

SINDROME ISQUEMIA REPERFUSION

Dr. Patricio Torres Guzmán, patotorreschile@gmail.com

El Síndrome Isquemia Reperusión es un fenómeno no demasiado conocido aun en medicina veterinaria de pequeños animales, no obstante su conocida importancia clínica en medicina humana. Este cuadro corresponde a la activación de una verdadera cascada de fenómenos fisiopatológicos y bioquímicos desencadenados por la falta de irrigación (isquemia) o disminución significativa de ésta (hipoperfusión) por un periodo de tiempo no suficiente para llevar a la necrosis del tejido afectado, seguido de una restauración de la perfusión, lo que permite la activación de estas cascadas metabólicas y la distribución de sus metabolitos en todo el organismo produciendo una serie de efectos altamente perjudiciales y potencialmente letales en el paciente afectado.

En el presente resumen haremos una revisión de los mecanismos implicados en la génesis de este síndrome, los cuadros clínicos más frecuentemente presentados en clínica de pequeños animales y las posibilidades de manejo clínico y/o terapéutico del SIR.

Bastante conocido son las consecuencias de la Isquemia sobre los tejidos, fundamentalmente debidas a la hipoxia, anoxia y acumulo intracelular de metabolitos tóxicos producto de la activación de la vía glicolítica y activación de vías metabólicas intracelulares que pueden llevar a la muerte celular. La resistencia de cada tejido a la anoxia es muy variada dependiendo de múltiples factores, como: metabolismo, dependencia del oxígeno, edad de las células, etc. Las células menos resistentes son las cerebrales en las que solo 5 minutos de anoxia producen serios daños y hasta la muerte de ellas, debido justamente es que estas células son absolutamente dependiente del oxígeno y de la glucosa para su metabolismo energético. Entre los tejidos más resistentes se encuentran los músculos y huesos, por presentar menor tasa metabólica y posibilidades de efectuar glicólisis en ausencia de oxígeno, así estos tejidos pueden soportar una a dos horas de anoxia sin llegar a la necrosis. En estado intermedios entre estos extremos se encuentran las vísceras (hígado, riñón, páncreas, etc.) y mucosas que soportan anoxia entre 20 y 30 minutos.

Mucho menos conocidos son las consecuencias de la Reperusión del flujo sanguíneo en un tejido que a sufrido isquemia, al volver a llegar oxígeno se activan una serie de vías metabólicas dependiente de Oxígeno, especialmente la vía de catabolismo de las purinas y que se habían bloqueado por la falta de este elemento, produciendo una acumulación de Hipoxantina, ya que las enzimas que degradan este metabolito hasta ácido úrico (xantina oxidadas) son dependiente de oxígeno. El paso a gran velocidad de la Hipoxantina y a Xantina y luego a ácido úrico, debido a la gran concentración de sustrato acumulado, genera una gran cantidad de agentes oxidantes altamente reactivos derivados del oxígeno, que los mecanismos antioxidantes presentes en los tejidos no alcanzan a neutralizar con la rapidez necesaria, produciendo estos agentes daño en las membranas celulares (peroxidación lipídica), afectando el metabolismo y la estructura de las

CVDE 2010

células llevándolas a la muerte, e iniciando una cascada metabólica que puede producir graves alteraciones en la homeostasis del paciente. Este fenómeno está explicado en la Fig 1.

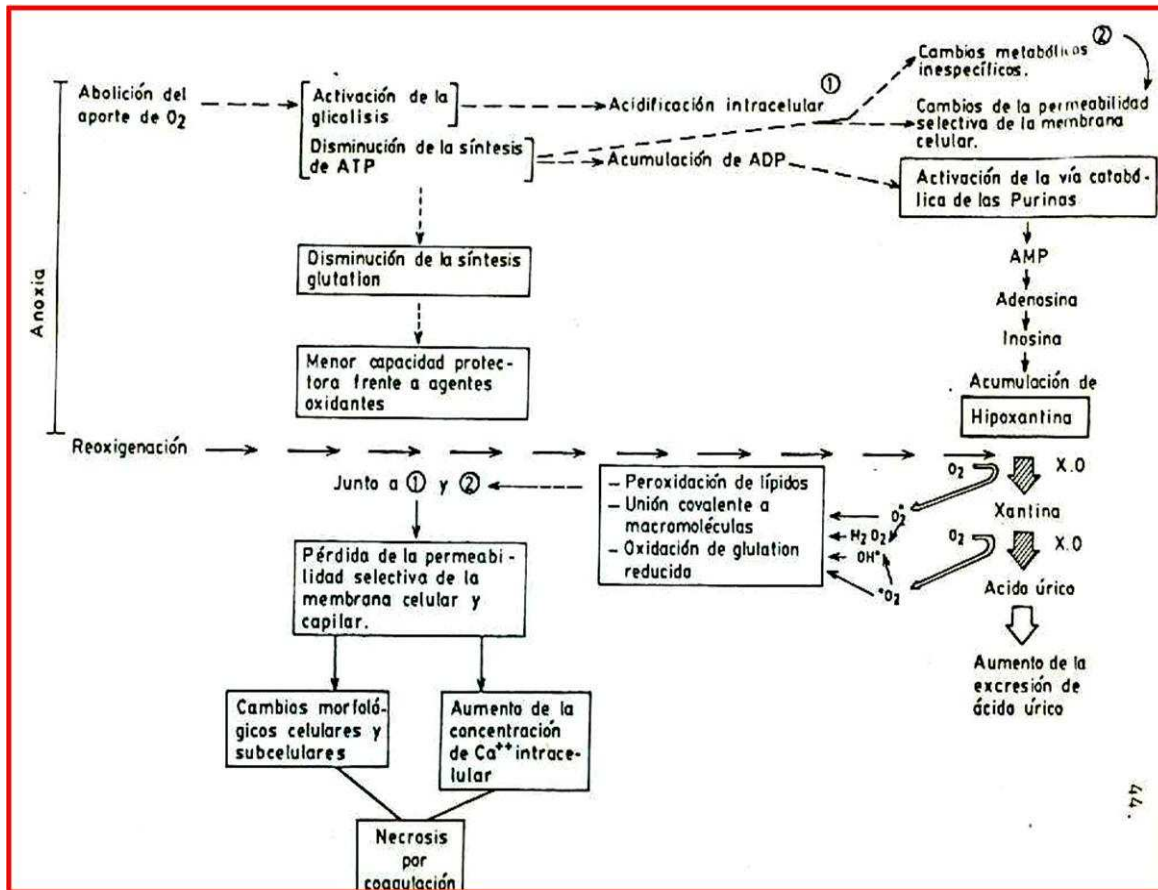


Fig. N°1: Efectos de la Isquemia y posterior Reperfusión en la vía metabólica de las Purinas

Los agentes oxidantes derivados del metabolismo del oxígeno, son:

- **Ion Super Oxido: O_2^-**
- **Ion Hidroxilo: OH^\bullet**
- **Agua Oxigenada: H_2O_2**

Todos estos agentes presentan electrones libres de gran energía que interactúan con las membranas celulares produciendo entre otros daños: peroxidación lipídica, desintegrando la bicapa lipídica de las membranas celulares, dañando las proteínas estructurales y las respectivas bombas iónicas, daño mitocondrial con alteraciones en la síntesis de proteínas, daño en el material genético (ADN y ARN), liberación de depósitos de calcio intracelular y muerte celular.

Los neutrófilos y macrófagos activados utilizan como principal arma anti bacteriana y anticelular estos agentes reactivos derivados del oxígeno destruyendo las membranas celulares.

Esta capacidad de causar este daño no solo es privilegio de los metabolitos del oxígeno sino de todos los llamados “radicales libres”, como son algunos de los metabolitos del ácido araquidónico, producto de la activación de las fosfolipasas en el proceso inflamatorio además de los metabolitos del oxígeno. También se generan en gran cantidad estas especies reactivas producto de la acción de agentes físicos y químicos sobre el organismo tales como: radiaciones ionizantes, tóxicos e incluso algunos fármacos (ej. citostáticos)

Es necesario aclarar que, al vivir en un ambiente oxigenado, los seres vivos desarrollaron de manera adaptativa mecanismos anti oxidantes capaces de neutralizar de manera eficiente estos agentes reactivos que se están produciendo permanentemente en la respiración celular, los procesos catabólicos y en los cuadros de destrucción celular e inflamación. Los más potentes agentes antioxidantes son: la vitamina E, y algunas enzimas como la Glutatión peroxidasa, la Superoxido dismutasa y Catalasas, y algunos metabolitos como el Glutatión reducido. De tal manera que el daño por estrés oxidativo se produce cuando la producción de estos “radicales libres”, supera la capacidad de los mecanismos neutralizadores presentes.

La “Reperusión” de un tejido isquémico, no solo produce daño en el órgano afectado, sino que al pasar el flujo sanguíneo por el tejido afectado transporta los descritos metabolitos a todo el organismo produciendo efectos en distintos órganos lejanos como el pulmón, corazón, hígado, SNC, etc. , produciendo entre otros efectos: una masiva migración y activación de neutrófilos al torrente sanguíneo, estimulando al mismo tiempo la expresión de proteínas de adhesión para polimorfo-nucleares en los endotelios vasculares, esto determina una masiva migración de PMN al extravascular, especialmente en pulmón, produciendo edema inflamatorio en el tejido intersticial con activación del metabolismo del ac. Araquidónico y su consecuente producción de prostaglandinas, prostacilinas y tromboxanos, mediadores de la inflamación que no solo atraen más células pro-inflamatorias, sino que producen modificaciones del endotelio como aumento de la permeabilidad capilar y salida de plasma al intersticio, pavimentación leucocitaria, y aumento de la diapédesis, etc. Alguno de estos mediadores inducen vasoconstricción, , agregación plaquetaria y trombosis microvascular.

Los PMN activados sufren un estallido respiratorio produciendo a su vez gran cantidad de agentes oxidativos, con destrucción por peroxidación lipídica de membranas celulares, y las consecuente desintegración de células, liberación y activación de enzimas lisosomales (elastasas, colagenasas, proteasas, etc.) las que además de destruir las proteínas locales, viajan por el torrente sanguíneo produciendo efectos en múltiples órganos.

Los principales efectos clínicos de esta cascada oxidativa e inflamatoria sistémica se pueden resumir en:

- Aumento Permeabilidad vascular : edema inflamatorio, hipovolemia, hipotensión, Shock

CVDL 2010

- Acidosis Metabólica producto de la hipoperfusión prolongada
- Síndrome de Coagulación Intravascular Diseminada por secuestro de plaquetas y activación de la cascada de coagulación.
- Depresión miocárdica con producción de arritmias y manifestaciones de insuficiencia cardiaca aguda, que puede llevar a muerte súbita.
- Edema Pulmonar por atrapamiento masivo de PMN en el intersticio del pulmón y generación de un cuadro de insuficiencia respiratoria aguda conocido como. “Distress respiratorio del adulto” o “Pulmón de Shock, y la consecuente hipoxemia lo agrava la acidosis metabólica producto de la disminución de la oferta de oxígeno para la respiración celular.

Todo lo anterior puede fácilmente desencadenar una falla multi-orgánica progresiva y llevar a la muerte al paciente por acumulación de daño metabólico.

Los cuadros clínicos que cursan con el SIR en clínica de pequeños animales son numerosos, entre los más frecuentes e importantes encontramos: Resucitación Cardio Cerebro Pulmonar (RCCP) en caso de paro cardiaco, Síndrome Dilatación/Vólvulo Gástrico, Reperusión por tratamiento del Shock hipo-volémico (hemorrágico, parvo virus, etc), Trombo-embolismo arterial, Torsión mesentérica, Torsión uterina, Hernia Diafragmática, TEC, Trauma medula, reimplantación o trasplante de órganos, obliteración temporal temporal de arterias y uso de torniquetes en cirugía, etc.

El manejo clínico del SIR tiene como elemento más importante la prevención de la Reperusión abrupta del tejido isquémico o hipo-perfundido, para evitar la masiva producción y liberación al torrente sanguíneo de los radicales libres generados durante la re-oxigenación, y de esta manera permitir que los agentes naturales antioxidantes los neutralicen. Para lo anterior se requiere realizar una detorsión lenta y gradual de los órganos que presentan torsión o dilatación excesiva , o una Reperusión controlada de los tejidos afectados por trombosis arterial, o una restitución lenta de la volemia, para permitir una re-oxigenación controlada y una consecuente producción limitada de agentes oxidantes.

Adicionalmente se puede teóricamente actuar en cuatro frentes terapéuticos y se han utilizado tanto en estudios experimentales como en ensayos clínicos un gran cantidad de drogas de los cuales vamos solo citar los más significativos

1. **Control de la producción de RL derivados del Oxígeno:** esto implica bloquear algunas de las vías de producción como por ejemplo con Alopurinol, un inhibidor de la xantina oxidasa utilizado con éxito para el tratamiento de la gota en las personas, se han realizado estudios experimentales que muestran efectos muy positivos cuando se administran previo a la isquemia, pero los resultados en cuadros clínicos tanto en humanos como en animales no son muy consistentes. Las dosis recomendadas en la literatura son de 10 a 25 mg/kg QID.

CVDL 2010

2. **Inhibición de la Activación y Migración de PMN:** También en este caso el uso de corticoides antes de la injuria isquémica muestra resultados positivos, pero no así los estudios clínicos humanos a animales. Las drogas y dosis más utilizadas son: Dexametasona 6-15 mg/Kg. I/V, Prednisona: 20 mg/Kg. I/V, Prednisolona (SDC): 10-30 mg/Kg, I/V, Hidrocortisona (SC): 20-30 mg/Kg, I/V
3. **Atrapamiento de los RL en el torrente sanguíneo:** Para esto se utilizan los denominados “Escavenger”, pero deben ser colocados en infusión rápida entre 1 a 5 minutos post reperfusión para atraparlos cuando aun están en la sangre antes que difundan hacia los tejidos. Los más citados son : MANITOL (1-2 ml/kg en bolo) y Dimetil Sulfoxido (DMSO) en una solución al 25% en suero salino a razón de 2 ml/Kg en infusión rápida. Estos han mostrado una buena respuesta tanto en modelos experimentales como clínicos, pero el uso de DMSO a sido totalmente restringido en medicina humana por haberle detectado efectos pro-cancerígenos en estudios experimentales en ratas. En medicina veterinaria aun no se prohíbe su utilización, solo recomendándose precaución en su operación.
4. **Aumentar la capacidad antioxidante del organismo:** Para esto se preconiza la administración de:
 - Vitamina E hasta 1/2 hora post Reperfusión en dosis de 10-50 ug/Kg. I/M, Vitamina C que permite la restauración de la capacidad antioxidante de la vitamina E y por ser hidrosoluble puede ser administrada I/V, aunque recientemente su utilidad esta siendo fuertemente discutida por actuar en altas dosis como pro-oxidante en condiciones de isquemia. Los estudios clínicos tampoco son muy concluyentes en relación a su utilidad aunque en estudios experimentales si muestran beneficios.
 - El uso de enzimas como la superoxidodismutasa (SOD) y Catalasas mostraron excelentes resultados experimentales administrado antes de la injuria isquémica, pero no en ensayos clínicos ya que su vida media es apenas de 6-8 minutos, además es de alta costo y provoca reacciones anafilácticas.

En conclusión debemos rescatar como los elementos más significativos para manejar el SIR, la “Reperfusión Controlada”, el uso de “Atrapadores” y Antioxidantes (Vitamina D y C) y por supuesto el control y monitoreo de las manifestaciones respiratorias y cardiovasculares del síndrome.