



Universitas Médica

ISSN: 0041-9095

revistascientificasjaveriana@gmail.com

Pontificia Universidad Javeriana

Colombia

Domínguez Torres, Luis Carlos; Gómez Morales, Gabriel
Síndrome de reperfusión en el paciente quirúrgico: fisiopatología, manifestaciones clínicas y nuevas
alternativas de manejo
Universitas Médica, vol. 46, núm. 3, 2005, pp. 94-102
Pontificia Universidad Javeriana
Bogotá, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=231018663004>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Síndrome de reperfusión en el paciente quirúrgico: fisiopatología, manifestaciones clínicas y nuevas alternativas de manejo

*Luis Carlos Domínguez Torres, MD**
*Gabriel Gómez Morales, MD***

RESUMEN

Con el objetivo de describir los eventos fisiopatológicos, las manifestaciones clínicas y las estrategias de manejo del síndrome isquemia-reperfusión en el paciente quirúrgico, se realizó una revisión de la literatura. Teniendo en cuenta la complejidad de los pacientes sometidos a cirugías mayores, las víctimas de trauma mayor y quemaduras, una comprensión adecuada de los eventos subyacentes a nivel celular y humoral, pero fundamentalmente de todos aquellos relacionados con el aparato energético permiten enfrentar y prevenir oportunamente las consecuencias que implican el agotamiento de la mitocondria y en general del funcionamiento celular. Las estrategias de tratamiento frecuentemente se refieren en un amplio sentido a la forma de reanimación utilizada, líquidos, terapia transfusional, nutrición y soporte general en la unidad de cuidado intensivo. No obstante más allá de estas estrategias convencionales, hoy en día existe una creciente literatura que en buena parte se dirige a la comprensión de procesos específicos y tratamientos que son objeto de estudio y experimentación. En este artículo se pretende revisar específicamente estas estrategias de tratamiento, las cuales se constituyen también en una parte integral del manejo de los pacientes quirúrgicos severamente enfermos.

INTRODUCCIÓN

La mayoría de las alteraciones bioquímicas que ocurren durante la lesión por isquemia/reperfusión, han sido reproducidas a partir de la experiencia durante el trasplante de órganos y, por lo general, han sido estudiadas casi de manera exclusiva a través de modelos de isquemia caliente o medianamente cercanos a la temperatura fisiológica. A partir de la experiencia quirúrgica ha sido posible demostrar muchos de los eventos del síndrome de isquemia/reperfusión de manera secuencial y se ha facilitado el estudio de las vías de amplificación de la respuesta inflamatoria e inmunológica de los pacientes severamente enfermos y dentro de ellos especialmente de los que han sufrido traumas, quemaduras o han sido sometidos a cirugías mayores. En esta revisión de la literatura se describen en una primera parte los eventos fisiopatológicos más relevantes de este síndrome, luego sus manifestaciones clínicas y finalmente sus posibles estrategias de tratamiento con referencia particular al paciente quirúrgico.

* Residente IV año, cirugía general. Hospital Universitario San Ignacio. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

** Jefe Departamento de Cirugía General. Hospital Universitario San Ignacio. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

FISIOPATOLOGÍA DE LA LESIÓN POR ISQUEMIA/ REPERFUSIÓN

Mediadores inflamatorios: el papel de las citoquinas

Las citoquinas son un grupo de proteínas de bajo peso molecular (usualmente 16-25kDa) producidas por numerosos tipos de células, encargadas de mediar los procesos de comunicación celular. Cada citoquina tiene una única estructura proteica y un diferente rango de actividad farmacológica. La asociación de las citoquinas proinflamatorias con síndromes como la sepsis, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y la falla orgánica múltiple ha sido firmemente establecida en los últimos años. Igualmente, la evidencia creciente que relaciona a estas moléculas con el síndrome de reperfusión y, en particular con el que se presenta en el posoperatorio del trasplante de órganos, como el hígado y el riñón, ha permitido avanzar en el conocimiento y tratamiento de los desenlaces adversos relacionados como la no función primaria del injerto y los rechazos[1].

Las citoquinas inician y mantienen la respuesta inflamatoria resultante de la lesión por reperfusión a través de diferentes formas de acción a nivel autocrino, endocrino y paracrino, y por su capacidad para producir un número considerable de mediadores inflamatorios, incluidas otras citoquinas y eicosanoides[33]. Son especialmente importantes en la fisiopatología de la lesión por reperfusión la IL-1 y el FNT, como mediadores de la respuesta en el huésped, siendo responsables de las manifestaciones locales y sistémicas de este síndrome, incluyendo la producción de proteínas de fase aguda, fiebre, caquexia, hipotensión, coagulación intravascular diseminada (CID), shock, síndrome de distress respiratorio del adulto (SDRA) e incluso la muerte. Además, la IL-1 y el FNT son inductores de otras citoquinas como la IL6 e IL8[17, 33, 35].

El FNT y la IL-1 tienen potentes acciones proinflamatorias. Ambas inducen la síntesis de IL-8 y regulan la síntesis de moléculas de adhesión como las selectinas y las α -integrinas y juegan un papel importante en el posoperatorio del trasplante hepático mediando parte de la severidad de la lesión por isquemia-reperfusión. Estos hechos han sido corroborados mediante la detección de niveles elevados en plasma de ambas citoquinas, IL-1 y FNT, usando técnicas inmuno-histoquímicas y mediante la neutralización de su potencial deletéreo con el uso de anticuerpos monoclonales y antagonistas de sus receptores[1, 33].

El FNT además induce la generación local de la quimiocina epitelial-78 para el neutrófilo (QCE78), la cual tiene un importante papel en la activación y quimiotaxis y en la inducción de radicales superóxido[33]. A nivel hepático está asociado a varios estados patológicos, como quimiorreactante para

neutrófilos, aumentando la expresión de moléculas como el ICAM-1 a nivel del sinusoides hepático, induciendo la liberación de radicales libres de oxígeno (RLO) por las células de Kupffer, e induciendo señales de transducción a nivel nuclear que resultan en apoptosis de los hepatocitos[1].

Por otra parte, durante el síndrome de isquemia/reperfusión, ha sido demostrada la disminución en la actividad de la IL-10, una citoquina antiinflamatoria que vigila la respuesta inmunológica al ejercer un efecto inhibitorio sobre el factor nuclear transcripcional Kappa-B, el cual regula la producción de las demás citoquinas y la producción de moléculas de adhesión, limita el reclutamiento local de neutrófilos, disminuye el edema y el daño celular[1, 33].

Entre las citoquinas liberadas durante el proceso de isquemia/reperfusión, también tienen un papel importante la IL-6, aún cuando algunos estudios han sugerido que puede conferir un efecto protector a través de la regeneración celular en los tejidos sometidos a isquemia, particularmente durante el trasplante hepático[2], y el factor activador de plaquetas (FAP), el cual se ha demostrado que incrementa de manera significativa 12 horas después de la reperfusión de órganos trasplantados como el hígado, alcanzando un pico máximo de acción a las 24 horas, y media procesos relacionados con el daño endotelial, la migración de neutrófilos y la producción de RLO[33].

Neutrófilos, moléculas de adhesión celular y mediadores vasoactivos

La isquemia-reperfusión permite la activación, quimiotaxis, adhesión y la transmigración leucocitaria en el endotelio. Los leucocitos interactúan con el endotelio vascular a través de varios modelos que se pueden caracterizar en tres grandes grupos. Inicialmente, mediante un proceso de "interacción intermitente" del leucocito con el endotelio, mediada por la expresión a nivel de la superficie celular de las P-selectinas (glucoproteínas transmembrana almacenadas en plaquetas y en células endoteliales) y el ICAM-1, se adhieren a la superficie de las células endoteliales causan daño celular por liberación de sustancias proinflamatorias, como elastasa, ácido araquidónico y RLO[1] y mantienen, de manera ocasional, un contacto lesivo con la superficie endotelial. Posteriormente en un segundo paso, a medida que progresa la lesión, aparecen una serie de nuevas moléculas que garantizan una unión constante del leucocito con la pared endotelial a través de integrinas leucocitarias de tipo $\alpha 2$, como el CD11a/CD18 o el Mac-1, resultando en una firme y prolongada adherencia celular que ocasiona alteraciones en la función de membrana y en el movimiento celular de manera sostenida. En un estado final, la transmigración leucocitaria, mediada por el factor activador

de plaquetas (FAP) permite el paso del leucocito al intersticio, en donde se producen los efectos generales del síndrome isquemia-reperusión a nivel extravascular y se perpetúa el desbalance entre prostaglandina I₂, óxido nítrico (ON) como vasodilatadores y del tromboxano A₂ y endotelina como vasoconstrictores[1, 8, 11]. Esta última, inducida además por la presencia de citoquinas proinflamatorias, ha sido asociada con un potente efecto vasoconstrictor que contribuye en los cambios de isquemia-reperusión en el hígado trasplantado[1, 33].

LA MITOCONDRIA Y LOS EFECTOS DEL METABOLISMO CELULAR DE LA ISQUEMIA Y LA REPERUSIÓN

La mayoría de las alteraciones bioquímicas que ocurren a nivel mitocondrial durante la lesión por isquemia/reperusión, han sido reproducidas a partir de la experiencia durante el trasplante de órganos y, por lo general, han sido estudiadas casi de manera exclusiva a través de modelos de isquemia caliente o medianamente cercanos a la temperatura fisiológica. En estos modelos se ha podido demostrar que los episodios isquémicos de corta duración incrementan la electronegatividad de la cadena de transporte de electrones y el acoplamiento de electrones, sin alterar la eficacia antioxidante de la mitocondria y, en consecuencia, los RLO son neutralizados efectivamente[3, 4]. Sin embargo, los largos períodos de isquemia, pueden alterar los procesos de transporte de electrones, reduciendo su actividad estructural a través del daño de sus subunidades, durante períodos de isquemia cercanos a los 60 minutos. El resultado neto es un acúmulo de ésteres de Acetil-CoA, disminución de los depósitos de ATP, aumento de fosfatos inorgánicos, incremento de la permeabilidad de membrana, alteración de la glucólisis aerobia, disminución del Ph intracelular, liberación de hierro ferroso (Fe²⁺) y formación de radicales libres de O₂ (4).

Adicionalmente, los procesos de isquemia también conllevan una reducción de los mecanismos antioxidantes de la mitocondria, haciéndola más susceptible al estrés oxidativo, en particular por una disminución de enzimas como la glutatión peroxidasa (GP). De la misma forma, la alteración a nivel de la estructura de la membrana celular y de las bombas celulares como la Na-K ATPasa permite un aumento en el nivel citosólico de Na que deriva de manera secundaria en un aumento en los niveles citoplasmáticos y mitocondriales de calcio y en un daño de las membranas de los organelos intracelulares[4, 5]. Dentro de esta secuencia desfavorable de eventos, la apertura de canales no específicos, denominados megacanales —que permiten el paso de moléculas como hidrógeno, sucrosa y agua al interior de la mitocondria—, favorecen el consecuente daño estructural de la misma[4].

El efecto neto del tiempo de isquemia es entonces una acumulación de hipoxantinas, fruto de la actividad aumentada de la xantina oxidasa (XO) producida a través de la rápida conversión de la xantina-deshidrogenasa (XDH), que refleja el rápido rompimiento y agotamiento de las moléculas de ATP[4, 12].

Dentro de este proceso, el ON ha sido considerado como uno de los mayores factores condicionantes del daño isquémico, en especial a partir del aumento en la actividad de la enzima óxido-nítrico sintetasa (ONS). Los efectos particulares aparte de la alteración de la respiración mitocondrial, son las modificaciones en la síntesis de proteínas y lípidos, la formación de N₂O₂, la alteración en el transporte de electrones, disminución en la actividad del citocromo C (CC), las alteraciones en la permeabilidad celular y la disminución en la producción de ATP[12].

A medida que progresa la lesión y una vez se hacen visibles los eventos que condicionan la etapa de *reperusión*, es actualmente aceptado que la conversión de las moléculas de hipoxantina a ácido úrico (AU) a nivel de las membranas celulares y en los polimorfonucleares (PMN), a través de la XO, es una fuente de producción de RLO. A la par, los estudios experimentales sobre los fenómenos de reperusión han demostrado que a nivel mitocondrial el estrés oxidativo es una fuente importante de peróxido de hidrógeno (PH) y de liberación de lactato-deshidrogenasa (LDH). Además, es ahora evidente, especialmente a nivel del tejido cerebral, que los tejidos no sometidos directamente a la isquemia, muestran un patrón de refuncionamiento celular durante el período inicial, que es similar al del área de isquemia y que se caracteriza especialmente por una disminución de los niveles de ATP, de fosfocreatina, de la carga de energía acetilada y por un aumento en los niveles de lactato, por mecanismos independientes a los ya anotados, no completamente dilucidados hasta el momento[12]. Las consecuencias reales de todos estos fenómenos se traducen a nivel de la producción nuclear deficiente de DNA, de la oxidación crónica de proteínas, los fenómenos acelerados de apoptosis-necrosis y la falla de los injertos[4].

Especies de oxígeno reactivo

A partir de estas observaciones es posible definir entonces el estrés oxidativo como un estado en el que la cantidad de especies de oxígeno reactivo exceden la capacidad del sistema antioxidante endógeno[7]. Las alteraciones ultraestructurales a nivel celular y en especial a nivel mitocondrial permiten entonces que se formen especies de oxígeno reactivo (RLO), dentro de los cuales una de las más importantes es el superóxido (O₂), el cual es formado por la reducción

univalente del oxígeno. Esta reacción es mediada por muchos sistemas enzimáticos incluyendo NAD(P)H y xantina oxidasa (XO). El O₂ ejerce un rol importante en la generación de otras especies de oxígeno reactivo, en particular mediante la producción de peroxinitrato, un potencialmente deletéreo RLO, a través de su interacción con el ON. Además, la disminución de O₂ por la superóxido dismutasa (SOD) produce el más estable RLO, el peróxido de hidrógeno (H₂O₂), el cual es convertido enzimáticamente a H₂O por la catalasa y la glutatión peroxidasa (GP) y puede inducir mediante su reacción con metales en transición la producción de radicales hidroxilo altamente reactivos (OH), o ser metabolizado por mieloperoxidasas (MP) para formar ácido hipocloroso (HOCl) [7].

El producto final es entonces la producción de RLO, que no son otra cosa diferente a unas potentes especies de oxígeno que causan daño en las membranas celulares por peroxidación de los lípidos [8] y que además estimulan la activación leucocitaria y la quimiotaxis por la activación de la fosfolipasa A₂ (FLA₂) para formar ácido araquidónico (AA), un importante precursor para la síntesis de eicosanoides (ej. tromboxano A₂ (TXA₂) y leucotrieno B₄ (LB₄)) [9]. Una vía común de toda esta reacción es además su capacidad para inducir la expresión genética de citoquinas mediante la activación de factores de transcripción tales como el factor nuclear factor- κ [8, 11] y la inducción de múltiples señales a partir de la producción de proteínas citoesqueléticas asociadas con la NADPH oxidasa y en particular a partir de la subunidad p47, que constituye la oxidasa activa y facilita el daño endotelial [14].

El efecto neto de los RLO, es una pérdida de los mecanismos de vasodilatación dependientes del endotelio, los cuales están mediados por una pérdida en la bioactividad del ON a nivel de la pared vascular, apoptosis, expresión de moléculas de adhesión como el ICAM-1 (molécula de adhesión intracelular), el V-CAM-1 (molécula de adhesión vascular), que median la presencia de monocitos en el endotelio y causan secundariamente la lesión endotelial [4, 7, 11]. Como ya ha sido anotado, el FNT y la IL 1 α inducen la expresión de genes relacionados con en V-CAM-1.

Complemento

El complemento es uno de los sistemas de defensa del huésped y uno de los mayores efectores de inmunidad humoral. Su activación ocurre a través de la vía clásica, mediante la interacción con anticuerpos, o mediante la interacción con superficies de cuerpos extraños como la pared de las bacterias por la vía alterna. El producto final es el clivaje del componente C3, con la generación de productos biológicamente activos, en especial del complejo de ataque de la membrana C5b-C9, las anafilotoxinas

C3a y C5a y los componentes del complemento iC3b y C5b-9. El más potente agente proinflamatorio es el factor C5a, el cual es aproximadamente 20 veces más potente que el C3a. C5a amplifica la respuesta inflamatoria por la inducción de producción de citoquinas, FNT α -1, e IL-1 – IL-6 [8, 10]. Los resultados efectivos a nivel celular son la formación de poros en la membrana celular, la transmisión anómala de señales, la posible lisis celular y al final la muerte. Su papel ha sido recientemente reconocido a partir de la producción de múltiples estudios que han fallado en demostrar la efectividad de la terapia antirradicales libres, el beneficio de los anticuerpos contra las moléculas de adhesión leuco-citaria y la efectividad de los antagonistas contra el factor activador de plaquetas (FAP). La evidencia acumulada permite definir ahora al complemento como un mediador fundamental en la lesión de isquemia-reperfusión [6]. La idea creciente es que la lesión por perfusión origina la activación de complejos inmunes y en consecuencia la formación de anticuerpos que median de manera secundaria la activación de complemento, son ejemplos de esta respuesta la formación en especial de IgM [6, 11].

Alteraciones en la regulación de síntesis de proteínas

La síntesis de proteínas es sustancialmente reducida luego de los procesos de perfusión. Algunos factores implicados han sido la falla en la integridad del DNA, las alteraciones en la maquinaria para la transcripción, fallas en el transporte y procesamiento del mRNA, la inadecuada recuperación de los fosfatos de alta energía para soportar la síntesis de péptidos y la inadecuada función de los ribosomas. Los resultados netos son la disminución promedio de la síntesis de aminoácidos una disminución global de la síntesis proteica, la inadecuada transmisión de impulsos y señales que determinan la inadecuada operación de los procesos celulares y la falla en la síntesis de los componentes celulares básicos de las membranas y organelos perpetuando el escape de metales pesados al citoplasma, la acelerada peroxidación de los lípidos y la lesión-reperfusión asociada al escape de múltiples complejos enzimáticos al citosol por la inadecuada conservación de las membranas [6, 7, 11, 12].

El resultado final: ¿apoptosis-necrosis o ambas?

Necrosis y apoptosis son dos conceptos diferentes, pero no excluyentes en el síndrome de isquemia-reperfusión. La apoptosis mantiene la homeostasia de los tejidos a través de la remoción de células que han cumplido con su ciclo útil y se encuentran dañadas [4]. Es controlada a través de la expresión de genes específicos que están presentes en los mamíferos y en algunas otras especies. Entre éstos, el com-

plejo de proteínas antiapoptoicas de la familia del Bcl-2, una familia de genes que ha estado implicada en la prolongación de la vida celular, mantiene el bloqueo de los mecanismos naturales de necrosis-apoptosis. El Bcl-2 actúa a nivel de la membrana plasmática disminuyendo el potencial Redox (a través de la disminución de la peroxidación de los lípidos, de la inhibición de las especies de oxígeno reactivo e incrementando la actividad de la catalasa) y a nivel de las proteasas plasmáticas, en particular por inhibición de la caspasa[1].

La apoptosis es entonces un proceso de muerte celular autoprogramada que incluye la activación de mecanismos relacionados con el genoma de las células eucarióticas. En el síndrome de isquemia-reperfusión es un proceso dependiente de energía y resulta de la alteración de la homeostasis del calcio que favorece la excitotoxicidad, el mal funcionamiento del retículo endoplásmico y de la mitocondria, el aumento del estrés oxidativo permitiendo el daño del DNA, la alteración en la expresión proapoptoica de los genes y la activación de las proteasas efectoras dependientes del sistema de caspasas y de las endonucleasas llevando a la degradación final del genoma, todas ellas reguladas por los mecanismos oxidativos[1, 12]. La apoptosis se reconoce además como un proceso que depende de la disponibilidad celular de ATP y, de esta forma, la reperfusión puede potenciarla al restablecer los depósitos celulares de energía y al favorecer la actividad de los RLO[12]. En consecuencia, la célula comienza a ser fagocitada dentro de un proceso fisiológico normal, sin que se produzca un estado inflamatorio. La primera vía durante los procesos de isquemia/reperfusión es mediada por el llamado “receptor de la muerte”, al cual se unen el Fas-ligando y el FNT[13].

Los fenómenos de necrosis por el contrario, comienzan por la pérdida de energía asociada a la depleción del ATP inducida por la hipoxia celular y favorecida por los períodos prolongados de isquemia. Los múltiples experimentos realizados al respecto muestran como el síndrome de reperfusión se caracteriza por una forma de muerte celular combinada, caracterizada por la simultaneidad de necrosis y apoptosis en el cual coexisten una variada gama de eventos y secuelas determinantes de la muerte que pueden resumirse en la tabla 1[12].

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA LESIÓN POR ISQUEMIA/REPERFUSIÓN

Daño vascular y el fenómeno de “no re-flujo”

Una observación clínica cotidiana es que el flujo sanguíneo de un órgano sometido a isquemia no es completamente restaurado luego de liberar la oclusión vascular. Los mecanis-

mos de la isquemia reperfusión asociados con el fenómeno de “no re-flujo” incluyen un aumento en la adhesión leucocitaria al endotelio, agregación de plaquetas, edema intersticial, disminución de la vasodilatación dependiente del endotelio; fenómenos que resultan en una obstrucción de tipo mecánico al flujo[9, 19].

Tabla 1
Mecanismos y secuelas posteriores a la reoxigenación celular

Alteración en la función de la mitocondria e incremento en la producción de RLO
Conversión de xantina deshidrogenasa (XDH) a xantina oxidasa (XO) o fosforilación.
Aumento en la producción de RLO.
Disminución de la actividad de la glutatión-peroxidasa (GP) y de las demás enzimas antioxidantes.
Activación del factor nuclear κ B.
Alteración en el transporte epitelial del hierro.
Disminución de la prostaglandina I ₂ .
Inducción de la óxido nítrico-sintetasa (ONS) con la consecuente producción de especies de nitrógeno reactivo (ENR).
Incremento en la permeabilidad celular.
Activación de la vía de la quinasa y de la proteína cinasa.
Apoptosis- necrosis.
Inducción de proteínas de choque térmico.

Fuente: Schaller, B. Cerebral ischemia and reperfusion: The pathophysiologic concept as a basis for clinical therapy. J Cereb Blood Flow Metab, 2004; 24 (4): 351-69.

Tabla 2
Manifestaciones clínicas del síndrome de isquemia/reperfusión

Cardiovascular: hipotensión, arritmias (FV, TV, ritmo idioventricular), disminución de la respuesta a vasopresores, cambios en la distribución del flujo sanguíneo.
Pulmonar: hipoxia, SDRA, edema pulmonar.
Renal: IRA, uremia, acidosis metabólica.
Gastrointestinal: alteraciones de motilidad, absorción, permeabilidad mucosa intestinal y traslocación bacteriana.
Hígado: isquemia por repercusión postrasplante de hígado (aumento severo de transaminasas, hipotensión).
Musculoesquelético: edema, mioglobinuria.
Metabólico: hipercalcemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia.
SNC: Aumento PIC, edema cerebral, deterioro motor, sensitivo y cognitivo.

Sistema cardiopulmonar

El síndrome de isquemia/reperusión favorece la presencia de arritmias posreperusión, en particular luego de la terapia trombolítica en el infarto agudo del miocardio (IAM), típicamente la taquicardia ventricular (TV), la fibrilación ventricular (FV) y el ritmo idioventricular acelerado (RIA), especialmente si se produce una restauración súbita del flujo luego de períodos superiores a los 30 minutos de isquemia[9]. A nivel pulmonar la lesión por reperusión media procesos asociados con hipoxemia, hipertensión pulmonar (HTP) e injuria pulmonar aguda (ALI)/SDRA[28].

Sistema nervioso central (SNC)

Luego de procedimientos quirúrgicos como la endarterectomía carotídea, la corrección de aneurismas, del arresto circulatorio hipotérmico profundo, o durante los eventos relacionados con el trauma craneoencefálico (TCE) o la enfermedad cerebrovascular, las manifestaciones de la isquemia-reperusión se caracterizan por alteraciones en la barrera hematoencefálica que resultan en la trans migración de leucocitos al tejido cerebral con la posterior liberación de enzimas proteolíticas, daño de las membranas celulares y liberación de RLO particularmente en las áreas de penumbra isquémica. Las consecuencias reales son la presencia de edema cerebral y aumento de la presión intracraneana (PIC) manifestadas por el deterioro de las funciones motoras, sensitivas y cognitivas[9].

Tracto gastrointestinal

La isquemia/reperusión en el tracto gastrointestinal se asocia a una variada gama de patologías y procedimientos quirúrgicos entre los cuales figuran la isquemia mesentérica, la cirugía vascular, el shock hemorrágico y luego de la decompresión del síndrome de compartimiento abdominal (SHA)[9, 20]. Los mecanismos fisiopatológicos anotados, además de la presencia de alteraciones en la motilidad, absorción y permeabilidad de la mucosa intestinal permiten el desarrollo de translocación bacteriana y el desarrollo ulterior de SRIS y sepsis[9, 36].

Hígado

Durante el posoperatorio de trasplante hepático, el síndrome por reperusión ha sido definido como una caída en el 30% de la presión arterial media (PAM) persistiendo por más de 1 minuto, 5 minutos luego de la colocación del injerto, estimándose su incidencia entre el 4-30% de los procedimientos. Esta respuesta parece ser modificada por el uso del bypass veno-venoso, el prelavado del órgano por vía portal para

liberarlo de cualquier “toxina” y mediante el control de los electrolitos y de la parte hemodinámica previa a la reperusión[15].

Músculo esquelético

La interrupción del flujo sanguíneo en una extremidad causa edema posisquémico de los tejidos el cual ocurre como consecuencia de la transudación de líquido a través de la membrana basal de los capilares. Una vez la presión aumenta en los compartimientos musculares a causa del edema, los capilares son comprimidos, resultando en un empeoramiento de la isquemia del tejido, con el cambio adicional del metabolismo aeróbico por anaeróbico. A medida que el ácido láctico se aumenta, el funcionamiento de las bombas celulares como la Na-K dependientes de ATP fallan y la membrana celular comienza a ser incapaz de mantener un gradiente osmolar. La compresión de los capilares exagera aún más la anoxia, induce peroxidación de las membranas celulares, activa neutrófilos y genera hipoxantina, un producto normal del metabolismo pero potencialmente peligroso como ya ha sido anotado. Adicionalmente la reperusión resultante de la liberación de los compartimientos musculares comprometidos condiciona la presencia de mioglobulinuria y falla renal, anemia, hipercalemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, trombocitopenia, uremia y acidosis metabólica[18, 21].

Síndrome de falla orgánica múltiple (FOM)

Una de las consecuencias finales del síndrome de isquemia/reperusión luego de la resucitación de pacientes con shock hemorrágico o de isquemias viscerales es el desarrollo de FOM, agravado en muchas ocasiones por la coexistencia de patologías como las quemaduras, pancreatitis, trauma mayor y sepsis[9]. Además, el incremento en la producción de óxido nítrico ha sido subsecuentemente asociado con el desarrollo de hipotensión, disminución de la respuesta a agentes vasopresores, mala distribución del flujo sanguíneo, aumento de la permeabilidad microvascular y disoxia tisular[22].

TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE ISQUEMIA/ REPERFUSIÓN (TABLA 3)

Inmunonutrición

La inmunonutrición puede modificar los efectos de la inflamación en la enfermedad por reperusión de manera positiva al modular la respuesta inmunológica, especialmente mediante la regulación que ejercen las grasas de la dieta sobre los eicosanoides, y éstos a su vez sobre el sistema inmunológico, mediante el uso de glutatión y arginina y a través de la utilización de elementos traza y vitaminas antioxidantes.

Dentro de la lesión por isquemia/reperusión ha sido reconocido el papel inmunodepresor de la prostaglandina E2 (PgE2), la cual depende de la disponibilidad de ácido araquidónico en los fosfolípidos de los macrófagos, linfocitos y PMN. Múltiples estudios especialmente en pacientes con quemaduras severas, sépticos, politraumatizados e inmunodeprimidos han demostrado que la disponibilidad de ácido araquidónico es dependiente de la ingesta de ácido linoleico (ácido graso poliinsaturado Omega 6) y que las dietas altas en este último se asocian con una producción elevada de PGE2, la cual suprime las reacciones mediadas por macrófagos y linfocitos, suprime la proliferación de linfocitos B y T, suprime la migración leucocitaria, la actividad de las células asesinas, la histólisis mediada por células, la producción de IL1-IL2, IgG, la actividad oxidativa de los macrófagos y la inhibición de la liberación de enzimas lisosómicas por los granulocitos[29, 31]. Aún cuando estos efectos pueden ser benéficos en pacientes con lesión por reperusión se acepta que el riesgo inmunodepresor sobrepasa el beneficio de la modulación de la respuesta inmunológica y que dichas dietas deben ser en lo posible evitadas. Por el contrario, el uso de ácidos grasos como los Omega 3, en particular el ácido eicosapentanoico y el ácido insaturado gamma-linoleico reducen específicamente la actividad de las citoquinas proinflamatorias y la producción de eicosanoides sin alterar la respuesta inmunológica global de defensa e igualmente mejoran el intercambio gaseoso, reducen las alteraciones de la permeabilidad capilar y la resistencia vascular pulmonar[26, 27, 31].

El uso de la arginina y la glutamina también producen mejoría en la función de los linfocitos, y la arginina sola mejora la función de los monocitos, aún cuando ha sido reconocido su papel en el aumento de la producción de ON y en el aumento de la producción de radicales libres mediado por la optimización de las defensas antibacterianas[26, 27, 31].

Finalmente los ya tradicionalmente conocidos sistemas antioxidantes mayores a nivel celular incluyen la glutamina, alfa tocoferol (vitamina E), ácido ascórbico (vitamina C), β -caroteno (vitamina A) y numerosas enzimas y sus cofactores, especialmente los minerales traza. Una importante estrategia para alterar de manera indirecta el balance antioxidante es la repleción del elemento traza *selenium*, el cual es un cofactor crítico para la función de la enzima GP, la cual como se ha visto está implicada en la oxidación del glutatión. Además con el uso de *selenium* se ha demostrado particularmente una menor progresión a falla renal aguda en pacientes críticamente enfermos, y en aquellos con FOM instaurada una rápida resolución de su condición que en grupos controles[34]. Estos micronutrientes son todos reguladores del estrés oxidativo y en consecuencia de los RLO y participan en importantes procesos titulares que incluyen la inmunomodulación, la restauración de las superficies mucosas al

bloquear la peroxidación de los lípidos y la inhibición de los procesos de apoptosis[26].

N-acetilcisteína, inhibidores de la lisofosfatil-acil transferasa (LAT), superóxido dismutasa y elementos lazaroides

El uso concomitante de N-acetilcisteína (NAC) y de la procisteína (L-2-oxotiazolidina-4-carboxilato), han demostrado aumentar los niveles de glutatión a nivel de los eritrocitos, neutrófilos y células endoteliales[27]. La N-acetilcisteína es convertida *in vivo* a L-cisteína, la cual es usada para repletar los depósitos intracelulares de glutatión. El grupo Tiol de la NAC ofrece además un efecto directo antioxidante. Los estudios experimentales han demostrado que la NAC es efectiva en reducir la peroxidación de los lípidos a nivel pulmonar luego de la administración experimental de endotoxinas, lipopolisacáridos o de IL-1 en modelos animales, e incluso ha sido demostrado que la NAC puede ser encapsulada por los lisosomas, lo cual lleva a un efecto protector de la célula de manera prolongada luego de la injuria por isquemia/reperusión[34].

Adicionalmente, los ácidos fosfatídicos son liberados en respuesta a los estímulos inflamatorios por la lisofosfatil-acil-transferasa (LAT) y, como el ácido araquidónico (AA), son fuente importante de mediadores de la inflamación. La pentoxifilina es el más potente inhibidor de la LAT y de su metabolito principal la lisofilina. Estos compuestos reducen los ácidos grasos séricos libres en humanos y disminuyen la producción de citoquinas, la activación de neutrófilos, el secuestro pulmonar de PMN y reducen globalmente la respuesta inflamatoria. Su uso principal ha estado encaminado al tratamiento de pacientes con SDRA[30].

Tabla 3
Tratamiento del síndrome isquemia/reperusión

Inmunonutrición
N-acetilcisteína
Manitol, alopurinol y anticálcicos
Inhibidores de la lisofosfatil-acil-transferasa (LAT)
Superóxido dismutasa
Elementos lazaroides
Prostaglandinas
Proteína C activada recombinante humana (rhAPC)
Inhibidores de la óxido-nítrico sintetasa (ONS)
Anti-citoquinas
Anticuerpos monoclonales
Terapia genética

Por otra parte, el uso de enzimas como la superóxido dismutasa y la catalasa y de elementos lazaroides, los cuales son 21-aminoesteroides, no glucocorticoides, análogos de la metilprednisolona, tienen acciones experimentales importantes a nivel de la captación de RLO, la atenuación de la inflamación, la estabilización de las membranas celulares y la inhibición de la producción de citoquinas[34].

Prostaglandinas, proteína C activada recombinante humana (RHAPC) e inhibidores de la óxido-nítrico sintetasa (ONS)

La prostaciclina (PgI₂), es una prostaglandina derivada del endotelio que inhibe la agregación plaquetaria y la adhesión de los neutrófilos produciendo vasodilatación a través de un aumento en el AMPc a nivel citoplasmático y modulando parte de la respuesta de la lesión por isquemia/reperfusión. Aún cuando sus efectos por vía endovenosa se han asociado con un aumento en el cortocircuito intrapulmonar, una disminución en la resistencia vascular pulmonar (RVP) e hipotensión sistémica, su uso por vía inhalatoria ha demostrado efectos equivalentes al ON inhalado dentro de las estrategias no ventilatorias del manejo de pacientes con SDRA[27]. Igualmente, la prostaglandina E (PgE₁) produce vasodilatación sistémica y pulmonar en pacientes críticamente enfermos y mejora el gasto cardíaco y la entrega de oxígeno, al igual que el uso de los inhibidores de la 5-lipo-oxigenasa y la tromboxano-sintetasa[27].

Los inhibidores de la óxido-nítrico sintetasa (ONS) como la Ng-methyl-L-arginine hydrochloride (546C88) han promovido la resolución del choque en pacientes con sepsis severa, al mejorar la respuesta hemodinámica y el requerimiento de vasopresores durante períodos de infusión de 72 horas en pacientes severamente comprometidos[22, 23]. Sin embargo, algunos de estos estudios han mostrado resultados contradictorios caracterizados por un aumento en el tono vascular y por una reducción en el índice cardíaco y en la entrega de O₂, e incluso un aumento en la mortalidad[24].

Igualmente, la proteína C activada recombinante humana (rhAPC), ha demostrado ser útil en la sepsis severa, dada la gran respuesta inflamatoria asociada y la activación endotelial secundaria. Actualmente en el contexto de la sepsis y dentro de ella de las implicaciones fisiopatológicas que en parte pueden ser atribuidas a la injuria por reperfusión, está indicada en pacientes sépticos con alto riesgo de muerte (APACHE II > 25, FOM inducida por sepsis, SDRA) y contraindicada en los pacientes con coagulopatías[25].

Anti-citoquinas, anticuerpos monoclonales y terapia génica

Aunque experimentalmente un buen número de medicamentos anti-citoquinas ha sido evaluado, sólo dos han tenido

importantes aplicaciones prácticas, especialmente en el escenario de los pacientes con pancreatitis aguda (PA), el primero es el LEXIPAFANT, un antagonista del receptor del FAP, derivado del imidazol, que ha demostrado *in vivo* ser siete veces más afín a este receptor que el mismo FAP y que ha permitido reducir los niveles de IL-8 y la progresión hacia FOM. El otro agente es el CNI-1493, una pequeña molécula que inhibe la liberación de macrófagos y citoquinas inflamatoria, en particular la IL-1 y el FNT[17].

Igualmente, de manera experimental el uso de anticuerpos anti ICAM-1, Anti P-selectina, prostaglandina E₁(1), de inhibidores de estearasa antes de la reperfusión en modelos de isquemia miocárdica[6], la terapia génica para la modificación del Bcl-2[1] y el uso de los antioxidantes como el ditiocarbamato de pirrolidina (PDTC) para bloquear la acción del FNT y la IL 1 α , los cuales inducen la expresión de genes relacionados con en V-CAM-1[7], han sido tratamientos adyuvantes en el síndrome de isquemia/reperfusión.

Manitol, alopurinol y anticálcicos

El alopurinol y los anticálcicos han demostrado su efecto protector al bloquear la producción de RLO en órganos como el hígado luego de trasplante[16], especialmente mediante la disminución a nivel hepático la producción de FAP[33]. Por otra parte, el manitol ha sido utilizado para prevenir no sólo el síndrome compartimental sino también como un elemento valioso para reducir los RLO[18].

Conclusiones

El síndrome de isquemia/reperfusión está representado por una variada gama de manifestaciones clínicas que son a la vez causa y consecuencia de múltiples alteraciones sistémicas que forman parte de la amplificación de la respuesta inflamatoria e inmunológica de los pacientes quirúrgicos. Su fisiopatología es el resultado de una compleja interacción celular y humoral en la que intervienen neutrófilos, complemento, linfocitos, moléculas de adhesión, especies de oxígeno reactivo, mediadores de la inflamación y endotelio, entre otros, los cuales favorecen el daño ultraestructural del aparato energético celular y la muerte celular. La severidad de esta repuesta está determinada por la severidad de la lesión primaria. La magnitud del trauma, las quemaduras y el sometimiento a cirugías mayores condicionan un primer insulto al paciente crítico, el cual rápidamente es seguido por una respuesta inflamatoria, que se constituye como un segundo golpe que determina en una buena parte de los casos el pronóstico crítico y la recuperación de los enfermos. Por este motivo, la modulación de esa respuesta, mediante una adecuada reanimación y manejo dirigido a la patología subyacente es un factor esencial que permite modificar los desenlaces adver-

sos. No obstante más allá, la verdadera modulación de la respuesta recae en la forma de mantener regulado el estrés celular y particularmente el mitocondrial y el favorecer una mejor efectividad de las intervenciones primarias, a través de una protección que se dirige fundamentalmente al aparato energético. Un gran interés científico se ha despertado en torno a estos problemas y, en especial, en la manera en la que debe

restablecerse esa homeostasis en las horas inmediatamente siguientes a los eventos que demandan una atención integral del cirujano por su complejidad. Múltiples alternativas han sido formuladas, algunas aún experimentalmente, lo cual avizora un importante desarrollo de nuevas terapias que permitirán abordar y objetivar rutinariamente un problema mayor de los pacientes quirúrgicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tanikawa K. *Reperfusion injury in liver transplantation*. *Curr Opin Anaesthesiol* 2000; 13: 349-54.
2. Selzner M., Camargo C.A., Clavien P.A. *Ischemia impairs liver regeneration after major tissue loss in rodents: protective effects of interleukin-6*. *Hepatology* 1999; 30: 469-75.
3. Jassem W., Roake J.A., et al. *The molecular and cellular basis of reperfusion injury following organ transplantation*. *Transplant Rev* 1998; 12: 14.
4. Jassem W., Fuggle S., et al. *The role of mitochondria in ischemia/reperfusion injury*. *Transplantation*, 2002; 73 (4): 493-9.
5. Jeashke, H. *Reactive oxygen and mechanisms of inflammatory liver injury*. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 718.
6. Chan R., Ibrahim N. *Ischemia-reperfusion is an event triggered by immune complexes and complement*. *Br J Surg* 2003; 90: 1470-8.
7. Taniyama Y., Griedling K. *Reactive oxygen species in the vasculature*. *Hypertension* 2003; 42: 1075-81.
8. Toyokuni S. *Reactive oxygen species inducen molecular damage and its application in pathology*. *Pathol Int* 1999; 49: 91-102.
9. Collard Ch., Gelman S. *Pathophysiology, clinical manifestations, and prevention of ischemia-reperfusion injury*. *Anesthesiology* 2001; 91 (6): 1133-9.
10. Collard C., Lekowski R., et al. *Complement activation following oxidative stress*. *Mol Immunol*, 1999; 36: 941-8.
11. Carden D., Ganger D. *Pathophysiology of ischemia-reperfusion injury*. *J Pathol* 2000; 190: 255-66.
12. Schaller B. *Cerebral ischemia and reperfusion: the pathophysiologic concept as a basis for clinical therapy*. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004; 24 (4): 351-69.
13. Marc A., Daemen B. *Apoptosis and inflammation in renal reperfusion injury*. *Transplantation* 2002; 73 (11): 1693-700.
14. Terada L. *Oxidative stress and endothelial activation*. *Crit Care Med*, 2002; 30 (5): S186-S91.
15. Freeman, J. *Liver transplantation: Anaesthesia and perioperative care*. En: Blumgart, L.H. ed. *Surgery of the liver and biliary tract*. New York: Ed. Churchill Livingstone 1994; 1789-1800.
16. Czerniak, A. Mayer, D. *Early and late complications of liver transplantation*. En: Blumgart, L.H. ed. *Surgery of the liver and biliary tract*. New York: Ed. Churchill Livingstone 1994; 1845-56.
17. Denham W., Norman J. *The potential role of therapeutic cytoquine manipulation in acute pancreatitis*. *Surg Clin North Am* 1999; 79 (4): 767-81.
18. Velmahos G., Toutouzas K. *Vascular compartment syndromes*. *Surg Clin North Am* 2002; 82 (1): 125-41.
19. Allen D.M., Chen L. et al. *Pathophysiology and related studies of the no reflow phenomenon in skeletal muscle*. *Clin Orthop* 1996; 314: 122-33.
20. Ivatury R., Diebel L. et al. *Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome*. *Surg Clin North Am* 1997; 77 (4): 783-800.
21. Perry M.O. *Compartment syndromes and reperfusion injury*. *Surg Clin North Am* 1988; 68: 853-68.
22. Baker J., Grover R. et al. *Administration of the nitric oxide synthetasa inhibitor Ng- methyl- L-arginine hydrochloride (546C88) by intravenous infusion for up to 72 hours can promote the resolution of shock in patients with severe sepsis: Result of a randomized, double blind, placebo controlled multicenter study (study no. 144-002)*. *Crit Care Med* 2004; 32 (1): 1-12.
23. López A., Lorente J. et al. *Multiple center, randomized, placebo controlled, double blind study of the nitric oxide synthetasa inhibitor 546C88: Effect on survival in patients with septic shock*. *Crit Care Med*, 2004; 32 (1): 21-30.
24. Watson D., Grover R. *Cardiovascular effects of the oxide synthetasa inhibitor Ng- methyl- L-arginine hydrochloride (546C88) in patients with septic shock: Results of a randomized, double blind, placebo controlled multicenter study (study no. 144-002)*. *Crit Care Med* 2004; 32 (1): 13-20.
25. Dellinger R., Carlet J. et al. *Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock*. *Crit Care Med* 2004; 32 (3): 858-73.
26. Mason J. *Vitamins and Trace Elements in the Critically Ill Patient*. En: Shikora S., Martindale R., Schwaizberg, S., Eds. *Nutritional considerations in the intensive care unit: science, rationale and practice*. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN). Kendall/Hunt Publishing Company, Iowa (USA) 2002; 61-79.
27. Cranshaw J., Griffiths T. *The pulmonary physician in critical care c9: Non-ventilatory strategies in ARDS*. *Thorax*, 2002; 57: 823-9.
28. Atabai K., Matthay M. *The pulmonary physician in critical care c5: Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: definitions and epidemiology*. *Thorax* 2002; 57: 452-8.
29. Mora, R. *Inmunonutrición*. En: *Soporte nutricional especial*. Bogotá, Panamericana Ed. 2000; 338-41.
30. Abraham, E. *Lisofylline versus placebo for ALI and ARDS*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000; 161: A379.
31. Kazar R., MacQuiggan M. *Nutritional support in trauma patients*. En: Shikora S., Martindale R., Schwaizberg, S., Eds. *Nutritional considerations in the intensive care unit: science, rationale and practice*. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN). Iowa (USA): Kendall/Hunt Publishing Company, 2002; 229-44.
32. Shikora S., Martindale R. *The metabolic response to stress and alterations in nutrient metabolism*. En: Shikora S., Martindale R., Schwaizberg, S., Eds. *Nutritional considerations in the intensive care unit: science, rationale and practice*. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN). Iowa (USA): Kendall/Hunt Publishing Company 2002; 11-8.
33. Serracino F., Habib, N. et al. *Hepatic ischemia-reperfusion injury*. *Am J Surg* 2001; 181 (2): 160-6.
34. Bulger E., Maier R. *Antioxidants in critical illness*. *Arch Surg* 2001; 136 (10): 1201-7.
35. Fabrizio T. *Ischemic preconditioning in humans: models, mediators and clinical relevance*. *Circulation* 1999; (3): 563-99.
36. Sinaman M., Pellegrini C. *Large bowel obstruction: operative procedures*. En: Zinner M., Schwartz S., Ellis H. *Maingot's abdominal operations*. Stamford: Appleton & Lange 1997; 1391-1417.