

## Revisión Bibliográfica: Glicocálix Endotelial como Blanco de Agresión del Fenómeno Isquemia Reperusión

Mario Patricio Montalvo Villagómez<sup>1</sup>, Jorge Luis Vélez Paez<sup>1-4</sup>, Fernando Esteban Jara González<sup>1</sup>, Santiago Xavier Aguayo Moscoso<sup>1</sup>, Pablo Andrés Vélez Paez<sup>2</sup>, Carlos Gustavo Velarde Montero<sup>3</sup>

1. Hospital Pablo Arturo Suárez. Quito – Ecuador.
2. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Central del Ecuador. Quito – Ecuador.
3. Facultad de Ciencias Médicas. Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Quito Ecuador.

### CORRESPONDENCIA:

Mario Patricio Montalvo Villagómez  
Correo Electrónico:  
marpatmontvill@gmail.com  
Dirección: San Antonio de Pichincha. Antonio José de Sucre y Andrés Corsino, N 7-24.  
Código Postal: EC 0170120  
Teléfono: [593] 997771366

Fecha de Recepción: 14 – 01 – 2019  
Fecha de Aceptación: 28 – 02 – 2019  
Fecha de Publicación: 31 – 03 – 2019

### MEMBRETE BIBLIOGRÁFICO:

Montalvo M, Vélez J, Jara F, Aguayo S, Vélez P, Velarde C. Revisión Bibliográfica: Glicocálix Endotelial como Blanco de Agresión del Fenómeno Isquemia Reperusión. RevMed HJCA 2019; 11(1): 58-62. DOI: <http://dx.doi.org/10.14410/2019.11.1.rb.09>

### ARTÍCULO ACCESO ABIERTO



©2019 Montalvo M, et al. Licencia RevMed HJCA. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de "Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License" (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), la cual permite copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato; mezclar, transformar y crear a partir del material, dando el crédito adecuado al propietario del trabajo original. El dominio público de transferencia de propiedad (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) aplica a los datos recolectados y disponibles en este artículo, a no ser que exista otra disposición del autor.

\* Cada término de los Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) reportados en este artículo ha sido verificado por el editor en la Biblioteca Virtual de Salud (BVS) de la edición actualizada a marzo de 2016, el cual incluye los términos MESH, MEDLINE y LILACS (<http://decs.bvs.br/E/homepage.htm>).



## RESUMEN

El glicocálix endotelial es una estructura rica en glucosaminoglicanos, proteoglicanos y glucoproteínas que recubre el endotelio vascular; además de ser una estructura de protección, al estar en contacto directo con la sangre se convierte en el blanco de agresión de diversos mecanismos fisiopatológicos. El fenómeno isquemia-reperusión se presenta comúnmente en varias entidades del paciente crítico, incluyendo: eventos cerebro vasculares isquémicos, síndrome coronario agudo, sepsis y choque en sus distintos tipos, traumatismos mayores, cirugía y trasplante. Las complicaciones derivadas de este fenómeno son múltiples y dependientes del sitio de presentación; el común denominador es la disfunción microvascular que potencialmente podría desencadenar un fallo multisistémico. El objetivo de esta revisión bibliográfica fue realizar una actualización de los conocimientos en relación a la injuria del glicocálix endotelial durante el fenómeno isquemia-reperusión.

**PALABRAS CLAVE:** GLICOCÁLIX, ENDOTELIO, ISQUEMIA, REPERFUSIÓN, GLUCOSAMINOGLICANOS.

## ABSTRACT

**Bibliographic Review: Endothelial Glycocalyx as Target of Aggression of the Ischemia-Reperfusion Injury**

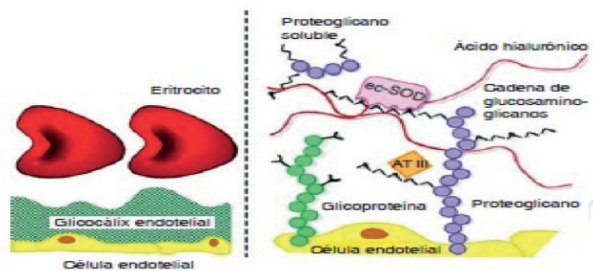
*The endothelial glycocalyx is a structure rich in glycosaminoglycans, proteoglycans and glycoproteins that cover vascular endothelium; in addition of being a protective structure, the direct contact with blood turns it the target of aggression of multiple physiopathological mechanisms. The ischemia-reperfusion injury commonly presents in several critical care entities, including: ischemic stroke, acute coronary syndrome, sepsis and shock, major trauma, surgery and transplantation. Complications are multiple and dependent of the site of presentation; the common denominator is microvascular dysfunction that could potentially trigger multiple organ dysfunction syndrome. The aim of this bibliographic review was to update the knowledge regarding endothelial glycocalyx damage and ischemia-reperfusion injury.*

**KEYWORDS:** GLYCOCALYX, ENDOTHELIUM, ISCHEMIA, REPERFUSION, GLYCOSAMINOGLYCANS

## INTRODUCCIÓN

El glicocalix es una estructura externa rica en glucosaminoglicanos, proteoglicanos y glucoproteínas, que recubre a todas las células del cuerpo humano. El glicocalix localizado en el endotelio vascular cumple varias funciones, las mismas que incluyen: protección como barrera física y la regulación de la activación de las cascadas de coagulación y fibrinólisis (Imagen 1). Al estar en contacto directo con la sangre se convierte en el blanco de agresión de diversos mecanismos fisiopatológicos como el fenómeno isquemia-reperusión (IR); cualquier entidad que destruya la estructura del glicocalix, afectará de forma directa la función del endotelio y por consiguiente la microcirculación [1-3].

**Imagen 1. Representación gráfica del glicocalix: Del lado izquierdo se observa la célula endotelial y las funciones de barrera para evitar el contacto con los eritrocitos. Del lado derecho se aprecian los componentes estructurales del glicocalix: proteoglicanos, glucosaminoglicanos y glucoproteínas, además de componentes adicionales como la antitrombina III, ácido hialurónico y la enzima superóxido dismutasa.**



**Fuente:** Carrillo ER, et al. Glicocalix. Una estructura a considerar en el enfermo grave Rev Asoc Mex Med Crit Ter Int 2016; 30(2):130-136

El glicocalix endotelial es una estructura en constante interacción con el microambiente local, este término hace referencia al medio extracelular y los distintos mecanismos que determinan la disponibilidad de oxígeno y glucosa, elementos esenciales para el desarrollo las actividades metabólicas celulares. Existen múltiples entidades que al provocar isquemia afectan el microambiente extracelular, las mismas que incluyen: eventos cerebro vasculares isquémicos, síndrome coronario agudo, sepsis y choque en sus distintos tipos, traumatismos mayores, etc. En este contexto el daño puede ser ocasionado en múltiples etapas, incluyendo las derivadas por la isquemia propiamente dicha, y posteriormente por la reperusión en caso de restablecimiento del flujo sanguíneo, mecanismo conocido como fenómeno IR [4, 5].

Las enfermedades que potencialmente ocasionan el fenómeno IR son muy comunes en el paciente crítico [4, 10]; la gravedad de la afectación es variable y dependiente del órgano afectado; sin embargo, algo común en este proceso es la disfunción microvascular secundaria a la hipoxia tisular y la depleción de los valores de adenosina trifosfato (ATP). La privación de ATP desencadena múltiples procesos bioquímicos, como el incremento en las concentraciones de calcio intracelular, el aumento del estrés oxidativo y la alteración en los mecanismos de transporte intracelular por desintegración del citoesqueleto [6]. Toda esta cadena de daño podría ser potenciada por el restablecimiento del flujo sanguíneo; ya que el incremento en los niveles de oxígeno se acompaña de un aumento proporcional en la producción de especies de oxígeno reactivo (EOR). Esto se traduce en un proceso inflamatorio potenciado por la mayor expresión de citoquinas, moléculas de adhesión leucocitaria y la activación del complemento; que finalmente ocasionan lisis celular y disfunción microvascular [6 - 9].

## MECANISMOS QUE INTERVIENEN EN EL FENÓMENO ISQUEMIA-REPERFUSIÓN

Independientemente de la causa desencadenante, la isquemia sostenida ocasiona hipoxia tisular y la depleción de los niveles de ATP; como mecanismo protector se activa de forma inmediata un cambio en el metabolismo intracelular de aerobio a anaerobio. Sin embargo, a pesar del cambio, el déficit de energía es considerable; ya que el metabolismo aerobio produce 36 moléculas de ATP a diferencia del anaerobio que produce apenas 2 moléculas de ATP [11 - 13]. Si estas alteraciones se perpetúan, de manera inevitable producirán la muerte celular.

### Mecanismos fisiopatológicos del Fenómeno Isquemia-Reperusión

La hipoxia tisular y la depleción de ATP ocasionan daño celular por los siguientes mecanismos:

**Incremento de los niveles de calcio intracelular:** Se produce por la liberación intracelular del ion desde la mitocondria y retículo endoplásmico. El incremento en los niveles de calcio afecta los sistemas de transporte transmembrana e inhibe la actividad de las bombas ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{H}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ) ATPasa; estos cambios resultan en una inhibición de la fosforilación oxidativa, alteración de las concentraciones de sodio y potasio intracelular, inhibición del potencial de transmembrana y edema celular [14, 15]. Adicionalmente existe activación de enzimas como las fosfolipasas, proteasas y endonucleasas, además de la producción de proteasas dependientes de calcio (calpains y las caspasas) implicadas directamente en el proceso de apoptosis [16]. El resultado es la destrucción de la membrana celular y de forma inevitable la posterior muerte celular [17 - 19].

**Generación de especies de oxígeno reactivo:** Las especies de oxígeno reactivo (EOR) ocasionan la peroxidación de los componentes del glicocalix y de los lípidos de membrana celular. Los mecanismos de producción son varios e incluyen la destrucción de las estructuras del citoesqueleto, alteraciones en la cadena transportadora de electrones en el complejo III y alteraciones en la actividad de la NADPH oxidasa [20, 21]. Es importante recalcar que el daño estructural del citoesqueleto se acompaña de un incremento en los valores de adenosina, xantina e hipoxantina; esto ocasiona un aumento proporcional en la actividad de la xantina oxidasa (enzima involucrada en el metabolismo de nucleótidos y la producción final del ácido úrico) [20]; esta enzima utiliza oxígeno como cofactor, favoreciendo así la producción masiva de anión superóxido y peróxido de hidrógeno [20].

Una vez generados, las EOR se convierten en los principales agentes nocivos del fenómeno IR; causando peroxidación de los componentes del glicocalix, alteración de la estructura lipídica de membrana, incremento en las concentraciones intracelulares de calcio, además de activación de proteasas no específicas y fosfolipasas [22]. Adicionalmente las EOR actúan de manera directa sobre el ADN celular, provocando daños irreversibles en su estructura [23,24]; todos estos factores ocasionan incremento de la permeabilidad de membrana, edema celular, para finalmente causar destrucción y muerte celular [25 - 27].

**Activación del proceso inflamatorio en el tejido post isquémico:** El proceso inflamatorio secundario a la isquemia y posterior reperusión es significativo, existe adhesión de células inflamatorias como neutrófilos y fagocitos; el resultado es el incremento de la permeabilidad del endotelio a las proteínas y la posterior disfunción microvascular; se considera que los neutrófilos son los mediadores primarios de la agresión ejercida sobre el endotelio y glicocalix [28, 29]. Posteriormente la producción de: interleucina 1, interferón gamma, factor de necrosis tumoral alfa y factor activador de plaquetas; fa-

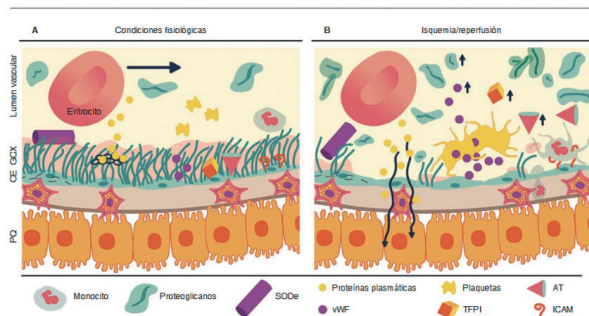
vorecen aún más la adhesión leucocitaria, potenciando el proceso inflamatorio y su daños correspondientes [30].

**Activación del complemento:** La activación del complemento potencia el daño del endotelio vascular por los siguientes mecanismos: Directo, por la formación del complejo de ataque de membrana, e Indirecto: estimulando la producción de citoquinas proinflamatorias [31]. Los factores C3a, C5a, iC3b y C5b-9 se podrían mencionar entre los más importantes en el fenómeno IR [32, 33, 34].

**Alteración de la producción de óxido nítrico:** Esta sustancia en condiciones fisiológicas ejerce un efecto protector sobre el endotelio vascular; acción que estaría mediada por su acción vasodilatadora y la generación de señales que inhiben la expresión de moléculas de adhesión celular [4, 35, 36]. Adicionalmente el óxido nítrico cumple funciones importantes en las vías de activación/inhibición de la apoptosis; en concentraciones normales inhibe la apoptosis por modificaciones en la caspasa 3, mientras que en concentraciones alteradas (como en el fenómeno IR) estimula la apoptosis por la producción de peroxinitrito, liberación de citocromo c y daño del ADN con activación de la PARS (Polí ADP-ribosa sintetasa) [4, 36].

**Cambios en la microcirculación:** Son el resultado final de los 5 mecanismos antes descritos: 1) desbalance entre sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadoras, 2) sobreexpresión de moléculas de adhesión celular en la superficie endotelial, 3) activación, migración y adhesión de neutrófilos al endotelio vascular, 4) activación del complemento y 5) alteración de la producción de óxido nítrico. Estos cambios incrementan la permeabilidad vascular y producen edema y destrucción celular. Al reinstaurarse el flujo sanguíneo se exacerba el daño celular, este fenómeno contradictorio se conoce como la paradoja de oxígeno “reflow paradox”, básicamente explicado por la gran producción de radicales libres de oxígeno y otros factores pro inflamatorios secundarios a la reoxigenación de los tejidos [37, 38].

**Imagen 2. El glicocáliz en condiciones. A) Fisiológicas: mantienen la hemostasia y tono vascular, contrarresta la inflamación e inhibe las vías pro-coagulantes. B) Fenómeno IR: se transforma en una superficie pro-inflamatoria que favorece la agregación plaquetaria y la migración leucocitaria; se produce vasoconstricción e incremento de la permeabilidad vascular.**



**Fuente:** Carrillo ER, et al. Glicocáliz. Una estructura a considerar en el enfermo grave Rev Asoc Mex Med Crit Ter Int 2016; 30(2):130-136 IMPLICACIONES CLINICAS

En los últimos tiempos, el glicocáliz y sus interacciones han sido temas de estudio y particular interés; considerando que cualquier agresión química o física podría afectar las funciones del endotelio vascular y por ende del órgano afectado [39 - 41]. En este contexto se ha puesto énfasis en la promoción de investigaciones clínicas y experimentales que permitan profundizar el conocimiento de las alteraciones del glicocáliz en el fenómeno IR [42, 43].

Estudios in vitro han demostrado que el estrés oxidativo afecta directamente el glicocáliz, provocando pérdida de sus componentes y alteración de su estructura. Experimentos realizados en cobayos,

mediante el uso de microscopía electrónica, demostraron que la isquemia reduce el grosor de esta estructura. Adicionalmente exploraciones realizadas en pacientes sometidos a bypass cardiopulmonar durante cirugía de aorta, evidenciaron un incremento de las concentraciones de sindecano-1 y heparán sulfato [44, 45]; investigadores reportaron resultados similares en pacientes con enfermedades que producen isquemia regional; la conclusión evidente es que la isquemia e hipoxia, produce alteraciones estructurales y funcionales del glicocáliz [45].

Considerando esto se plantea que las concentraciones sanguíneas de glucosaminoglicanos como (sindecano-1 y el heparán sulfato), podrían ser utilizadas en el futuro como indicadores tempranos de alteración endotelial. Actualmente se están investigando drogas que faciliten la restauración del glicocáliz; la Sulodexida, un glucosaminoglicano con acción antitrombótica, presenta resultados alentadores. En las observaciones realizadas, este fármaco estimula la restauración funcional del glicocáliz al mejorar el flujo sanguíneo mediante la disminución de la viscosidad y reducir los depósitos de proteína C reactiva y moléculas de adhesión celular en el miocardio afectado [1- 46, 47].

Finalmente se ha propuesto que el preconditionamiento anestésico podría ejercer efectos protectores frente al daño por el fenómeno IR en diversos órganos como corazón, riñón, hígado y cerebro [48]. Se ha evaluado la posible influencia de anestésicos sistémicos (sevoflurano) y locales (lidocaína) sobre el glicocáliz, llegándose a la conclusión que disminuyen el daño ocasionado por el fenómeno IR. La administración de anestésicos podría ser potencialmente beneficiosa en el futuro [49, 50].

## CONCLUSIONES

El glicocáliz endotelial es el blanco de agresión del fenómeno IR, la hipoxia tisular desencadena una serie de alteraciones que incluyen: 1) desbalance entre sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadoras, 2) sobreexpresión de moléculas de adhesión celular en la superficie endotelial, 3) activación, migración y adhesión de neutrófilos al endotelio vascular, 4) activación del complemento y 5) alteración de la producción de óxido nítrico. Estos mecanismos afectan estructural y funcionalmente al endotelio vascular, ocasionando la muerte celular y en el peor de los casos una disfunción orgánica severa. Resulta imperativo profundizar los conocimientos acerca del glicocáliz y los efectos secundarios al fenómeno IR, con el objetivo de instaurar terapéuticas dirigidas a la protección y restauración de esta estructura.

## ABREVIATURAS

ADN: Ácido desoxirribonucleico; ATP: Trifosfato de adenosina; Fenómeno IR: Fenómeno isquemia-reperusión; EOR: Especies de oxígeno reactivo; PARS: Poli ADP-ribosa sintetasa.

## AGRADECIMIENTOS

A nuestros pacientes que nos incentivan a la búsqueda de la perfección científica.

## FINANCIAMIENTO

El financiamiento para la presente revisión bibliográfica fue completamente cubierto por los autores.






## DISPONIBILIDAD DE DATOS Y MATERIALES

La revisión bibliográfica se realizó por cada autor, todas las citas se realizaron sobre artículos indexados y en revistas de alto impacto.

## CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

MM, JV: Planteamiento clínico de la revisión, estrategia de búsqueda y búsqueda sistemática. FJ, SA: Redacción, corrección ortográfica, referencias bibliográficas. PV, GV: Revisión crítica del contenido.

## INFORMACIÓN DE LOS AUTORES

- Mario Patricio Montalvo Villagómez. Doctor en Medicina y Cirugía, Especialista en Medicina Crítica y Terapia Intensiva.  ORCID: 0000-0003-2987-7095.
- Jorge Luis Vélez Páez. Doctor en Medicina y Cirugía, Especialista en Medicina Crítica, Magíster en Investigación Clínica y Epidemiológica.  ORCID: 0000-0002-6956-4475.
- Fernando Esteban Jara González. Doctor en Medicina y Cirugía, Especialista en Medicina Crítica y Terapia Intensiva, Diplomado en Gerencia en Salud.  ORCID 0000-0003-2132-7187
- Santiago Xavier Aguayo Moscoso. Doctor en Medicina y Cirugía, Especialista en Medicina Crítica. ORCID. 000-0003-4919-5497.
- Pablo Andrés Vélez Páez. Médico.  ORCID. 0000-0002-6392-3895.
- Carlos Gustavo Velarde Montero. Médico.  ORCID. 0000-0002-6530-1280.

## CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores no reportan conflicto de intereses.

## CONSENTIMIENTO PARA PUBLICAR

Los autores cuentan con el consentimiento para publicar


## APROBACIÓN ÉTICA Y CONSENTIMIENTO DE PARTICIPACIÓN

No aplica.

## CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO:

Montalvo M, Vélez J, Jara F, Aguayo S, Vélez P, Velarde C. Revisión Bibliográfica: Glicocáliz Endotelial como Blanco de Agresión del Fenómeno Isquemia Reperusión. RevMed HJCA 2019; 11(1): 58-62. DOI: <http://dx.doi.org/10.14410/2019.11.1.rb.09>

## PUBLONS

 Contribuye con tu revisión en: <https://publons.com/publon/17906669/>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Frati-Munari AC. Importancia médica del glucocáliz endotelial. Arch Cardiol Mex [Internet]. 2013;83(4):303-12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acmx.2013.04.015>
2. Nieuwdorp M, Meuwese M, Vink H, Hoekstra J, Kastelein J, Stroes E. The endothelial glycocalyx: a potential barrier between health and vascular disease. Curr Opin Lipidol [Internet]. 2005;16:507-11. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/6548323\\_The\\_endothelial\\_glycocalyx\\_composition\\_functions\\_and\\_visualization](https://www.researchgate.net/publication/6548323_The_endothelial_glycocalyx_composition_functions_and_visualization)
3. Becker BF, Chappell D, Bruegger D, Annecke T, Jacob M. Therapeutic strategies targeting the endothelial glycocalyx: Acute deficits, but great potential. Cardiovasc Res [Internet]. 2010;87(2):300-10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20462866>
4. Romanque P, Uribe M, Videla L. Mecanismos moleculares en el daño por isquemia-reperusión hepática y en el preconditionamiento isquémico. Rev Med Chil [Internet]. 2005;133(4):469-76. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/246811522>
5. Teoh N, Pena A, Dela, Farrell G. Hepatic ischemic preconditioning in mice is associated with activation of NF- $\kappa$ B, p38 kinase, and cell cycle entry. Hepatology [Internet]. 2002;36(1):94-102. Available from: <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.33134>
6. Carrillo Esper R, Zepeda Mendoza A, Flores Rivera O, Díaz Girón Gid A, González Martínez, Araiza Garaygordobil D. Glicocáliz. Una estructura a considerar en el enfermo grave. Rev la Asoc Mex Med Crit y Ter Intensiva [Internet]. 2016;30(2):130-6. Available from: [www.medigraphic.com/pdfs/medcri/ti-2016/ti162j.pdf](http://www.medigraphic.com/pdfs/medcri/ti-2016/ti162j.pdf)
7. Lin X. Functions of heparan sulfate proteoglycans in cell signaling during development. Development [Internet]. 2004;131(24):6009-21. Available from: <http://dev.biologists.org/cgi/doi/10.1242/dev.01522>
8. Granger DN. Ischemia-reperfusion: Mechanisms of microvascular dysfunction and the influence of risk factors for cardiovascular disease. Microcirculation [Internet]. 1999;6(3):167-78. Available from: <https://sci-hub.tw/10.1080/mic.6.3.167.178>
9. Kurose I, Argenbright L, Wolf R, Lianxi L, Granger D. Ischemia/reperfusion-induced microvascular dysfunction: role of oxidants and lipid mediators. Am J Physiol [Internet]. 1997;272(6 Pt 2):H2976-82. Available from: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=9227576](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9227576)
10. P. Ramírez, JM. Marín, A. Piñero, R. Chávez-Cartaya PP. Investigación experimental aplicada a la clínica: isquemia-reperusión hepática Experimental research applied to the clinical setting: liver ischemic-reperfusion. Cir Española [Internet]. 2000;221-319. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-cirugia-espanola-36-articulo-investigacion-experimental-aplicada-clinica-isquemia-reperusion-10017>



11. Kennedy SE, Erlich JH. Murine renal ischaemia-reperfusion injury. *Nephrology* [Internet]. 2008;13(5):390–6. Available from: [https://www.researchgate.net/profile/Mariana-Cardenas-Gonzalez/post/Can\\_someone\\_working\\_on\\_kidney\\_ischemia\\_and\\_reperfusion\\_share\\_a\\_protocol/attachment/59d-61da9791b78077979086/AS%3A272141650464781%401441895033797/download/Methods+in+Renal+Research+Paper.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Mariana-Cardenas-Gonzalez/post/Can_someone_working_on_kidney_ischemia_and_reperfusion_share_a_protocol/attachment/59d-61da9791b78077979086/AS%3A272141650464781%401441895033797/download/Methods+in+Renal+Research+Paper.pdf)
12. Rich PR. The molecular machinery of Keilin's respiratory chain. *Biochem Soc Trans* [Internet]. 2003;31(6):1095–105. Available from: <http://biochemsoc-trans.org/lookup/doi/10.1042/bst0311095>
13. Gourdin M, Bree B, De Kock M. The impact of ischaemia-reperfusion on the blood vessel. *Eur J Anaesthesiol* [Internet]. 2009;26(7):537–47. Available from: [https://journals.lww.com/ejanaesthesiology/Fulltext/2009/07000/The\\_impact\\_of\\_ischaemia\\_reperfusion\\_on\\_the\\_blood.1.aspx](https://journals.lww.com/ejanaesthesiology/Fulltext/2009/07000/The_impact_of_ischaemia_reperfusion_on_the_blood.1.aspx)
14. Montalvo E, Escalante T, Ortega J, Piña E, Geller D. Factors in the Pathophysiology of the Liver Ischemia-Reperfusion Injury. *J Surg Res* [Internet]. 2008;147(1):153–9. Available from: <https://sci-hub.tw/10.1016/j.jss.2007.06.015>
15. Weigand K, Brost S, Steinebrunner N, Bchler M, Schemmer P, Müller M. Ischemia/Reperfusion injury in liver surgery and transplantation: Pathophysiology. *HPB Surg* [Internet]. 2012;2012. Available from: <https://sci-hub.tw/10.1155/2012/176723>
16. Baskin-Bey ES, Washburn K, Feng S, Oltersdorf T, Shapiro D, Huyghe MR, et al. Clinical trial of the pan-caspase inhibitor, IDN-6556, in human liver preservation injury. *Am J Transplant* [Internet]. 2007;7(1):218–25. Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/eba9/59f4b18fc4c1eeb1251e3a129f31b30e7071.pdf>
17. Devarajan P. Update on Mechanisms of Ischemic Acute Kidney Injury. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2006;17(6):1503–20. Available from: <http://www.jasn.org/cgi/doi/10.1681/ASN.2006010017>
18. Kosieradzki M, Rowinski W. Ischemia/Reperfusion Injury in Kidney Transplantation: Mechanisms and Prevention. *Transplant Proc* [Internet]. 2008;40(10):3279–88. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2008.10.004>
19. Sutton T, and Molitoris B. Forefronts in Nephrology Evolving Basic Concepts in Ischemic Long-term effects of acute ischemia and reperfusion injury. *Forefronts Nephrol* [Internet]. 2004;523–7. Available from: [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(15\)50071-9/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(15)50071-9/fulltext)
20. Goligorsky MS. Whispers and shouts in the pathogenesis of acute renal ischaemia. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2005;20(2):261–6. Available from: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh182>
21. Chen Q, Camara A, Stowe D, Hoppel C, Lesnfsky EJ. Modulation of electron transport protects cardiac mitochondria and decreases myocardial injury during ischemia and reperfusion. *AJP Cell Physiol* [Internet]. 2006;292(1):C137–47. Available from: <http://ajpcell.physiology.org/cgi/doi/10.1152/ajpcell.00270.2006>
22. Chen H, Ma A, Qi S. Antioxidant Therapy for Prevention of Inflammation, Ischemic Reperfusion Injuries and Allograft Rejection. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* [Internet]. 2008;6(1):20–43. Available from: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1871-5257&volume=6&issue=1&spage=20>
23. Hao C, Breyer D. Roles of Lipid Mediators in Kidney Injury. *Semin Nephrol* [Internet]. 2007;27(3):338–51. Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/e096/32816c742907c22236ed9b4ab89912414c7d.pdf>
24. Hao C, Breyer DMD. Physiologic and pathophysiologic roles of lipid mediators in the kidney. *Kidney Int* [Internet]. 2007;71(11):1105–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5002192>
25. Zweier J, Talukder M. The role of oxidants and free radicals in reperfusion injury. *Cardiovasc Res* [Internet]. 2006;70(2):181–90. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2006.02.025>
26. Legrand M, Mik E. Renal Hypoxia and Dysoxia After Reperfusion of the Ischemic Kidney. *Mol Med* [Internet]. 2008;14(7–8):1. Available from: [http://www.mol-med.org/content/pdfstore/S02\\_516.Legrand.00006.PDF](http://www.mol-med.org/content/pdfstore/S02_516.Legrand.00006.PDF)
27. Cunningham P, Dyanov H, Park P, Wang J, Newell K, Quigg R. Acute Renal Failure in Endotoxemia Is Caused by TNF Acting Directly on TNF Receptor-1 in Kidney. *J Immunol* [Internet]. 2002;168(11):5817–23. Available from: <http://www.jimmunol.org/cgi/doi/10.4049/jimmunol.168.11.5817>
28. Le Dorze M, Legrand M, Payen D, Ince C. The role of the microcirculation in acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* [Internet]. 2009;15(6):503–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19829106>
29. Jo SK, Sung SA, Cho WY, Go KJ, Kim HK. Macrophages contribute to the initiation of ischaemic acute renal failure in rats. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2006;21(5):1231–9. Available from: <https://academic.oup.com/ndt/article-pdf/21/5/1231/6900939/gfk047.pdf>
30. Bonventre J Anna Zuk. Ischemic acute renal failure: An inflammatory disease? *Forefronts Nephrol* [Internet]. 2004;480–5. Available from: [https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.761\\_2.x](https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.761_2.x)
31. Thurman JM, Ljubanovi D, Royer PA, Kraus DM, Molina H, Barry NP, et al. Altered renal tubular expression of the complement inhibitor Cry permits complement activation after ischemia/reperfusion. *J Clin Invest* [Internet]. 2006;116(2):357–68. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1352158/>
32. Arumugam T V., Magnus T, Woodruff TM, Proctor LM, Shiels IA, Taylor SM. Complement mediators in ischemia-reperfusion injury. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2006;374(1–2):33–45. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2006.06.010>
33. Farrar C, Zhou W, Lin T, Sacks S. Local extravascular pool of C3 is a determinant of postischemic acute renal failure. *FASEB J* [Internet]. 2006;20(2):217–26. Available from: <http://www.fasebj.org/cgi/doi/10.1096/fj.05-4747.com>
34. Montefort S, Holgate ST. Adhesion molecules and their role in inflammation. *Respir Med* [Internet]. 1991 Mar 1 [cited 2019 Jan 31];85(2):91–9. Available from: [https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111\(06\)80284-2/pdf#.XFJ00qYrPFQ.mendeley](https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111(06)80284-2/pdf#.XFJ00qYrPFQ.mendeley)
35. Maruyama J, Yokochi A, Zhang E, Sawada H, Maruyama K. Nitric Oxide in Pathophysiology and Treatment of Pulmonary Hypertension (Chapter 4). *Intech open* [Internet]. 2018;2:64. Available from: [http://www.lookinguntojesus.info/MTHFR-Related/Nitric\\_Oxide\\_connection\\_to\\_BH4.pdf](http://www.lookinguntojesus.info/MTHFR-Related/Nitric_Oxide_connection_to_BH4.pdf)
36. Clemens M. Nitric oxide in liver injury. *Hepatology* [Internet]. 1999;30(1):1–5. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep.510300148>
37. Galiuto L, Crea F. No-reflow: A heterogeneous clinical phenomenon with multiple therapeutic strategies. *Curr Pharm Des* [Internet]. 2006;12(29):3807–15. Available from: <https://sci-hub.tw/10.2174/138161206778559803>
38. Tauber S, Menger MD, Lehr HA. Microvascular in vivo assessment of reperfusion injury: Significance of prostaglandin E1 and I2 in postischemic “no-reflow” and “reflow-paradox.” *J Surg Res* [Internet]. 2004;120(1):1–11. Available from: [https://sci-hub.tw/10.1016/S0022-4804\(03\)00332-9](https://sci-hub.tw/10.1016/S0022-4804(03)00332-9)
39. Calvo C, Izquierdo A, Muñoz C. Preservación por lidocaína del glicocálix endotelial contra el fenómeno de isquemia-reperusión en un modelo de autotrasplante pulmonar. *Reduca* [Internet]. 2014;6(4):76–81. Available from: <http://www.revistareduca.es/index.php/reduca/article/viewFile/1794/1810>
40. Mulivor A, Lipowsky H. Inflammation- and ischemia-induced shedding of venular glycocalyx. *AJP Hear Circ Physiol* [Internet]. 2004;286(5):H1672–80. Available from: <http://ajpheart.physiology.org/cgi/doi/10.1152/ajpheart.00832.2003>
41. Annecke T, Chappell D, Chen C, Jacob M, Welsch U, Sommerhoff CP, et al. Sevoflurane preserves the endothelial glycocalyx against ischaemia-reperfusion injury. *Br J Anaesth* [Internet]. 2010;104(4):414–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aeq019>
42. Mulivor A, Lipowsky H. Role of glycocalyx in leukocyte-endothelial cell adhesion. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol* [Internet]. 2002;283(4):H1282–91. Available from: <http://ajpheart.physiology.org/lookup/doi/10.1152/ajpheart.00117.2002>
43. Rubio-Gayosso I. Reactive oxygen species mediate modification of glycocalyx during ischemia-reperfusion injury. *AJP Hear Circ Physiol* [Internet]. 2006;290(6):H2247–56. Available from: <http://ajpheart.physiology.org/cgi/doi/10.1152/ajpheart.00796.2005>
44. Moseley R, Waddington RJ, Embury G. Degradation of glycosaminoglycans by reactive oxygen species derived from stimulated polymorphonuclear leukocytes. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis* [Internet]. 1997;1362(2–3):221–31. Available from: <https://core.ac.uk/download/pdf/82599891.pdf>
45. Rehm M, Bruegger D, Christ F, Conzen P, Thiel M, Jacob M, et al. Shedding of the endothelial glycocalyx in patients undergoing major vascular surgery with global and regional ischemia. *Circulation* [Internet]. 2007;116(17):1896–906. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.684852>
46. Barrett T, Hennan J, Marks R, Lucchesi B. C-reactive-protein-associated increase in myocardial infarct size after ischemia/reperfusion. *J Pharmacol Exp Ther* [Internet]. 2002;303(3):1007–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12438521>
47. Mellbin LG, Bjerre M, Thiel S, Hansen TK. Complement activation and prognosis in patients with type 2 diabetes and myocardial infarction: A report from the DIGAMI 2 trial. *Diabetes Care* [Internet]. 2012;35(4):911–7. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/221853848\\_Complement\\_Activation\\_and\\_Prognosis\\_in\\_Patients\\_With\\_Type\\_2\\_Diabetes\\_and\\_Myocardial\\_Infarction\\_A\\_report\\_from\\_the\\_DIGAMI\\_2\\_trial](https://www.researchgate.net/publication/221853848_Complement_Activation_and_Prognosis_in_Patients_With_Type_2_Diabetes_and_Myocardial_Infarction_A_report_from_the_DIGAMI_2_trial)
48. Casanova J, Garutti I, Simon C, Giraldez A, Martin B, Gonzalez G, et al. The effects of anesthetic preconditioning with sevoflurane in an experimental lung autotransplant model in pigs. *Anesth Analg* [Internet]. 2011;113(4):742–8. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3182288e01
49. Huerta L, Rancan L, Simón C, Isea J, Vidaurre E, Vara E, et al. Ischaemic preconditioning prevents the liver inflammatory response to lung ischaemia/reperfusion in a swine lung autotransplant model. *Eur J Cardio-thoracic Surg* [Internet]. 2013;43(6):1194–201. Available from: <https://academic.oup.com/ejcts/article-abstract/43/6/1194/348370>
50. Garutti I, Gonzalez F, Sanchez J, Martin B, Rancan L, et al. The effect of anesthetic preconditioning with sevoflurane on intracellular signal transduction pathways and apoptosis, in a lung autotransplant experimental model. *Brazilian J Anesthesiol* [Internet]. 2018;69(1):48–57. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/rba/v69n1/0034-7094-rba-69-01-0048.pdf>