



## Importancia del daño isquemia-reperfusión en cirugía plástica

### Importance of the ischemia-reperfusion injury in plastic surgery

Dr. Guillermo Ramos-Gallardo,\* Dr. Ariel Miranda Altamirano\*\*

#### Palabras clave:

Isquemia, reperfusión, daño tisular, cirugía plástica.

#### Key words:

Ischemia, reperfusion, tissue injury, plastic surgery.

#### RESUMEN

El fenómeno isquemia-reperfusión es un proceso inevitable en cirugía plástica. Después de una isquemia prolongada, el adenosín trifosfato se reduce y aumenta el sodio y calcio intracelular. Cuando ocurre la reperfusión, aumenta el oxígeno en la mitocondria y se inicia una serie de eventos que provocan la lesión del tejido. La reperfusión causa aún más daño tisular que la isquemia. Numerosos medicamentos, sustancias y métodos han sido probados con el fin de reducir la lesión por isquemia y reperfusión. Podemos dividir el tratamiento en dos partes: farmacológico y no farmacológico. Del tratamiento con fármacos, las estatinas (3 hidroxil 3 metilglutaril coenzima A reductasa) como agentes para reducir el colesterol han demostrado efecto terapéutico sobre la lesión por isquemia-reperfusión en muchos órganos diferentes. En cuanto a tratamiento sin fármacos, el precondicionamiento consiste en episodio de isquemia alternando con reperfusión, lo que desencadena un mecanismo adaptativo que protege los tejidos frente a la isquemia prolongada y reperfusión. Esta revisión discute el efecto y tratamiento del fenómeno isquemia-reperfusión aplicado a cirugía plástica.

#### ABSTRACT

Ischemia-reperfusion injury is an inevitable process in plastic surgery. After a prolonged ischemia, adenosine triphosphate is reduced and intracellular sodium and calcium increase. When reperfusion occurs, reactive oxygen increases in the mitochondria and a series of events begins that cause tissue injury. Reperfusion causes even more tissue damage than ischemia. Numerous medications, substances and methods have been tested in order to reduce ischemia and reperfusion injury. We can divide the treatment in two parts: pharmacological and non-pharmacological. In the pharmacological treatment, statins (3 hydroxy 3 methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors) as cholesterol reducing agents have shown therapeutic effect on ischemia reperfusion injury in many different organs. As a non-pharmacological treatment, preconditioning consists of a brief alternating episode of ischemia and reperfusion, which triggers an adaptive mechanism, that protects tissues against injury from a subsequent sustained ischemia and reperfusion. This review discusses the effect and treatment of ischemia-reperfusion applied to plastic surgery.

### INTRODUCCIÓN

Podemos definir a la isquemia como un fenómeno, en ocasiones inevitable, que se da en muchas patologías como el infarto al miocardio o accidente vascular cerebral. En el caso de la cirugía, se presenta muchas veces ya sea de forma programada como en el pinzamiento de vasos importantes para un trasplante hepático o en cirugía plástica, provocado con frecuencia para evitar el sangrado en procedimientos de mano, o durante la transferencia microquirúrgica de tejidos. Sin embargo, cuando ese tiempo se prolonga al reperfundir el órgano ocurre una cadena de eventos conocida como el fenómeno o daño isquemia-reperfusión.<sup>1,2</sup>

La isquemia prolongada reduce intracelularmente la producción de adenosina trifosfato e inhibe la bomba sodio-potasio-adenosina-trifosfatasa, con lo que aumenta el sodio y calcio intracelular. Además se ocasiona una elevación de la glicólisis durante la isquemia, causando acumulación de ácido láctico con la reducción del pH. Por tanto, si la duración de la isquemia se extiende por arriba de un punto crítico de tolerancia, la necrosis celular será inevitable.<sup>1-3</sup>

Al momento de terminar la isquemia sobreviene la reperfusión, en la que se liberan grandes cantidades de productos derivados del oxígeno reactivo en la mitocondria, causando más daño tisular.<sup>1-3</sup>

\* Médico adscrito.

\*\* Jefe de Servicio.

Unidad de Atención al Niño Quemado. Nuevo Hospital Civil de Guadalajara «Juan I. Menchaca».

En condiciones fisiológicas, la membrana interna de la mitocondria es impermeable a mantener potencial de membrana, lo que mantiene el potencial de membrana y el gradiente de protones que mantiene la síntesis de ATP durante la fosforilación oxidativa.<sup>1-3</sup>

En el síndrome isquemia-reperfusión encontramos un pH y calcio elevados y presencia de radicales libres de oxígeno, lo cual afecta a la membrana interna mitocondrial. Esto ocasiona despolarización de los potenciales de membrana, edema celular y liberación de moléculas proapoptóticas como el citocromo C; todo esto ocasiona edema en el citosol y finalmente activación de genes relacionados con la apoptosis celular (Figura 1).<sup>2,3</sup>

La producción de radicales libres también activa a los neutrófilos y ocasiona daño endotelial, lo que agrava el proceso patológico del síndrome isquemia-reperfusión, al ocluir parcialmente los vasos, además de la migración de leucocitos en el tejido afectado.<sup>3</sup>

Por lo tanto, podemos definir a la reperfusión como un fenómeno que se presenta después de la isquemia, donde el oxígeno molecular es fuente de radicales libres de oxígeno asociado a peroxidación lipídica y ruptura de la membrana celular.

### Opciones de tratamiento

Para disminuir el efecto nocivo del daño isquemia-reperfusión dividiremos las opciones de tratamiento en las que conllevan administración de medicamentos y las que no. En cuanto a las primeras, analizaremos la evidencia que existe acerca del uso de estatinas, pentoxifilina, nitri-

to y óxido nítrico, así como el uso de cámara hiperbárica y preacondicionamiento.

El óxido nítrico tiene un papel importante en la regulación del flujo sanguíneo, reperfusión y angiogénesis. En condiciones normales, es producido por el endotelio, regula el tono y previene la agregación plaquetaria y formación de coágulos o trombos. Durante la isquemia, la producción de óxido nítrico se ve afectada debido a la falta de oxígeno para su sustrato; sin embargo, en la reperfusión, sus niveles se pueden sobrepasar produciendo aniones de peróxido nítrico tóxicos al tejido. En la práctica, su empleo se ha estudiado en diversos modelos; sin embargo, los resultados han sido contradictorios.<sup>4</sup>

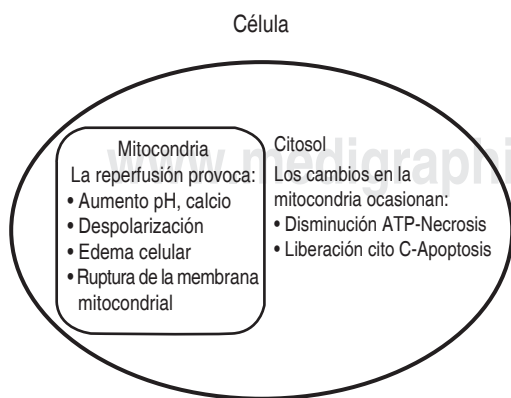
En el caso del nitrito, es la forma bioactiva intravascular de óxido nítrico en la circulación, por lo que la hipoxia y la acidosis presentes durante la isquemia constituyen el ambiente que facilita la bioconversión del nitrito. El suplemento de óxido nítrico a través de la administración exógena de nitrito durante la isquemia se ha reportado como útil en isquemia hepática y cardíaca.<sup>5</sup>

Las estatinas, además del efecto positivo en la reducción de los niveles de colesterol, han tenido un impacto positivo en diferentes estudios que analizan la sobrevivencia en isquemia cardíaca, y esto se ha implementado después de un infarto, aumentando la supervivencia.<sup>6</sup> Este efecto se puede explicar porque mejoran la función endotelial, modulan la respuesta inflamatoria, mantienen la estabilidad de la placa de ateroma y previenen la formación de trombos.<sup>7</sup> Existen reportes que hablan del posible beneficio de estos medicamentos en el síndrome de isquemia-reperfusión para inhibir la generación de superóxido en la actividad de neutrófilos reduciendo la actividad de la fosforilación de la tirosina y la interacción de las endotoxinas inducidas por los leucocitos.<sup>8,9</sup> Cabe mencionar que han sido empleados en modelos animales en los cuales se han administrado estos medicamentos días previos al evento de isquemia-reperfusión, con un efecto positivo en la supervivencia de los colgajos.<sup>10,11</sup> Sin embargo, faltan estudios clínicos que apoyen su uso cotidiano.

La pentoxifilina es un derivado de la metilxantina e inhibidor inespecífico de la fosfo-

Figura 1.

Eventos que ocurren dentro de la célula, especialmente en la mitocondria durante el daño isquemia-reperfusión.



diesterasa. Tiene la capacidad de incrementar el flujo sanguíneo, disminuir la viscosidad de la sangre y cambiar la conformación del eritrocito. Recientemente se han descrito propiedades antiinflamatorias con la disminución del daño tisular.<sup>12</sup> Asimismo, se ha reportado el uso del alopurinol, que es un antioxidante que inhibe la formación de radicales libres y la enzima xantina oxidasa.<sup>13,14</sup> Ambos medicamentos se han utilizado con éxito. En modelo animal, que reproduce una lesión por avulsión, ambos han probado ser útiles con una ligera ventaja del alopurinol sobre la pentoxifilina.<sup>11</sup> Sin embargo, es necesario contar con más evidencia clínica para apoyar su uso.

La melatonina, así como otros antioxidantes como la vitamina E, también han probado su utilidad en modelos animales al disminuir las concentraciones de factor de necrosis tumoral alfa e inhibir la expresión de óxido nítrico y óxido nítrico sintetasa.<sup>15-17</sup>

La cámara hiperbárica ha demostrado su utilidad en el manejo de heridas crónicas en pacientes con diabetes y lesiones por radiación. En el caso del síndrome isquemia-reperusión, reduce la respuesta de los neutrófilos sobre la polarización de CD18 y la adherencia intercelular molécula 1 mediada a través del óxido nítrico que requiere el óxido nítrico sintetasa.<sup>17</sup> Estudios clínicos han demostrado su beneficio en el caso de estenosis en pacientes sometidos a angioplastia con colocación de *stent* en cardiopatía isquémica, disminución de pérdida de miocardio después de tratamiento antitrombótico y aumento de la supervivencia del trasplante hepático.<sup>17</sup> En el caso de síndrome isquemia-reperusión, el protocolo de tratamiento varía, en lugar de semanas a días; se emplea mayor presión de oxígeno (2.5 a 3 atmósferas) y varias veces el mismo día. Aplicado a cirugía plástica en el manejo de isquemia prolongada en caso de colgajos, transferencia de tejidos o avulsión de tejidos. Si bien se ha reportado su uso, faltan estudios clínicos controlados que regulen su uso y protocolo de manejo.

El acondicionamiento es la capacidad que tienen los tejidos para adaptarse a la isquemia después de varios periodos de la misma, acompañados de periodos de reperusión. El acondicionamiento regula la síntesis de óxido nítrico a través del óxido nítrico sintetasa. También se ha

reportado el acondicionamiento remoto, en el cual una extremidad no afectada, al someterse a periodos de isquemia alternados, puede tener un efecto protector al reperfundir el órgano manipulado.<sup>18</sup> Esta maniobra es utilizada en varios campos de la cirugía; en el caso de la cirugía plástica, es bien aceptada y no daña al paciente. Sería necesario contar con mayor información proveniente de ensayos clínicos que nos ayuden a normar el mejor tiempo aplicado a nuestra especialidad. El único inconveniente es que agregaría mayor tiempo quirúrgico.

## CONCLUSIÓN

El daño isquemia-reperusión ha ganado mayor atención en los últimos años y se ha podido avanzar en el conocimiento de su fisiopatología. La información sobre el efecto que tiene en los tejidos la isquemia prolongada y la subsecuente reperusión es bien conocida y está descrita. Se han estudiado e implementado medidas provenientes de estudios clínicos en diferentes especialidades como en trasplantes, o en cardiología en caso de isquemia cardíaca o embolia cerebral. En el caso de cirugía plástica, es un fenómeno frecuente del cual contamos con muchos estudios en diferentes modelos animales. Diferentes opciones de tratamiento como antioxidantes, pentoxifilina, óxido nítrico, estatinas, cámara hiperbárica y acondicionamiento han probado ser útiles, aunque la mayor parte de la información proviene de estudios con diferentes modelos en animales, por lo que datos provenientes de estudios clínicos ayudarían a dar mayor información para el manejo de este fenómeno en el campo de nuestra especialidad.

## REFERENCIAS

1. Wang WZ, Baynosa RC, Zamboni WA. Update on ischemia-reperfusion injury for the plastic surgeon: 2011. *Plast Reconstr Surg*. 2011; 128 (6): 685-692.
2. Siemionow M, Arslan E. Ischemia-reperfusion injury: a review in relation to free tissue transfers. *Microsurgery*. 2004; 24 (6): 468-475.
3. Percival TJ, Rasmussen TE. Reperfusion strategies in the management of extremity vascular injury with ischemia. *Br J Surg*. 2012; 99 (1): 66-74.
4. Wang WZ. Investigation of reperfusion injury and ischemic preconditioning in microsurgery. *Microsurgery*. 2009; 29 (1): 72-79.
5. Isenberg JS, Shiva S, Gladwin MT. Thrombospondin-1-CD47 blockade and exogenous nitrite enhance

- ischemic tissue survival, blood flow and angiogenesis via coupled NO-cGMP pathway activation. *Nitric Oxide*. 2009; 21 (1): 52-62.
6. Lardizabal JA, Deedwania PC. The anti-ischemic and anti-anginal properties of statins. *Curr Atheroscler Rep*. 2011; 13: 43-50.
  7. Haendeler J, Hoffman J, Zeiher AM, Dimmeler S. Antioxidant effects of statins via s-nitrosylation and activation of thioredoxin in endothelial cells a novel vasculoprotective function of statins. *Circulation*. 2004; 110 (7): 856-861.
  8. Honjo M, Tanihara H, Nishijima K et al. Statins inhibits leukocyte endothelial interaction ischemia-reperfusion injury in the rat retina. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120: 1707-1713.
  9. Dillon JP, Laing AJ, Chandler JRS, Wang JH, McGuinness A, Redmond HP. Pravastatin attenuates tourniquet-induced skeletal muscle ischemia reperfusion injury. *Acta Orthopaedica*. 2006; 77 (1): 27-32.
  10. Cowled P, Khana A, Laws P et al. Statins inhibit neutrophil infiltration in skeletal muscle reperfusion injury. *Journal of Surgical Research*. 2007; 141: 267-276.
  11. Milcheski DA, Nakamoto HA, Tuma P, No'brega L, Ferreira MC. Experimental model of degloving injury in rats effect of allopurinol and pentoxifylline in improving viability of avulsed flaps. *Ann Plast Surg*. 2013; 70: 366-369.
  12. Yoshida WB, Pires-de Campo E. Ischemia and reperfusion in skin flaps: effects of mannitol and vitamin C in reducing necrosis area in a rat experimental model. *Acta Cirúrgica Brasileira*. 2005; 20 (5): 358-363.
  13. De Moura T, Marques A, Oliveira S. Study of the effect of streptokinase and allopurinol on island skin flaps submitted to prolonged ischemia-experimental study in rats. *Rev Assoc Med Bras*. 2009; 55 (5): 601-605.
  14. Casado SC, Aguilar MP, González MA, Galache CJ, Valiente SJ, Rioja TL et al. Protective effect of melatonin and the lidocaine and prilocaine eutectic mixture in an ischemia reperfusion injury model in the microvascular cutaneous flap in rats. *Cir Plast Iberolatinoamerica*. 2012; 38 (3): 195-206.
  15. Rodríguez-Reynoso S, Caridad L, Portilla E, Olivares N, Muñiz J. Effect of exogenous melatonin on hepatic energetic status during ischemia reperfusion: possible role of tumor necrosis factor and nitric oxide. *J Surg Res*. 2001; 100: 141-149.
  16. Medling BD, Bueno R, Chambers C, Neumeister MW. The effect of vitamin E succinate on ischemia reperfusion injury. *Hand*. 2010; 5: 60-64.
  17. Thom SR. Hyperbaric oxygen-its mechanisms and efficacy. *Plast Reconstr Surg*. 2011; 127 (1): 131S-141S.
  18. Kuntsher MV, Hartmann B, Gunter G. Remote ischemic preconditioning of flaps: a review. *Microsurgery*. 2005; 25 (4): 346-352.

#### Correspondencia:

**Dr. Guillermo Ramos-Gallardo**

Salvador de Quevedo y Zubieta Núm. 750,  
Independencia Oriente, Guadalajara, Jalisco.  
Teléfono: 01 33 3942 4400  
E-mail: guiyermoramos@hotmail.com

www.medigraphic.org.mx