reperusión	4	2	
	Muestra 4 P-Quir.	5	3	
Necrosis Muscular.	Muestra 1 Basal	4	4	0.64
	Muestra 2 Isquemia	7	10	
	Muestra 3 Reperusión	4	11	
	Muestra 4 P-Quir.	3	3	
Daño epitelial	Muestra 1 Basal	0	2	0.10
	Muestra 2 Isquemia	7	6	
	Muestra 3 Reperusión	13	3	
	Muestra 4 P-Quir.	12	8	
Infiltración Neutrofílica	Muestra 1 Basal	2	2	0.81
	Muestra 2 Isquemia	4	5	
	Muestra 3 Reperusión	7	9	
	Muestra 4 P-Quir.	9	6	

Tres observadores analizaron todas las laminillas y determinaron las lesiones que presentaban, de ellas se seleccionaron las que coincidían con las encontradas en otros estudios y que son consideradas como lesiones características del síndrome de reperusión, a los datos obtenidos se les aplicó la prueba de "Chi- Cuadrada", no encontrándose diferencias estadísticamente significativas.

**CUADRO 2.**  
**PROMEDIO DE CALIFICACIÓN ASIGNADA A CADA UNA DE LAS MUESTRAS.**

Grupo	Caso	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Testigo	1	0	4.5	5.5	7
	2	1	6	6	6.5
	3	1	3.5	6.5	7
	4	2.5	4.5	5	6
	5	0	3.5	7	5.5
Experimental	1	1	4	4	1
	2	1	5	4	4
	3	3	3	4	6.5
	4	1	3.5	4	5
	5	4	5.5	7	7

Dos observadores analizaron cada uno de las muestras asignándoles una calificación conforme a las características enlistadas en el anexo 15. se obtuvo el promedio de esas calificaciones, a los cuales se le aplicó la prueba de Análisis de Varianza

**CUADRO 3.**  
**PRUEBA DE TUKEY PARA COMPARAR LOS PROMEDIOS DE CALIFICACIÓN DE LAS MUESTRAS HISTOPATOLÓGICAS OBTENIDAS EN LAS DIFERENTES ETAPAS DE VALORACIÓN.**

Comparaciones	Diferencia	10.0083,32	RAIZ (2CME/t)	P<0.025	Decisión
m1 vs m2	2.85	2.81	0.59	1.65	si
m1 vs m3	3.85	2.81	0.59	1.65	si
m1 vs m4	4.1	2.81	0.59	1.65	si
m2 vs m3	1	2.81	0.59	1.65	no
m2 vs m4	1.25	2.81	0.59	1.65	no
m3 vs m4	0.25	2.81	0.59	1.65	no

El análisis de varianza aplicado a los promedios de calificación de las muestras indica que no hay diferencia estadísticamente significativa entre grupos pero si entre las diferentes etapas de estudio. La prueba de Tukey nos precisa que existen diferencias estadísticamente significativas entre las muestra 1 ( basal ) con respecto a las demás etapas, no así entre las otras etapas de estudio.

#### CUADRO 4.

PRUEBA DE TUKEY PARA COMPARAR LOS PROMEDIOS DE LA FRECUENCIA RESPIRATORIA OBTENIDOS EN LAS DIFERENTES ETAPAS DE VALORACIÓN.

Comparaciones	Diferencia	1.0086,32	Raíz (2CME/r)	P<.025	Decisión
B Vs Q	14.395	2.799642971	4.334531751	12.0807	Si
B Vs R	12.785	2.799642971	4.334531751	12.0807	Si
B Vs PQ	3.475	2.799642971	4.334531751	12.0807	No
Q Vs R	1.61	2.799642971	4.334531751	12.0807	No
Q Vs PQ	10.92	2.799642971	4.334531751	12.0807	Si
R Vs PQ	9.31	2.799642971	4.334531751	12.0807	Si

( B= Basal, Q= Quirúrgico, R= Reperusión y PQ= Posquirúrgico )

El análisis de varianza aplicado a los promedios de calificación de las muestras indica que no hay diferencia estadísticamente significativa entre grupos pero si entre las diferentes etapas de estudio. La prueba de Tukey nos precisa que existen diferencias estadísticamente significativas entre la medición basal y la etapa quirúrgica, entre la basal y la reperusión, así como entre el quirúrgico y el posquirúrgico y también entre la reperusión y el posquirúrgico con respecto a las demás etapas, no así entre las otras etapas de estudio

#### CUADRO 5.

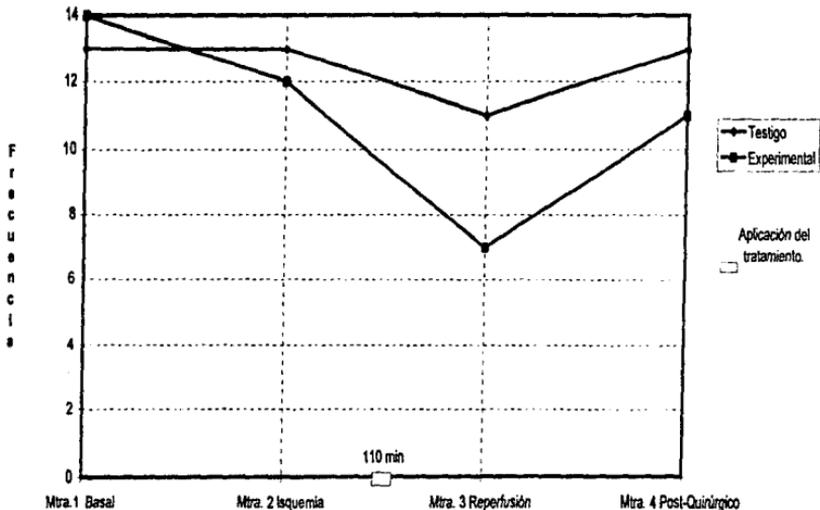
ANÁLISIS DE VARIANZA DE LA FRECUENCIA CARDÍACA.

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Muestra	1380.507	1	1380.507	1.1873747	0.2839978	4.14908640
Columnas	8383.277	3	2794.425	2.4034860	0.0857547	2.90111756
Interacción Dentro del grupo	1776.363	3	592.121	0.5092835	0.6787140	2.90111756
	37204.968	32	1162.655			

El análisis de varianza aplicado a los datos obtenidos de la frecuencia cardíaca nos indica que no existen diferencias estadísticamente significativas entre las muestras ( grupos ) y las columnas ( etapas ).

# GRÁFICO 1

## FRECUENCIA DE APARICIÓN DE LA HEMORRAGIA.

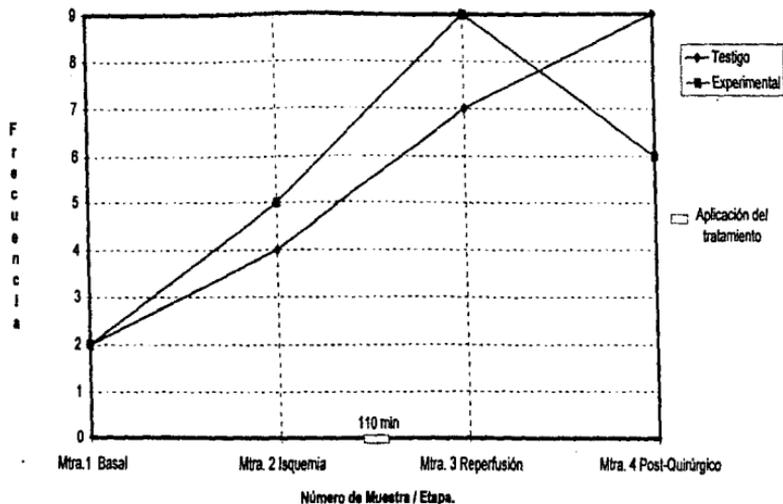


Número de muestra / Etapa.

Después de la aplicación del tratamiento se observa una disminución en la aparición de hemorragia en las muestras del grupo experimental con respecto al testigo, tendencia que se mantiene hasta el final de la prueba.

## GRÁFICO 2

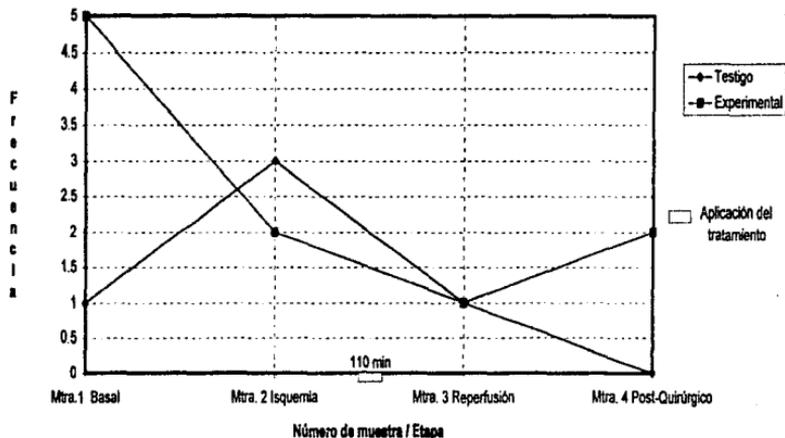
### FRECUENCIA DE APARICIÓN DE LA INFILTRACIÓN NEUTRÓFÍLICA.



Durante las primeras tres etapas de la prueba se observa en ambos grupos una tendencia hacia el aumento, pero después de la administración del tratamiento se nota una marcada disminución del número de veces en que se encontró esta lesión en el grupo experimental

### GRÁFICO 3

FRECUENCIA DE APARICIÓN DEL EDEMA

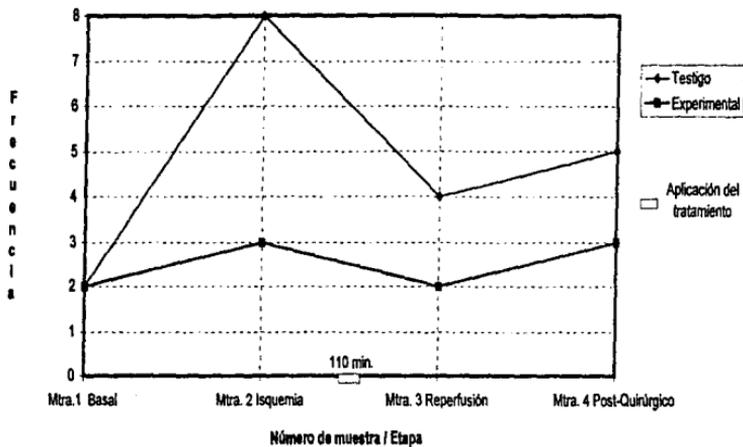


El comportamiento en la presentación del edema en ambos grupos es irregular, en el caso del grupo testigo se observa un ligero aumento para la etapa de isquemia y después un descenso pronunciado hasta que llega a cero.

Por otro lado en el grupo experimental se observa un comportamiento completamente diferente, existiendo un incremento hacia el final de la prueba.

GRÁFICO 4.

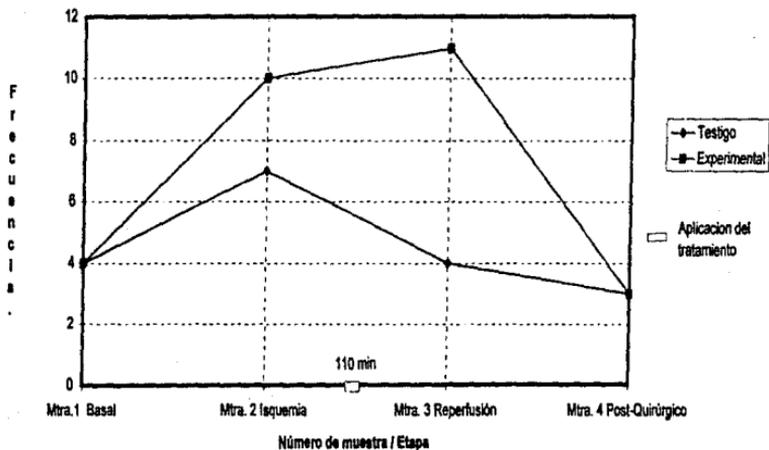
FRECUENCIA DE APARICIÓN DE LA INFILTRACIÓN LINFOCITARIA.



Se aprecia que la infiltración linfocitaria en el caso del grupo experimental siempre se mantiene por debajo del grupo testigo, esta tendencia se regulariza después de la administración del tratamiento.

## GRÁFICO 5

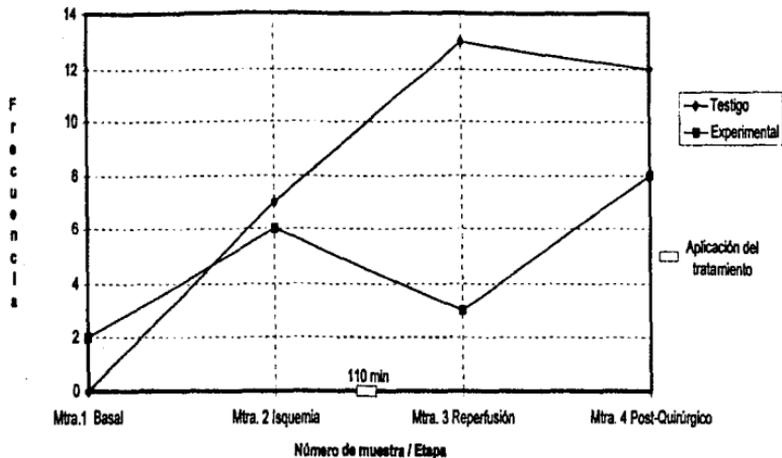
### FRECUENCIA DE APARICIÓN DE LA NECROSIS MUSCULAR



La necrosis muscular apareció en menor número de veces en el grupo testigo con respecto al experimental, aunque en este último se observa un descenso notorio después de la aplicación del tratamiento.

GRÁFICO 6.

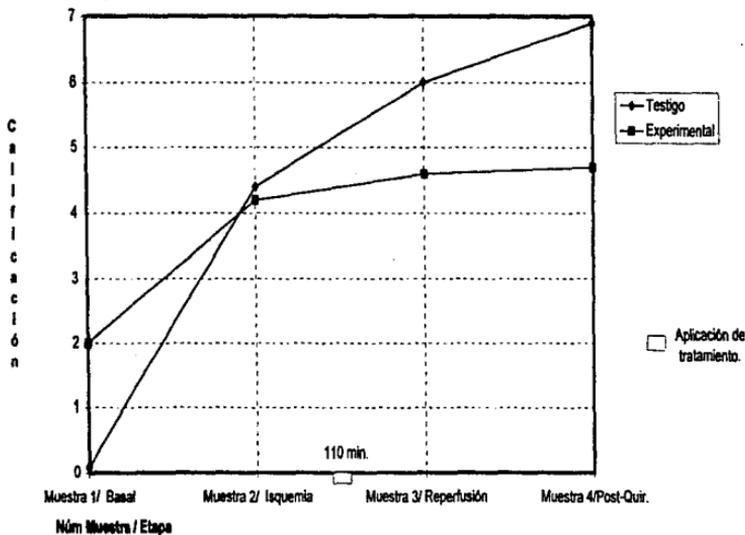
FRECUENCIA DE APARICIÓN DEL DAÑO EPITELIAL



En las primeras dos etapas se observa que la tendencia en ambos grupos es hacia el aumento, después de la administración del tratamiento se observa una marcada diferencia entre el grupo testigo y el experimental, con un descenso importante en este último.

## GRÁFICO 7

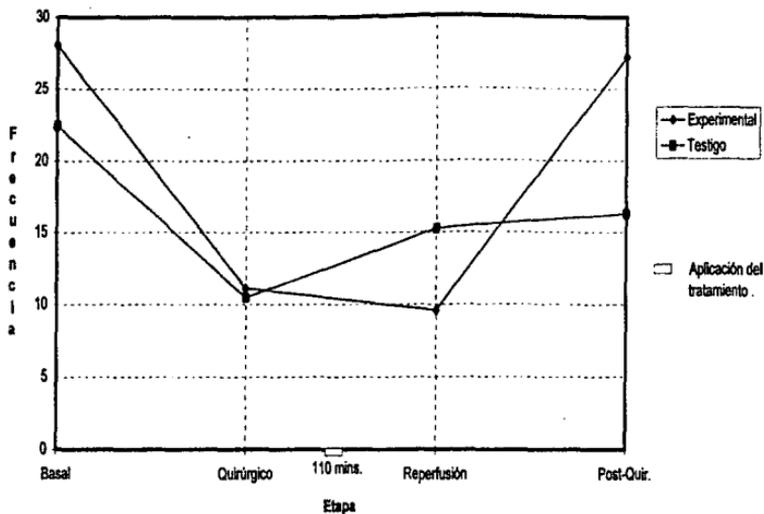
COMPARACIÓN DE LOS PROMEDIOS DE CALIFICACIÓN QUE OBTUVIERON LAS MUESTRAS ENTRE EL GRUPO TESTIGO Y EL EXPERIMENTAL.



En esta gráfica se puede observar que el promedio de calificación del grado de lesión que obtuvieron las muestras del grupo experimental, en términos generales, fue menor al obtenido por las muestras del grupo testigo.

## GRÁFICO B

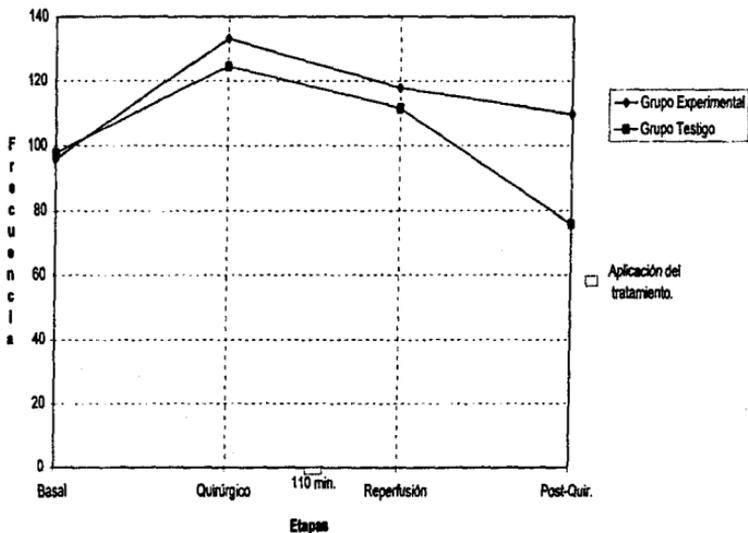
Comparación de los Promedios de la Frecuencia Respiratoria entre el Grupo Testigo y el Experimental.



En esta gráfica se aprecia el comportamiento de la frecuencia respiratoria en ambos grupos, se aprecia una recuperación de este parámetro en el grupos experimental.

## GRÁFICO 9

COMPARACIÓN DE LOS PROMEDIOS DE LA FRECUENCIA CARDÍACA ENTRE EL GRUPO TESTIGO Y EL EXPERIMENTAL.



En ambos grupos se aprecia un comportamiento similar durante toda la prueba, existiendo una caída de este parámetro en el caso del grupo testigo durante las dos últimas etapas.

## LITERATURA CITADA

- 1.- Arden, W.A., Slocomb, R.F., Stick, J.A. and Parks A.H.: Morphologic and ultrastructural evaluation of effect of ischemia and dimethyl sulfoxide on equine jejunum. *Am.J. Vet. Res.* 51: 1784 - 1791 ( 1990 ).
- 2.- Arden, W.A., Stick, J.A., Parks, A.H., Chou, C.C. and Slocomb, R.F.: Effects of ischemia and dimethyl sulfoxide on equine jejunal vascular resistance, oxygen consumption, intraluminal pressure and potassium loss. *Am.J. Vet. Res.* 50: 380 - 387 ( 1989 ).
- 3.- Badylack, S.F., Lantz, G.C. and Jeffries, M.: Prevention of reperfusion injury in surgically induced gastric dilatation volvulus in dogs. *Am J. Vet Res.* 51: 294 - 299 (1990).
- 4.- Bell, L., Marate E. and Rutien, D.L. : Influence of naloxone on the total capacitance vasculature of the dog. *J. Clin. Invest.* 8: 1984 - 1902 ( 1985 ).
- 5.- Binninton, A.C. and Cockshut, J.R.: Toma de Decisiones en Cirugia de Tejidos Blandos en Pequeños Animales, *McGraw-Hill*, México, 1991.
- 6.- Brayton, C.F. : Dimethyl sulfoxide ( DMSO ). A review. *Cornell Vet.* 76 : 61-90 (1986).
- 7.- Brayton, C.F. and Schwark, W. : Use and Miuse of DMSO. In: Kirk's Current Therapy XII. Edited by: Kirk, R.W. and Bonagura J.D. 67 - 70. *W.F. Saunders*, U.S.A., 1995.
- 8.- Brown, S.A. and Hall, E.D.: Role of oxygen - derived free radicals in the pathogenesis of shock and trauma, with focus on central nervous system injuries. *J.A. V.M.A.* 20: 1849 - 1858 ( 1992 ).
- 9.- Darien, B.J., Stone W.C., Dubielzig R.R. and Clayton M.K.: Morphologic changes of the ascending colon during experimental ischemia and reperfusion in ponies. *Vet. Pathol* 32: 280 - 288 ( 1999% ).
- 10.- Dewey, C.W., Budsber, S.C. and Oliver, J.E.: Principles of head trauma management in dogs and cats. Part II. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.* 15: 177 - 193 ( 1993 ).
- 11.- Ellison G.W.: Intestines. In: Current Techniques in Small Animal Surgery, 3rd ed. Edit by: Borjrab, M.J. 243 - 252. *Lea and Febiger*, Philadelphia, 1990.

- 12.- Feetmen, M.J.: Comparative aspects of glutathione metabolism after individual susceptibility to oxidant injury. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet. 13:* 1079 -1088 (1991).
- 13.- Ford, S.L. and Schaer, M.: Shock syndrome in cats. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet. 15:* 1517 - 1526 ( 1993).
- 14.- Forshyt, S.F. and Guilford, W.G.: Ischaemia- Reperfusion injury: A small animal perspective. *Br. Vet. J.* 151: 281 - 198, ( 1995 ).
- 15.- Freeman B.A. And Crapo J.D.: Biology of disease: Free radicals and tissue injury. *Lab. Inv. 47:* 412 - 426 ( 1982 ).
- 16.- Gallego, M.C.S.: Evaluación de la efectividad de la combinación de solución hipertónica, hiperoncótica, naloxona y aceptadores de radicales libres para el tratamiento del choque hipovolémico en el perro. Tesis de Licenciatura. *Fac. de Med. Vet. y Zool. Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F., 1992.*
- 17.- Goetze, L. and Müller, M.: Investigations into the treatment of hipovolemic shock in cows with right - sided abomasal displacement. *J. Vet Med A.* 37: 300 - 309 ( 1990 ).
- 18.- Granger, D.N., Rutili, G. and McCord, J. M.: Superoxide radicals in feline intestinal ischemia. *Gastroenterology 81:* 22 - 29 ( 1981 ).
- 19.- Guyton, A.: Tratado de Fisiología Médica. 8ª Ed., *Interamericana, México, 1992.*
- 20.- Hardie, E.M. and Kruse - Elliot, K.: Endotoxic Shock. Part. II. *J. Vet. Internal. Med. 4:* 306 -314 ( 1990 ).
- 21.- Henninger, D.D., Snyder, J.R., Pascoe, J.R. and Dilling, G.W.: Microvascular permeability changes in ischemia/reperfusion injury in the ascending colon of horses. *J.A.V.M.A. 201:* 1191 - 1196 ( 1992 ).
- 22.- Hitt, M.E.: Oxygen - derived free radicals: Pathophysiology and implications. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet. 10:* 939 - 945 ( 1988 ).
- 23.- Horne, M.M., Pasco, F.J., Duchame, M.G., Barker I.K. and Grovum W.L.: Attempts to modify reperfusion injury of equine jejunal mucosa using dimethyl sulfoxide, allopurinol and intraluminal oxygen. *Vet. Surg 23:* 241 - 249 ( 1994 ).
- 24.- Horner, J.: Cardiac emergencias. *Urgencias Médicas en Perros y Gatos. México D.F. 1996, 57 - 62, División de Educación Continua F.M.V.Z - MEVEFES ( 1996 ).*
- 25.- Horner, J.: Cardiopulmonary Resuscitation (CPR) and Cerebral Resuscitation (CPCR). *Urgencias Médicas en Perros y Gatos. México D.F. 1996, 51 - 56, División de Educación Continua F.M.V.Z - MEVEFES ( 1996 ).*
- 26.- Jubb, K.V.F., Kenedy, P.C. y Palmer N.: *Patología de los Animales Domésticos, 3 De., Hemisferio Sur, Argentina, 1985.*

- 27.- Kan, M.N., Chen Y.T. and Lee A.Y.S.: Naloxone reversal of ischemic arrhythmia in stereospecific and suggests role of the endogenous opioid peptides in ischemic heart disease. *P.S.E.B.M.* 200: 518 - 521 ( 1992 ).
- 28.- Kohn, C.W. : Intestinal Obstruction. In: *Veterinary Gastroenterology*. 2nd ed. Edited by: - Anderson N.V. 173 - 206. *Lea and Febiger*, Philadelphia, 1992.
- 29.- Lantz, G.C.: Oxygen free radicals. In : *Kirk's Current Therapy XII*. Edited by: Kirk, R.W. and Bonagura, J.D. 64 - 66. *W.B. Saunders, U.S.A.*, 1995.
- 30.- Lantz, G.C., Badyack, S.F., Hile, M.C. and Arkin, T.E.: Treatment of reperfusion injury in dogs with experimentally induced gastric dilatation - volvulus. *Am. J. Vet. Res.* 53: 1594 - 1597 ( 1992 ).
- 31.- Lozada, C.A.: Efecto del piroxicam sobre el grado de lipoperoxidación en hígados de pollos con síndrome ascítico y su relación con el comportamiento productivo. Tesis de Maestría, *Fac. de Med. Vet. y Zoot.* Universidad Nacional Autónoma de México. México. 1992.
- 32.- Moore, R.M. , Bertone, A.L. and Bailey, M.Q.: Determination of the role of neutrophils in ischemia reperfusion injury of the equine large colon using leukocyte scintigraphy myeloperoxidase activity and histomorphology. *Vet. Surg.* 21: 400 ( 1992 ).
- 33.- Moore, R.M. , Bertone, A.L., Bailey, M.Q., Muir, W.W. and Beard, W.L.: Neutrophil accumulation in the large colon of horses during low - flow ischemia and reperfusion. *Am. J. Vet. Res.* 55: 1454 - 1463 ( 1994 ).
- 34.- Moore, R.M., Bertone, A.L., Muir, W.W., Stromberg, P.C. and Beard, W.L.: Histopathologic evidence of reperfusion injury in the large colon of the horses after low - flow ischemia. *Am. J. Vet. Res.* 55: 1434 - 1443 ( 1994 ).
- 35.- Moore, R.M., Muir, W.W. and Granger, D.M.: Mechanisms of gastrointestinal ischemia - reperfusion injury and potential therapeutic interventions. A review and implication in the horse. *J. Vet. Internal Med.* 9: 115 - 132 ( 1995 ).
- 36.- Parks, P.A., Bulkley, G.B., Granger, D.N., Hamilton, S.R. and McCord, J.M. : Ischemic injury in the cat small intestine. Role of superoxide radicals. *Gastroenterology* 82: 9 - 15 ( 1982 ).
- 37.- Plumb, D.C. : *Veterinary Drug Handbook*, *Pharma Vet. Publishing*, U.S.A., 1991.
- 38.- Polzin, D.J.: Anion gap. In : *Kirk's Current Therapy IX*. Edited by: Kirk, R.W. and Bonagura, J.D. 64 - 66. *W.B. Saunders, U.S.A.*, 1992.
- 39.- Rochart, M.C.: An introduction to reperfusion injury. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.* 13: 923 - 930 ( 1991 ).
- 40.- Reyes, D.F. : Choque. *Urgencias Médicas en Perros y Gatos*. México D.F. 1996, 21 - 25, *División de Educación Continua F.M.V.Z - MEVEPES* ( 1996 ).

- 41.- Rose, C.E., Latham, L.B., Brashers, V.L., Rose, K.Y., Sandridge, M.P., Carey, R.M., Althaus, J.S. and Miller, E.D.: Hypoxemia and hypercapnia in conscious dogs: opioid modulation of catecholamines. *Am. J. Physiology* 25 part 2: H72 - H82 ( 1988 ).
- 42.- Sherding, R.G.: Enfermedades del intestino delgado. En: Tratado de Medicina Interna Veterinaria., Editado por: Ettinger, S.J. 1323 - 1347. *Intermédica*, Buenos Aires, 1992.
- 43.- Schertel, E.R.: Shock. In : Kirk's Current Therapy X. Edited by: Kirk, R.W. and Bonagura, J.D. 64 - 66. *W.B. Saunders*, U.S.A., 1993.
- 44.- Shiller, H.J., Reilly, P.M. and Bulkely, G.B. : Antioxidant therapy. *Crit. Care Med.* 21: S 92 - S 102 ( 1993 ).
- 45.- Shoenberg M.H. and Berer,H.G.: Reperfusion injury after intestinal ischemia. *Crit. Care Med* 21: 1376 - 1386 ( 1993 ).
- 46.- Soberanes, F.F., Tapia, M.H. y Rojo, L.J.: Daño por reperfusión en el síndrome de dilatación y vólvulo gástrico; XVIII Congreso Nacional AMMVEPE; Acapulco Guerrero, 1992, 103 - 109, *Edit. AMMVEPE*, ( 1992 ).
- 47.- Stone, R.W.: Clinical update on the use of dimethyl sulfoxide. *Can. Pract.* 18: 16 - 19 (1993).
- 48.- Stone, W.C., Bjorling, D.E., Southard, J.H., Galbreath, E.J. and Lindsay, W.A.: Evaluation of intestinal villus height in rats after ischemia and reperfusion by administration of superoxide dismutase , polyethylene glycol - conjugated superoxide dismutase and two 21- aminosteroids. *Am. J. Vet. Res.* 53: 2153 - 2156 ( 1992 ).
- 49.- Strombeck, D. and Guilford W.G.: Small Animal Gastroenterology, *Wolfe Publishing Lin.*, London, 1991.
- 50.- Sullivan, K.E., Snyder, J.R., Schiedt, M.J., Harman, F.J. and Giri, S.N.: Lipid peroxidation and antioxidative defences during ischemia and reperfusion of the equine ascending colon. *Equine Vet. J.* 13: 99 - 101 ( 1992 ).
- 51.- Trigo T. F.: Patología General, 2ª ed., *Edit Interamericana*, México, 1993.