



Revisión de conjunto

Fisiopatología de la lesión hepática por isquemia-reperfusión

José Ángel Ildelfonso* y Javier Arias-Díaz

Departamento de Cirugía, Hospital Clínico San Carlos, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 23 de abril de 2009

Aceptado el 10 de noviembre de 2009

On-line el 8 de enero de 2010

Palabras clave:

Isquemia hepática
Lesión por reperfusión
Células de Kupffer
linfocitos T
Neutrófilos
Citocinas
Especies reactivas de oxígeno
Óxido nítrico

Keywords:

Liver ischemia
Reperfusion injury
Kupffer cells
T lymphocytes
Neutrophils
Cytokines
Reactive oxygen species
Nitric oxide

R E S U M E N

El fenómeno de isquemia-reperfusión subyace a la lesión hepática que acontece en situaciones clínicas tales como la cirugía de resección hepática, el trasplante hepático y los estados de shock. Esta lesión se ha atribuido clásicamente a la acción deletérea conjunta de neutrófilos y especies reactivas de oxígeno. Sin embargo, diversos estudios llevados a cabo en la última década han mostrado un papel cada vez más relevante de los linfocitos T en los fenómenos de isquemia-reperfusión, que activan el reclutamiento de células inflamatorias y causan daño en los tejidos afectados. El objeto de esta revisión es mostrar los mecanismos moleculares y celulares implicados en la fisiopatología de esta lesión.

© 2009 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Pathophysiology of liver ischemia—Reperfusion injury

A B S T R A C T

Hepatic ischemia-reperfusion injury is an underlying complication that occurs in clinical conditions such as hepatic resection surgery, liver transplantation and the states of shock. Such injury has classically been attributed to the joint deleterious action of both neutrophils and reactive oxygen species. However, there is increasing evidence that T lymphocytes are also key players in the acute reperfusion injury of diverse organs. They seem to act mainly by promoting the recruitment of inflammatory cells. The purpose of this review is to summarize the molecular and cellular mechanisms that participate in the pathophysiology of liver reperfusion injury.

© 2009 AEC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: joseangelildelfonso@hotmail.com (J.Á. Ildelfonso)

Introducción

La isquemia-reperfusión (I-R) hepática es causa de una significativa morbimortalidad en 3 situaciones principales:

1. En caso de resecciones hepáticas mayores (acompañadas en muchas circunstancias de una reducción completa del flujo sanguíneo mediante la maniobra de Pringle)^{1,2}.
2. En el trasplante hepático, llevado a cabo en hígados que han tenido un período variable de isquemia fría, con temperaturas entre 1-4 °C durante la preservación del injerto^{3,4}. La lesión por I-R está estrechamente relacionada con el desarrollo de fallo primario del injerto (ocurre en menos del 5% de los trasplantes) y con la disfunción primaria de éste (ocurre en el 10-30% de los casos)⁵ debido a lesión celular y de la matriz extracelular⁶, lo que ocasiona una mayor incidencia de rechazo inmunitario y favorece la pérdida del hígado trasplantado^{7,8}.
3. Cuando se producen situaciones que originan hipoxia sistémica o bien aquellas que implican un bajo flujo sanguíneo, da como resultado una insuficiente perfusión hepática. Dentro de este grupo se pueden incluir las siguientes entidades: shock séptico, hipovolémico o cardiogénico⁹, en cirugía cardiovascular con circulación extracorpórea¹⁰, cirugía laparoscópica^{11,12} y en el síndrome compartimental abdominal¹³.

Los 2 tipos celulares más afectados por la lesión isquémica son los siguientes: a) los hepatocitos, con mayor sensibilidad a la isquemia caliente, y b) las células endoteliales sinusoidales a la isquemia fría, de tal forma que después de 48 h de preservación del hígado seguidas de perfusión, el 40% de las células endoteliales no son viables, lo que ocasiona daño sinusoidal y las consiguientes alteraciones en la microcirculación, lo que da como resultado lesión hepatocitaria y disfunción del órgano¹⁴.

Como consecuencia de la hipoxia, se altera la función de la cadena respiratoria mitocondrial y se reducen las enzimas mitocondriales, por lo que se produce la inhibición del proceso de fosforilación oxidativa con la subsiguiente reducción en la síntesis del ATP¹⁵.

Esta reducción del ATP celular ocasiona alteraciones en el transporte de iones a través de la membrana. La inhibición del ATP-asa $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ provoca la entrada de sodio intracelular y se acumula en la célula, con el correspondiente edema celular y muerte¹⁶. Además se produce un aumento en el calcio citosólico, lo que provoca la activación de las fosfolipasas de la membrana celular y se produce la degradación de los fosfolípidos y la disrupción de esta membrana¹⁷. Por tanto, la acumulación de calcio intracelular está estrechamente implicada en el desarrollo de la lesión isquémica y se considera de crucial importancia en la evolución a daño irreversible¹⁸. Este aumento de calcio desempeña un importante papel en la producción de radicales libres de oxígeno (O_2) consecutivos a la perfusión, mediante la activación de la xantina oxidoreductasa¹⁹.

La lesión de las células del hígado, después de cualquier tipo de isquemia, se produce fundamentalmente en el

período de perfusión, cuando se restablece el aporte de O_2 y elementos sanguíneos.

Durante los últimos 20 años se ha mantenido la discusión sobre los mecanismos moleculares de la lesión por perfusión. Se aceptó que cualquier estrés oxidativo postisquémico conducía a la muerte celular por peroxidación lipídica. Sin embargo, la peroxidación lipídica es cuantitativamente insuficiente para explicar la grave lesión celular durante la perfusión²⁰.

Etapas lesionales en el daño hepático por perfusión

En la fisiopatología de la lesión por I-R está implicada una compleja red de mecanismos intrahepáticos y extrahepáticos. La evidencia experimental muestra que existen 2 fases distintas en la lesión hepática por perfusión:

1. *Fase precoz o aguda*: comprende en el tiempo las primeras 3 a 6 h después de la perfusión. El principal acontecimiento en esta fase es la activación de las células de Kupffer^{21,22}. Esta activación se lleva a cabo por la acción previa de componentes activados del sistema del complemento, el reclutamiento y la activación de los linfocitos T CD4^+ ²³.
2. *Fase tardía o subaguda*: se caracteriza por infiltración masiva de neutrófilos, alcanza su máximo a las 18-24 h de la perfusión. Estos neutrófilos activados liberan especies reactivas de O_2 (ERO) y proteasas, causantes ambos del estrés oxidativo y de la lesión hepatocelular que se produce en esta fase de la lesión por perfusión^{24,25}, que supera en gravedad a la de la fase precoz. El secuestro de polimorfonucleares (PMN) en el hígado tras I-R es tan acusado que la reducción aguda de su recuento periférico se ha propuesto como marcador intraoperatorio precoz de la lesión por perfusión del injerto hepático²⁶.

El reclutamiento de PMN se debe a una compleja serie de mecanismos secundarios a la isquemia, tanto en el parénquima hepático como en sus vasos, que alteran las características adherentes de los PMN. Entre estos cambios pueden desempeñar un papel importante:

- a) La liberación de factores quimiotácticos tales como las ERO por parte del endotelio o los hepatocitos²⁷ y por parte de los propios PMN activados²⁸, que perpetuarían de este modo el quimiotactismo de células proinflamatorias.
- b) La producción de mediadores inflamatorios tales como el factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa²⁸⁻³⁰, la interleucina (IL)-1³¹ y el factor activador plaquetario³² por parte de las células de Kupffer o por los propios hepatocitos³³.
- c) Cambios en la expresión por parte de las células endoteliales de antígenos de superficie tales como moléculas de adhesión intercelular y complejo mayor de histocompatibilidad clase II³⁴.
- d) Lesión del lecho microvascular, que crean fenómenos de «ausencia de reflujo», que pueden atrapar PMN y prolongar la situación de isquemia³⁵.

Por otro lado, es indudable que los PMN representan un papel central en la I-R. La activación endotelial producida por

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4253129>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4253129>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)