Descargado el: 18-03-2024 ISSN 1727-897X

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Cambios morfofisiológicos celulares durante la reanimación cardiopulmocerebral

Morph-physiological cellular changes during cardiac-pulmonary-cerebral resuscitation

Ana María Barcia Armas[1] Claudia Díaz de la Rosa[1] Jeisy Rivero Morey[1] Víctor René Navarro Machado[1]

[1] Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos, Cuba

Cómo citar este artículo:
Barcia-Armas A, Díaz-de-la-Rosa C, Rivero-Morey J, Navarro-Machado V. Cambios morfofisiológicos celulares durante la reanimación cardiopulmocerebral. **Medisur** [revista en Internet]. 2018 [citado 2024 Mar 18]; 16(6):[aprox. 12 p.]. Disponible en: http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/4212

Resumen

Las células realizan transformaciones estructurales y metabólicas ante situaciones de estrés, lo que les permite mantener una adecuada homeostasis y evitar la muerte. La presente revisión bibliográfica tuvo como objetivo describir los principales cambios morfofisiológicos celulares que acontecen en la parada cardiaca y reanimación cardiopulmocerebral. El método incluyó una revisión documental (bases de datos SciELO Regional, PubMed, Cochrane e Infomed), realizada durante el primer semestre del 2018. Fueron seleccionadas 28 referencias. Se concluye que existen cambios celulares durante el cese circulatorio, las maniobras de resucitación y en la reperfusión. En la parada cardiaca, los cambios celulares se expresan en todos los organelos y puede llevar a muerte por necrosis. Durante la reperfusión se producen nuevos cambios estructurales, por entrada de calcio, alteraciones en sodio, producción de radicales libres e inflamación. Los cambios morfofisiológicos dependerán del estado metabólico previo, el tiempo de parada cardiaca y la instauración eficaz de medidas de resucitación.

Palabras clave: fenómenos fisiológicos celulares, hipoxia de la célula, hipoxia, daño por reperfusión, paro cardíaco, reanimación cardiopulmonar

Abstract

Cell suffer structural and metabolic changes in stress situations,which allow them to maintain an adequate homeostasis and avoid death . This bibliographic review had the objective of describing the main morph-physiological changes which occur in cardiac failure and cardiac-pulmonary-cerebral resuscitation. The method was documentary reviewing (database Regional SciELO, PubMed, Cochrane and Infomed), developed during the first semester of 2018. Twenty eight references were selected. It was concluded that there are cellular changes during circulatory stop, the procedures of resuscitation and re-perfusion. In cardiac failure, cellular changes are expressed in all the organelles. And may cause death due to necroses. During re-perfusion new structural changes occur, for calcium entrance, sodium disturbances, production of free radicals and swelling. Morph.physiological changes depend on previous metabolic condition, time of cardiac failure and the successful establishment of resuscitation measures.

Key words: cell physiological phenomena, cell hypoxia, hypoxia, reperfusion injury, heart arrest, cardiopulmonary resuscitation

Aprobado: 2018-12-05 10:47:32

Correspondencia: Ana María Barcia Armas. Universidad de Ciencias Médicas. Cienfuegos. cpscs@ucm.cfg.sld.cu

INTRODUCCIÓN

Las células participan activamente en su entorno y, en tal sentido, ajustan de modo constante su estructura y función ante las demandas cambiantes y los diversos tipos de estrés extracelular. También tienden a mantener una adecuada homeostasis, que significa conservar su medio intracelular dentro de una gama más bien estrecha de parámetros fisiológicos.[1,2]

Cuando las células se encuentran ante diversos tipos de estrés o de estímulos patológicos, pueden sufrir transformaciones que les permiten alcanzar un nuevo estado de equilibrio, de modo que se preserven su viabilidad y su función; pero si el agente lesivo permanece o es muy intenso, se afectan las vías metabólicas, los diversos orgánulos celulares y se pierde esta propiedad. La lesión puede progresar a través de un estadio reversible o culminar en la muerte celular.[2,3]

La hipoxia es uno de los agentes más nocivos para las células, pues interfiere en la respiración oxidativa aerobia;[1] este déficit es común en muchas enfermedades, pero tiene su máxima expresión en el paro cardiorrespiratorio (PCR), donde se asocia a déficit de nutrientes e imposibilidad de intercambio de los productos de desecho metabólico. A nivel de órganos y sistemas, la falla circulatoria conlleva a la insuficiencia funcional.

El PCR es una complicación de origen cardiaco o extracardiaco que provoca inefectividad máxima de la función mecánica del corazón y general, la cual conduce a hipoperfusión y aperfusión de todos los tejidos, lo que rápidamente lleva a la anoxia hística con las consiguientes disfunciones orgánicas.[4] En esta máxima emergencia, se consideran tres fases: eléctrica (0-4 minutos), circulatoria (4-10 minutos) y metabólica (≥ 10 minutos).

En la última, se establece una deuda de oxígeno, se produce caída de la reserva energética y una producción de acidosis generalizada. En dependencia de la causa, el momento del PCR se asociará o no aun déficit previo de nutrientes y oxígeno celulares (por ejemplo el choque circulatorio), con lo cual los cambios pueden ser más acentuados y rápidos.

Por tanto, en la parada cardiaca existirá un grupo de cambios morfofisiológicos a nivel celular y en especial en órganos clave como cerebro y corazón, que son importantes de conocer para justificar las conductas apropiadas en la reanimación cardiopulmocerebral (RCPC) y evitar secuelas o muerte en el paciente.[2]

Ello también es importante dado la magnitud de PCR en términos de mortalidad; baste señalar que el PCR, que comúnmente se presenta como muerte súbita, representa el 25 % de los fallecidos por enfermedades isquémicas del corazón, primera causa de muerte en el mundo con más de 7,4 millones de decesos anuales.[5]

La RCPC tiene un grupo de limitantes, pues las compresiones cardiacas generan flujos que no superan el 25 % del gasto cardíaco previo al PCR, lo cual no impide el metabolismo anaeróbico.[6] También, sin un suplemento adecuado de oxígeno, la fracción inspirada de oxígeno no sobrepasará el 21 %, lo cual puede ser insuficiente para las demandas crecientes, aun en el PCR súbito donde pueden quedar reservas en el volumen residual pulmonar. Por tanto, las células tratarán de desarrollar mecanismos que permitan mantener su medio interno y eviten llegar a la llamada etapa de irreversibilidad.

Durante la RCPC existirán, por tanto, cambios derivados de la enfermedad de base (que puede ser también isquémica cardiaca o cerebral), la ausencia de circulación y de los intentos resucitatorios.

Otro período con múltiples cambios celulares es durante lareperfusión, luego de recuperado el ritmo cardiaco y la presión arterial. La isquemia-reperfusión se asocia a graves manifestaciones clínicas como la hibernación miocárdica, insuficiencia cardiaca, disfunción cerebral, trastornos de la coagulación, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y disfunción múltiple de órganos. Aun si la víctima es reanimada exitosamente, puede presentarse un cuadro denominado“síndrome pos-paro cardiaco” (SPPC).[7-10] La causa de muerte principal en el SPPC es la lesión cerebral, órgano más vulnerable por su pobre tolerancia a la isquemia y a los cambios durante la reperfusión.[8]

Es de destacar que uno de los elementos más importantes para estedaño se relaciona con el tiempo de parada.Ante la presencia de un PCR, la actuación correcta y rápida aumenta las probabilidades de supervivencia y reduce la discapacidad; las probabilidades de supervivencia se reducen entre 7 y 10 % por cada minuto que el paciente permanece sin reanimación.[11] Es por ello que el tiempo de

accionar constituye el principio del triunfo sobre esta entidad.

Un grupo de interrogantes motivan esta investigación, ¿Qué elementos celulares la protegen aun en ausencia total de circulación? ¿Qué sucede en el medio interno celular durante la RCPC aun con gasto cardiaco y oxigenación deficientes? ¿Qué sucede en las células, principalmente de órganos vitales, que luego de recuperada la circulación aún tienen diferentes grados de disfunción?

Es de destacar que, aunque la RCPC y el SPPC se abordan en los textos de cuidados intensivos y anestesia, con frecuencia se brinda escasa información sobre los cambios celulares que se producen en ambos períodos. Tampoco en textos de anatomía patológica la relación RCPC y lesión celular es abordada de manera satisfactoria para comprender las acciones a realizar durante el procedimiento.

Por lo antes expuesto, la importancia de la RCPC y la protección del tejido cerebral como meta, se hace evidente la necesidad de profundizar en los aspectos celulares que se relacionan con este procedimiento terapéutico; por lo que fue objetivo de este trabajo el describir los cambios morfofisiológicos que ocurren en las células durante las etapas de reanimación cardiopulmonar y cerebral.

MÉTODOS

El trabajo fue desarrollado en la Facultad de Ciencias Médicas Dr. Raúl Dorticós Torrado, de la provincia de Cienfuegos, durante el primer semestre del 2018. Para la búsqueda de información vinculada al tema, fueron revisadas las bases de datos de SciELO, PubMed y Cochcrane; los trabajos a incluir fueron principalmente los análisis, revisiones sistemáticas y trabajo originales, con alto nivel de evidencia y de recomendación. El filtro de años para la búsqueda fue entre el 2014-2018. Los descriptores utilizados fueron los que se listan en el acápite “Palabras Clave” en español (DeCS) e inglés (MeSH): fenómenos fisiológicos celulares; hipoxia de la célula; hipoxia; daño por reperfusión; paro cardíaco; reanimación cardiopulmonar. Fueron revisados 64 documentos, de los cuales se seleccionaron 28 como referencias bibliográficas. Los autores declaran no conflictos de intereses para con ninguno de los tópicos abordados.

DESARROLLO

Para describir los cambios celulares durante la RCPC es preciso recordar que existen dos momentos durante todo el proceso: el primero, que se caracteriza por la hipoxia celular tras la parada cardiaca y que lleva a la muerte celular por necrosis; y el segundo, determinado por los fenómenos de reperfusión celular e hísticos; las medidas de resucitación terminan horas o días luego de recuperada la circulación. Ambos serán abordados en consecuencia con la descripción de una RCPC exitosa.

Cambios moleculares en la parada cardiaca

Desde un punto de vista bioquímico, ante un déficit de O_2, lo primero que se afecta es la respiración aerobia celular en la mitocondria, pues el oxígeno constituye el aceptor final de la cadena transportadora de electrones. Ante su ausencia se limita el transporte de los electrones, a causa de la inhibición de las reacciones de óxido-reducción que ocurren entre los complejos respiratorios que conforman la misma.[2]

El cese de esta actividad provocará la detención del mecanismo de bombeo de protones llevado a cabo por los complejos I, III, IV desde la matriz hacia el espacio intermembranoso de la mitocondria. Por tanto, los protones no se acumularán en este último y no se generará el potencial electroquímico que originará la fuerza protón motriz necesaria para la activación del complejo ATP sintetasa en la crestas mitocondriales, encargado de la síntesis de adenosintrifosfato (ATP). Como consecuencia, en los primeros momentos de hipoxia y cuando esta se va agravando, se producirá una lentificación o cese de la generación de ATP, energía metabólicamente útil a la célula, por lo que esta se verá obligada a obtener la energía por otras vías.[3,12]

Ya se ha comentado que la mayoría de las células poseen la capacidad de realizar modificaciones en su metabolismo con el propósito de compensar esa deficiencia energética producida, que se continuará cuando empeora la hipoxia celular y se agotan las reservas disponibles de ATP.[2,10]

La primera modificación para proteger la célula es la activación del metabolismo anaeróbico (principalmente por glucólisis) y la disminución de aquellas vías metabólicas que consumen energía, como las vías biosintéticas para

aminoácidos.[3,10,12]

De este modo, la disminuyente cantidad de ATP asociada al creciente aumento de monofosfato de adenosina, estimulan a las enzimas glucógeno fosforilasa y la fosfofructoquinasa I que permitirá utilizar el glucógeno intracelular para la obtención de glucosa y de ahí la energía necesaria. Es de destacar que se utiliza el glucógeno y no otra molécula de la célula dado que este constituye la única fuente de reserva glucídica en los organismos animales.

En el metabolismo anaeróbico, los dos piruvatos, producto de la glicólisis, en lugar de pasar al ciclo del ácido tricarboxílico o de Krebs, terminan formando lactato con producción de 2 ATP solamente (16 veces menos respecto a lo que se obtiene por vía aerobia) y el dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD) es usado para reducir el piruvato. A consecuencia de esta generación ineficiente de energía, la célula consume mayor cantidad de unidades de glucosa y depleta sus reservas.

Este tipo de metabolismo es insuficiente para las demandas energéticas de la célula y esto generará un incremento en el consumo de ATP por la mitocondria por reversar a la ATP sintetasa, la cual en vez de sintetizar ATP lo hidroliza para tratar de mantener el potencial de membrana mitocondrial comprometido por la inhibición de la cadena de trasferencia de electrones. Consecuentemente, los niveles de ATP caerán rápidamente y esta caída estará directamente relacionada a la duración de la isquemia, así como se elevará el consumo de unidades de glucosa para tratar de suplir la deficiencia energética.[13]

Un elemento muy negativo es la acumulación intracelular del lactato o ácido láctico, que llega a un nivel máximo aproximadamente en tres minutos desde el inicio de la isquemia,[7,12] esto conllevará a que la célula sufra una intensa acidificación, lo que sumado al depósito de fosfatos inorgánicos producto de la hidrólisis, al aumento del adenosinmonofosfato intracelular que no posee enlaces de alta energía, y al consecuente agotamiento de las reservas de glucosa;[3] condicionarán la desnaturalización de las proteínas y la alteración de las funciones de las enzimas cuyas actividades son pH-dependientes. En el caso de las neuronas se afectará la recaptación de neurotransmisores.

Debido a la falta de síntesis de ATP, se produce una caída de la bomba de Na^+-K^+ pues la misma es ATP dependiente; por ello, el K^+ sale de la célula al torrente sanguíneo con mayor libertad, mientras que el Na^+ se acumula dentro de la célula y cuando los niveles extracelulares de potasio alcanzan los 15 m mol/g, este despolariza los canales de calcio dependientes de voltaje y el 95 % del calcio extracelular penetra en el interior de la célula, junto con el agua,[3,7] dando lugar a la activación de enzimas que pueden catabolizar membranas, proteínas, ATP y ácidos nucleicos. Lo anterior produce pérdida de metabolitos celulares que son vitales para la reconstrucción del ATP y agotan aún más los fosfatos intracelulares de alta energía.[3,10,14]

El calcio que se acumula dentro de la célula, desacopla la fosforilación oxidativa y activa la fosfolipasa de membrana.[10] Esta enzima libera ácidos grasos, que bajo condiciones de hipoxia pueden ser metabolizados a radicales libres, tromboxano y leucotrienos. Los efectos combinados de estos metabolitos conducen a la muerte celular.

Estos cambios iónicos conllevan alteraciones celulares como son: tumefacción celular con pérdida de las microvellosidades y de las crestas mitocondriales, depósitos de mielina y vacuolización; por lo que la célula se edematiza (edema citotóxico) y ocurre una disfunción mitocondrial, ya explicadas anteriormente.[14] La pérdida de los ribosomas junto a la falta de ATP provoca la disminución en la síntesis de proteínas, con lo cual se hace más difícil movilizar los lípidos (que van unidos a proteínas para su transporte), acumulándose dentro de la célula.[2,3,10]

El desacoplamiento entre los saltos energéticos y la formación de ATP dentro de la cadena respiratoria mitocondrial, así como su bloqueo por el calcio acumulado en la mitocondria, facilitan la hiperproducción de radicales libres de oxígeno (ROS),[7,10] que provocan un caos celular por el desequilibrio entre estas especies reactivas y las biomoléculas naturales e imprescindibles de la célula.

Los ROS contienen uno o más electrones no apareados, que pueden donar su electrón no apareado a otra molécula o arrebatar un electrón de otra molécula para llegar a la situación de estabilidad. Los cuatro más conocidos son el superóxido ($O2^-$), el hidroperóxido (HOO^-) por la reducción del oxígeno; el hidroxilo (^-OH) por la reducción de metales de transición como el hierro y cobre; y el peróxido de hidrógeno (H_2O_2).[15,16]

Estos son productos metabólicos citotóxicos y tienen responsabilidad clave en el daño posreperfusión.[15]

La producción de ROS tiene importantes consecuencias:[10,13] reacción de reducción-oxidación de los citocromos permitiéndoles a ellos trasferir directamente electrones al oxígeno; desacoplamiento del óxido nítrico sintasa (ONs) la cual reduce la arginina para producir óxido nítrico (ON) en la presencia de tetrahidrobiopterina y oxígeno; activación de las enzimas Xantina Oxidasa y la NADPH oxidasa; aumento del estrés oxidativo por la disminución de enzimas antioxidantes como la superóxidodismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa relacionadas directamente con la hipoxia; así como el iniciar la producción de prostaglandinas, con un aumento de la adherencia de los leucocitos al endotelio vascular.

Las tres biomoléculas clásicas (lípidos, ácidos nucleicos y proteínas) son susceptibles al ataque de los ROS, debido a su enorme reactividad en cadena, proporcionada por su desapareamiento en los orbitales moleculares que le componen.[15,16]

En el metabolismo de los lípidos (moléculas que se afectan con mayor facilidad), la cadena reactiva ocasionada por la acción de los ROS lleva a la formación de peróxidos orgánicos y otros productos (proceso conocido como peroxidación lipídica) que afecta a las estructuras ricas en ácidos grasos poliinsaturados (altamente vulnerables al ataque oxidativo); estos constituyen componentes esenciales de las membranas celulares y por ende son importantes para su funcionamiento normal. Producto del daño hístico que se genera, se altera la permeabilidad de la membrana celular produciéndose edema y muerte celular.[15]

Un radical hidroperoxilo puede sustraer un átomo de hidrógeno del doble enlace de un lípido insaturado vecino y formar un hidroperóxido y un radical alquilo, el cual a su vez reacciona con el oxígeno para regenerar un radical lipídico hidroperoxilo capaz de iniciar de nuevo el proceso oxidativo.[16]

Respecto a las proteínas, en la literatura se plantea que su oxidación no está bien caracterizada aunque se ha planteado la oxidación de un grupo de aminoácidos como fenilalanina, tirosina, histidina y metionina; además de que se forman entrecruzamientos de cadenas peptídicas, más la formación de grupos carbonilos. Un hallazgo esencial fue el descubrimiento de la inactivación de ciertas enzimas que poseen en su núcleo activo clusters de hierro azufre y que son extraordinariamente sensibles a la acción de los radicales superóxido.[15]

Cambios morfológicos celulares en la parada cardiaca

La detención de la circulación significa un abrupto corte en el aporte de oxígeno (O_2) y glucosa a las células de los diferentes tejidos. El aporte de O_2 depende de un adecuado flujo tisular (gasto cardiaco) y de un apropiado nivel de hemoglobina (Hb) que actúe como transportador del O_2.[6] La extracción constante de O_2 permite a los tejidos sintetizar por medios aerobios, una cantidad suficiente de ATP para conservar la homeostasia celular.[10,12] Los autores consideran que aunque existe déficit de varios productos necesarios para las células, el elemento decisivo para los cambios metabólicos en el PCR es la falta de O_2.

En el PCR el problema principal surge de la inexistencia de un gasto cardíaco más que de un déficit de la Hb o de la saturación con O_2.[6] Cuando esto ocurre las células empiezan a extraer un porcentaje más elevado del contenido en la sangre circulante. Si no se corrige el problema, la diferencia entre la provisión y la demanda de O_2 seguirá ampliándose con lo que se creará la llamada deuda de O_2 y por último la hipoxia celular.[12] Es de destacar, que si el PCR es súbito, probabilísticamente el nivel de saturación de la Hb al inicio era normal, y un mínimo gasto cardiaco pudiera llevar inicialmente O_2 a las células.[6]

En los primeros minutos, la lesión celular puede ser reversible; pero existen alteraciones en las diferentes componentes celulares:la membrana plasmática a causa de protrusiones, borrado y distorsión de las microvellosidades (sobre todo en la porción apical del citoplasma), es incapaz de mantener su integridad y sus contenidos se escapan, lo que causa inflamación en el tejido circundante; los ribosomas se desprenden del retículo endoplasmático rugoso y quedan libres en el citoplasma.

Existirá además, creación de figuras de mielina, aflojamiento de las uniones intercelulares así como dilatación del retículo endoplasmático con desprendimiento, disociación y destrucción de los polisomas, se liberan al citosol las enzimas lisosomales de su interior, las cuales contribuyen

con la destrucción celular.[3]

Respecto al material genético celular, se producen alteraciones nucleares con desagregación de los elementos granulares y fibrilares que incluyen la aglutinación de la cromatina que forma grumos y en un primer momento se produce la condensación nuclear (picnosis), seguido de fragmentación celular (cariorrexis) y disolución del núcleo (cariolisis).[3]

La lesión aguda mitocondrial (primer consumidor de O_2 y la principal fuente de energía de la célula), es la característica principal del daño orgánico sistémico durante la parada cardiorrespiratoria;[14] este organelo sufre un hinchamiento potencialmente irreversible y presenta una débil actividad respiratoria; esto es en respuesta a la apertura de poros que están localizados en la membrana interna mitocondrial (referida como permeabilidad transitoria mitocondrial), lo que causa la disminución del gradiente electroquímico con la consecuente bajada en los niveles de ATP, permite el movimiento de los solutos en el interior, lo cual favorece el hinchamiento de alta amplitud mitocondrial y el daño irreversible de la membrana.[1]

Es de destacar además, que los ROS provocan fenómenos de mutaciones y carcinogénesis en el ácido desoxirribonucleico (ADN). Esto ocasiona la pérdida de expresión o síntesis de una proteína por daño a un gen específico, modificaciones oxidativas de las bases, delecciones, fragmentaciones, interacciones estables ADN-proteínas, reordenamientos cromosómicos y desmetilación de citosinas del ADN que activan genes. Todo esto provoca un déficit de proteínas en la célula (entre ellas las enzimas antioxidantes), necesarias para la realización de sus funciones, incluidas las relacionadas con los mecanismos antioxidantes encargados de eliminar dichas especies químicas.[9,15]

En el cerebro, se pueden distinguir tres niveles de necesidades energéticas: un primer nivel mínimo que es absolutamente imprescindible para mantener la estructura celular y que si no puede obtenerse conduce hacia un daño neuronal irreversible y la neurona muere; un segundo nivel necesario para mantenerse en condiciones de realizar su función, es decir, la energía necesaria para mantener los gradientes de concentración iónica y un tercer nivel, que es la energía necesaria para realizar esa función. La energía le es suministrada en su totalidad por el metabolismo de la glucosa, excepto en circunstancias especiales, como cetosis y ayuno prolongado.[7]

Para el cerebro, recientemente se ha agregado la teoría relativa del papel de los receptores en el fenómeno isquémico, destacándose el papel de los neurotransmisores en la activación de los mismos. Las aminas biógenas como noradrenalina y serotonina son vasoconstrictoras y facilitan los procesos de microoclusiones y de "no reflujo". Sin embargo, el aminoácido excitatorio glutamato parece ser el protagonista en la patogénesis de la muerte neuronal hipóxica, y la glicina podría facilitar la acción del glutamato sobre los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA).[17]

Este exceso de glutamato puede lesionar a las neuronas a través de una cascada de eventos mediados por la estimulación del receptor NMDA,[6] lo cual aumenta aún más la entrada de calcio extracelular a la célula y permiten la salida de calcio mitocondrial con el consiguiente aumento del calcio intracelular. Este influjo de iones causa edema celular y además activa enzimas proteolíticas y lipasas que causan daño celular por degradación de enzimas citosólicas y liberación de ácido araquidónico y otros ácidos grasos libres con el consiguiente aumento de la producción de prostaglandinas y radicales libres.[17] Además, la isquemia también aumenta la hipoxantina, convirtiéndola en xantina oxidasa, que contribuye aún más a la producción de radicales libres y daño mitocondrial.[7,18] Esta vía de destrucción es objeto de investigación para prevenir la muerte neuronal, a través de la búsqueda de antagonistas específicos del NMDA y de la activación del calcio.[6]

En resumen, si la lesión es aun reversible, se puede observar: edema generalizado (incluidos retículo endoplásmico y mitocondrias), dispersión de ribosomas, densidades pequeñas en mitocondrias, agregación de partículas intramembranosas, autofagia por los lisosomas, aglutinación de cromatina nuclear y presencia de vesículas.[2]

Repercusión cardiocerebral de los cambios celulares ante la hipoxia

Durante el paro cardiaco, el organismo no tiene una manera de redistribuir un flujo sanguíneo que transporte O_2 hacia los tejidos que más lo requieren, debido a la ausencia de circulación y a que los tejidos no disponen de un mecanismo

alternativo para suplirlo. Por tanto, órganos esenciales como el corazón y cerebro, pierden la autorregulación y la capacidad de garantizar un flujo mínimo que asegure la integridad celular y tisular.[6]

En el caso del cerebro, que aunque solo tiene el 2 % del peso corporal, consume el 20 % del oxígeno del organismo, el 15 % del gasto cardíaco y el 25 % de la glucosa total, a diferencia de otros tejidos, dispone de una reserva metabólica limitada;[6] la cual es capaz de cubrir los requerimientos energéticos cerebrales solamente durante un minuto.

Por tanto, constituye el órgano más sensible y vulnerable a la hipoxia.[7] Las neuronas más susceptibles se localizan en la corteza, el hipocampo, el cerebelo y el tálamo.[8] Por ser el cerebro el órgano que define al hombre en su dimensión psicosocial, los autores coinciden con lo establecido en materia de reanimación, en que es la meta, y se le debe dar prioridad durante la RCPC y en el período de reperfusión.[6,7,17]

El cerebro depende de la cantidad de glucosa que circula en sangre y del mecanismo de transporte de la misma a través de los transportadores de glucosa (GLUT-1) para poder degradarla, bajo condiciones estrictas de existencia de O_2, pues no tiene la capacidad de almacenar ni de metabolizar la molécula de glucógeno. Por otro lado, es necesario considerar el fenómeno de la selectividad de la barrera hematoencefálica, el cual limita la velocidad de transferencia de moléculas desde la sangre al cerebro. Las alteraciones de las células endoteliales pueden ser responsables del incremento de la permeabilidad de la barrera, lo que resulta en edema de los astrocitos.[7]

Cuando los niveles de oxígeno son significativamente bajos durante cuatro minutos o más, las células cerebrales inician su necrosis y después de cinco minutos sin oxígeno puede aparecer una lesión cerebral anóxica permanente. Tras comenzado el déficit de oxígeno característico del paro, dentro de los 10 primeros segundos el paciente pierde la conciencia, presenta movimientos mioclónicos generalizados,un espasmo tónico breve y una extensión con opistótonos. El electroencefalograma se aplana a los 20 segundos y las respuestas de potenciales evocados desaparecen.[6,14]

El cese de la actividad cerebral en este momento, como queda demostrado por el electroencefalograma y la clínica (inconsciencia, pérdida de reflejos, ausencia de actividad del sistema nervioso autónomo, midriasis, entre otros), lo cual indica quela transmisión sináptica se ha alterado. Se considera que el valor normal de flujo sanguíneo cerebral es de 55 a 75ml/100g/min de tejido cerebral, se admite que con valores de 15 a 18 ml/100g/min se llega a la situación precedente, denominada umbral de falla de transmisión sináptico umbral de falla de función cerebral, variable para distintos grupos neuronales. Esta suspensión de la actividad eléctrica puede ser considerada como una respuesta de protección para el ahorro energético. Se ha estimado que hasta el 50% de la energía celular se utiliza para mantener la transmisión sináptica. Cuando esta función se detiene, todos los recursos son empleados para mantener la supervivencia celular.[6]

Al igual que el cerebro, el corazón es susceptible a la isquemia global y deja de funcionar.[7,19] Durante la isquemia se puede observar una contractura debida al ciclado lento de los puentes cruzados de actina-miosina, por la presencia de bajos niveles de ATP citosólico (menores a 100 µM). Dicha contracción tiene una intensidad moderada y no causa en principio daño estructural. La contractilidad sistólica y la relajación diastólica están afectadas, lo que induce la inestabilidad hemodinámica.[20]

Es de destacar que la lesión celular puede condicionar la liberación por los cardiomiocitos de sustancias intracelulares como enzimas que constituyen biomarcadores cardiacos de lesión, como las troponinas, creatinfosfoquinasa y mioglobinas.

En los primeros minutos puede existir fibrilación ventricular (que comúnmente es la causante de la PCR) o alguna actividad eléctrica disociada de la nula actividad mecánica como consecuencia de áreas en penumbra isquémica.

En el corazón, producto de la incapacidad de una replicación celular compensadora significativa, la muerte celular se convierte en el eje central que subyace a gran parte de la fisiopatología cardiovascular.[20]

Cambios moleculares en la reperfusión tisular

El metabolismo celular durante la reperfusión se caracteriza por cuatro mecanismos principales:

- Disminución de fosfatos de alta energía: 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_2 tisular.
- Producción de radicales libres: 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 tisular: denominada síndrome de no-reflujo, 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: por el mismo mecanismo explicado para la hipoxia.

En la lesión por isquemia reperfusión juegan un papel decisivo los componentes del estrés oxidativo ya comentados; este puede originarse por sistemas enzimáticos (xantina oxidasa, NADPH oxidasa, cadena mitocondrial transportadora de electrones, y óxido nítrico sintetasa) y no enzimáticos (hemoglobina y mioglobulina).[10,18]

Se debe destacar que el PCR induce, además, un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica con activación de leucocitos y complemento que incrementan los niveles de citokinas, lo que conlleva a un cuadro hemodinámico similar al que se observa en la sepsis.[7,9]

A nivel del sistema inmune, hay reclutamiento de polimorfonucleares y activación de la coagulación y el sistema del complemento. Se produce adherencia de leucocitos al endotelio vascular cuya transmigración al compartimento intersticial es facilitada por la molécula 1 de adhesión celular endotelial plaquetaria. En este compartimento, los leucocitos activados liberan ROS, proteasas y elastasas causando daño como permeabilidad microvascular incrementada, edema, trombosis y muerte celular parenquimatosa.[18]

La acumulación de polimorfonucleares en el compartimento extravascular es facilitada por la IL-8 liberada por los tejidos hipóxicos. La IL-8 genera un gradiente quimiotáctico que facilita que los neutrófilos se muevan desde el espacio intravascular al intersticio hipóxico.[13] La isquemia-reperfusión se asocia a la liberación marcada del factor de necrosis tumoral alfa, interferón gamma, interleucina 1 e interleucina 8. Estas citocinas causan una sobrerregulación de las moléculas de adhesión, y producen adherencia leucocitaria y tapones plaquetarios tras la revascularización. Por otro lado, las vías del complemento son activadas, dando lugar a la liberación de las anafilatoxinas C3a y C5a y formación del complejo de ataque de membrana (MAC). Con la consecuente inducción de la liberación de quimiocinas y la activación e infiltración de neutrófilos que llevan a daño celular, apoptosis y necrosis.[13] También se describen cambios en los receptores de reconocimiento de configuración en los monocitos.[21]

Cambios a nivel del endotelio vascular. La disfunción vascular con que cursa la isquemia-reperfusión se caracteriza por permeabilidad vascular incrementada e inflamación celular endotelial. En la fase de reperfusión, la vasoconstricción se incrementa por una producción reducida de óxido nítrico, asociada con una reducción en la producción de óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) y otras sustancias vasodilatadoras que el endotelio lesionado ya no produce. Se han implicado también otras sustancias vasoconstrictoras como la angiotensina II, el tromboxano A2, la prostaglandina H2, los leucotrienos C4 y D4 y la adenosina.[10,13]

Luego de la reperfusión, la capa vascular endotelial modula el tono del músculo liso del vaso mediante la liberación de varias hormonas locales. Las células endoteliales activadas producen la molécula 1 de adhesión vascular, así como las selectinas P y E. Entonces, la activación por la E-selectina y el ligando 1 de la E-selectina inducen los grupos de integrinas polarizados, activados y generan adherencia incrementada de los eritrocitos, leucocitos y plaquetas circulantes.[13]

En relación con las plaquetas, se ha observado[18] que son activadas por la isquemia reperfusión, se acumulan en el lecho vascular y generan ROS, factores proinflamatorios, ácido araquidónico, tromboxano A2, serotonina y factor plaquetario 4. Todo ello influye en los procesos de inflamación, trombosis y daño celular.

En el miocito isquémico se puede observar una

contractura debida al ciclado lento de los puentes cruzados de actina-miosina, por la presencia de bajos niveles de ATP citosólico (menores a 100 µM). Dicha contracción tiene una intensidad moderada y no causa en principio daño estructural. La contractilidad sistólica y la relajación diastólica están afectadas, lo que induce la inestabilidad hemodinámica.[20]

La mayor parte de la muerte celular que tiene lugar durante la reperfusión se produce durante los primeros minutos en forma de necrosis. Esta ha sido tradicionalmente atribuida a la sobrecarga de Ca^{2+}citosólico que ocurre durante la deprivación energética, a lo que se suma la presencia de citoquinas inflamatorias.[22]

Con la reperfusión, la reactivación mitocondrial de la síntesis de ATP en presencia de unos niveles elevados de Ca^{2+}, pone en funcionamiento la enzima Ca^{2+}-ATPasa del retículo sarcoplásmico, encargada de la captación del Ca^{2+}citosólico hacia el retículo sarcoplásmico. Como resultado de ello, se produce una gran acumulación de Ca^{2+} en el interior de este, que excede su capacidad de almacenamiento. Esto provoca una activación exagerada de la contractilidad de las miofibrillas dando lugar a un acortamiento extremo y rotura del sarcolema, fenómeno que se conoce como hipercontractura. La muerte provocada por la hipercontractura se ve favorecida por la fragilidad del citoesqueleto y el sarcolema secundario a un episodio isquémico previo, y por el edema celular causado por la abrupta normalización de la osmolaridad extracelular y la entrada de Na^{+} al citosol.[2,7,10,20,22,23]

Algunas teorías plantean otros mecanismos de prevención de la muerte inmediata por reperfusión, dirigidos principalmente a disminuir por vías distintas el desarrollo de dicha hipercontractura.[22] Uno de ellos actúa inhibiendo la función contráctil durante los primeros minutos de la reperfusión mediante la estimulación de la síntesis de guanosínmonofosfato cíclico (GMPc). Este último desempeña una acción inhibitoria sobre la contracción, lo cual reduce la fuerza contráctil generada con la reperfusión, atenuando con ello el desarrollo de hipercontractura. El segundo mecanismo se basa en la hipótesis de que durante el inicio de la reperfusión las condiciones electroquímicas en las que se encuentran los miocitos predicen un funcionamiento del intercambiador $Na^{+}/Ca2^{+}$ (NCX) en modo reverso (entrada de Ca^{2+}). Esta entrada adicional de Ca^{2+} puede contribuir a la sobrecarga de Ca^{2+} citosólico que tiene lugar durante el periodo isquémico y, por tanto, a la hipercontractura.[22]

Cambios morfofisiológicos celulares por la reperfusión tisular

Durante la reperfusión, en la célula ocurre gran cantidad de cambios morfológicos y bioquímicos que provocan edema, pérdida de las vesículas de pinocitosis, elevación de las células endoteliales de la membrana basal, y adherencia de los leucocitos activados (primariamente neutrófilos) a las células endoteliales; los metabolitos tóxicos acumulados pasan a la circulación sistémica.[8,13]

Las lesiones celulares reversibles incluyen la tumefacción, liberación de ribosomas del retículo endoplásmico rugoso, y autofagia por lisosomas.[24]

Un elemento decisivo en el daño celular en este período es el que se inicia con la liberación de la cascada de mediadores inflamatorios los cuales potencian la destrucción celular.[9] El proceso de daño posterior a la reperfusión se ve agravado por la participación que en ella tienen los neutrófilos por una parte y la inducción en la producción de óxido nítrico por otra. El óxido nítrico en exceso puede producir daño celular, tiene propiedades depresoras miocárdicas y puede producir muerte celular por apoptosis.[10,25]

A nivel celular el papel protagónico y por tanto más afectado durante el fenómeno de isquemia-reperfusión es el de la mitocondria, porque es por excelencia el organelo biosintético y bioenergético que contribuye a las decisiones críticas de la célula como la proliferación, la diferenciación y la muerte celular, incluido su fenotipo inmune.

Ante el reflujo sanguíneo, los productos de degradación del ATP se metabolizan habitualmente convirtiéndose en urea por la acción de la xantina-deshidrogenasa. En el medio ácido, la xantina deshidrogenasa se convierte en xantina-oxidasa, la cual retorna el oxígeno y el pH intracelular normal, convierte los productos de desecho acumulados en xantina más un anión superóxido que reacciona consigo mismo de manera rápida para formar peróxido de hidrógeno, capaz de lesionar la célula por oxidación de las membranas lipídicas y de las proteínas celulares.[15,13,24] Los radicales libres de oxígeno son los mediadores más importantes de la lesión por reperfusión, existiendo una liberación masiva de oxidantes de 2 a 5 minutos

una vez iniciada la misma.[13,20] La célula sufre nuevamente de edema y pérdida de vesículas pinocíticas.

Finalmente, se produce alteración de la respiración mitocondrial y peroxidación lipídica con destrucción celular. La producción de radicales de oxígeno también inicia la producción de prostaglandinas (mediante la activación directa de la fosfolipasa), incluido leucotrieno B4, y del factor activador de los trombocitos. Estas sustancias producen un aumento de la adherencia de los leucocitos al endotelio vascular.[13]

Cuando se restaura el flujo sanguíneo, los niveles de oxígeno y el pH extracelular se normalizan. Esta normalización del pH activará las calpaínas y participará en la apertura del poro de transición mitocondrial (mPTP), activación e inducción de apertura previamente preparadas durante la isquemia.[13,23]

La apertura del mPTP permitirá que agua y soluto ingresen a la matriz mitocondrial, lo que genera edema y ruptura de la membrana externa. Al romperse la membrana externa, se libera el citocromo C y pasa al citosol en donde activa a la caspasa pro-apoptótica. También se equilibra la concentración de sodio en ambos lados de la membrana interna aboliendo la fuerza que dirige la ATP sintetasa. Una vez abierto el poro hay muerte celular.[13,23,26]

Repercusión cardiocerebral de los cambios celulares durante la reperfusión

Los órganos más afectados durante la reperfusión son el cerebro y el corazón. Los mecanismos que subyacen en el SPPC, son la liberación de aminoácidos exitatorios, proteólisis celular, generación de radicales superóxidos, síntesis de óxido nítrico y el proceso inflamatorio; en un entorno en el que existen interacciones entre las sustancias acumuladas durante la isquemia y las provenientes de la restauración del flujo sanguíneo.[17,23]

En el período posresucitación inmediato puede existir un estado particular de hipoperfusión, dependiente de un síndrome de bajo gasto cardíaco, caracterizado por obnubilación o coma, presión venosa central variable, presión arterial baja, oliguria y vasoconstricción periférica.

En el cerebro pueden existir zonas con “penumbra isquémica” que se establecen entre los dos umbrales de isquemia, existe un tejido metabólicamente comprometido pero potencialmente viable. El límite inferior de flujo del área de penumbra, el que se ha llamado umbral de fallo de membrana, aumenta a medida que transcurre el tiempo. Por ello se deberá recuperar el flujo en la zona isquémica en el menor tiempo posible.[7]

En la reperfusión, inicialmente existe una hiperemia, con mala distribución regional del flujo sanguíneo por unos 15-30 minutos de duración seguida de hipoperfusión multifocal por vasoespasmo, aumento de la presión hística local, congestión capilar por edema del endotelio y perivascular, acúmulo de hematíes, leucocitos activados que pueden ocluir vasos sanguíneos los cuales alteran la microcirculación en condiciones de bajo flujo e impiden la restauración de la perfusión en ciertas áreas.También aumentan la producción de radicales libres e inician una cascada de mediadores inflamatorios.[7-9]

Los vasos sanguíneos lesionados pueden activar la cascada de la coagulación y favorecen la trombosis y la agregación plaquetaria. La fosforilación oxidativa en la reperfusión aumenta el calcio mitocondrial, lo cual puede destruir la mitocondria y liberar aún más calcio. Existe evidencia limitada sobre que el edema cerebral o la presión intracraneal exacerba el daño cerebral. Este aparece transitoriamente, y es más común en el paro cardiaco de causa hipóxica.[7,8]

La barrera hematoencefálica también se torna disfuncional ante estos procesos; en un primer estadio hay pérdida de la autorregulación y aumento de la permeabilidad (con hiperemia asociada a edema citotóxico); en un segundo que se caracteriza por hipoperfusión por obstrucción microvascular por edema (con déficit nutricional y respuesta inflamatoria) y un tercer estadio con aumento de la permeabilidad paracelular (con extensión de los procesos anteriores, edema vasogénico y aumento de la permeabilidad a macromoléculas).[18]

Entre los cambios cerebrales por la isquemia-reperfusión a más largo plazo está la remodelación de la microvasculatura, que está condicionada por los procesos de neurogénesis y angiogénesis.[27]

Al igual que en el cerebro, la restauración del flujo sanguíneo es condición indispensable para la supervivencia del miocardio sometido a isquemia. Sin embargo, paradójicamente, la

reperfusión desencadena la muerte de células que habían sobrevivido al periodo isquémico, bien precozmente por necrosis o más tardíamente por necrosis o apoptosis, semejante a lo ocurrido en el cerebro. De esta forma, la función miocárdica se reduce tras el retorno a una circulación espontánea aunque se restaure el flujo.[22,28] Su intensidad está determinada por la intensidad del daño isquémico, que pudo ser a su vez la causa de la parada cardiaca.

Un fenómeno frecuentemente descrito es el de "no reflujo"; caracterizado por impedancia incrementada del flujo sanguíneo microvascular después de la restauración de las condiciones de flujo normal y por tanto un estado de relajación vascular atenuada y contracción de pericitos sostenida en la reperfusión.[13]

En relación con lo anterior, algunos autores plantean que la simulación de isquemia/reperfusión en miocitos aislados y corazón aislado no induce muerte por apoptosis. La menor susceptibilidad de los miocitos a desarrollar apoptosis por exposición a agentes externos proapoptóticos (H_2O_2 y donadores de NO) respecto a miocitos normóxicos sugiere que la isquemia miocárdica genera un efecto protector frente a la apoptosis. Este se encuentra asociado a un equilibrio claramente antiapoptótico del programa génico implicado en la regulación de la apoptosis.[22,28]

Luego de una lesión isquémica reversible la contractilidad miocárdica puede permanecer deprimida a pesar del restablecimiento de un flujo normal de sangre, fenómeno conocido como "miocardio aturdido", que tiene entre sus mecanismos generadores a los radicales libres, exceso de calcio, insuficiencia mitocondrial y de miofibrillas y daño de la matriz del colágeno.[28]

Entre los principales signos de la disfunción miocárdica del SPPC se encuentran:[8] disminución de la fracción de expulsión y aumento en la presión diastólica final del ventrículo izquierdo con presencia de una perfusión coronaria normal; estas revierten en 24-48 horas, si la causa de la PCR no fue una enfermedad cardiaca.

Las compresiones cardiacas durante la RCPC generan flujos que no superan el 25% del gasto cardíaco, pero consigue generar una presión de perfusión coronaria mínima para permitir el retorno a la circulación espontánea si se logra controlar la causa que provocó el PCR. La efectividad de la RCPC disminuye sustancialmente si las maniobras se prolongan sin lograr la circulación espontánea. En este sentido ya no solo es importante iniciar precozmente la reanimación, sino también conseguir lo más rápidamente la circulación espontánea. Esto último depende principalmente de la calidad de las maniobras de reanimación y del tratamiento de la causa de origen del PCR, especialmente si no corresponde a una causa no permanente.[6]

CONCLUSIONES

Pueden existir cambios celulares en la reanimación cardiopulmocerebral durante el cese circulatorio, las maniobras de resucitación y en la reperfusión.

La parada cardiaca puede llevar a muerte por necrosis y los cambios celulares por isquemia-reperfusión se expresan en todos los organelos.

Durante la reperfusión se producen a nivel celular nuevos cambios estructurales, por entrada de calcio, alteraciones en sodio, producción de radicales libres e inflamación.

Los cambios morfofisiológicos en la reanimación cardiopulmocerebral dependerán del estado metabólico previo, el tiempo de parada cardiaca y la instauración eficaz de medidas de resucitación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Lesión y muerte celulares, y adaptaciones. In: Robbins. Patología humana. 9na. ed. Barcelona: Elsevier; 2013. p. 1-26.

2. Ríos Hidalgo N. Patología General. La Habana: ECIMED; 2014.

3. Alexis Flores UF. Lesión y muerte celular. Rev Act Clín Med. 2014 ; 43: 2271-6.

4. Navarro JR, Díaz JL. Síndrome posparo cardiaco. Rev Colomb Anestesiol [revista en Internet]. 2014 [cited 20 Mar 2018] ; 42 (2): [aprox. 7p]. Available from: http://www.revcolanest.com.co/es/sindrome-posparo-cardiaco/articulo/S0120334714000203/.

5. Martínez García M, Salinas Ortega M, Estrada Arriaga I, Hernández Lemus E, García Herrera R,

Vallejo M. Systematic approach to analyze the social determinants of cardiovascular disease. PLoSOne. 2018 ; 13 (1): e0190960.

6. Escobar J. Fisiopatología del paro cardiorrespiratorio. Fisiología de la Reanimación Cardiopulmonar. Rev Chil Anest. 2012 ; 41: 18-22.

7. López Rodríguez MS. Protección cardiocerebral post paro cardiaco. Rev Cubana Anestesiol Reanim [revista en Internet]. 2010 [cited 21 Feb 2018] ; 9 (3): [aprox. 10p]. Available from: http://scielo.sld.cu/pdf/scar/v9n3/ane03310.pdf.

8. Ramírez-Guerrero JA. Síndrome post paro cardíaco. Rev Mex Anestesiología. 2014 ; 37 Suppl 1: SS124-S127.

9. Wada T. Coagulofibrinolytic Changes in Patients with Post-cardiac Arrest Syndrome. Front Med. 2017 ; 4: 156.

10. Wu MY, Yiang GT, Liao WT, Tsai AP, Cheng YL, Cheng PW, et al. Current Mechanistic Concepts in Ischemia and Reperfusion Injury. Cell Physiol Biochem. 2018 ; 46 (4): 1650-67.

11. Gates S, Lall R, Quinn T, Deakin CD, Cooke MW, Horton J, et al. Prehospital randomised assessment of a mechanical compression device in out-of-hospital cardiac arrest (PARAMEDIC): a pragmatic, cluster randomised trial and economic evaluation. Health Technol Assess. 2017 Mar ; 21 (11): 1-176.

12. Pell VR, Chouchani ET, Murphy MP, Brookes PS, Krieg T. Moving Forwards by Blocking Back-Flow. The Yin and Yang of MI Therapy. Circ Res. 2016 ; 118: 898-906.

13. Buitrago J. Fenómenos del proceso isquemia-reperfusión en el contexto del trasplante de órganos sólidos abdominales [Internet]. Antioquia: Universidad de Antioquia; 2016. [cited 22 Sep 2018] Available from: https://www.researchgate.net/publication/320237799_FENOMENOS_DEL_PROCESO_ISQUEMIA-REPERFUSION_EN_EL_CONTEXTO_DEL_TRASPLANTE_DE_ORGANOS_SOLIDOS_ABDOMINALES.

14. Reis C, Akyol O, Araujo C, Huang L, Enkhjargal B, Malaguit J, et al. Pathophysiology and the Monitoring Methods for cardiac Arrest Associated Brain Injury. Int J Mol Sci. 2017 ; 18: 129.

15. Granger N, Kvietys PR. Reperfusion injury and reactive oxygen species: The evolution of a concept. Redox Biology. 2015 (6): 524-51.

16. Espinoza E, Rosas M, Cabrera A, Uribe C, Chiquete N, Uribe S. Oxígeno, para bien y para mal. Rev. Fac. Med. (Méx.). 2014 ; 57 (6): 57-60.

17. Hua C, Ju WN, Jin H, Sun X, Zhao G. Molecular chaperones and hypoxic-ischemic encephalopathy. Neural Regen Res. 2017 ; 12 (1): 153-60.

18. Lin L, Wang X, Yu Z. Ischemia-reperfusion Injury in the Brain: Mechanisms and Potential Therapeutic Strategies. Biochem Pharmacol (Los Angel). 2016 ; 5 (4): pii:213.

19. Hall JE. Guyton and Hall textbook of medical physiology. Philadelphia: Elsevier; 2016.

20. Nahuel Di Carlo M. Rol de la CaMKII en la injuria irreversible por isquemia y reperfusión [Tesis]. La Plata: Universidad Nacional de La Plata; 2016. [cited 22 Sep 2018] Available from: http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/53073.

21. Asmussen A, Fink K, Busch HJ, Helbing T, Bourgeois N, Bode C, et al. Inflammasome and toll-like receptor signaling in human monocytes after successful cardiopulmonary resuscitation. Critical Care. 2016 ; 20: 170.

22. Patil KD, Halperin HR, Becker LB. Cardiac Arrest Resuscitation and Reperfusion. Circ Res. 2015 ; 116: 2041-49.

23. Li X, Liu M, Sun R, Zeng Y, Chen S, Zhang P. Protective approaches against myocardial ischemia reperfusion injury. Exp Ther Med. 2016 ; 12 (6): 3823-9.

24. Sheng R, Quin ZH. The divergent roles of autophagy in ischemia and preconditioning. Acta Pharmacologica Sinica. 2015 ; 36: 411-20.

25. González Montero J, Brito R, Gajardo AIJ, Rodrigo R. Myocardial reperfusion injury and oxidative stress: Therapeutic opportunities. World J Cardiol. 2018 ; 10 (9): 74-86.

26. Chatauret N, Badet L, Barrou B, Hauet T. Ischemia-reperfusion: From cell biology to acute kidney injury. Prog Urol. 2014 ; 24 Suppl 1: SS4-12.

27. Lapi D, Colantuoni A. Remodeling of Cerebral Microcirculation after Ischemia-Reperfusion. J Vasc Res. 2015 ; 52: 22-31.

Descargado el: 18-03-2024 ISSN 1727-897X

28. Moreno PR, del Portillo JH. Isquemia miocárdica: conceptos básicos, diagnóstico e implicaciones clínicas. Segunda parte. Rev Colomb Cardiol. 2016 ; 23 (6): 500-7.