

Síndrome de isquemia-reperfusión en microcirugía

Ischemic-Reperfusion Syndrome in Microsurgery

Recibido: 26 septiembre 2022 | Aceptado: 25 enero 2023

DANIEL CARDONA G.

Hospital Militar Central. Residente Cirugía Plástica Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-00026874-5100>

LUIS NIETO R.^a

Especialista Cirugía Plástica y Microcirugía, Hospital Universitario San Ignacio-Hospital Militar Central. Profesor Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7848-0636>

TANIA GUERRA

Estudiante de décimo semestre de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana-Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9286-8944>

RESUMEN

La lesión por isquemia-reperfusión ocurre cuando un tejido reperfunde después de periodos de isquemia, sobre todo después de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, trasplantes, cirugía cardiovascular y microcirugía. Los avances en su manejo han creado una oportunidad para que los microcirujanos apliquen estos tratamientos a colgajos libres, tejidos reimplantados y alotransplantes de tejidos compuestos, ya que este tipo de lesión es responsable de la pérdida parcial o total de tejidos en procedimientos microquirúrgicos y lleva a una mayor morbilidad, hospitalización prolongada y aumento de los costos en atención. Los principales mecanismos de lesión identificados implican interacciones leucocitos-endotelio, especies reactivas de oxígeno y el sistema del complemento. Sin embargo, se ha evidenciado que estos sistemas biológicos fundamentales están controlados por muchas vías interrelacionadas. Los esfuerzos terapéuticos actuales se dirigen a la utilización de la hipotermia, el lavado intrarterial y el preacondicionamiento tisular. En este artículo se brinda una actualización de la investigación reciente sobre isquemia-reperfusión en microcirugía, a fin de conocer más de su fisiopatología, su prevención e implicaciones clínicas potenciales de las intervenciones terapéuticas para reducir las lesiones celulares.

Palabras clave

lesión isquemia reperfusión; colgajos libres; colgajos; apoptosis; necrosis; microcirugía.

ABSTRACT

Ischemia-reperfusion injury occurs when a tissue reperfuses after periods of ischemia. All tissues are susceptible to reperfusion injury, with wide clinical relevance. It influences after a myocardial infarction, stroke, transplants, cardiovascular surgery, and microsurgery. Advances in their management have created an opportunity for microsurgeons to apply these treatments to free flaps, reimplanted tissues, and allotransplants

^aAutor de correspondencia: luis-nieto@javeriana.edu.co

Cómo citar: Cardona D, Nieto LE, Guerra T. Síndrome de isquemia-reperfusión en microcirugía. Univ Med. 2023;64(1). <https://doi.org/10.11144/javeriana.umed64-1.isqu>

Financiación: Se utilizaron fuentes de financiación propias.

Conflicto de intereses: Los autores declaramos que no tenemos conflicto de intereses en el presente artículo.

of composite tissues, having a significant impact on the success of these procedures, being responsible for the partial or total loss of tissues in microsurgical procedures, leading to increased morbidity, prolonged hospitalization, and increased care costs. The main mechanisms of injury identified involve leukocyte-endothelium interactions, reactive oxygen species, and the complement system. However, it has become apparent that these fundamental biological systems are controlled by many interrelated pathways. Current therapeutic efforts are directed to the use of hypothermia, intra-arterial flushing, and tissue preconditioning. In this article, an update on recent research on ischemia reperfusion in microsurgery is provided to learn more about its pathophysiology, its prevention, and potential clinical implications of therapeutic interventions to reduce cell injury.

Keywords

ischemia reperfusion injury; free flaps; skin flap; cell apoptosis; necrosis; microsurgery.

Introducción

Las células del cuerpo humano tienen una estructura y función determinada, y mecanismos que logran mantener la homeostasis metabólica al ser sometidas a situaciones de estrés, y adaptarse. En caso de que no se logre dicha adaptación, ocurre la lesión celular, que puede ser leve y reversible o severa, progresiva e irreversible. Esta lesión celular irreversible terminará en muerte celular, por necrosis o apoptosis.

La isquemia es la causa más frecuente de estrés metabólico para los tejidos (1), la cual puede presentarse por muchas causas, sistémicas o locales. Los procedimientos quirúrgicos son una de ellas, puesto que la manipulación, el corte y la disección de órganos y tejidos llevan indefectiblemente a una disminución o ausencia de flujo sanguíneo, siendo la microcirugía reconstructiva uno de los campos donde en mayor medida se presenta dicho fenómeno.

El común denominador en este tipo de procedimientos quirúrgicos es la disección de porciones de diferentes tejidos o colgajos, concepto que hace referencia a su utilización para reconstruir áreas afectadas por una lesión o condición clínica específica, transfiriéndolos de un área corporal a otra. Dicha maniobra lleva a la alteración del aporte sanguíneo normal de estos tejidos, al ser necesaria la sección de su

pedículo vascular y luego realizar anastomosis de estos vasos en el sitio receptor, para lograr su reperusión y sobrevida. Este periodo de isquemia —el tiempo que transcurre sin irrigación el colgajo desde la sección de su pedículo y la finalización de las anastomosis tanto de la arteria y su(s) vena(s)— se denomina *isquemia primaria*, y no se puede evitar.

Cualquier factor que afecte la circulación luego de haber transferido este tejido (colgajo libre) y que lleve a periodos más largos de isquemia se denomina *isquemia secundaria*. La causa de este tipo de isquemia en colgajos microquirúrgicos es la obstrucción de su flujo sanguíneo luego de la transferencia, debido a alguna falla en la anastomosis, trombosis en el sitio de la anastomosis, compresión del pedículo o problemas sistémicos del paciente, como aterosclerosis, hipotensión o hipercoagulabilidad (2).

Tanto en la isquemia primaria como en la secundaria, la restauración del flujo puede revertir el daño celular o, paradójicamente, exacerbar la lesión celular, caso en el cual se conoce como *síndrome de isquemia-reperusión* (SIR). La existencia de lesión celular por reperusión se describió inicialmente en 1965 (3), al presentarse un choque sistémico y acidosis después del retiro del pinzamiento de grandes arterias. Desde ahí se acuñó el término *choque del declampeo*, cuando metabolitos tóxicos son liberados al torrente circulatorio, acumulados en los tejidos isquémicos (4). En 1975, Cerra et al. (5) confirmaron la lesión por reperusión, al encontrar necrosis subendotelial hemorrágica miocárdica, luego de restaurar el flujo sanguíneo en un estudio experimental en perros. Tal hallazgo histológico se encontró posteriormente en pacientes sometidos a remplazos valvulares con tiempos de *bypass* cardiopulmonar de más de 70 minutos.

El SIR causa lesión tisular en entidades clínicas como accidente cerebrovascular, infarto agudo de miocardio, trasplantes de órgano sólido, enfermedad vascular periférica y revascularizaciones.

En cirugía reconstructiva, y específicamente en microcirugía, la lesión por SIR es inevitable,

como en reimplantes, transferencia libre de tejidos, alotransplantes de tejido compuesto y en reconstrucción de extremidades, que al implicar tiempos quirúrgicos prolongados (6), causan edema celular, edema intersticial y agregación intravascular (7). Los reimplantes o las revascularizaciones de extremidades pueden producir acidosis, hipercalcemia, mioglobinuria y coagulación intravascular diseminada, que llevan a falla renal por hipotensión o microobstrucciones de los vasos renales (8), al igual que disfunción pulmonar por efecto de especies reactivas de oxígeno y citocinas como el factor alfa de necrosis tumoral (9).

El objetivo de este artículo es presentar una actualización sobre la fisiopatología del SIR en procedimientos microquirúrgicos, prevenirlo o poder instaurar medidas que minimicen sus efectos.

Metodología

Se diseñó un estudio tipo revisión sistemática, con el objetivo de integrar la mejor evidencia disponible con respecto al SIR, teniendo como criterios de selección de las publicaciones científicas cualquier tipo de estudio (en inglés o español) que se centraran específicamente en la fisiopatología, presentación clínica y tratamiento. Se utilizaron los motores de búsqueda Pubmed, EMBASE, Cochrane y Scopus. Se eliminaron los duplicados, se escogieron los artículos para tener en cuenta por título y resumen, se evaluaron en texto completo, se eliminaron los que no cumplieran con los criterios de selección y se sintetizó la información en fisiopatología o mecanismos de lesión y medidas terapéuticas.

Resultados

Utilizando las palabras clave, *reperfusion injury*, *ischemia reperfusion*, *free flaps*, *microsurgery* en los motores de búsqueda Pubmed, EMBASE, Cochrane y Scopus se obtuvieron 362 resultados, de los cuales 46 estaban duplicados. Se excluyeron 246 artículos según título y resumen,

y así quedaron 70 artículos que se revisaron en texto completo.

Fisiopatología de la lesión por isquemia reperfusion

La lesión por isquemia-reperfusion es inevitable en todas las situaciones clínicas que involucran anastomosis microvasculares, como los reimplantes, los colgajos libres, el trasplante de tejidos compuestos, la reconstrucción de extremidades y de cabeza y cuello (10). Dependiendo de las características de la entidad clínica que se vaya a reconstruir, los tejidos afectados y el estado del paciente, los tiempos de isquemia varían, y es un factor para tener en cuenta en el éxito de este tipo de procedimientos quirúrgicos (11).

La isquemia prolongada reduce la producción de adenosina trifosfato (ATP) y lleva al incremento del sodio y el calcio intracelular. También aumenta la glucólisis, que causa acumulación de ácido láctico con reducción del pH. Si la duración de la isquemia excede el punto máximo de tolerancia, la necrosis celular es inevitable. La reperfusion es la única opción viable para minimizarla. Sin embargo, esta reperfusion lleva a rápida producción de especies de oxígeno reactivas mitocondriales e inicia una lesión tisular extendida (12).

En condiciones fisiológicas, la membrana interna mitocondrial mantiene el potencial de reposo y el gradiente de protones que conduce a síntesis de la ATP, por medio de la fosforilación oxidativa. En situaciones de calcio y pH altos, combinados con especies reactivas de oxígeno producidos durante la reperfusion temprana, se abren canales en la membrana interna que permiten despolarización, edema de matriz extracelular, ruptura de la membrana externa mitocondrial y liberación de moléculas proapoptóticas, que aumentan cada vez más la necrosis celular (13).

Mecanismos de lesión

Se han propuesto diversos mecanismos que ocurren de manera simultánea, se complementan entre sí y llevan a daño tisular progresivo:

Estrés oxidativo. La tolerancia del tejido a la isquemia depende del tipo de tejido y de la edad celular. En las fases tempranas de isquemia, el ATP proveniente de la glucólisis es rápidamente consumido, con lo cual disminuyen las reservas de glucógeno, con acumulación de lactato y otros productos metabólicos tóxicos. Con una isquemia prolongada, se reduce aún más la producción de ATP y se inhibe la enzima sodio-potasio-ATP, incrementándose el sodio y el calcio intracelular. Como mecanismo compensador, aumenta la glucólisis, se acumula ácido láctico y disminuye el pH, que lleva a necrosis celular inevitable. La reperfusión es la única opción disponible para minimizar la necrosis isquémica, pero implica la rápida producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) en las mitocondrias e inicia una lesión tisular más allá de la causada por la isquemia (figura 1).

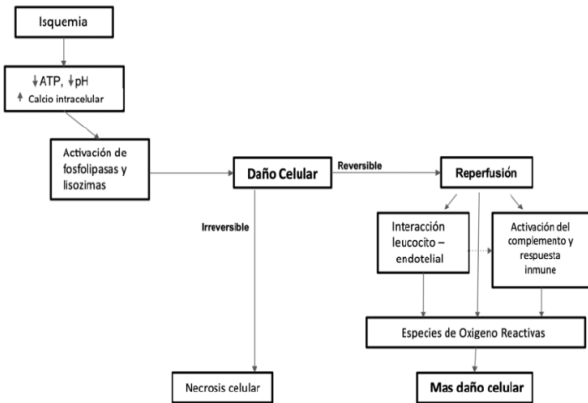


Figura 1
Secuencia de eventos que ocurren durante el fenómeno de isquemia-reperfüción

La reperfusión de los tejidos trae consigo un aumento de la concentración de las ERO, nitrógeno, iones de oxígeno, radicales libres y peróxidos, que, debido a la afectación celular producida durante la isquemia, pierden la capacidad de metabolizar estos radicales y ocasionan un daño mayor. Las ERO son iones

de oxígeno altamente inestables, radicales libres y peroxidases, capaces de oxidar varias moléculas biológicas, como proteínas, lípidos y ADN (14). Ellas se derivan principalmente de dos procesos diferentes: el sistema xantina oxidasa (XO) en las células endoteliales y el sistema de la nicotinamida-adenina-dinucleótido fosfatasa (NADPH) oxidasa en los neutrófilos (figura 2).

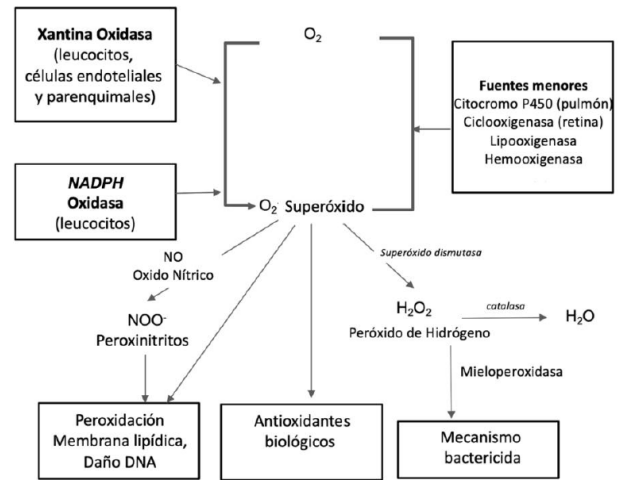


Figura 2
Fuentes de superóxido dismutasas, sistemas de xantina oxidasas en las células endoteliales y sistemas de NADPH oxidasas

Cuando son producidas, las ERO reaccionan con las membranas celulares y causan peroxidación lipídica, especialmente en células endoteliales, plaquetas y leucocitos. Dicho proceso lleva a la liberación de factores que inducen edema celular, vasoconstricción, incremento de la permeabilidad capilar, agregación plaquetaria, sobreexpresión de moléculas de adhesión celular (VCAM-1 e ICAM-1) y quimiotaxis leucocitaria; y, por ende, disminución de la perfusión tisular (15).

Disfunción mitocondrial. Si se presenta el SIR, se abren poros en la membrana mitocondrial, se liberan agentes quimiotácticos C5a y anafilotoxinas C3a y C5a, que inducen la degranulación de mastocitos —liberando histamina y otros mediadores químicos (16)—, que llevan a edema de la matriz extracelular y liberación de moléculas proapoptóticas, como el

citocromo . en el compartimiento citosólico. Ahí se activa el programa celular de apoptosis. La disfunción mitocondrial es el signo característico de la lesión por isquemia-reperfusión (17).

Inflamación. La lesión por isquemia genera una disminución de las citocinas antiinflamatorias, especialmente la interleucina 10 (IL-10), que se encarga de controlar el daño local y disminuir la quimiotaxis leucocitaria, y al mismo tiempo lleva a la sobreexpresión de moléculas de adhesión y de múltiples citocinas proinflamatorias que se encargan de iniciar y mantener el proceso inflamatorio. La producción de IL-1 y del factor de crecimiento tumoral son los principales responsables de las manifestaciones locales y sistémicas de la inflamación, que favorecen la migración de leucocitos y la sobreexpresión de moléculas de adhesión leucocitaria en las células isquémicas.

Aumento del calcio intracelular. Durante el periodo agudo de isquemia se inicia la sobrecarga de calcio citoplasmático y mitocondrial. Este calcio intracitoplasmático genera la activación enzimática de fosfolipasas, que disminuyen la producción de fosfolípidos y generan un daño en la membrana celular y mitocondrial; de proteasas, que ocasionan un daño directo en las proteínas del citoesqueleto; de endonucleasas, que favorecen el daño nuclear, y de ATPasas, que reducen la producción de energía en forma de ATP. A su vez, el aumento del calcio mitocondrial incrementa la permeabilidad mitocondrial y su función, generando fallas en las funciones celulares dependientes de ATP. Por otro lado, la reperfusión trae consigo grandes concentraciones de calcio por muerte celular que favorecen las lesiones antes mencionadas.

Al mismo tiempo, la célula entra en un metabolismo anaerobio, donde los sistemas de transporte de la membrana dejan de funcionar y se producen mediadores proinflamatorios (como la fosfolipasa A2), lisosomas (que convierten los fosfolípidos de la membrana celular en ácido araquidónico, precursor de leucotrienos) y prostaglandinas (que llevan a daño y necrosis celular) (figura 3).

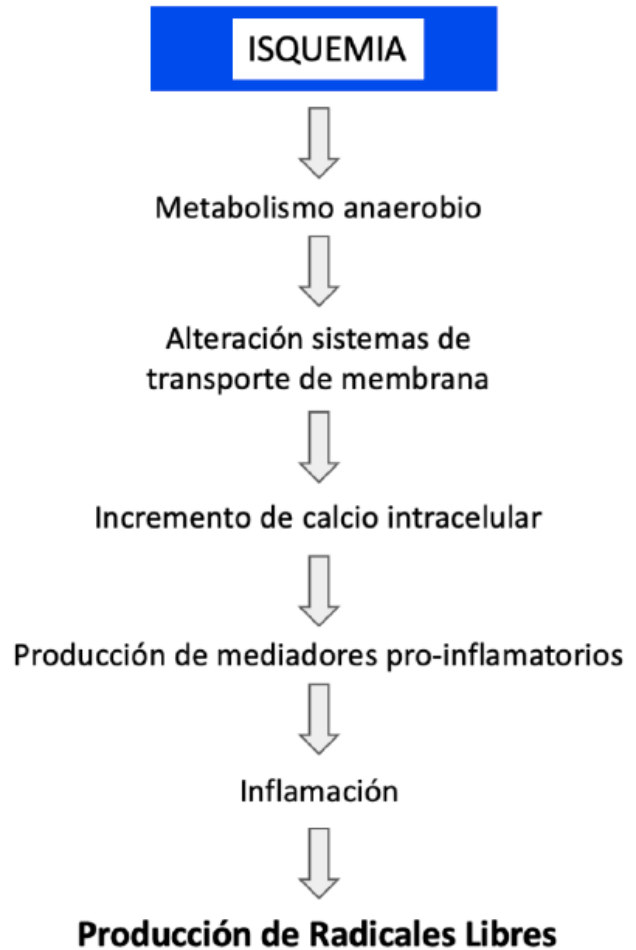


Figura 3

Producción de radicales libres por el metabolismo anaeróbico durante isquemia

Adhesión y migración de leucocitos. Cuando se restablece el flujo sanguíneo y hay reperfusión, la liberación de mediadores químicos atrae leucocitos, a través de las vías de la lipooxigenasa y la ciclooxigenasa; entre tanto, los metabolitos del ácido araquidónico, principalmente los leucotrienos, incrementan la adhesión de los leucocitos al endotelio vascular e incrementan la permeabilidad de las vénulas poscapilares (18), que también llevan a adhesión de moléculas como la P-selectina y la L-selectina y moléculas de adhesión intercelular. Entre tanto, los lisosomas liberan más agentes quimiotácticos que reclutan más leucocitos (19). El influjo

de neutrófilos y la depleción de óxido nítrico aumenta la producción de radicales libres, que llevan a edema intersticial, mayor permeabilidad y vasoconstricción, apoptosis y necrosis celular (figura 4).

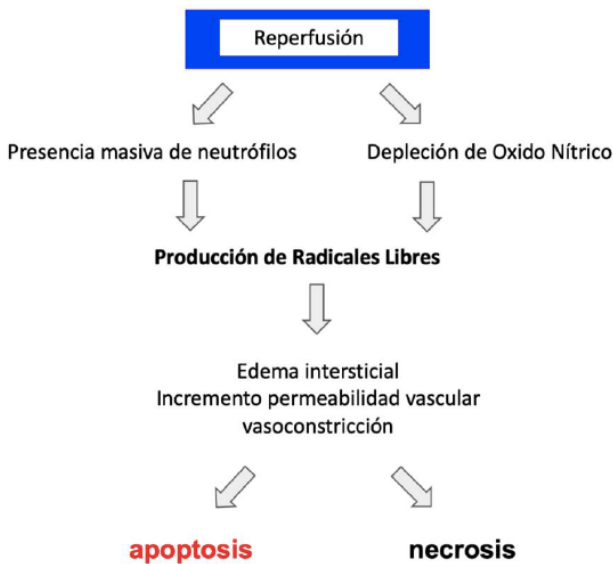


Figura 4
Apoptosis y necrosis celular debido a producción de radicales libres durante la reperfusión

El masivo reclutamiento de leucocitos, específicamente neutrófilos, lleva a la formación de más ERO (que incrementan la quimiotaxis) y a la activación de las moléculas de adhesión que lideran mayor infiltración neutrofílica (20). Tales procesos inducen la extravasación de estos mismos leucocitos y, finalmente, su migración a los tejidos perivasales (figura 5). Esta infiltración tisular de neutrófilos hace parte del proceso inflamatorio local, la cual produce más radicales libres a través del sistema NADPH oxidasa (21), en un ciclo que lleva a mayor daño tisular.

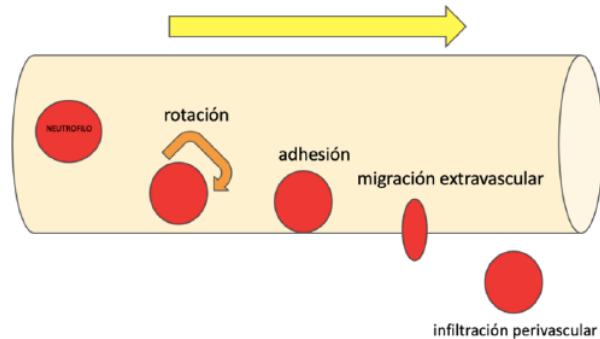


Figura 5
Proceso de migración y extravasación de leucocitos

Depleción del óxido nítrico. Este, o factor de relajación derivado del endotelio —producido por células endoteliales y neuronas a partir de L-arginina—, regula el tono vascular; inhibe la agregación y adhesión de trombocitos, la adhesión leucocitaria al endotelio y la proliferación de músculo liso; barre radicales libres; mantiene la permeabilidad vascular, y estimula la regeneración de células endoteliales y del sistema inmune (22). Su depleción durante el fenómeno de SIR lleva a efectos celulares deletéreos, pues al expresar sus isoformas, el óxido nítrico constitutivo (cNOS) causa depleción de L-arginina (23), vasoconstricción y trombosis capilar por trombocitos y neutrófilos (24). Entre tanto, el óxido nítrico inductivo (iNOS) reacciona químicamente con radicales de oxígeno (25) para formar peroxinitritos y peroxidación grasa (26), aportando el 70% de los radicales libres de oxígeno producidos durante la reperfusión.

Alteración de la síntesis proteica. El daño mitocondrial producido por el aumento de las ERO y por la entrada masiva de calcio separa las subunidades ribosomales, que disminuyen la síntesis proteica y la restauración de hidroxidrasas lipídicas (LOOH) y grupos Tiol (RSH) (27).

Los anteriores procesos alteran el reclutamiento y adhesión leucocitaria al endotelio vascular (28), precondition para iniciar la lesión. Aquí los leucocitos son los mediadores del daño tisular asociado a la

isquemia, condición dada por el bloqueo de receptores de adhesión —como las selectinas, las integrinas y las inmunoglobulinas, que reducen la permeabilidad vascular—, y a la infiltración de polimorfonucleares, que liberan toxinas y enzimas proteolíticas, aumentan la producción de eicosanoides —como el tromboxano A₂, potente vasoconstrictor y agregador plaquetario, el cual sobrecarga calcio intramitocondrial (29) —, inducen los neutrófilos a liberar radicales libres y altera la diapédesis celular, deteriorando el flujo capilar (30). Con ello se alteran el intercambio de iones de sodio e hidrogeniones y la síntesis del factor activador de plaquetas, cambian varias funciones de las mitocondrias, se modifica la estructura del citoesqueleto y se induce la producción de proteínas tipo hemoxygenasa 1 (HO-1).

La apoptosis es un mecanismo regulado activamente de muerte celular y se caracteriza por la fragmentación del ADN internucleosomal (31). Su función es remover células redundantes y limpiar los tejidos en desarrollo de células viejas

o dañadas, el cual es reversible (32). También contribuye de manera significativa a la muerte celular después de SIR. Durante la reperfusión, las ERO causan daño al ADN y las mitocondrias, señales poderosas de apoptosis. En periodos de isquemia prolongados o en los periodos de reperfusión, es más evidente la presencia de apoptosis. En gran proporción, este proceso celular no puede ser completado y se transforma en necrosis secundaria en pocas horas (33), incrementándose la necrosis progresivamente y tornándose en el modo predominante de muerte celular (34).

Todos estos procesos moleculares y celulares producen efectos directos sobre los tejidos afectados, y en casos prolongados o severos, con manifestaciones sistémicas en diferentes órganos y tejidos (tabla 1).

Tabla 1

Manifestaciones clínicas del síndrome isquemia-reperfusión

Cardiovascular	Hipotensión, arritmias, disminución respuesta a vasopresores
Pulmonar	Hipoxia, edema pulmonar, Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA)
Renal	Acidosis metabólica, uremia, Insuficiencia Renal Aguda
Gastrointestinal	Alteraciones de la motilidad, disminución en la absorción y translocación bacteriana
Hepática	Disminución producción proteica, aumento de transaminasas, hipotensión
Musculosquelética	Edema y mioglobinuria
Metabólica	Hipercalemia, hipocalcemia e hiperfosfatemia
Sistema Nervioso Central	Edema cerebral, aumento presión intracraneana, deterioro motor, sensitivo y cognitivo

Intervenciones terapéuticas

En muchas situaciones clínicas, la duración de la isquemia se sale del control del cirujano y se podrían implementar medidas terapéuticas para reducir la extensión de la lesión por reperfusión (35). Numerosas sustancias se han estudiado con este fin, con resultados variables que requieren más estudios de control y seguimiento (36-45). Describimos brevemente las sustancias terapéuticas o intervenciones más utilizadas encontradas en la literatura revisada.

La hipotermia reduce la extensión de la infiltración de leucocitos y disminuye la producción de ERO (46). La hipotermia local a 4°C es óptima para el transporte de dedos y extremidades amputadas y su posterior reimplante (47). Sin embargo, el tejido muscular es susceptible a la lesión de isquemia-reperfusión debido al frío, por lo que es necesario evaluar en cada caso y en cada tipo de tejido si se debe usar la hipotermia local (48).

La suplementación de óxido nítrico disminuye la permeabilidad microvascular presentada durante los estados deletéreos de la reperfusión, por medio de la inhibición de la óxido nítrico sintetasa (NOS), un efecto protector visto principalmente en el tejido muscular (49). Sin embargo, otros estudios no han mostrado efectos benéficos con la suplementación de óxido nítrico y su capacidad antioxidante tisular (50).

El nitrito es un agente intravascular bioactivo de especies de óxido nítrico mitocondriales, porque son un reservorio de óxido nítrico sanguíneo que puede convertirse en óxido nítrico durante la isquemia y porque protegen de las diferentes

disfunciones mitocondriales presentadas en estas condiciones (51). La hipoxia y las condiciones de acidificación facilitan la bioconversión de nitratos administrados exógenamente a óxido nítrico, que atenúan las alteraciones de la microcirculación y las disfunciones mitocondriales en la microvasculatura del tejido muscular principalmente (52).

Las estatinas, como la inhibitoria 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa, han mostrado efectos terapéuticos del SIR en varios órganos, especialmente en músculo esquelético (53). El pretratamiento con pravastatina y simvastatina reduce el daño oxidativo a los tejidos, por inhibición de la infiltración de neutrófilos (54).

Varias soluciones y agentes farmacológicos se han usado para infusiones intravasculares durante periodos de isquemia, como la solución de Wisconsin y Euro-Collins, las cuales contienen inhibidores de la peroxidación de lípidos, barredores de radicales, moduladores antiinflamatorios y óxido nítrico (55). Estas soluciones se emplean regularmente en trasplantes, para reducir la lesión por reperfusión, luego del restablecimiento del flujo sanguíneo en los tejidos trasplantados (56).

El uso de heparina como medida salvadora de colgajos con isquemia por obstrucción de sus pedículos se ha basado en sus propiedades antitrombóticas (57) y antiinflamatorias, porque bloquean las selectinas P y L, y así reducen el paso de leucocitos del torrente sanguíneo a los tejidos (58). Ello también inhibe la activación del factor nuclear kappa B y la cascada inflamatoria (59), que reducen la generación de ERO de los leucocitos (60).

Barredores de radicales libres, como el superóxido dismutasa bovina humana recombinante, se han utilizado en pacientes con trasplantes renales y han mostrado algún grado de protección al rechazo agudo, y para protección de colgajos microquirúrgicos en modelos animales (61). El alopurinol, un inhibidor de xantina oxidada, reduce la formación de ERO durante periodos de isquemia normotérmica (62). Los antioxidantes son compuestos que poseen la capacidad de neutralizar las ERO y así

previenen el daño tisular, al donar electrones a los radicales libres. Algunos antioxidantes son producidos endógenamente, por ejemplo, glutatión, ubiquinol, ácido úrico, y otros son exógenos, como la vitamina C y E, ácidos grasos, riboflavina y carotenoides (63).

Los inmunoestimuladores, como la L-arginina, son aminoácidos que mejoran la cicatrización y la función inmune; además, son precursores de óxido nítrico en las células endoteliales y las neuronas, por la enzima NOS. Aparte de lo anterior, protege las concentraciones de cNOS, mejorando la microcirculación, especialmente en colgajos (64).

Para eliminar las ERO, se han investigado numerosos antioxidantes, como el tempol (65), la coenzima Q10 (66), el ácido cafeico-fenil-éster (67), la dismutasa superóxido extracelular (68), la taurina (69), el aspartato de zinc (70) y la melatonina (71). Estos antioxidantes han demostrado resultados positivos en la reducción del tamaño de la lesión infarto, en alteraciones de la microcirculación, en la producción de superóxido, en la disfunción mitocondrial y metabólica, y de las actividades de la mieloperoxidasa y plasma creatina-fosfoquinasa en músculo y piel (72).

Aunque con efectos clínicos limitados, el oxígeno hiperbárico inhibe la adhesión de neutrófilos por bloqueo de la polarización de superficie de CD18 (73) y la adherencia intracelular mediada por la NOS (74). Se requieren más estudios clínicos controlados para evaluar la eficacia del oxígeno hiperbárico para esta condición específica (75).

Repetidos y controlados periodos cortos de isquemia y reperfusión antes de una prolongada isquemia, denominados *preacondicionamiento tisular*, reducen la extensión de la lesión por reperfusión (76). La NOS y la ciclooxigenasa son los principales mediadores del preacondicionamiento, estudiados en cirugía de colgajos, musculares y musculocutáneos, y han mostrado buenos resultados (77), como una alternativa al diferimiento quirúrgico, ampliamente usado en cirugía plástica reconstructiva. También incrementa la función de los capilares y la prevención de la adhesión

y migración de leucocitos (78), así como inhibe la apertura de los poros de membrana de la mitocondria (79).

Discusión

La reconstrucción de áreas corporales lesionadas o afectadas por diferentes enfermedades, mediante la transferencia de tejidos similares de partes distantes del cuerpo, el reimplante de segmentos corporales amputados o el trasplante de los mismos tejidos de un donante compatible, por medio de la microcirugía, hace posible no solo restaurar los tejidos perdidos, sino devolver su función y una apariencia muy similar.

Uno de los factores que llevan a complicaciones en este tipo de procedimientos quirúrgicos es el dado por los tiempos prolongados de cirugía y, por ende, los tiempos prolongados de isquemia, a los que se ven sometidos los tejidos transferidos, trasplantados o reimplantados, mientras se logra el restablecimiento de su circulación, por medio de técnicas microvasculares (80).

Las maniobras usadas para proteger tejidos trasplantados de la lesión por isquemia-reperfusión son menos exitosas que los aplicados en colgajos libres o en extremidades amputadas. La lesión por isquemia-reperfusión se ha identificado como uno de los factores asociados con el rechazo de los tejidos en los modelos de alotrasplante de tejidos compuestos, evidenciado por una difusión agresiva de infiltración de linfocitos que lleva a disrupción de la arquitectura tisular (81,82).

Muchos estudios clínicos (83-87) han mostrado tasas de éxito variables en el tratamiento de lesión por reperfusión. Sin embargo, tales intervenciones no están adecuadamente validadas para reducir los efectos adversos de esta condición, y ello ha corroborado que los efectos locales y sistémicos dependen en gran medida del tiempo de isquemia que han soportado los diferentes tejidos.

El concepto de preconditionamiento es una nueva aproximación, para intentar la tolerancia a la isquemia y ser potencialmente benéfica en

muchas situaciones clínicas; pero se requiere aún investigación al respecto y el uso de un posible preconditionamiento farmacológico, como estrategia más efectiva.

Conclusiones

La isquemia tiene efectos locales y sistémicos, en tejidos y órganos, y dependiendo de su duración y severidad, produce daños celulares que pueden llevar a la muerte de los tejidos involucrados. El restablecimiento de la irrigación de estos tejidos es la medida más efectiva y fisiológica para prevenirlos. Sin embargo, luego de periodos prolongados de isquemia, esta reperfusión también lleva a lesiones celulares por diferentes mecanismos que, en la mayoría de los casos, son irreversibles.

No siempre es posible el rápido restablecimiento del flujo sanguíneo, lo cual debe preverse y adoptar medidas para disminuir los efectos del SIR, siendo en microcirugía, transferencia, reimplantes y trasplante de tejidos, donde en mayor medida se pueden presentar estas condiciones de isquemia prolongadas.

Ampliar el conocimiento acerca de este fenómeno, mejora los desenlaces en los procedimientos potencialmente susceptibles, al poder prevenirlo o tratarlo de forma oportuna y adecuada. La administración de antioxidantes, estatinas, infusiones intravasculares de moduladores inflamatorios y preconditionamiento tisular, son las medidas terapéuticas con mayor evidencia de efectividad en la literatura revisada. Se debe evaluar cada caso particular, según las condiciones presentadas, para su uso.

Se requiere más investigación experimental y clínica para la detección temprana del SIR o su manejo con sustancias o medidas específicas que minimicen el impacto en los tejidos; así como mejorar la comprensión de sus mecanismos de lesión, y encontrar nuevos y mejores tratamientos y medidas preventivas.

Referencias

1. Kumar V, Abbas A, Aster J. Cell injury, cell death and adaptations. En: Robbins basic pathology. 10.^a ed. Filadelfia: Elsevier; 2020. p. 7-34.
2. van den Heuvel MG, Buurman WA, Bast A, van der Hulst RR. Review: ischaemia-reperfusion injury in flap surgery. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2009 Jun;62(6):721-6. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2009.01.060>
3. Baue AE, McClerkin WW. A study of shock: acidosis and declamping phenomenon. *Ann Surg*. 1965 Jan;161(1):41-5. <https://doi.org/10.1097/0000658-196501000-00006>
4. Vetto RM, Brant B. Control of declamping shock. *Am J Surg*. 1968 Aug;116(2):273-9. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(68\)90504-7](https://doi.org/10.1016/0002-9610(68)90504-7)
5. Cerra FB, Lajos TZ, Montes M, Siegel JH. Hemorrhagic infarction: a reperfusion injury following prolonged myocardial ischemic anoxia. *Surgery*. 1975 Jul;78(1):95-104. PMID: 1138403.
6. Wang WZ, Baynosa RC, Zamboni WA. Update on ischemia-reperfusion injury for the plastic surgeon: 2011. *Plast Reconstr Surg*. 2011 Dec;128(6):685e-692e. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e318230c57b>
7. May JW Jr, Chait LA, O'Brien BM, Hurley JV. The no-reflow phenomenon in experimental free flaps. *Plast Reconstr Surg*. 1978 Feb;61(2):256-67. <https://doi.org/10.1097/00006534-197802000-00017>
8. Neglén P, Jabs CM, Eklöf B. Plasma metabolic disturbances and reperfusion injury following partial limb ischaemia in man. *Eur J Vasc Surg*. 1989 Apr;3(2):165-72. [https://doi.org/10.1016/s0950-821x\(89\)80013-1](https://doi.org/10.1016/s0950-821x(89)80013-1)
9. Gilmont RR, Dardano A, Engle JS, Adamson BS, Welsh MJ, Li T, Remick DG, Smith DJ Jr, Rees RS. TNF-alpha potentiates oxidant and reperfusion-induced endothelial cell injury. *J Surg Res*. 1996 Feb 15;61(1):175-82. <https://doi.org/10.1006/jsre.1996.0101>
10. Sears ED, Chung KC. Replantation of finger avulsion injuries: a systematic review of survival and functional outcomes. *J Hand Surg Am*. 2011 Apr;36(4):686-94. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2010.12.023>
11. Chen KT, Mardini S, Chuang DC, Lin CH, Cheng MH, Lin YT, Huang WC, Tsao CK, Wei FC. Timing of presentation of the first signs of vascular compromise dictates the salvage outcome of free flap transfers. *Plast Reconstr Surg*. 2007 Jul;120(1):187-195. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000264077.07779.50>
12. Loerakker S, Oomens CW, Manders E, Schakel T, Bader DL, Baaijens FP, Nicolay K, Strijkers GJ. Ischemia-reperfusion injury in rat skeletal muscle assessed with T2-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI. *Magn Reson Med*. 2011 Aug;66(2):528-37. <https://doi.org/10.1002/mrm.22801>
13. Carmo-Araújo EM, Dal-Pai-Silva M, Dal-Pai V, Cecchini R, Anjos Ferreira AL. Ischaemia and reperfusion effects on skeletal muscle tissue: morphological and histochemical studies. *Int J Exp Pathol*. 2007 Jun;88(3):147-54. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2613.2007.00526.x>
14. Kerrigan CL, Stotland MA. Ischemia reperfusion injury: a review. *Microsurgery*. 1993;14(3):165-75. <https://doi.org/10.1002/micr.1920140307>
15. Rashid MA, William-Olsson G. Are leukocytosis and lipid peroxidation involved in ischemic or reperfusion injury in cardiac

- surgery? *Thorac Cardiovasc Surg.* 1991 Aug;39(4):193-5. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1022707>
16. Lazarus B, Messina A, Barker JE, Hurley JV, Romeo R, Morrison WA, Knight KR. The role of mast cells in ischaemia-reperfusion injury in murine skeletal muscle. *J Pathol.* 2000 Aug;191(4):443-8. [https://doi.org/10.1002/1096-9896\(2000\)9999:9999<::AID-PATH666>3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/1096-9896(2000)9999:9999<::AID-PATH666>3.0.CO;2-L)
17. Thaveau F, Zoll J, Bouitbir J, Ribera F, Di Marco P, Chakfe N, Kretz JG, Piquard F, Geny B. Contralateral leg as a control during skeletal muscle ischemia-reperfusion. *J Surg Res.* 2009 Jul;155(1):65-9. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2008.08.001>
18. Lehr HA, Guhlmann A, Nolte D, Keppler D, Messmer K. Leukotrienes as mediators in ischemia-reperfusion injury in a microcirculation model in the hamster. *J Clin Invest.* 1991 Jun;87(6):2036-41. <https://doi.org/10.1172/JCI115233>
19. Breda MA, Drinkwater DC, Laks H, Bhuta S, Corno AF, Davtyan HG, Chang P. Prevention of reperfusion injury in the neonatal heart with leukocyte-depleted blood. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989 May;97(5):654-65
20. Cetin C, Köse AA, Aral E, Colak O, Erçel C, Karabağlı Y, Alataş O, Eker A. Protective effect of fucoidin (a neutrophil rolling inhibitor) on ischemia reperfusion injury: experimental study in rat epigastric island flaps. *Ann Plast Surg.* 2001 Nov;47(5):540-6. <https://doi.org/10.1097/0000637-200111000-00012>
21. Siemionow M, Arslan E. Ischemia/reperfusion injury: a review in relation to free tissue transfers. *Microsurgery.* 2004;24(6):468-75. <https://doi.org/10.1002/micr.20060>
22. Mittermayr R, Valentini D, Fitzal F, Hallström S, Gasser H, Redl H. Protective effect of a novel NO-donor on ischemia/reperfusion injury in a rat epigastric flap model. *Wound Repair Regen.* 2003 Jan-Feb;11(1):3-10. <https://doi.org/10.1046/j.1524-475x.2003.11103.x>
23. Nanobashvili J, Neumayer C, Fuegl A, Punz A, Blumer R, Mittlböck M, Prager M, Polterauer P, Dobrucki LW, Huk I, Malinski T. Combined L-arginine and antioxidative vitamin treatment mollifies ischemia-reperfusion injury of skeletal muscle. *J Vasc Surg.* 2004 Apr;39(4):868-77. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2003.10.060>
24. Kuo YR, Wang FS, Jeng SF, Lutz BS, Huang HC, Yang KD. Nitrosoglutathione promotes flap survival via suppression of reperfusion injury-induced superoxide and inducible nitric oxide synthase induction. *J Trauma.* 2004 Nov;57(5):1025-31. <https://doi.org/10.1097/01.ta.0000100372.92325.32>
25. Cordeiro PG, Mastorakos DP, Hu QY, Kirschner RE. The protective effect of L-arginine on ischemia-reperfusion injury in rat skin flaps. *Plast Reconstr Surg.* 1997 Oct;100(5):1227-33. <https://doi.org/10.1097/00006534-199710000-00023>
26. Kuo YR, Wang FS, Jeng SF, Lutz BS, Huang HC, Yang KD. Nitrosoglutathione improves blood perfusion and flap survival by suppressing iNOS but protecting eNOS expression in the flap vessels after ischemia/reperfusion injury. *Surgery.* 2004 Apr;135(4):437-46. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2003.07.006>
27. Lanteri R, Acquaviva R, Di Giacomo C, Caltabiano R, Li Destri G, Vanella L, Santangelo M, Lanzafame S, Di Cataldo A. Heme oxygenase 1

expression in postischemic reperfusion liver damage: effect of L-arginine. *Microsurgery*. 2006;26(1):25-32. <https://doi.org/10.1002/micr.20206>

28. Wautier JL, Setiadi H, Vilette D, Weill D, Wautier MP. Leukocyte adhesion to endothelial cells. *Biorheology*. 1990;27(3-4):425-32. <https://doi.org/10.3233/bir-1990-273-419>

29. Olinic DM, Stanek A, Tătaru DA, Homorodean C, Olinic M. Acute Limb Ischemia: An Update on Diagnosis and Management. *J Clin Med*. 2019 Aug 14;8(8):1215. <https://doi.org/10.3390/jcm8081215>

30. Ionac M, Schaefer D, Geishauser M. Thromboxane A2 release in ischemia and reperfusion of free flaps in rats, studied by microdialysis. *J Reconstr Microsurg*. 2001 Feb;17(2):139-43. <https://doi.org/10.1055/s-2001-12703>

31. Burns AT, Davies DR, McLaren AJ, Cerundolo L, Morris PJ, Fuggle SV. Apoptosis in ischemia/reperfusion injury of human renal allografts. *Transplantation*. 1998 Oct 15;66(7):872-6. <https://doi.org/10.1097/00007890-199810150-00010>

32. Jaeschke H. Reperfusion injury after warm ischemia or cold storage of the liver: role of apoptotic cell death. *Transplant Proc*. 2002 Nov;34(7):2656-8. [https://doi.org/10.1016/s0041-1345\(02\)03464-4](https://doi.org/10.1016/s0041-1345(02)03464-4)

33. Scarabelli TM, Gottlieb RA. Functional and clinical repercussions of myocyte apoptosis in the multifaceted damage by ischemia/reperfusion injury: old and new concepts after 10 years of contributions. *Cell Death Differ*. 2004 Dec;11 Suppl 2:S144-52. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401544>

34. Kohli V, Selzner M, Madden JF, Bentley RC, Clavien PA. Endothelial cell and hepatocyte

deaths occur by apoptosis after ischemia-reperfusion injury in the rat liver. *Transplantation*. 1999 Apr 27;67(8):1099-105. <https://doi.org/10.1097/00007890-199904270-00003>

35. Tatlidede SH, Murphy AD, McCormack MC, Nguyen JT, Eberlin KR, Randolph MA, Moore FD Jr, Austen WG Jr. Improved survival of murine island skin flaps by prevention of reperfusion injury. *Plast Reconstr Surg*. 2009 May;123(5):1431-1439. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181a071e8>

36. Iwata A, Morgan-Stevenson V, Schwartz B, Liu L, Tupper J, Zhu X, Harlan J, Winn R. Extracellular BCL2 proteins are danger-associated molecular patterns that reduce tissue damage in murine models of ischemia-reperfusion injury. *PLoS One*. 2010 Feb 8;5(2):e9103. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009103>

37. Crawford RS, Albadawi H, Atkins MD, Jones JJ, Conrad MF, Austen WG Jr, Fink MP, Watkins MT. Postischemic treatment with ethyl pyruvate prevents adenosine triphosphate depletion, ameliorates inflammation, and decreases thrombosis in a murine model of hind-limb ischemia and reperfusion. *J Trauma*. 2011 Jan;70(1):103-10; discussion 110. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e3182031ccb>

38. Lakyová L, Toporcer T, Tomečková V, Sabo J, Radoňak J. Low-level laser therapy for protection against skeletal muscle damage after ischemia-reperfusion injury in rat hindlimbs. *Lasers Surg Med*. 2010 Nov;42(9):665-72. <https://doi.org/10.1002/lsm.20967>

39. Henderson PW, Singh SP, Weinstein AL, Nagineni V, Rafii DC, Kadouch D, Krijgh DD, Spector JA. Therapeutic

- metabolic inhibition: hydrogen sulfide significantly mitigates skeletal muscle ischemia reperfusion injury in vitro and in vivo. *Plast Reconstr Surg.* 2010 Dec;126(6):1890-1898. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181f446bc>
40. Crawford RS, Albadawi H, Atkins MD, Jones JE, Yoo HJ, Conrad MF, Austen WG Jr, Watkins MT. Postischemic poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibition reduces ischemia reperfusion injury in a hind-limb ischemia model. *Surgery.* 2010 Jul;148(1):110-8. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2009.12.006>
41. Murphy AD, McCormack MC, Bichara DA, Nguyen JT, Randolph MA, Watkins MT, Lee RC, Austen WG Jr. Poloxamer 188 protects against ischemia-reperfusion injury in a murine hind-limb model. *Plast Reconstr Surg.* 2010 Jun;125(6):1651-1660. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181ccdbef>
42. Ergün Y, Oksüz H, Atli Y, Kiling M, Darendeli S. Ischemia-reperfusion injury in skeletal muscle: comparison of the effects of subanesthetic doses of ketamine, propofol, and etomidate. *J Surg Res.* 2010 Mar;159(1):e1-e10. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2008.07.030>
43. Dillon JP, Laing AJ, Cahill RA, O'Brien GC, Street JT, Wang JH, Mc Guinness A, Redmond HP. Activated protein C attenuates acute ischaemia reperfusion injury in skeletal muscle. *J Orthop Res.* 2005 Nov;23(6):1454-9. <https://doi.org/10.1016/j.orthres.2005.04.009.110023063>
1. Epub 2005 Jul 1. Erratum in: *J Orthop Res.* 2006 Mar;24(3):576. Dosage error in article text. PMID: 15994053.
44. Zheng J, Wang R, Zambraski E, Wu D, Jacobson KA, Liang BT. Protective roles of adenosine A1, A2A, and A3 receptors in skeletal muscle ischemia and reperfusion injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007 Dec;293(6):H3685-91. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00819.2007>
45. Park JW, Qi WN, Cai Y, Urbaniak JR, Chen LE. Proteasome inhibitor attenuates skeletal muscle reperfusion injury by blocking the pathway of nuclear factor-kappaB activation. *Plast Reconstr Surg.* 2007 Dec;120(7):1808-1818. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000287245.17319.57>
46. Mowlavi A, Neumeister MW, Wilhelmi BJ, Song Y-H, Suchy H, Russell RC. Local hypothermia during early reperfusion protects skeletal muscle from ischemia-reperfusion injury. *Plast Reconstr Surg.* 2003;111(1):242-50. <https://doi.org/10.1097/01.PRS.0000034936.25458.98>
47. Sapega AA, Heppenstall RB, Sokolow DP, Graham TJ, Maris JM, Ghosh AK, Chance B, Osterman AL. The bioenergetics of preservation of limbs before replantation. The rationale for intermediate hypothermia. *J Bone Joint Surg Am.* 1988 Dec;70(10):1500-13
48. Wagh M, Pantazi G, Romeo R, Hurley JV, Morrison WA, Knight KR. Cold storage of rat skeletal muscle free flaps and pre-ischemic perfusion with modified UW solution. *Microsurgery.* 2000;20(7):343-9. [https://doi.org/10.1002/1098-2752\(2000\)20:7<343::aid-micr6>3.0.co;2-c](https://doi.org/10.1002/1098-2752(2000)20:7<343::aid-micr6>3.0.co;2-c)
49. Ward R, Souder N, Stahl D, Hunter F, Probe R, Chaput C, Childs E. The role of nitric oxide synthase and heme oxygenase in the protective effect of hypothermia in ischemia-reperfusion injury. *J Bone Joint Surg Am.* 2009 Nov;91(11):2637-45. <https://doi.org/10.2106/JBJS.H.01324>
50. Zimiani K, Guarnier FA, Miranda HC, Watanabe MA, Cecchini R. Nitric oxide mediated oxidative stress injury in rat skeletal muscle subjected

to ischemia/reperfusion as evaluated by chemiluminescence. *Nitric Oxide*. 2005 Nov;13(3):196-203. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2005.07.002>

51. Wang WZ, Fang XH, Stephenson LL, Zhang X, Williams SJ, Baynosa RC, Khiabani KT, Zamboni WA. Nitrite attenuates ischemia-reperfusion-induced microcirculatory alterations and mitochondrial dysfunction in the microvasculature of skeletal muscle. *Plast Reconstr Surg*. 2011 Oct;128(4):279e-287e. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3182268b9a>

52. Yapca OE, Borekci B, Suleyman H. Ischemia-reperfusion damage. *Eurasian J Med*. 2013 Jun;45(2):126-7. <https://doi.org/10.5152/eajm.2013.24>

53. Cowled PA, Khanna A, Laws PE, Field JB, Varelias A, Fitridge RA. Statins inhibit neutrophil infiltration in skeletal muscle reperfusion injury. *J Surg Res*. 2007 Aug;141(2):267-76. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2006.11.021>

54. Dillon JP, Laing AJ, Chandler JR, Wang JH, McGuinness A, Redmond HP. Pravastatin attenuates tourniquet-induced skeletal muscle ischemia reperfusion injury. *Acta Orthop*. 2006 Feb;77(1):27-32. <https://doi.org/10.1080/17453670610045669>

55. Aebe R, Killinger WA, Keenan RJ, Yousem SA, Hamamoto I, Hardesty RL, Griffith BP. Lazaroid U74500A as an additive to University of Wisconsin solution for pulmonary grafts in the rat transplant model. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1992 Nov;104(5):1333-9. PMID: 1434715.

56. Gu XP, Xu FT, Jiang Y, Qiu YD, Ding YT. Pyrrolidine dithiocarbamate added to University of Wisconsin solution inhibits reperfusion injury after orthotopic liver transplantation in rats. *Ann Clin Lab Sci*. 2004 Spring;34(2):187-94

57. Renaud F, Succo E, Alessi MC, Legre R, Juhan-Vague I. Iloprost and salvage of a free flap. *Br J Plast Surg*. 1996 Jun;49(4):245-8. [https://doi.org/10.1016/s0007-1226\(96\)90060-0](https://doi.org/10.1016/s0007-1226(96)90060-0)

58. Nelson RM, Cecconi O, Roberts WG, Aruffo A, Linhardt RJ, Bevilacqua MP. Heparin oligosaccharides bind L- and P-selectin and inhibit acute inflammation. *Blood*. 1993 Dec 1;82(11):3253-8. PMID: 7694675.

59. Thourani VH, Brar SS, Kennedy TP, Thornton LR, Watts JA, Ronson RS, Zhao ZQ, Sturrock AL, Hoidal JR, Vinten-Johansen J. Nonanticoagulant heparin inhibits NF-kappaB activation and attenuates myocardial reperfusion injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000 Jun;278(6):H2084-93. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.2000.278.6.H2084>

60. Dandona P, Qutob T, Hamouda W, Bakri F, Aljada A, Kumbkarni Y. Heparin inhibits reactive oxygen species generation by polymorphonuclear and mononuclear leucocytes. *Thromb Res*. 1999 Dec 15;96(6):437-43. [https://doi.org/10.1016/s0049-3848\(99\)00132-2](https://doi.org/10.1016/s0049-3848(99)00132-2)

61. Prada FS, Arrunategui G, Alves MC, Ferreira MC, Zumioti AV. Effect of allopurinol, superoxide-dismutase, and hyperbaric oxygen on flap survival. *Microsurgery*. 2002;22(8):352-60. <https://doi.org/10.1002/micr.10073>

62. Wilkins EG, Rees RS, Smith D, Cashmer B, Punch J, Till GO, Smith DJ Jr. Identification of xanthine oxidase activity following reperfusion in human tissue. *Ann Plast Surg*. 1993 Jul;31(1):60-5. PMID: 8357220.

63. Tangney CC, Hankins JS, Murtaugh MA, Piccione W Jr. Plasma vitamins E and C concentrations of adult patients during cardiopulmonary bypass. *J Am Coll Nutr*. 1998

- Apr;17(2):162-70. <https://doi.org/10.1080/07315724.1998.10718742>
64. Roth E. The impact of L-arginine-nitric oxide metabolism on ischemia/reperfusion injury. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 1998 Jan;1(1):97-9. <https://doi.org/10.1097/00075197-199801000-00016>
65. Tran TP, Tu H, Pipinos II, Muelleman RL, Albadawi H, Li YL. Tourniquet-induced acute ischemia-reperfusion injury in mouse skeletal muscles: Involvement of superoxide. *Eur J Pharmacol.* 2011 Jan 10;650(1):328-34. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.10.037>
66. Bolcal C, Yildirim V, Doganci S, Sargin M, Aydin A, Eken A, Ozal E, Kuralay E, Demirkilic U, Tatar H. Protective effects of antioxidant medications on limb ischemia reperfusion injury. *J Surg Res.* 2007 May 15;139(2):274-9. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2006.10.043>
67. Ozyurt H, Ozyurt B, Koca K, Ozcocmen S. Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) protects rat skeletal muscle against ischemia-reperfusion-induced oxidative stress. *Vascul Pharmacol.* 2007 Aug-Sep;47(2-3):108-12. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2007.04.008>
68. Park JW, Qi WN, Cai Y, Zelko I, Liu JQ, Chen LE, Urbaniak JR, Folz RJ. Skeletal muscle reperfusion injury is enhanced in extracellular superoxide dismutase knockout mouse. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005 Jul;289(1):H181-7. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00458.2004>
69. Kingston R, Kearns S, Kelly C, Murray P. Effects of systemic and regional taurine on skeletal muscle function following ischaemia-reperfusion injury. *J Orthop Res.* 2005 Mar;23(2):310-4. <https://doi.org/10.1016/j.orthres.2004.07.003>
70. Atahan E, Ergun Y, Belge Kurutas E, Cetinus E, Guney Ergun U. Ischemia-reperfusion injury in rat skeletal muscle is attenuated by zinc aspartate. *J Surg Res.* 2007 Jan;137(1):109-16. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2006.05.036>
71. Erkanli K, Kayalar N, Erkanli G, Ercan F, Sener G, Kirali K. Melatonin protects against ischemia/reperfusion injury in skeletal muscle. *J Pineal Res.* 2005 Oct;39(3):238-42. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2005.00240.x>
72. He J, Khan UZ, Qing L, Wu P, Tang J. Improving the ischemia-reperfusion injury in vascularized composite allotransplantation: Clinical experience and experimental implications. *Front Immunol.* 2022 Sep 16;13:998952. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.998952>
73. Khiabani KT, Bellister SA, Skaggs SS, Stephenson LL, Nataraj C, Wang WZ, Zamboni WA. Reperfusion-induced neutrophil CD18 polarization: effect of hyperbaric oxygen. *J Surg Res.* 2008 Nov;150(1):11-6. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2007.12.780>
74. Jones SR, Carpin KM, Woodward SM, Khiabani KT, Stephenson LL, Wang WZ, Zamboni WA. Hyperbaric oxygen inhibits ischemia-reperfusion-induced neutrophil CD18 polarization by a nitric oxide mechanism. *Plast Reconstr Surg.* 2010 Aug;126(2):403-411. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181df64a5>
75. Thom SR. Hyperbaric oxygen: its mechanisms and efficacy. *Plast Reconstr Surg.* 2011 Jan;127 Suppl 1(Suppl 1):131S-141S. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181fbc2bf>
76. Mounsey RA, Pang CY, Forrest C. Preconditioning: a new technique for improved muscle flap survival. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1992 Oct;107(4):549-52. <https://doi.org/10.1177/019459989210700406>

77. Restifo RJ, Thomson JG. The preconditioned TRAM flap: preliminary clinical experience. *Ann Plast Surg.* 1998 Oct;41(4):343-7. <https://doi.org/10.1097/0000637-199810000-00001>
78. Cheng MH, Chen HC, Wei FC, See LC, Lee HY, Wang CJ. Combined ischemic preconditioning and laser Doppler measurement for early division of pedicled groin flap. *J Trauma.* 1999 Jul;47(1):89-95. <https://doi.org/10.1097/00005373-199907000-00020>
79. Huang SS, Wei FC, Hung LM. Ischemic preconditioning attenuates postischemic leukocyte--endothelial cell interactions: role of nitric oxide and protein kinase C. *Circ J.* 2006 Aug;70(8):1070-5. <https://doi.org/10.1253/circj.70.1070>
80. Vignaud A, Hourde C, Medja F, Agbulut O, Butler-Browne G, Ferry A. Impaired skeletal muscle repair after ischemia-reperfusion injury in mice. *J Biomed Biotechnol.* 2010;2010:724914. <https://doi.org/10.1155/2010/724914>
81. Tsubota H, Marui A, Esaki J, Bir SC, Ikeda T, Sakata R. Remote postconditioning may attenuate ischaemia-reperfusion injury in the murine hindlimb through adenosine receptor activation. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010 Dec;40(6):804-9. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2010.08.014>
82. Pradka SP, Ong YS, Zhang Y, Davis SJ, Baccarani A, Messmer C, Fields TA, Erdmann D, Klitzman B, Levin LS. Increased signs of acute rejection with ischemic time in a rat musculocutaneous allotransplant model. *Transplant Proc.* 2009 Mar;41(2):531-6. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2009.01.021>
83. Mamedova LK, Wang R, Besada P, Liang BT, Jacobson KA. Attenuation of apoptosis in vitro and ischemia/reperfusion injury in vivo in mouse skeletal muscle by P2Y6 receptor activation. *Pharmacol Res.* 2008 Sep-Oct;58(3-4):232-9. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2008.08.004>
84. Dillon JP, Laing AJ, Chandler JR, Shields CJ, Wang JH, McGuinness A, Redmond HP. Hypertonic saline reduces skeletal muscle injury and associated remote organ injury following ischemia reperfusion injury. *Acta Orthop.* 2008 Oct;79(5):703-7. <https://doi.org/10.1080/17453670810016740>
85. McAllister SE, Moses MA, Jindal K, Ashrafpour H, Cahoon NJ, Huang N, Neligan PC, Forrest CR, Lipa JE, Pang CY. Na⁺/H⁺ exchange inhibitor cariporide attenuates skeletal muscle infarction when administered before ischemia or reperfusion. *J Appl Physiol (1985).* 2009 Jan;106(1):20-8. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.91069.2008>
86. Karaaslan O, Ulusoy MG, Kankaya Y, Tiftikcioglu YO, Kocer U, Kankaya D, Karaaslan GM, Tuncer S, Berktaş M. Protective effect of grape seed extract against ischaemia/reperfusion injury in a rat epigastricflap model. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2010 Apr;63(4):705-10. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2009.01.018>
87. Eichhorn W, Blake FA, Pohlenz P, Gehrke G, Schmelzle R, Heiland M. Conditioning of myocutaneous flaps. *J Craniomaxillofac Surg.* 2009 Jun;37(4):196-200. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2008.11.014>. Epub 2009 Jan 13