

Lesión isquemia-reperfusión. Estrategias para minimizar el daño durante la anestesia

Dr. Arnulfo Calixto-Flores*

* Anestesiólogo adscrito al Departamento Clínico de Anestesiología del Hospital de Especialidades «Dr. Antonio Fraga Mouret» de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.

Aunque en las últimas décadas se ha observado una reducción en la prevalencia mundial de la enfermedad vascular periférica, una proporción significativa de la población está afectada por enfermedades de la aorta, la carótida, las arterias ilíacas y las extremidades inferiores. Todos requerirán cirugía a pesar de un alto riesgo de lesión de órganos, como los riñones, el corazón, el cerebro, los intestinos y los pulmones por lesión isquemia-reperfusión (IRI, por sus siglas en inglés *ischemia-reperfusion injury*) y la producción inducida de radicales libres, liberación de citocinas y falla mitocondrial que se puede presentar en el perioperatorio.

Se ha investigado cómo evitar este evento, incluido el pre- y postcondicionamiento isquémico, terapias farmacológicas que incluyen anestésicos volátiles e intravenosos y agonistas adrenérgicos alfa2 y, más recientemente, estrategias de acondicionamiento remoto⁽¹⁾. El origen de la IRI en cirugía vascular representa una condición patológica caracterizada por un suministro insuficiente de sangre a un área u órgano, seguido de una restauración de la perfusión y la reoxigenación concomitante (reperfusión) que ocasionará un desequilibrio entre la oferta y la demanda metabólica hasta llegar a la hipoxia tisular y generar una respuesta inflamatoria profunda⁽²⁾; estos cambios iniciales causarán alteraciones moleculares y estructurales que son dependientes del tiempo y se producen radicales libres o especies reactivas de oxígeno (ROS) de nitrógeno reactivo como el anión superóxido, radical hidroxilo y óxido nítrico⁽³⁾. La liberación de estas moléculas es el resultado de una disminución de la generación de ATP como resultado de la isquemia. Es importante señalar que estos procesos son mínimos durante el período isquémico⁽⁴⁾. En la reperfusión, estas reacciones regresan a medida que aumenta la actividad enzimática; la generación de radicales libres estimula la liberación de IL-8, que activa los neutrófilos y contribuye a su secuestro en la vasculatura pulmonar. Esto causa un aumento en la permeabilidad microvascular en los

pulmones, y desencadenará edema pulmonar y dificultará la hematosi. Durante el período isquémico, la escasez de ATP y la reducción de la actividad enzimática también conducen a un aumento de los iones intracelulares de calcio y sodio, además de la generación de lactato a través de la glucólisis alterando el pH intracelular, y es probable que aumente la presión osmótica celular, que conduce a la inflamación y la ruptura de las células⁽⁵⁾. Después de la reperfusión, el retorno del pH celular normal en combinación con el calcio intracelular elevado y los radicales libres actuarán juntos para producir una abertura de los poros de transición de permeabilidad mitocondrial (mPTP) y causarán una fuga de citosol de las mitocondrias y el colapso del potencial mitocondrial, esto anunciará el comienzo de la vía de muerte celular común, que produce necrosis y apoptosis durante la reperfusión y después de isquemia prolongada. Es necesario mencionar que hay órganos con mayor susceptibilidad a una lesión isquémica, como el cerebro o el riñón, corazón, pulmón e intestinos, donde la lesión podría ser irreversible.

Algunas estrategias que se han utilizado para minimizar el daño involucran el condicionamiento isquémico o la elección de los anestésicos⁽⁶⁾. En el condicionamiento isquémico, se utilizan períodos no letales de isquemia para preparar el tejido diana para una lesión isquémica y se piensa que atenúa la IRI; se puede aplicar directamente al tejido antes o después de la lesión, o mediante un lecho vascular remoto en cualquier momento^(7,8). Estos períodos generarán pequeñas cantidades de radicales libres. El postcondicionamiento isquémico aún no se ha explorado.

Los agentes anestésicos inhalados podrían ocasionar múltiples efectos protectores orgánicos después de la cirugía vascular con IRI; estos incluyen isoflurano, sevoflurano y xenón; tanto el isoflurano como el sevoflurano han sido probados como órgano-protectores en modelos de acondicionamiento, pero son estudios hechos en animales; por ejemplo, en el

modelo del riñón con IRI, se realizaron diferentes mediciones como la eliminación de glucocálic, la morfología de las células⁽⁹⁾ y los marcadores bioquímicos de la función renal; sin embargo, siguen sin estar claros los beneficios. Actualmente, hay sólo dos ensayos clínicos publicados, ambos para cirugía hepática; el primero utilizó precondicionamiento de sevoflurano vs propofol y mostró una mejoría en los niveles de ALT ($p = 0.01$) y AST ($p = 0.05$) y también una reducción significativa en las complicaciones después de la cirugía ($p = 0.05$), en comparación con propofol. Sin embargo, no hubo diferencia en la duración general de la estancia hospitalaria⁽¹⁰⁾. El segundo difería en que utilizaba sevoflurano como único agente anestésico y no encontró diferencia en los marcadores hepáticos y tampoco en la estancia hospitalaria o las complicaciones postoperatorias, en comparación con el uso de propofol como único agente anestésico.

Los efectos de la anestesia intravenosa aún son discutidos; sin embargo, han demostrado beneficios; por ejemplo, la dexmedetomidina y la lidocaína tienen efectos locales y sistémicos que reducen la IRI y la respuesta inflamatoria sistémica subsiguiente, aunque su mecanismo no es claro. El remifentanilo ha demostrado en modelos animales que disminuye la IRI dentro del intestino. Los resultados con propofol son interesantes por la disminución del estrés oxidativo mitocondrial y su reperfusión en la liberación de radicales libres.

Clínicamente, hay sólo algunos ensayos y modelos animales que sugieren que el enfoque anestésico puede afectar el resultado; y se ha observado beneficio en la disminución de hasta 30 días de estancia intrahospitalaria y disminución de hasta cuatro veces la mortalidad cuando el procedimiento vascular se realiza con anestesia local o regional y cuando es endovascular (estudio IMPROVE), lo que hace pensar en las repercusiones de algunos anestésicos⁽¹¹⁾.

REFERENCIAS

1. Yang B, Fung A. Vascular surgery-related organ injury and protective strategies: update and future prospects. *Br J Anaesth.* 2016;117: ii32-ii43.
2. H. K. Eltzschig and T. Eckle. Ischemia and reperfusión — from mechanism to translation. *Nat Med.* 2011;17: 1391-401.
3. Pac-Soo CK, Mathew H, Ma D. Ischaemic conditioning strategies reduce ischaemia/reperfusion-induced organ injury. *Br J Anaesth.* 2015;114: 204-16.
4. Bae YS, Oh H, Rhee SG, Do Yoo Y. Regulation of reactive oxygen species generation in cell signaling. *Mol Cells.* 2011;32: 491-509.
5. Sanada S, Komuro I, Kitakaze M. Pathophysiology of myocardial reperfusion injury: preconditioning, postconditioning, and translational aspects of protective measures. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011;301: H1723-41.
6. Tapuria N, Kumar Y, Habib MM, Amara MA, Seifalian AM, Davidson BR. Remote Ischemic Preconditioning: A Novel Protective Method From Ischemia Reperfusion Injury A Review. *J Surg Res.* 2008;150: 304-30.
7. Wever KE, Warlé MC, Wagener FA, et al. Remote ischaemic preconditioning by brief hind limb ischaemia protects against renal ischaemia-reperfusion injury: the role of adenosine. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26: 3108-17.
8. Miklos Z, Kürthy M, Degrell P, et al. Ischaemic postconditioning reduces serum and tubular TNF- α expression in ischaemic-reperfused kidney in healthy rats. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2012; 50: 167-78.
9. Annecke T, Rehm M, Bruegger D, et al. Ischemia-Reperfusion-Induced Unmeasured Anion Generation and Glycocalyx Shedding: Sevoflurane versus Propofol Anesthesia. *J Invest Surg.* 2012;25: 162-8.
10. Beck-Schimmer B, Breitenstein S, Urech S, et al. A randomized controlled trial on pharmacological preconditioning in liver surgery using a volatile anesthetic. *Ann Surg.* 2008;248: 909-18.
11. Gu J, Sun P, Zhao H, et al. Dexmedetomidine provides renoprotection against ischemia-reperfusion injury in mice. *Crit Care.* 2011;15: R153.