

Disminución del daño tisular inducido por la obstrucción intestinal experimental con naloxona y sulfóxido de dimetilo en perros

Luis C. Lorenzana Castro*
Luis Ocampo Camberos*
David Páez Esquilliano*
Ana Auró de Ocampo**
Héctor Sumano López*

Abstract

Free oxygen radicals associated with the reperfusion syndrome (RS) in the small intestine are responsible of severe tissue damage observed after complete intestinal obstruction. The mechanisms of action of naloxone (Nx) and dimethyl-sulfoxide (domose) may prove to be useful in diminishing this damage. Hence, an experimental model of complete intestinal obstruction and RS was developed in 10 dogs. Five dogs received treatment with Nx and domose and five served as the untreated control group. Variables assessed included respiratory and cardiac rate as well as clinical recovery and histopathology of the obstructed area of the small intestine. Analysis of all variables suggest that the treatment of the experimental model has a tangible potential in diminishing the tissue damage associated to intestinal RS.

Key words: FREE RADICALS, REPERFUSION INJURY, DIMETHYL SULFOXIDE, NALOXONE.

Resumen

Después de la corrección de una obstrucción intestinal se producen radicales libres derivados del oxígeno, que se forman durante la isquemia y la reperfusión del área (síndrome de reperfusión). Para valorar hasta qué punto puede resolverse una obstrucción intestinal contrarrestando estos factores con medicamentos, se indujo una obstrucción intestinal a nivel del yeyuno en 10 perros, que se mantuvo durante 120 minutos. A los 110 minutos se administró una combinación de sulfóxido de dimetilo y naloxona con el objetivo de evaluar su eficacia para contrarrestar los efectos de la reperfusión. Los perros se dividieron en dos grupos de 5 animales cada uno: grupo testigo y grupo experimental. Al primer grupo se le administró solución salina fisiológica en cantidad equivalente al volumen administrado de fármacos que se les aplicó al segundo grupo, a este último se le suministró la combinación sulfóxido

Recibido el 7 de julio de 1997 y aceptado el 11 de noviembre de 1997.

* Departamento de Fisiología y Farmacología, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510, México, D.F.

** Departamento de Producción de Especies no Tradicionales, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510, México, D.F.

de dimetilo (a dosis de 1 g/kg de peso a una dilución de 10%) y naloxona (a dosis de 0.04 mg/kg de peso). Los resultados sugieren que dicha combinación puede ser eficaz para disminuir las lesiones provocadas por los radicales libres, también es eficaz para mejorar la condición del sujeto, al contrarrestar los efectos sistémicos de la reperfusión.

Palabras clave: SÍNDROME DE REPERFUSIÓN, RADICALES LIBRES, DIMETIL SULFÓXIDO, NALOXONA.

Introducción

La obstrucción intestinal completa ocurre en cualquier parte del tracto gastrointestinal, pero el intestino delgado es el órgano más afectado.^{1,2,3,4} Aunque puede cursar con un compromiso vascular mínimo de la irrigación del área, a menudo se presenta con isquemia de severidad variable e infarto.³ La respuesta es un edema local que conlleva deshidratación, hipovolemia, desequilibrio electrolítico y un medio séptico que genera choque.^{3,4} En estas condiciones se ha postulado que la sobreproducción de radicales libres derivados del oxígeno participa prioritariamente en la generación de estos daños. En el organismo, y en particular en los neutrófilos, el oxígeno es usado por los tejidos de los mamíferos a nivel celular en una o dos vías: la vía oxidada que metaboliza los sustratos energéticos mediante la enzima citocromo oxidasa, y la vía oxigenasa en la que la mitocondria produce el anión superóxido (O_2^-) y el peróxido de hidrógeno (H_2O_2).^{5,6,7,8}

La vía de la oxigenasa es la ruta que predomina bajo condiciones de hipoxia, tanto por producción de adenilato a partir de trifosfato de adenosina como por conversión de la xantino-deshidrogenasa a xantino-oxidasa.^{9,10} Los radicales O_2^- y H_2O_2 se degradan a oxidrilos como consecuencia de una reacción catalizada por hierro (reacción de Haber-Weiss). El mayor daño ocasionado por los radicales libres, en particular por el ión hidroxilo, es la peroxidación de los lípidos.^{6,10,11,12}

Por otro lado, los neutrófilos estimulados bajo quimiotaxis se adhieren al endotelio vascular y migran hacia los tejidos adyacentes. La activación neutrofílica resulta en la degranulación y liberación de mediadores del daño tisular, como son las proteasas y los radicales libres derivados del oxígeno. La infiltración neutrofílica puede requerir varias horas cuando la oclusión vascular es completa, pero habrá una importante infiltración neutrofílica cuando el tejido es reperfundido dando lugar a lisis de las proteínas estructurales del tejido afectado, más hiperoxidación.^{7,9,13,14}

En condiciones normales, el organismo produce radicales libres derivados del oxígeno como productos secundarios a muchas reacciones (fagocitosis, metabolismo de ATP para obtención de energía). Las concentraciones de estas sustancias son minimizadas por la rápida acción de los sistemas de defensa antioxidante que posee el organismo. Existen sistemas antioxidantes intracelulares, membranales y extracelulares. Por neutralización química directa previenen

la oxidación de moléculas celulares esenciales, que pudieran ocasionar daño celular.^{13,15} Los antioxidantes intracelulares incluyen a las siguientes enzimas: la glutatión y la glutatión peroxidasa, la superóxido dismutasa y la catalasa.¹³ Los antioxidantes membranales son el alfa-tocoferol, el beta caroteno y la coenzima Q. Los antioxidantes extracelulares comprenden a la transferrina, lactoferrina, ceruloplasmina, albúmina, haptoglobina, ácido úrico, cisteína, ascorbato, glucosa y vitamina E.^{13,15}

Existe una gran variedad de agentes exógenos que pueden prevenir el daño mediado por radicales libres usando mecanismos análogos a los endógenos. De acuerdo con su modo de acción, éstos se clasifican en: bloqueadores de la generación de radicales libres; secuestradores de radicales libres; aumentadores de defensas antioxidantes y precursores de la amplificación del daño tisular causado por neutrófilos.¹⁵ De estos grupos destaca el sulfóxido de dimetilo (domoso) y la naloxona, tanto por su posible eficacia como por su disponibilidad comercial. El domoso fue sintetizado hace 100 años y se usó como solvente orgánico. Posteriormente, se le han encontrado múltiples aplicaciones que van desde antiinflamatorio hasta antibacteriano.^{16,17,18,19}

La naloxona fue escogida por poseer varias propiedades útiles no sólo para controlar los daños ocasionados por el síndrome de reperfusión sino que también ayuda al sujeto a superar el estado de choque. Se sabe que la naloxona a dosis de 0.04-1 mg/kg es capaz de antagonizar a los receptores μ y κ 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 β -endorfinas.²⁰ Inhibe la liberación de radicales superóxido por los neutrófilos hasta en 30%, actuando a nivel intracelular y no como un aceptador. Además, se ha comprobado que disminuye la liberación enzimática por parte de los lisosomas y la concentración sanguínea de péptidos depresores del miocardio.²⁰ 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.^{18,20,21} Por las características descritas de los fármacos, resulta interesante evaluar la eficacia de estos dos fármacos en la inhibición de los efectos tóxicos de los radicales libres de oxígeno durante el síndrome de reperfusión.

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 "ji-Cuadrada", no encontrándose diferencias estadísticamente significativas.

Material y métodos

Se utilizaron 10 perros clínicamente sanos a los que se practicó examen clínico 24 horas antes de ser sometidos a cirugía; doce horas antes del bioensayo se les suspendió el alimento, dejándoles a su alcance únicamente agua. Se usó propiopromazina en dosis de 0.5 mg/kg I.V. y pentobarbital sódico en dosis de 25 mg/kg I.V. (a efecto) para inducir anestesia quirúrgica. A todos los perros se les indujo una obstrucción intestinal de tipo estrangulante. Se seleccionaron de 15 a 20 cm de yeyuno y una vez expuesto el tramo se protegió con irrigación continua de solución salina fisiológica a 35°C. Se realizó mediante ligadura simple, ocluyendo la luz intestinal, además se ligaron los vasos arteriales y venosos que irrigaban la zona, mediante una sutura

simple continua, se cerró la capa muscular y la cutánea. La obstrucción se mantuvo durante 120 minutos, manteniendo la anestesia, posteriormente se removieron todas las ligaduras y se suturó el área.

Los perros se dividieron al azar en dos grupos de 5 animales: El grupo A sirvió de testigo y el grupo B de experimental.

Los fármacos a evaluar se administraron, para ambos grupos, 10 minutos antes de la corrección de la obstrucción. Al grupo A se le administró la cantidad equivalente en volumen a la administrada de fármacos del grupo experimental, de solución salina fisiológica. Al grupo B se le administró sulfóxido de dimetilo en solución al 40% a una dosis de 1 g/kg de peso vivo, I.V. en la vena cefálica derecha, naloxona a 0.04 mg/kg de peso vivo, I.V. en la vena cefálica izquierda. Se evaluó la sobreproducción de radicales libres derivados del oxígeno

mediante la medición de los trazos del ECG en derivada II y la frecuencia cardiaca, con electrodos dobles acoplados a un amplificador universal que a su vez fue conectado a un fisiógrafo.* La frecuencia respiratoria se obtuvo de los mismos electrodos. Los hallazgos histopatológicos se obtuvieron a partir de biopsias que se aplicaron de la siguiente manera: 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 colectada al momento del sacrificio del animal (72 h) o bien al momento de la muerte del sujeto experimental, en todos los casos excepto el final, se suturó el sitio de donde se obtuvo la muestra.

Las biopsias se fijaron en formalina amortiguada, se procesaron de manera rutinaria tiñéndolas con hematoxilina y eosina. Para su valoración se usó un esquema de puntuación previamente diseñado por Darien *et al.*,²² siendo evaluado por tres observadores independientes, quienes asignaron una calificación a cada lesión.^{2,23,24,25}

Manejo posoperatorio

Durante las primeras 24 horas se administró solución intravenosa de lactato de Ringer a todos los perros, al concluir ese periodo se les ofreció dieta blanda y agua fresca. A todos los animales se les administró ácido tolfenámico a una dosis de 4 mg/kg de peso vivo cada 24 h, vía I.M., para controlar el dolor.²¹ Los perros se revisaron cada 8 h durante el día.

Se usó un modelo mixto de análisis de varianza para comparar los tratamientos y los periodos de valoración del proceso, posteriormente se usó una prueba de Tukey para evaluar las diferencias en parejas. Para los resultados histopatológicos se usó una prueba de Ji-cuadrada (χ^2) para evaluar las frecuencias de presentación, para analizar el grado de lesión se usó un análisis mixto de varianza y posteriormente una T de Tukey. Para todos los análisis estadísticos se estableció un límite de confiabilidad $\alpha = .05$.**

Resultados

En el Cuadro 1 se resumen las diferencias entre los grupos, destacando únicamente los aspectos relevantes.

Fase quirúrgica I (Isquemia)

En términos generales los animales de ambos grupos no presentaron problemas en esta fase y las constantes fisiológicas no mostraron alteraciones importantes.

* Physiograph Six E&M Instruments Co., Houston, Texas, USA.
** Paquete computacional Microsoft Excel (versión 5, Microsoft Office, Microsoft Inc.).

Fase quirúrgica II (reperusión)

Se observaron diferencias en el comportamiento de las constantes fisiológicas entre el grupo testigo y el experimental.

Grupo testigo

Se presentó bradipnea y taquicardia durante los primeros 10-20 minutos de la reperusión, seguido por taquipnea y bradicardia los siguientes 20 minutos.

Grupo experimental

En este grupo los animales mostraron un patrón estable que se caracterizó por taquicardia.

Fase posquirúrgica (primera etapa)

El grupo testigo mostró signos de dolor durante las primeras 24 h, por otro lado requirieron 18 h para reponerse de los efectos de la cirugía, durante ese tiempo se mostraron apáticos y aletargados. En el grupo experimental los signos de dolor fueron poco evidentes y tardaron 12 horas en recuperarse.

Fase posquirúrgica (segunda etapa)

El grupo testigo se mostró inquieto y con dolor a la palpación, no mostró interés por el alimento. El grupo experimental se mostró inquieto y a la palpación hubo dolor pero su reacción fue ligera y aceptaron alimento.

Fase posquirúrgica (tercera etapa)

El grupo testigo se mostró deprimido aunque con interés por el alimento. El grupo experimental mostró deseos de jugar.

Hallazgos a la necropsia

En el grupo testigo se observó líquido peritoneal turbio, el asa intestinal originalmente obstruida era de color azul, morado, friable y el contenido intestinal oscuro y maloliente. En el grupo experimental el intestino estaba hiperémico, el líquido peritoneal claro o ligeramente rojizo y el intestino presentó mejor consistencia.

Hallazgos histopatológicos

Las lesiones observadas fueron: necrosis muscular, infiltración linfocitaria, *edema*, infiltración por polimorfonucleares neutrófilos, *daño epitelial y hemorragia*.

Al contraste estadístico de la frecuencia de presencia de lesiones no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos testigo y experimental, pero sí se observaron diferencias en los diversos periodos de medición, estas diferencias fueron evidentes cuando se contrastó pareadamente en el tiempo basal contra los demás tiempos, no así cuando se contrastaron las demás etapas de valoración.

Cuadro 2
COMPARACIÓN DE LOS PROMEDIOS DE LA FRECUENCIA RESPIRATORIA OBTENIDOS EN LAS DIFERENTES ETAPAS DE VALORACIÓN.

<i>Comparaciones</i>	<i>Diferencia</i>	<i>t .0086,32</i>	<i>F_{ratz} (2CME/r)</i>	<i>P < 0.025</i>	<i>Decisión</i>
B Vs Q	14.395	2.799642971	4.334531751	12.0807	Sí
B Vs R	12.785	2.799642971	4.334531751	12.0807	Sí
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	Sí
R Vs PQ	9.31	2.799642971	4.334531751	12.0807	Sí

(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 sí 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, también entre la reperusión y el posquirúrgico respecto de las demás etapas, no así entre las otras etapas de estudio.

Constantes fisiológicas

Sólo se presentaron diferencias estadísticamente significativas entre la frecuencia respiratoria basal y aquella durante el periodo quirúrgico y entre la basal y la descrita en el periodo de reperusión.

Se presentaron diferencias estadísticamente significativas entre la frecuencia respiratoria del periodo quirúrgico y aquella del posquirúrgico, entre la frecuencia respiratoria del periodo de reperusión y la descrita en el periodo posquirúrgico (Cuadro2).

Discusión

La mayoría de los estudios histopatológicos coinciden en que los daños más representativos del síndrome de reperusión son la descamación epitelial de las vellosidades, con completa destrucción de la arquitectura de la mucosa, hallazgos que también se encontraron en este estudio.^{22,24,26,27} Por otro lado, la mayoría de los autores coinciden en que un hallazgo altamente significativo del proceso de reperusión es la infiltración por polimorfonucleares neutrófilos,^{14,22,26,28} ese tipo de lesiones también se encontraron en este trabajo experimental. De tal suerte, es posible suponer que el modelo experimental ideado para este ensayo resulta útil para la valoración de los daños ocasionados por los radicales libres, así como para evaluar la utilidad terapéutica de los fármacos propuestos como antioxidantes.

Después de la aplicación del tratamiento propuesto en este trabajo se observa una disminución de las hemorragias en las muestras del grupo experimental respecto de lo encontrado en el testigo, esa tendencia se mantuvo hasta el final de la prueba, aunque no de

manera estadísticamente significativa. Aparentemente, la naloxona y el domoso son capaces de moderar la aparición de polimorfonucleares neutrófilos hacia la zona afectada.^{18,20} En el presente trabajo, ese dato sólo fue significativo con un límite de confiabilidad $\alpha = 0.10$, lo cual no es estadísticamente significativo. Esta diferencia se puede deber al tamaño de la muestra y quizá la dosis usada. Sin embargo, el tratamiento no es capaz de controlar el edema, ya que en el grupo experimental se observó un incremento en el número de muestras en las que se encontró esta lesión. No obstante, 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. En cuanto al daño epitelial, la combinación de fármacos utilizada resultó eficaz para evitar estos procesos, lo que coincide con informes previos.^{14,22,24,26} Es interesante señalar que uno de los principales efectos secundarios de los fármacos utilizados en el protocolo anestésico es la depresión respiratoria.²¹ Esta última aumenta con la reperusión, en virtud de que como parte de la respuesta del organismo al estrés agudo (estado de choque), se presenta liberación de opioides endógenos, principalmente β endorfinas que pueden deprimir la función respiratoria en 30%.^{20,29} La naloxona bloqueó parte de estos efectos, con el beneficio consiguiente para los sujetos experimentales.

También se puede observar que durante el periodo quirúrgico se produjo taquicardia, posteriormente el parámetro disminuyó debido, posiblemente, a que otro de los efectos de los opioides es reducir el trabajo cardiaco.^{20,29} En este caso no se detectaron diferencias estadísticamente significativas, lo que puede deberse a una dosis insuficiente, o a mecanismos de compen-

sación más dominantes que el mecanismo de acción de la naloxona. Estudios adicionales pueden contribuir a resolver este punto.

Con los resultados obtenidos se puede concluir que el modelo utilizado tiene elementos clave para valorar los efectos del síndrome de reperfusión. Adicionalmente, la combinación domoso-naloxona, parece ser eficaz para atenuar los efectos de los radicales libres sobre el tejido intestinal, como son la infiltración por polimorfonucleares neutrófilos y el daño epitelial, entre otros; la combinación también parece eficaz para moderar la respuesta del organismo ante los efectos del estado de choque, empero aún se requieren estudios adicionales para establecer la dosis más adecuada de esta combinación.

Referencias

1. Binnintom AC, Cockshut JR. Toma de decisiones en cirugía de tejidos blandos en pequeños animales. México (DF): McGraw-Hill, 1991.
2. Ellison GW. Intestines. In: Borjab MJ, editor. Current techniques in small animal surgery. 3rd ed. Philadelphia (PA): Lea and Febiger, 1990:243-252.
3. Kohn CW. Intestinal obstruction. In: Anderson NV, editor. Veterinary gastroenterology. 2nd ed. Philadelphia (PA): Lea and Febiger, 1992:173-206.
4. Strombeck D, Guilford WG. Small animal gastroenterology, London (UK): Wolfe Publishing, 1991.
5. Granger DN, Rutili G, McCord JM. Superoxide radicals in feline intestinal ischemia. Gastroenterology 1981;81:22-29.
6. Lozada CA. 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). México (DF), México: Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, UNAM, 1992.
7. Moore RM, Muir WW, Granger DM. Mechanisms of gastrointestinal ischemia-reperfusion injury and potential therapeutic interventions. A review and implications in the horse. J Vet Internal Med 1995;9:115-132.
8. Rochart MC. An introduction to reperfusion injury. Comp Contin Educ Pract Vet 1991;13:923-930.
9. Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease: free radicals and tissue injury. Lab Inv 1982;47:412-426.
10. Shoenberg MH, Berer HG. Reperfusion injury after intestinal ischemia. Crit Care Med 1993;21:1376-1386.
11. Lantz GC. Oxygen free radicals. In: Kirk RW, Bonagura JD, editors. Kirk's current therapy XII. Philadelphia (PA): WB Saunders, 1995:64-66.
12. Sullivan KE, Snyder JR, Schiedt MJ, Harman FJ, Giri SN. Lipid peroxidation and antioxidative defences during ischemia and reperfusion of the equine ascending colon. Equine Vet J 1992;13:99-101.
13. Forshyt SF, Guilford WG. Ischaemia-reperfusion injury: a small animal perspective. Br Vet J 1995;151:281-298.
14. Moore RM, Bertone AL, Bailey MQ, Muir WW, Beard WL. Neutrophil accumulation in the large colon of horses during low-flow ischemia and reperfusion. Am J Vet Res 1994;55:1454-1463.
15. Shiller HJ, Reilly PM, Bulkley GB. Antioxidant therapy. Crit Care Med 1993;21:S92-S102.
16. Brayton CF. Dimethyl sulfoxide (DMSO). A review. Cornell Vet 1986;76:61-90.
17. Brayton CF, Schwark W. Use and misuse of DMSO. In: Kirk RW, Bonagura JD, editors. Kirk's current therapy XII. Philadelphia (PA): WB Saunders, 1995:67-70.
18. Dewey CW, Budsber SC, Oliver JE. Principles of head trauma management in dogs and cats. Part II. Comp Contin Educ Pract Vet 1993;15:177-193.
19. Stone RW. Clinical update on the use of dimethyl sulfoxide. Canine Pract 1993;18:16-19.
20. Gallego MCS. 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), México (DF) México: Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. UNAM, 1992.
21. Plumb DC. Veterinary drug handbook. New York (NY): Pharma Vet Publishing, 1991.
22. Darien BJ, Stone WC, Dubielzig RR, Clayton MK. Morphologic changes of the ascending colon during experimental ischemia and reperfusion in ponies. Vet Pathol 1996;32:280-288.
23. Horner J. Cardiopulmonary resuscitation (CPR) and cerebral resuscitation (CPCR). Memorias del Curso de Urgencias Médicas en Perros y Gatos. 1996 agosto 20-23; México (DF). México (DF): División de Educación Continua Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia-Médicos Veterinarios Especialistas en Pequeñas Especies del Sur, 1996:51-56.
24. Moore RM, Bertone AL, Muir WW, Stromberg PC, Beard WL. Histopathologic evidence of reperfusion injury in the large colon of the horses after low flow ischemia. Am J Vet Res 1994;55:1434-1443.
25. Parks PA, Bulkley GB, Granger DN, Hamilton SR, McCord JM. Ischemic injury in the cat small intestine. Role of superoxide radicals. Gastroenterology 1982;82:9-15.
26. Horne MM, Pasco PJ, Duchame MG, Barker IK, Grovum WL. Attempts to modify reperfusion injury of equine jejunal mucosa using dimethyl sulfoxide, allopurinol and intraluminal oxygen. Vet Surg 1994;23:241-249.
27. Stone WC, Bjorling DE, Southard JH, Galbreath EJ, Lindsay WA. 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 1992; 53:2153-2156.
28. Moore RM, Bertone AL, Bailey MQ. Determination of the role of neutrophils in ischemia reperfusion injury of the equine large colon using leukocyte scintigraphy myeloperoxidase activity and histomorphology. Vet Surg 1992; 21:400.
29. Sherding RG. Enfermedades del intestino delgado. En: Ettinger SJ, editor. Tratado de medicina interna veterinaria. Buenos Aires (Arg): Intermédica, 1992:1323-1347.