

## Síndrome de reperfusión por síndrome de Crush y torniquete

Dra. Arizbe Rivera-Ordoñez\*

\* Anestesióloga-Algóloga. Hospital General Xoco. Coordinadora de PTC México.

Varias situaciones clínicas nos ejemplifican el síndrome de **isquemia-reperfusión (I-R)**: shock cardiogénico, **shock traumático**, pancreatitis severa o infección miocárdica. Iatrogénicamente estos estados de (I-R) se han descrito durante procedimientos como angioplastia arterial, desobstrucción arterial, tromboendarterectomía pulmonar, trasplantes, **torniquetes**, etc.

### ETIOLOGÍA DEL DAÑO

Cuando empleamos un manguito neumático u otro procedimiento de inducción de isquemia programada se produce un daño, por un triple mecanismo básico: la compresión (daño mecánico), la isquemia (daño anóxico) y la reperfusión (daño inflamatorio y oxidativo). Los dos últimos están especialmente ligados, y ambos se agrupan bajo el llamado síndrome de isquemia-reperfusión. Además, aunque la lesión inicialmente sólo tiene un ámbito local, puede expandirse y tener una repercusión sistémica.

### Daño por compresión

En los tejidos situados directamente bajo el manguito neumático, hay un sufrimiento por la presión que ejerce el dispositivo. Este daño depende en gran medida de la magnitud de la fuerza de presión, del tiempo en que permanece activa, o del diseño del propio manguito.

Con respecto a la **piel**, ha sido descrita la aparición de quemaduras, flictenas, despegamientos cutáneos o necrosis, hasta en un 0.04 al 1.5% de los casos, siempre sobre la piel situada bajo el manguito de presión. Pueden existir factores mecánicos y factores térmicos y químicos, más que factores isquémicos o secundarios al síndrome de isquemia-reperfusión<sup>(1)</sup>.

El **músculo** es un tejido que sufre un daño reseñable con la presión, siendo el caso extremo el síndrome de aplastamiento o *crush syndrome*, con magnitudes de presión y tiempos de prolongación de la misma muy superiores a los que nos ocupan. Pero aún con tiempos y presiones de inflado de manguito tan bajos como los recomendados en las isquemias programadas, se produce un daño que puede atribuirse principalmente a la presión ejercida por el manguito<sup>(2)</sup>.

Lesión del **tejido nervioso** periférico: al igual que ocurre con el músculo, se acepta que el desencadenante principal del daño es la compresión, más que la anoxia. A diferencia de éste, se considera al nervio menos vulnerable al daño agudo por el uso de manguitos neumáticos. Pero cuando existen lesiones, éstas se prolongan más en el tiempo en el tejido nervioso que en el tejido muscular. Por otra parte, se considera que el daño por presión ocurre especialmente en las secciones del nervio situadas bajo los extremos del manguito neumático<sup>(3)</sup>.

### Daño por isquemia

Ya se ha señalado el límite máximo aproximado de tolerancia de los distintos tejidos a una interrupción completa del flujo sanguíneo, destacando por su vulnerabilidad el músculo y el nervio. Sin embargo, dichos tiempos máximos quedan lejos de los manejados habitualmente en la isquemia programada de miembros, en torno a dos horas.

Por otra parte, hemos observado cómo se describe que tras la colocación de un manguito neumático la lesión tisular es mayor en los tejidos situados bajo el mismo (sometidos a compresión e isquemia), respecto a los tejidos situados más distalmente (sometidos sólo a isquemia).

Centrándonos en la etiología del daño por isquemia, deriva de la falta de aporte sanguíneo en los tejidos sometidos

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rma>

a isquemia, lo cual conduce a una anoxia de los mismos. La falta de oxígeno en los tejidos impide la realización del metabolismo aeróbico fisiológico, por lo que la célula sufre una depleción de sus reservas energéticas, se ve obligada a instaurar un metabolismo anaerobio mucho menos eficaz e insostenible por largo tiempo, y en última instancia sufre cambios bioquímicos y estructurales que llevan a su muerte, transcurrido un tiempo crítico sin aporte de oxígeno.

### **Daño por reperfusión**

Esta fase lesional se inicia desde el momento en que se libera la isquemia y se restaura la circulación al tejido que ha estado sometido a la anoxia.

El retorno de sangre oxigenada a estos tejidos desencadena una serie de procesos bioquímicos entre los que destaca la formación de radicales libres de oxígeno, activación de citocinas, y alteración de la permeabilidad capilar, que van a dar lugar a un daño local mayor al sufrido durante el proceso isquémico, y a un daño expandido al conjunto del organismo.

### **Daño local por compresión e isquemia**

Este daño que se inicia por factores mecánicos es principalmente atribuible a traumatismos durante la cirugía, y especialmente a la compresión mecánica que ejerce el manguito.

En lo respectivo a la isquemia, el daño se inicia cuando la célula muscular o miocito se ve privada del aporte sanguíneo, y con él se interrumpen la llegada de nutrientes y oxígeno.

Esto impide la fosforilización oxidativa normal en la mitocondria, y la generación de energía por vía aerobia («respiración mitocondrial»). En este contexto, la célula muscular se ve obligada a llevar a cabo un metabolismo anaerobio, y hay una disminución de la producción de ATP. La necesidad de energía hace que cuando todo el adenosín trifosfato (ATP) ha sido hidrolizado a adenosín difosfato (ADP), este último sea hidrolizado a su vez a adenosín monofosfato (AMP). Como veremos, el metabolismo de este AMP va a jugar un papel muy relevante en la génesis del síndrome de isquemia-reperfusión<sup>(4)</sup>.

Cuando esta situación se prolonga en el tiempo, el metabolismo anaerobio (glicólisis anaerobia) da lugar a la acumulación de lactato y de protones (H<sup>+</sup>), lo que lleva a una progresiva acidificación del medio intracelular. Esta acidificación, junto con la depleción del ATP, origina un descenso de la actividad de las bombas Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa y Ca<sup>2+</sup>-ATPasa, lo que finalmente conduce a un aumento de la concentración del Ca<sup>2+</sup> intracelular.

El incremento de la concentración de Ca<sup>2+</sup> intracelular constituye, el primer paso a partir del cual se inician varios procesos patológicos que llevan a la muerte de la célula muscular (rabdomiólisis):

1. Contractura muscular mantenida, con gasto de las reservas de ATP.
2. Aumento de la actividad de las proteasas citoplasmáticas, que degradan las proteínas miofibrilares.
3. Activación de las fosforilasas Ca<sup>2+</sup> dependientes, que lisan las membranas celulares (citoplasmática, mitocondrial, lisosomal...).
4. Activación de nucleasas o fosfodiesterasas, que degradan los ácidos nucleicos.
5. Disminución de la producción mitocondrial de ATP por inhibición de la respiración mitocondrial, lo que unido a la depleción de las reservas existentes de ATP lleva al colapso energético<sup>(4)</sup>.

### **Fisiopatología del daño local por el síndrome de isquemia-reperfusión<sup>(5)</sup>**

En la injuria de reperfusión encontramos involucrados cuatro mecanismos:

**Disminución de fosfatos de alta energía.** Esta disminución es ocasionada por un desbalance entre la reposición y el consumo de ATP, lo cual se encuentra asociado a disminución del flujo tisular de electrones mitocondriales, con la consecuente disminución del PO<sub>2</sub> tisular.

**Producción de radicales libres.** Los radicales libres son producidos por neutrófilos y mastocitos activados, y son muy tóxicos, produciendo disfunción de los organelos intracelulares, básicamente por tres mecanismos (peroxidación de las membranas lipídicas, desnaturalización de enzimas y disfunción de organelos).

**Inadecuada reperfusión.** También denominada síndrome de no reflujo, en el cual, el tejido isquémico no logra alcanzar los niveles de flujo existentes antes de someterse a la isquemia. Este fenómeno puede ser ocasionado por trombosis microvascular, daño endotelial o tapones leucocitarios o plaquetarios.

**Sobrecarga de calcio.** Esta sobrecarga de calcio es secundaria a la recaptación por deterioro en la actividad del retículo sarcoplásmico. Este aumento de calcio activa la fosfolipasa y otras enzimas degradantes, que contribuyen de manera importante al daño tisular.

Durante normoxia, la enzima xantina deshidrogenasa cataliza la resíntesis de ATP a través de un proceso anabólico de fosforilación oxidativa. Esta reacción consume iones hidrógeno por conversión de hipoxantina más NAD<sup>+</sup> a xantina y NADH, el NAD<sup>+</sup> es reducido en la conversión. Durante la isquemia, la xantina deshidrogenasa es convertida a xantina oxidasa por proteasas activadas por calcio. Los iones hidrógeno son acumulados y el ATP es degradado a ADP, AMP, adenosina, inosina, y eventualmente a hipoxantina. La hipoxantina es activada por la xantina oxidasa más que por

la xantina deshidrogenada a formar xantina, y la xantina es irreversiblemente convertida a urato. Durante el proceso, el oxígeno es transformado en superóxido y peróxido de hidrógeno. El peróxido más el superóxido interactúan para formar la más reactiva especie de oxígeno, los radicales hidroxilo.

Esos radicales libres de oxígeno son capaces de producir daño celular, peroxidación lipídica de las membranas y degradación de ácidos nucleicos<sup>(5,6)</sup>.

### Daño sistémico

Para que aparezca es necesario un daño local mucho mayor, y nuestro conocimiento en ese sentido deriva más bien de la experiencia en catástrofes con aplastamientos de extremidades (*crush syndrome*) y/o daño arterial agudo, y de las isquemias prolongadas tras embolismo arterial agudo.

La repercusión sistémica del daño va a tener dos orígenes fundamentales: el desequilibrio iónico y la producción de metabolitos a nivel local que resultan tóxicos a nivel sistémico, y la acción de radicales libres de oxígeno a distancia del foco inicial<sup>(6-8)</sup>.

El **desequilibrio iónico** entre medio intracelular y extracelular que se van desarrollando durante la isquemia dan lugar a la acumulación intracelular de iones sodio y calcio, y la salida al medio extracelular de otros, destacando el potasio. Este desequilibrio da lugar al secuestro de líquidos a nivel intracelular y en el tercer espacio en el miembro reperfundido, y un descenso del volumen circulante eficaz. Además, el desarrollo de un metabolismo anaerobio durante el período isquémico origina varios **metabolitos** de desecho, como las purinas, y una acidosis local.

Por último, la muerte celular facilita la salida de moléculas intracelulares como la creatina kinasa (CK), lactato deshidrogenasa (LDH) o la mioglobina (Mb). Con la llegada de la reperfusión, estos desequilibrios locales se transmiten al torrente sanguíneo, desarrollándose hiperpotasemia, hiperuricemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, acidosis –debida mayormente a la formación de lactato–, y aumento de CK y Mb. Además, el aumento de permeabilidad vascular en los vasos del miembro reperfundido y el desarrollo de edema celular y del aumento de la presión coloidosmótica en el espacio intersticial llevan al secuestro de líquido en el miembro, y el eventual desarrollo de una hipovolemia y una hemoconcentración.

Por último, hay un aumento de la actividad de tromboplastina, que puede dar lugar a una hipercoagulabilidad, y el desarrollo de una coagulación intravascular diseminada (CID).

Como se ha dicho, otra parte del daño sistémico puede devenir de la acción de los **radicales libres** a distancia del foco original. Se ha descrito la posibilidad de aparición de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) con fracaso multiorgánico, tras una isquemia de miembros inferiores, sobre todo en pacientes críticos<sup>(8)</sup>. Se postula que la liberación

de mediadores proinflamatorios como las citocinas y los radicales libres de oxígeno (RLO) en el lugar de la isquemia, lleva a una activación leucocitaria y del endotelio vascular en múltiples lechos además del foco original. El pulmón sería el órgano más vulnerable, con posibilidad de desarrollar un distrés respiratorio agudo o insuficiencia respiratoria dentro de las 24 a 72 horas posteriores al evento isquémico,

Mediado por el incremento de la permeabilidad microvascular y la acumulación de neutrófilos en el lecho pulmonar. Los siguientes órganos con posibilidad de disfunción mediada por el SRIS y formación de RLO a distancia del foco original, serían el hígado, el riñón, el sistema gastrointestinal, el sistema nervioso central, y el miocardio<sup>(6-8)</sup>.

### TRATAMIENTO

Al tener los radicales libres un papel central en la generación del daño, la mayoría de los tratamientos propuestos se dirigen a disminuir la concentración o efecto de los mismos.

#### Antioxidantes endógenos

Existen dos líneas de defensa antioxidante intracelular, siendo la primera un grupo de enzimas antioxidantes (tres superóxido dismutasas [SOD]) que convierten el superóxido a peróxido de hidrógeno, que finalmente es convertido en agua y oxígeno por las peroxidases. Las SOD, son metaloproteínas con una forma citoplasmática y otra extracelular, siendo la principal de ellas la glutatión peroxidasa. La segunda línea es a través de la intercepción por antioxidantes no enzimáticos, los cuales pueden ser solubles en agua o en grasa. Un número de proteínas extracelulares, incluyendo la albúmina, lactoferrina, transferrina, haptoglobinas y ceruloplasmina tienen propiedades antioxidantes<sup>(5,9)</sup>.

Los antioxidantes endógenos tienden a agruparse en tres categorías, según su efecto:

1. Aquellos que incrementan la actividad enzimática antioxidante.
2. Aquellos que suplementan los antioxidantes no enzimáticos con sustancias naturales o sintéticas, para incrementar la intercepción de radicales antes de que ellos afecten los componentes celulares.
3. Aquellos que son blanco de vías bioquímicas activadas por radicales de oxígeno y pueden ser mediadores secundarios del daño celular.

#### MICRONUTRIENTES ANTIOXIDANTES

Vitamina C: reacciona con el superóxido.

Vitamina E: reacciona con el superóxido.

Betacaroteno: neutraliza el superóxido.  
Selenio: constituyente de la glutatión peroxidasa.  
Cobre: constituyente de la SOD, ceruloplasmina.  
Zinc: constituyente de la SOD, citosólico.  
Manganeso: constituyente de la SOD, mitocondrial.  
Hierro: constituyente de la catalasa.

### Modulación de la respuesta isquemia-reperfusión

La injuria postreperfusión puede ser atenuada bloqueando la generación de radicales libres como lo hace el folato, o administrando barredores de radicales libres como el manitol y las vitaminas A, C y E. También disminuyendo la actividad de la fosfolipasa A2 (FLA2) o inhibiendo la XO.

El **propofol** posee una actividad antioxidante y limita la peroxidación lipídica.

La **ketamina** inhibe directamente la producción de citokinas proinflamatorias como el FNT alfa, IL-6, IL-8.

El **manitol** es un barredor de radicales libres en virtud de sus grupos hidroxilo.

El **alopurinol** disminuye la actividad de la fosfolipasa A2 la cual se activa durante la reperfusión, incrementando la actividad plaquetaria y la de los PMN; el alopurinol ha demostrado protección miocárdica en pacientes sometidos a bypass cardiopulmonar, su principal acción es el de ser un inhibidor de las XO.

**Los bloqueadores de los canales de calcio** disminuyen la concentración del calcio intracelular que se acumula durante la isquemia de calcio.

La **acetil cisteína** repleta de glutatión la célula isquémica, disminuyendo la injuria.

Los **esteroides** disminuyen la liberación de interleucina 6, y estabilizan la membrana.

La **aprotinina** inhibidora de las serinproteasas, disminuye además la actividad del plasminógeno tisular y la liberación del FNT así como la liberación IL6.

La **prostaglandina E1** inhibe la degradación del nucleótido de adenina, aumenta la resíntesis de TP, y mejora los hallazgos histopatológicos de la injuria por reperfusión del hígado trasplantado que presentan disfunción postoperatoria.

La **polimixina E** disminuye la liberación de factor FNT en pacientes sépticos.

La **lidocaína** inhibe la activación de PLA2, se une al calcio y disminuye la permeabilidad capilar, para la liberación de citokinas de los macrófagos y PMN.

La **pentoxifilina** la cual es derivada de la teofilina, reduce la producción de FNT alfa.

Para poder prevenir y manejar la lesión postreperfusión se requiere de una terapia intensiva y múltiple<sup>(5,9)</sup>.

### CONCLUSIONES

Actualmente entendemos la fisiopatología del fenómeno isquemia-reperfusión como una de las líneas responsables de la disfunción orgánica que se observa en pacientes que han recibido un insulto mayor. La falla multiorgánica es la principal causa de muerte de los pacientes críticos y debemos continuar encauzando su terapia enfocado a baterías hacia su prevención y racionalizando su manejo.

### REFERENCIAS

1. Roth KE, Mandryka B, Maier GS, Maus U, Berres M, Rompe JD, et al. *In-vivo* analysis of epicutaneous pressure distribution beneath a femoral tourniquet-an observational study. BMC Musculoskelet Disord. 2015;16:1.
2. Smith J, Greaves I. Crush injury and crush syndrome: a review. J Trauma. 2003;54:S226-S230.
3. Mittal P, Shenoy S, Sandhu JS. Effect of different cuff widths on the motor nerve conduction of the median nerve: An experimental study. J Orthop Surg Res. 2008;3:1.
4. Saied A, Mousavi AA, Arabnejad F, Heshmati AA. Tourniquet in surgery of the limbs: a review of history, types and complications. Iran Red Crescent Med J. 2015;17:e9588
5. Raffan-Sanabria F, Kling-Gómez JC. Síndrome de reperfusión. Fisiopatología, prevención y manejo. Rev Colomb Anestesiol. 2000;28:301-306
6. Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. J Pathol. 2000;190:255-266.
7. Kam PC, Kavanagh R, Yoong FF. The arterial tourniquet: pathophysiological consequences and anaesthetic implications. Anaesthesia. 2001;56:534-545.
8. Gonzalez D. Crush syndrome. Crit Care Med. 2005;33:S34-S41.
9. Wang WZ, Baynosa RC, Zamboni WA. Therapeutic interventions against reperfusion injury in skeletal muscle. J Surg Res. 2011;171:175-182.

www.medigraphic.org.mx