

MUERTE CELULAR REGULADA EN LA LESIÓN POR ISQUEMIA-REPERFUSIÓN DE COLGAJOS CUTÁNEOS: DEL MECANISMO MOLECULAR AL PREACONDICIONAMIENTO ISQUÉMICO REMOTO

REGULATED CELL DEATH IN ISCHEMIA-REPERFUSION INJURY OF SKIN FLAPS: FROM MOLECULAR MECHANISM TO REMOTE ISCHEMIC PRECONDITIONING

Fernando Alberto Cianci Urón¹, Juan Fernando Garza Gamarra², José Ignacio Penso Moreno³, Juan Alejandro Cuellar Acevedo⁴, Cristopher Danell Martínez Rodríguez⁵

Recibido: 15 Julio de 2026

Aprobado: 15 de Agosto de 2026

Resumen

Antecedentes y objetivo. La lesión por isquemia-reperfusión (IRI) es una causa frecuente de necrosis y fracaso del colgajo, y cada vez se implica más a la muerte celular regulada en este daño. El **objetivo** fue sintetizar las modalidades de muerte celular regulada implicadas en la IRI de colgajos cutáneos y las estrategias de acondicionamiento en especial el preconditionamiento isquémico remoto (RIPC) que las modulan. **Métodos.** Revisión narrativa con búsqueda estructurada en cinco bases de datos (2015–2026; español e inglés), con reporte de transparencia basado en el marco PRISMA 2020 y verificación de la calidad mediante los criterios SANRA. Se incluyeron estudios primarios experimentales y clínicos sobre muerte celular regulada y/o acondicionamiento en colgajos. **Resultados.** Se incluyeron once estudios: tres clínicos y ocho preclínicos. La apoptosis, la necroptosis y la piroptosis participan en la pérdida del colgajo y su modulación mejora la supervivencia en modelos preclínicos. En los ensayos clínicos, el preconditionamiento isquémico remoto (RIPC) y el condicionamiento isquémico remoto (RIC) no mejoraron la supervivencia ni la oxigenación del colgajo y no redujeron el estrés oxidativo; el RIPC solo moduló de forma selectiva la apoptosis y la necroptosis. **Conclusiones.** La modulación de la muerte celular regulada es una diana preclínica prometedora; la evidencia clínica del RIPC/RIC es limitada y, en los desenlaces de colgajo evaluados, no mostró beneficio. La ferroptosis y la PANoptosis no cuentan con evidencia suficiente en este contexto. Se requieren ensayos clínicos con desenlaces de supervivencia.

Cómo citar este artículo: Cianci Uron FA, Garza Gamarra JF, Penso Moreno JI, Cuellar Acevedo JA, Martínez Rodríguez CD. Muerte celular regulada en la lesión por isquemia-reperfusión de colgajos cutáneos: del mecanismo molecular al preconditionamiento isquémico remoto., Revista Ciencias Básicas En Salud, 4(4): 136-148. Octubre 2026, ISSN 2981-5800



Palabras clave: *Colgajo cutáneo; lesión por isquemia-reperfusión; muerte celular regulada; apoptosis; necroptosis; piroptosis; preacondicionamiento isquémico remoto; condicionamiento isquémico remoto.*

Summary

Background and objective. Ischemia-reperfusion injury (IRI) is a frequent cause of flap necrosis and failure, and regulated cell death is increasingly implicated in this damage. The objective was to synthesize the regulated cell death modalities involved in skin flap IRI and the conditioning strategies, especially remote ischemic preconditioning (RIPC), that modulate them. **Methods.** Narrative review with structured search in five databases (2015–2026; Spanish and English), with transparency reporting based on the PRISMA 2020 framework and quality verification using the SANRA criteria. Primary experimental and clinical studies on regulated cell death and/or flap conditioning were included. **Results.** Eleven studies were included: three clinical and eight preclinical. Apoptosis, necroptosis, and pyroptosis participate in flap loss, and their modulation improves survival in preclinical models. In clinical trials, remote ischemic preconditioning (CPR) and remote ischemic conditioning (ICR) did not improve survival or flap oxygenation and did not reduce oxidative stress; the RIPC only selectively modulated apoptosis and necroptosis. **Conclusions.** Modulation of regulated cell death is a promising preclinical target; clinical evidence for CPRI/IQR is limited and, in the flap, outcomes assessed, showed no benefit. Ferroptosis and PANoptosis do not have sufficient evidence in this context. Clinical trials with survival outcomes are required.

Keywords: *skin flap; ischemia-reperfusion injury; regulated cell death; apoptosis; necroptosis; pyroptosis; remote ischemic preconditioning; remote ischemic conditioning*

Introducción

Los colgajos constituyen una herramienta central de la cirugía reconstructiva para cubrir defectos complejos, y su viabilidad depende de una perfusión adecuada; tanto la elevación como la transferencia de forma obligada en los colgajos libres imponen un periodo de isquemia seguido de reperfusión [1,2]. La lesión por isquemia-reperfusión (IRI) es una causa frecuente de necrosis del colgajo y de fracaso

quirúrgico [1]. En reconstrucción de miembro inferior, una revisión sistemática reciente describió una tasa de necrosis total del 7,78 % y de necrosis parcial del 9,15 %, con un retorno a quirófano por sospecha de compromiso vascular del 13,79 % [3]. Esta morbilidad implica reintervenciones, reconstrucción secundaria y cuidados prolongados [3].

Desde el punto de vista fisiopatológico, la isquemia compromete el aporte de oxígeno y altera la homeostasis celular,

Cómo citar este artículo: Cianci Uron FA, Garza Gamarra JF, Penso Moreno JI, Cuellar Acevedo JA, Martínez Rodríguez CD. Muerte celular regulada en la lesión por isquemia-reperfusión de colgajos cutáneos: del mecanismo molecular al preacondicionamiento isquémico remoto., Revista Ciencias Básicas En Salud, 4(4): 136-148. Octubre 2026, ISSN 2981-5800

mientras que la reperusión desencadena un estallido de especies reactivas de oxígeno, inflamación y muerte celular [2,4]. Tradicionalmente este daño se atribuyó a la apoptosis y a la necrosis no regulada; sin embargo, la investigación reciente ha implicado un espectro de modalidades de muerte celular regulada necroptosis, piroptosis, ferroptosis y formas integradas como la PANoptosis en la necrosis del colgajo tras IRI [1]. Estas vías comparten mediadores y puntos de control comunes, lo que ha abierto la posibilidad de dianas terapéuticas específicas para preservar el tejido [1].

No obstante, persisten incertidumbres relevantes. La contribución relativa de cada modalidad de muerte celular regulada, su secuencia temporal y el grado de interconexión entre ellas no están definidos, y la mayor parte de la evidencia mecanística procede de modelos preclínicos [1]. La traslación clínica de las estrategias protectoras sigue siendo limitada: en un ensayo

aleatorizado en colgajos DIEP, el preacondicionamiento isquémico remoto (RIPC) no redujo los marcadores de estrés oxidativo y solo moduló de forma selectiva algunas vías de muerte celular, lo que evidencia que su mecanismo en colgajos humanos permanece incompletamente comprendido [4].

Integrar el conocimiento mecanístico fragmentado con la evidencia traslacional disponible resulta necesario para orientar futuras intervenciones. Por ello, esta revisión narrativa tiene como objetivo sintetizar las modalidades de muerte celular regulada implicadas en la IRI de colgajos cutáneos y las estrategias de acondicionamiento en particular el RIPC que las modulan. La pregunta que guía el trabajo, derivada del esquema PICO, es: en colgajos cutáneos sometidos a IRI, ¿qué vías de muerte celular regulada median la necrosis y qué intervenciones, especialmente el RIPC, las modulan para mejorar la supervivencia del colgajo?

Materiales y métodos

Se realizó una revisión narrativa con una búsqueda estructurada y reproducible, cuyo reporte se apoya en el marco PRISMA 2020 únicamente como instrumento de transparencia del proceso de selección [5] y cuya elaboración se orientó conforme a los criterios SANRA (Scale for the Assessment of Narrative Review

Articles), una escala específica para la valoración de la calidad de las revisiones narrativas [6]. Se interrogaron cinco bases de datos PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Embase y la Cochrane Library combinando descriptores controlados (MeSH/Emtree) y términos libres con operadores booleanos, con restricción al periodo 2015–2026 y a publicaciones en español o inglés. La estrategia se complementó

Cómo citar este artículo: Cianci Uron FA, Garza Gamarra JF, Penso Moreno JI, Cuellar Acevedo JA, Martínez Rodríguez CD. Muerte celular regulada en la lesión por isquemia-reperusión de colgajos cutáneos: del mecanismo molecular al preacondicionamiento isquémico remoto., Revista Ciencias Básicas En Salud, 4(4): 136-148. Octubre 2026, ISSN 2981-5800

con búsqueda manual de las referencias de los artículos incluidos y de revisiones pertinentes (snowballing).

Los criterios de elegibilidad se definieron a priori siguiendo el esquema PICO y se detallan en la Tabla 1. Tras eliminar los duplicados, los registros se cribaron por título y resumen y, posteriormente, a texto completo frente a dichos criterios; la selección se realizó preferentemente por dos revisores independientes, resolviendo las discrepancias por consenso. En la fase de texto completo se excluyeron los artículos de revisión, las editoriales, las cartas al editor y los resúmenes de congreso, así como los

estudios que no empleaban un modelo de colgajo cutáneo o que no evaluaban la muerte celular regulada ni estrategias de acondicionamiento. El proceso, resumido en la Figura 1, condujo a la inclusión de once estudios primarios: tres estudios clínicos [4,7,8] y ocho estudios preclínicos en modelos animales [9,10,11]. Por modalidad de muerte celular, la apoptosis se evaluó en cinco estudios [4,10,12], la necroptosis en tres [4,11,12] y la piroptosis en cuatro [11,12,13]; no se identificaron estudios primarios en colgajos que abordaran directamente la ferroptosis ni la PANoptosis.

Tabla 1. Criterios de elegibilidad de los estudios, alineados con el esquema PICO. *Criterios de inclusión y exclusión aplicados en el cribado a texto completo.*

Criterio (PICO)	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Población (P)	Colgajos cutáneos (libres, pediculados o de patrón aleatorio) sometidos a isquemia-reperusión, en humanos o en modelos animales.	Tejidos u órganos distintos del colgajo cutáneo; colgajos no cutáneos (p. ej., musculares puros o viscerales); estudios sin componente de isquemia-reperusión.
Intervención / exposición (I)	Muerte celular regulada (apoptosis, necroptosis, piroptosis, ferroptosis o PANoptosis) y/o estrategias de acondicionamiento isquémico (RIPC, RIC, pre- o poscondicionamiento).	Estudios que no evalúan muerte celular regulada ni estrategias de acondicionamiento.
Comparación (C)	Grupo control sin intervención o con intervención simulada (sham), u otra condición de referencia.	Ausencia de grupo o condición de comparación.
Desenlaces (O)	Supervivencia o área de necrosis del colgajo y/o marcadores de muerte celular regulada y de estrés oxidativo.	Estudios sin desenlaces de viabilidad del colgajo ni marcadores relacionados.
Diseño del estudio	Estudios primarios experimentales (preclínicos) o clínicos.	Revisiones, editoriales, cartas al editor, resúmenes de congreso y estudios sin datos primarios.
Periodo e idioma	Publicaciones de 2015 a 2026, en español o inglés.	Publicaciones fuera de ese periodo o en otros idiomas.

Cómo citar este artículo: Cianci Uron FA, Garza Gamarra JF, Penso Moreno JI, Cuellar Acevedo JA, Martínez Rodríguez CD. Muerte celular regulada en la lesión por isquemia-reperusión de colgajos cutáneos: del mecanismo molecular al preacondicionamiento isquémico remoto., Revista Ciencias Básicas En Salud, 4(4): 136-148. Octubre 2026, ISSN 2981-5800



Resultados

Los once estudios incluidos abordan, desde enfoques complementarios, el papel de la muerte celular regulada en la viabilidad del colgajo isquémico, y se distribuyen en tres estudios clínicos [4,7,8] y ocho estudios preclínicos en animales [9,10,11]. La evidencia clínica, centrada en el acondicionamiento isquémico remoto, se resume en la Tabla 2, y la evidencia preclínica, dirigida a las distintas modalidades de muerte celular, en la Tabla 3. En conjunto, los modelos preclínicos convergen en que la apoptosis, la necroptosis y la piroptosis participan en la pérdida del colgajo y en que su modulación se asocia a una mayor supervivencia tisular (Tabla 3) [9,10,11,12,13,14,15,16].

En el plano clínico, los tres ensayos sobre acondicionamiento isquémico remoto coinciden en no demostrar un beneficio sobre los desenlaces del colgajo (Tabla 2). En un ensayo aleatorizado traslacional en colgajos DIEP, el RIPC no redujo los marcadores de estrés oxidativo e incluso aumentó la 3-nitrotirosina y solo moduló de forma selectiva la apoptosis (caspasa-9) y la necroptosis (MLKL) con el protocolo precoz, sin evaluar la supervivencia del colgajo [4]. En reconstrucción microquirúrgica de cabeza y cuello, el RIPC fue seguro y factible, pero no modificó la tasa de fallo del colgajo (7 % frente a 3 % en el grupo sham; $P = 1,0$) ni la trombosis del pedículo [7]. De forma

concordante, el condicionamiento isquémico remoto (RIC) no mejoró la saturación tisular de oxígeno del colgajo (85 % frente a 83 %; $P = 0,471$), si bien mostró señal de efecto órgano-protector en un modelo experimental ex vivo [8].

En el plano preclínico, la evidencia es direccionalmente consistente: intervenir sobre estas vías aumenta el área de supervivencia del colgajo (Tabla 3). La apoptosis aparece como diana central mediante la eliminación de Bax y la vía p38 MAPK [10], la vía ERK1/2–Nrf2 activada por el factor de crecimiento de fibroblastos 9 (FGF9) [15] y la mitofagia dependiente de Parkin inducida por la melatonina [16]. La piroptosis y la necroptosis se modulan mediante la neuregulina-1, que suprime STING [11], el factor de transcripción TFE3 [13] y agentes potenciadores de la autofagia como la exenatida [14] y la naringenina, esta última capaz de reducir simultáneamente necroptosis, apoptosis y piroptosis [12]. Sobre este conjunto, el modelo de IRI mejor caracterizado confirma que la isquemia-reperusión reduce la supervivencia y activa rutas inflamatorias asociadas al eje de la arginasa [9].

La discrepancia más relevante surge al contrastar lo preclínico con lo clínico: mientras los modelos animales muestran efectos protectores marcados, los ensayos en humanos no reprodujeron ese beneficio sobre el estrés oxidativo [4], el fallo del colgajo [7] ni la

Cómo citar este artículo: Cianci Uron FA, Garza Gamarra JF, Penso Moreno JI, Cuellar Acevedo JA, Martínez Rodríguez CD. Muerte celular regulada en la lesión por isquemia-reperusión de colgajos cutáneos: del mecanismo molecular al preacondicionamiento isquémico remoto., Revista Ciencias Básicas En Salud, 4(4): 136-148. Octubre 2026, ISSN 2981-5800

oxigenación tisular [8]. Esta divergencia sugiere que la eficacia observada en el laboratorio no se traslada de forma directa ni completa a la clínica. Persisten, además, vacíos que condicionan la interpretación: la evidencia es heterogénea en especie (rata [9,10,16] frente a ratón [13,14,15]), en modelo (colgajo libre microvascular [9] frente a colgajos pediculados o de patrón aleatorio [10,11,12]) y en desenlace

(marcadores moleculares [4] frente a porcentaje de área de supervivencia [10,12,15]); los tamaños muestrales son, en general, pequeños y, en el estudio clínico mecanístico, los desenlaces son sustitutos [4]. Por último, entre los estudios incluidos no hay trabajos que aborden directamente la ferroptosis ni la PANoptosis, ni comparaciones cabeza a cabeza entre modalidades de muerte celular.

Tabla 2. Evidencia clínica sobre el acondicionamiento isquémico remoto y la muerte celular regulada en colgajos.

Autor, año [ref.]	País / contexto	Diseño / nivel	n	Intervención (I) vs comparación (C)	Desenlaces y cifras (O)	Hallazgo principal
Drysch et al., 2025 [4]	Alemania; reconstrucción mamaria autóloga (colgajo libre DIEP)	ECA traslacional (mecanístico); nivel II (Oxford CEBM) †	36 mujeres; 3 grupos (sin RIPC / RIPC precoz 24 h / RIPC tardío 1 h); n por grupo: ND	I: RIPC precoz (24 h) y tardío (1 h) con brazalete neumático en la extremidad. C: Sin RIPC.	4-HNE sin diferencias entre grupos; 3-NT ↑ tras RIPC; con RIPC precoz ↓ caspasa-9 y ↓ activación de MLKL. No evaluó la supervivencia del colgajo. Valores y p exactos: ND.	El RIPC no redujo el estrés oxidativo; el protocolo precoz moduló de forma selectiva apoptosis y necroptosis.
Krag et al., 2020 [7]	Dinamarca; cáncer de cabeza y cuello, colgajo libre microquirúrgico	ECA con desenlaces clínicos; nivel II (Oxford CEBM) †	60 (RIPC 30; sham 30)	I: RIPC con brazalete neumático en la extremidad. C: Intervención simulada (sham).	Fallo del colgajo a 30 días: 7 % (n = 2) vs 3 % (n = 1) sham (RR 2,0; IC95 % 0,2–20,9; P = 1,0). Trombosis del pedículo: 10 % (n = 3) en ambos grupos (RR 1,0; IC95 % 0,2–4,6; P = 1,0). Sin cambios a 90 días.	El RIPC fue seguro y factible, pero no modificó los desenlaces clínicos del colgajo (fallo, trombosis).
Min et al., 2022 [8]	Corea del Sur; cáncer de cabeza y cuello, colgajo libre	ECA con brazo experimental ex vivo (corazón de rata); nivel II (Oxford CEBM) †	50 aleatorizados; 46 analizados (RIC 23; sham 23)	I: RIC: 4 ciclos de 5 min de isquemia / 5 min de perfusión en la extremidad. C: Sham-RIC.	Saturación tisular de O ₂ del colgajo (POD1): 85 ± 12 % vs 83 ± 9 % (P = 0,471). Ex vivo: el dializado de plasma del grupo RIC redujo el infarto miocárdico (44 ± 7	El RIC no mejoró la oxigenación del colgajo; mostró señal de efecto órgano-protector en

Cómo citar este artículo: Cianci Uron FA, Garza Gamarra JF, Penso Moreno JI, Cuellar Acevedo JA, Martínez Rodríguez CD. Muerte celular regulada en la lesión por isquemia-reperfusión de colgajos cutáneos: del mecanismo molecular al preacondicionamiento isquémico remoto., Revista Ciencias Básicas En Salud, 4(4): 136-148. Octubre 2026, ISSN 2981-5800

Autor, año [ref.]	País / contexto	Diseño / nivel	n	Intervención (I) vs comparación (C)	Desenlaces y cifras (O)	Hallazgo principal
					% → 26 ± 6 %; P = 0,018) frente a sham (42 ± 6 % → 37 ± 7 %; P = 0,388).	un modelo experimental.

Abreviaturas: 3-NT, 3-nitrotirosina; 4-HNE, 4-hidroxinonenal; CEBM, Centre for Evidence-Based Medicine; DIEP, perforante de la arteria epigástrica inferior profunda; ECA, ensayo clínico aleatorizado; IC95 %, intervalo de confianza del 95 %; IRI, lesión por isquemia-reperusión; MLKL, proteína similar a la cinasa de linaje mixto; ND, no disponible; POD1, primer día postoperatorio; RIC, condicionamiento isquémico remoto; RIPD, preacondicionamiento isquémico remoto; RR, riesgo relativo, Clasificación orientativa según el marco de Oxford CEBM (ensayos aleatorizados con desenlaces clínicos o sustitutos).

Tabla 3. Evidencia preclínica (modelos animales) sobre muerte celular regulada y supervivencia del colgajo isquémico.

Autor, año [ref.]	País / contexto	Diseño / nivel	n	Intervención (I) vs comparación (C)	Desenlaces y cifras (O)	Hallazgo principal
Ballestín et al., 2018 [9]	España; colgajo libre microvascular en rata	Experimental controlado en animales; preclínico ‡	14 (7/grupo)	I: Isquemia de 8 h seguida de reperusión. C: Control sin isquemia.	A los 7 días la IRI redujo la supervivencia del colgajo (% exacto: ND); histología con edema subcutáneo e infiltrado inflamatorio; ↑ significativo de arginasa-1 y del cociente arginasa-1/NOS2.	Modelo de IRI bien caracterizado; la vía de la arginasa emerge como diana potencial.
Wang et al., 2022 [10]	China; colgajo dorsal en rata SD	Experimental controlado en animales; preclínico ‡	40 ratas (20/grupo)	I: Eliminación (knockout) del gen Bax; pinzamiento del pedículo 6 h. C: Control.	Supervivencia del colgajo 82,32 % y 70,28 % (experimental) vs 57,64 % y 46,14 % (control); P < 0,05. TUNEL: menos células apoptóticas; ↓ expresión de Bax y p38 MAPK.	La eliminación de Bax reduce la apoptosis vía p38 MAPK y mejora la supervivencia del colgajo.
Zhu et al., 2024 [11]	China; colgajo de patrón aleatorio en ratón C57BL/6	Experimental controlado en animales; preclínico ‡	n = 5/grupo	I: Neuregulina-1 (NRG1) inyectada; activación de STING con AAV (mecanístico). C: Control; grupos con AAV-STING.	NRG1 ↑ área de supervivencia del colgajo (días 1, 3 y 7) y señal láser-Doppler; ↑ CD34; ↓ marcadores de piroptosis y necroptosis. % y p exactos: ND.	NRG1 promueve la supervivencia del colgajo isquémico inhibiendo piroptosis y necroptosis (eje AKT-FOXO3a → supresión de STING).

Cómo citar este artículo: Cianci Uron FA, Garza Gamarra JF, Penso Moreno JI, Cuellar Acevedo JA, Martínez Rodríguez CD. Muerte celular regulada en la lesión por isquemia-reperusión de colgajos cutáneos: del mecanismo molecular al preacondicionamiento isquémico remoto., Revista Ciencias Básicas En Salud, 4(4): 136-148. Octubre 2026, ISSN 2981-5800

Autor, año [ref.]	País / contexto	Diseño / nivel	n	Intervención (I) vs comparación (C)	Desenlaces y cifras (O)	Hallazgo principal
Jiang et al., 2024 [12]	China; colgajo de patrón aleatorio en ratón	Experimental controlado en animales; preclínico ‡	ND (grupos: control / naringenina / naringenina + 3-MA)	I: Naringenina; reversión con 3-metiladenina (3-MA). C: Control.	↑ área de supervivencia y angiogénesis; ↓ estrés oxidativo; ↓ necroptosis, apoptosis y piroptosis (vía ↑ autofagia); efectos revertidos por 3-MA. % y p exactos: ND.	La naringenina mejora la supervivencia del colgajo potenciando la autofagia y reduciendo simultáneamente necroptosis, apoptosis y piroptosis.
Li et al., 2021 [13]	China; colgajo de patrón aleatorio en ratón (+ HUVEC)	Experimental controlado en animales; preclínico ‡	ND	I: Modulación de TFE3 (sobrexpresión / silenciamiento). C: Control.	Piroptosis (NLRP3-caspasa-1-GSDMD) presente en el colgajo; ↑ TFE3 ↓ piroptosis y necrosis al eliminar ROS (eje AMPK-MCOLN1). % y p exactos: ND.	TFE3 regula la piroptosis inducida por ROS y constituye una diana terapéutica potencial.
Li et al., 2021 [14]	China; colgajo de patrón aleatorio en ratón	Experimental controlado en animales; preclínico ‡	144 ratones (Control 30; Exe 30; Exe+3-MA 24; Exe+CQ 24; Exe+scramble 18; Exe+TFE3 shRNA 18)	I: Exenatida (análogo de GLP-1); reversión con 3-MA / cloroquina y shRNA de TFE3. C: Control.	↑ viabilidad y angiogénesis; ↓ estrés oxidativo; ↓ piroptosis; ↑ autofagia (translocación de TFE3); efectos revertidos por inhibidores de la autofagia. % y p exactos: ND.	La exenatida mejora la supervivencia del colgajo principalmente mediante autofagia (TFE3), aliviando la piroptosis.
Zhang et al., 2023 [15]	China; colgajo de patrón aleatorio en ratón	Experimental controlado en animales; preclínico ‡	84 ratones C57BL/6 (28/grupo; control / FGF9 / FGF9 + U0126)	I: FGF9; reversión con U0126 (inhibidor de ERK). C: Control.	↑ área de supervivencia, ↑ flujo sanguíneo y ↑ angiogénesis; ↓ apoptosis (vía ERK1/2-Nrf2); efectos revertidos por U0126. % y p exactos: ND.	El FGF9 inhibe la apoptosis (ERK1/2-Nrf2) y mejora la supervivencia del colgajo.
Chen et al., 2022 [16]	China; colgajo de patrón aleatorio en rata (+ HUVEC/TBHP)	Experimental controlado en animales; preclínico ‡	ND	I: Melatonina; reversión con siRNA de Parkin / inhibidor de AMPK. C: Control.	↑ mitofagia; ↓ estrés oxidativo; ↓ apoptosis (Bax, caspasa-3 clivada); ↑ supervivencia del colgajo (eje AMPK-TFEB/Parkin). % y p exactos: ND.	La melatonina promueve la supervivencia del colgajo mediante mitofagia dependiente de Parkin, reduciendo apoptosis y estrés oxidativo.

Abreviaturas: 3-MA, 3-metiladenina (inhibidor de la autofagia); AAV, virus adenoasociado; AKT, proteína cinasa B; AMPK, proteína cinasa activada por AMP; Bax, proteína X asociada a Bcl-2; CD34, antígeno de células progenitoras endoteliales/hematopoyéticas; CQ, cloroquina

Cómo citar este artículo: Cianci Uron FA, Garza Gamarra JF, Penso Moreno JI, Cuellar Acevedo JA, Martínez Rodríguez CD. Muerte celular regulada en la lesión por isquemia-reperfusión de colgajos cutáneos: del mecanismo molecular al preacondicionamiento isquémico remoto., Revista Ciencias Básicas En Salud, 4(4): 136-148. Octubre 2026, ISSN 2981-5800



(inhibidor de la autofagia); ERK1/2, cinasas reguladas por señales extracelulares 1/2; FGF9, factor de crecimiento de fibroblastos 9; FOXO3a, forkhead box O3a; GLP-1, péptido similar al glucagón tipo 1; GSDMD, gasdermina D; HUVEC, células endoteliales de vena umbilical humana; IRI, lesión por isquemia-reperfusión; MAPK, proteína cinasa activada por mitógenos; MCOLN1, mucolipina-1; MLKL, proteína similar a la cinasa de linaje mixto; ND, no disponible; NLRP3, receptor tipo NOD con dominio de pirina 3; NOS2, óxido nítrico sintasa 2 (inducible); NRG1, neuregulina-1; Nrf2, factor nuclear eritroide 2 relacionado con el factor 2; ROS, especies reactivas de oxígeno; SD, Sprague-Dawley; STING, estimulador de los genes de interferón; TBHP, hidróperóxido de terc-butilo; TFE3, factor de transcripción E3; TFEB, factor de transcripción EB; TUNEL, marcaje in situ de extremos cortados; U0126, inhibidor de MEK/ERK. Los estudios preclínicos en animales no se gradúan con la escala clínica de niveles de evidencia.

Discusión

La pregunta indagaba qué vías de muerte celular regulada median la necrosis del colgajo y qué intervenciones en especial el RIPC las modulan para mejorar la supervivencia. La evidencia reunida responde con razonable claridad la primera mitad y solo parcialmente la segunda: la apoptosis, la necroptosis y la piroptosis aparecen implicadas en la pérdida del colgajo, y su modulación se asocia a una mayor supervivencia en modelos preclínicos [9,10,11,16]; en cambio, las intervenciones evaluadas en humanos el RIPC y el RIC modularon esas vías de forma selectiva o nula y no mejoraron los desenlaces del colgajo [4,7,8]. Dicho de otro modo, el componente de mecanismo está mejor sustentado que el traslacional.

Los estudios preclínicos coinciden en una dirección: bloquear estas rutas mejora la viabilidad del colgajo, ya sea suprimiendo la apoptosis [10,15,16] o inhibiendo la piroptosis y la necroptosis [11,12,13], sobre un fondo en el que la propia isquemia-reperfusión activa rutas inflamatorias y reduce la supervivencia [9]. Esta convergencia es coherente con el marco de mecanismo descrito en revisiones de síntesis recientes sobre muerte celular en la IRI del colgajo [1]. La

discrepancia central es la brecha preclínico-clínica: el efecto protector marcado de los modelos no se reprodujo en los ensayos en humanos, en los que el RIPC no redujo el estrés oxidativo [4] y ni el RIPC ni el RIC mejoraron el fallo del colgajo [7] o su oxigenación [8]. Varias explicaciones son plausibles: diferencias de especie y de modelo entre los trabajos, desenlaces sustitutos (moleculares o de perfusión) frente a desenlaces de supervivencia, la posibilidad de que el estrés oxidativo no sea el mecanismo dominante que el RIPC deba modular, y protocolos clínicos de tiempo y dosis quizá subóptimos, todas ellas implícitas en los hallazgos descritos.

En la práctica, ninguna de las estrategias estudiadas está lista para uso sistemático: las intervenciones farmacológicas o genéticas son aún preclínicas [10,11,1] y la evidencia clínica del acondicionamiento isquémico remoto es limitada y, en los desenlaces de colgajo evaluados, no mostró beneficio [4,7,8]. Aun así, el RIPC resulta atractivo para entornos de recursos limitados: tal como se aplicó, requiere únicamente un brazalete neumático, es no invasivo y de coste mínimo [7], lo que lo convierte en un candidato prioritario para ensayos rigurosos precisamente allí

Cómo citar este artículo: Cianci Uron FA, Garza Gamarra JF, Penso Moreno JI, Cuellar Acevedo JA, Martínez Rodríguez CD. Muerte celular regulada en la lesión por isquemia-reperfusión de colgajos cutáneos: del mecanismo molecular al preacondicionamiento isquémico remoto., Revista Ciencias Básicas En Salud, 4(4): 136-148. Octubre 2026, ISSN 2981-5800

donde los recursos de rescate del colgajo son escasos. Esa promesa, sin embargo, no equivale a recomendación: por ahora la indicación debe seguir siendo experimental.

Limitaciones. La interpretación está condicionada por la heterogeneidad de la base de evidencia: distinta especie (rata [9,10,16] frente a ratón [11,12,13,]), distinto modelo (colgajo libre microvascular [9] frente a colgajos pediculados o de patrón aleatorio [10,11,12,13,14,15,16]) y distinto tipo de desenlace (marcadores moleculares [4] frente a porcentaje de área de supervivencia [10,12,15]). A ello se añaden los tamaños muestrales pequeños, el uso de desenlaces sustitutos en los estudios clínicos [4,8], el predominio de estudios farmacológicos en colgajos de patrón aleatorio de roedor, la ausencia de trabajos sobre ferroptosis y PANoptosis y la falta de comparaciones directas entre modalidades de muerte celular. Por tratarse de una revisión narrativa con un número reducido de estudios incluidos, estas conclusiones no son exhaustivas.

Líneas futuras. Resultan prioritarios: estandarizar los desenlaces combinando el área de supervivencia con variables clínicas; realizar ensayos clínicos del RIPC/RIC con potencia estadística adecuada, protocolos de tiempo y dosis optimizados y desenlaces directos de supervivencia; comparar de forma directa las distintas modalidades de

muerte celular; investigar específicamente la ferroptosis y la PANoptosis en el colgajo; y tender puentes desde las dianas preclínicas prometedoras [10,11,12,13,14,15,16] hacia su evaluación en humanos.

Conclusiones

La evidencia sobre colgajos cutáneos sometidos a lesión por isquemia-reperusión procede principalmente de modelos preclínicos en rata y ratón, con tres ensayos clínicos pequeños, por lo que su aplicabilidad directa a la cirugía de colgajo en humanos sigue siendo limitada [4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16]. En modelos preclínicos, la apoptosis, la necroptosis y la piroptosis participan en la necrosis del colgajo, y su modulación mejora la supervivencia frente a controles [14,15,16]. El RIPC parece modular de forma selectiva la apoptosis y la necroptosis; sin embargo, en los ensayos en humanos ni el RIPC ni el RIC redujeron el estrés oxidativo ni mejoraron la supervivencia o la oxigenación del colgajo [4,7,8]. Para la ferroptosis y la PANoptosis, la evidencia disponible es insuficiente.

La pregunta PICO asumía que podía evaluarse si el RIPC mejora la supervivencia del colgajo. Sin embargo, la evidencia actual permite responder principalmente qué vías de muerte celular están implicadas y cómo pueden modularse en modelos preclínicos, pero no permite concluir que el RIPC mejore

Cómo citar este artículo: Cianci Uron FA, Garza Gamarra JF, Penso Moreno JI, Cuellar Acevedo JA, Martínez Rodríguez CD. Muerte celular regulada en la lesión por isquemia-reperusión de colgajos cutáneos: del mecanismo molecular al preacondicionamiento isquémico remoto., Revista Ciencias Básicas En Salud, 4(4): 136-148. Octubre 2026, ISSN 2981-5800

la supervivencia clínica: los ensayos en humanos evaluaron desenlaces moleculares, de perfusión o de fallo del colgajo sin demostrar beneficio [4,7,8]. En consecuencia, la modulación de la muerte celular regulada es una diana preclínica prometedora, pero todavía no respalda una intervención de uso clínico sistemático. El RIPC, por ser no invasivo y de bajo costo, debería evaluarse en ensayos clínicos bien diseñados con desenlaces directos de supervivencia antes de recomendarse.

Bibliografía

1. Liu S, Xiong X, Chen L, Hu J, Luo P, Ou Z, et al. Targeting programmed cell death in flap ischemia/reperfusion injury. *Biomolecules*. 2025;15(7):911. doi:10.3390/biom15070911.
2. Yin X, Feng L, Hua Q, Ye J, Cai L. Progress in the study of mechanisms and pathways related to the survival of random skin flaps. *Updates Surg*. 2024;76(4):1195-1202. doi:10.1007/s13304-023-01746-7.
3. Serra PL, Boriani F, Khan U, Atzeni M, Figus A. Rate of free flap failure and return to the operating room in lower limb reconstruction: a systematic review. *J Clin Med*. 2024;13(15):4295. doi:10.3390/jcm13154295.
4. Drysch M, Fiedler A, Kurbacher T, Schmidt SV, Reinkemeier F, Pusch F, et al. Ischemia–reperfusion injury in free flaps: molecular mechanisms and protective effects of remote ischemic preconditioning. *J Cell Mol Med*. 2025;29(15):e70739. doi:10.1111/jcmm.70739.
5. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71.
6. Baethge C, Goldbeck-Wood S, Mertens S. SANRA a scale for the quality assessment of narrative review articles. *Res Integr Peer Rev*. 2019;4:5. doi:10.1186/s41073-019-0064-8.
7. Krag AE, Hvas AM, Hvas CL, Kiil BJ. Remote ischemic preconditioning in microsurgical head and neck reconstruction: a randomized controlled trial. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2020;8(1):e2591. doi:10.1097/GOX.0000000000002591.
8. Min SH, Choe SH, Kim WS, Ahn SH, Cho YJ. Effects of ischemic conditioning on head and neck free flap oxygenation: a randomized controlled trial. *Sci Rep*. 2022;12(1):8130. doi:10.1038/s41598-022-12374-3.
9. Ballestín A, Casado JG, Abellán E, Vela FJ, Álvarez V, Usón A, et al. Ischemia-reperfusion injury in a rat microvascular skin free flap model: a histological, genetic, and blood flow

Cómo citar este artículo: Cianci Uron FA, Garza Gamarra JF, Penso Moreno JI, Cuellar Acevedo JA, Martínez Rodríguez CD. Muerte celular regulada en la lesión por isquemia-reperfusión de colgajos cutáneos: del mecanismo molecular al preacondicionamiento isquémico remoto., *Revista Ciencias Básicas En Salud*, 4(4): 136-148. Octubre 2026, ISSN 2981-5800

study. PLoS One. 2018;13(12):e0209624. doi:10.1371/journal.pone.0209624.

10. Wang Y, Wu Y, Wang P, Luo J, Rui Y. Exploration of the protective mechanism of Bax removal against ischemia reperfusion injury of skin flap through the p38 mitogen-activated protein kinase pathway. Oxid Med Cell Longev. 2022;2022:1175078. doi:10.1155/2022/1175078.

11. Zhu X, Yu G, Lv Y, Yang N, Zhao Y, Li F, et al. Neuregulin-1, a member of the epidermal growth factor family, mitigates STING-mediated pyroptosis and necroptosis in ischaemic flaps. Burns Trauma. 2024;12:tkae035. doi:10.1093/burnst/tkae035.

12. Jiang S, Ma F, Lou J, Li J, Shang X, Li Y, et al. Naringenin reduces oxidative stress and necroptosis, apoptosis, and pyroptosis in random-pattern skin flaps by enhancing autophagy. Eur J Pharmacol. 2024;970:176455. doi:10.1016/j.ejphar.2024.176455.

13. Li J, Lou J, Yu G, Chen Y, Chen R, Chen Z, et al. Targeting TFE3 protects against lysosomal malfunction-induced pyroptosis in random skin flaps via ROS elimination. Front Cell Dev Biol. 2021;9:643996. doi:10.3389/fcell.2021.643996.

14. Li J, Chen H, Lou J, Bao G, Wu C, Lou Z, et al. Exenatide improves random-pattern skin flap survival via TFE3 mediated autophagy augment. J Cell Physiol. 2021;236(5):3641-3659. doi:10.1002/jcp.30102.

15. Zhang D, Raza MA, Chen J, Li B, Liu W, Han T, et al. Fibroblast growth factor 9 inhibited apoptosis in random flap via the ERK1/2–Nrf2 pathway to improve tissue survival. J Clin Med. 2023;12(3):809. doi:10.3390/jcm12030809.

16. Chen Z, Wu H, Yang J, Li B, Ding J, Cheng S, et al. Activating Parkin-dependent mitophagy alleviates oxidative stress, apoptosis, and promotes random-pattern skin flaps survival. Commun Biol. 2022;5:616. doi:10.1038/s42003-022-03556-w.

¹ Universidad El Bosque, <https://orcid.org/0000-0001-7989-7882>

² Universidad Autónoma de Bucaramanga, <https://orcid.org/0009-0002-1074-8613>

³ Universidad El Bosque, <https://orcid.org/0009-0000-5408-421X>

⁴ Universidad Autónoma de Bucaramanga, <https://orcid.org/0009-0001-1637-7916>

⁵ Universidad de Boyacá, <https://orcid.org/0009-0008-0231-7155>

Cómo citar este artículo: Cianci Uron FA, Garza Gamarra JF, Penso Moreno JI, Cuellar Acevedo JA, Martínez Rodríguez CD. Muerte celular regulada en la lesión por isquemia-reperfusión de colgajos cutáneos: del mecanismo molecular al preacondicionamiento isquémico remoto., Revista Ciencias Básicas En Salud, 4(4): 136-148. Octubre 2026, ISSN 2981-5800

