

## Preservación por lidocaína del glicocálix endothelial contra el fenómeno de isquemia-reperfusión en un modelo de autotrasplante pulmonar

Carlos Alberto Calvo García. Aida Izquierdo. Celia Muñoz.

Grado en Medicina. Universidad Complutense de Madrid.  
[carlosac@estumail.ucm.es](mailto:carlosac@estumail.ucm.es)

Elena Vara<sup>1</sup>. Lisa Rancan<sup>1</sup>. Javier Casanova<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Departamento de Bioquímica y Biología Molecular III. Facultad de Medicina.  
Universidad Complutense de Madrid. <sup>2</sup>Servicio de Anestesiología. HGUGM.  
[evaraami@med.ucm.es](mailto:evaraami@med.ucm.es)

**Resumen:** El endotelio vascular sano se encuentra recubierto por el glicocálix, destruido por fenómenos de isquemia-reperfusión (I/R). La lidocaína es un anestésico local que también ha demostrado poseer actividad antiinflamatoria en la I/R del pulmón (IRP). Con el objetivo de investigar un posible efecto protector de la lidocaína en el glicocálix frente al daño por IRP, se sometió a dos grupos (CONTROL Y LIDOCAÍNA) de 6 cerdos a un autotrasplante de pulmón izquierdo. Ambos grupos recibieron la misma inducción anestésica, pero además, en el grupo LIDO se administró una infusión continua de lidocaína iv. Se tomaron muestras de sangre y tejido en 4 tiempos: pre-neumonectomía (pre-Nn), pre-reperfusión (pre-RP), 30' y 60' post-reperfusión (post-PR) con el fin de medir los niveles de marcadores inflamatorios (ICAM -1, VCAM-1, IL-1, IL-10, TNF $\alpha$ 1) y de glicocálix (s yndecan-1). Los niveles de todos los marcadores inflamatorios se incrementaron notablemente ( $p < 0,05$ ) tras 30' y 60' post-RP en comparación con los valores pre-Nn y pre-RP. La I/R disminuyó la expresión de IL-10 y aumentó las concentraciones plasmáticas de syndecan-1 e ICAM-1 ( $p < 0,05$ ), mientras que en el pulmón disminuyó los niveles de syndecan-1. Estos efectos fueron parcialmente bloqueados por la lidocaína. En conclusión, los resultados sugieren que la lidocaína previene el daño del glicocálix secundario a la IRP. Por ello, la administración de lidocaína podría ser potencialmente factible para prevenir el daño secundario a la IRP.

**Palabras clave:** Lidocaína. Glicocálix. Autotrasplante. Pulmón. Isquemia-reperfusión.

### INTRODUCCIÓN

El trasplante pulmonar es el único tratamiento que puede prolongar la vida de los

pacientes con enfermedad pulmonar terminal. Actualmente, el número de órganos viables disponibles es muy reducido y los criterios de selección de los pulmones subsidiarios de trasplante son muy estrictos, lo que deriva en largas listas de espera.

El trasplante pulmonar es una entidad donde se observa un daño pulmonar y una activación de la respuesta inflamatoria local por un mecanismo de isquemia-reperfusión (I/R), convirtiéndose la I/R en la segunda causa de fallo del injerto tras el rechazo inmunológico. Recientemente, nuestro grupo ha puesto en evidencia que el daño producido por I/R es debido a la respuesta inflamatoria, el estrés oxidativo y la apoptosis generados por dicho fenómeno<sup>(1,2,3)</sup>.

Es aceptado que las alteraciones en el glicocálix podrían jugar un papel importante en el daño secundario a la I/R<sup>(4,5)</sup>. En situaciones fisiológicas, el endotelio vascular está recubierto por el glicocálix, consistente en una capa de glicosaminoglicanos sulfatados unida a diferentes proteoglicanos así como diversas enzimas y proteínas implicadas en múltiples funciones endoteliales como la permeabilidad vascular, la regulación de la resistencia vascular y el reclutamiento de leucocitos<sup>(6,7)</sup>. Por tanto, la interrupción de esta estructura, podría tener efectos perjudiciales.

Investigaciones recientes, tanto clínicas como experimentales, han demostrado que el glicocálix se altera severamente tras el proceso de I/R<sup>(7,8)</sup> y se ha sugerido que este daño podría estar modulado por un complejo sistema de señales intracelulares sensible a modificaciones en los niveles de mediadores inflamatorios.

En los últimos años, se ha propuesto que el preconditionamiento anestésico (PCA) podría ejercer efectos protectores frente al daño por isquemia-reperfusión en diversos órganos como el corazón, riñón, hígado y cerebro. De acuerdo con esto, nuestro grupo ha demostrado que el PCA con sevoflurano o lidocaína proporciona protección celular frente al daño por I/R pulmonar (IRP)<sup>(3,9, 10)</sup>.

Diferentes estudios muestran que el daño del glicocálix secundario a la I/R puede ser prevenido en parte por diferentes procedimientos. Sin embargo, la posible influencia sobre el glicocálix de los anestésicos locales no ha sido investigada.

## OBJETIVO

Investigar un posible efecto protector de la lidocaína sobre el daño del glicocálix secundario a la I/R del pulmón, en un modelo de autotrasplante pulmonar en cerdos.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Investigación y Experimentación Animal. Todos los animales recibieron cuidados humanos de acuerdo con la Convención Europea para la utilización de animales de experimentación.

Para el experimento, se sometió a dos grupos (CONTROL y LIDOCAÍNA) de 6 cerdos de raza large-white a un autotrasplante de pulmón izquierdo. Ambos grupos recibieron la misma inducción anestésica (fentanilo, propofol, atracurio), pero en el caso del grupo LIDOCAÍNA, se administró además una perfusión intravenosa continua de lidocaína 1,5 mg/kg durante la cirugía.

Se tomaron muestras de sangre y tejido en 4 tiempos: 1) pre -neumonectomía (pre-Nn), 2) pre-reperusión (pre-RP), 3) 30' post-reperusión y 4) 60' post-reperusión (post-PR) para la determinación de los niveles de marcadores inflamatorios (ICAM-1, VCAM-1, IL-1, IL-10, TNF $\alpha$ 1) y de glicocálix (syndecan-1). Para la determinación de los niveles de ICAM-1 y syndecan-1 se utilizaron kits específicos de ELISA. La expresión proteica de VCAM-1, IL-1, IL-10 y TNF $\alpha$ 1 se determinó por Western-Blotting.

Los datos se expresaron como la media y el error estándar de la media (SEM). Para la significación estadística se utilizaron tests no-paramétricos (test de Mann-Whitney). Se consideró como estadísticamente significativo una  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Los niveles de todos los marcadores inflamatorios estudiados aumentaron significativamente ( $p < 0,05$ ) tras 30'-PR en comparación con los valores pre-Nn y pre-RP. Este incremento fue incluso mayor tras 60' post-PR. Por el contrario, la I/R disminuyó la expresión de IL-10. La I/R también incrementó las concentraciones plasmáticas de syndecan-1 e ICAM-1 ( $p < 0,05$ ), mientras que a nivel del pulmón los niveles de syndecan-1 disminuyeron ( $p < 0,05$ ). Estos efectos fueron parcialmente bloqueados por la lidocaína.

## DISCUSIÓN

Se ha demostrado que el glicocálix de las células endoteliales sirve como una barrera reguladora del intercambio de macromoléculas y de la adhesión de células sanguíneas al endotelio. La evidencia in vitro es suficiente para sugerir que los componentes del glicocálix se pierden en respuesta a señales comunes a los procesos de inflamación e I/R. El presente estudio apoya esta hipótesis.

Como se esperaba, todos los marcadores inflamatorios se elevaron significativamente tras la I/R del pulmón. Estos cambios fueron acompañados por un notable incremento de la concentración plasmática de los componentes del glicocáliz (sindecan-1). Es más, en nuestro estudio detectamos un marcado descenso de los niveles de syndecan-1 en el pulmón, sugiriendo que la I/R induce un substancial daño del glicocáliz.

Otros autores han descrito que el pre-condicionamiento anestésico (PCA) puede reducir parcialmente el daño del glicocáliz endotelial secundario a I/R, probablemente disminuyendo la respuesta inflamatoria<sup>(4)</sup>. Curiosamente, los anestésicos locales protegen contra el daño por I/R al reducir la respuesta inflamatoria en diferentes órganos<sup>(11)</sup>. En particular, la lidocaína ha demostrado tener propiedades antiinflamatorias en varios estudios previos<sup>(12,13,14)</sup>. Sin embargo, no existen estudios que consideren directamente los efectos de los anestésicos locales sobre el glicocáliz. En el presente estudio, hemos mostrado la atenuación de la pérdida de glicocáliz por lidocaína.

Los mecanismos de la pérdida de glicocáliz son relativamente poco conocidos. Se ha sugerido que las citoquinas podrían regular los niveles de ARNm de syndecan-1 y syndecan-2<sup>(15)</sup>. Aunque este efecto parece ser dependiente del tipo celular, se podría especular que la supresión de la expresión de citoquinas proinflamatorias como TNF $\alpha$  e IL-1, reduciría la liberación de proteasas como la catepsina B, implicada en la degradación de la matriz extracelular y en enfermedades inflamatorias.

Por otro lado, la degradación del glicocáliz aumenta la superficie de adhesión de moléculas así como la adhesión de neutrófilos. Por este motivo, la protección del glicocáliz debería disminuir la adhesión, simplemente porque el glicocáliz se extiende mucho más allá del alcance de las moléculas de adhesión celular.

La expresión de ICAM-1 está regulada positivamente por las citoquinas<sup>(16)</sup>. Los niveles plasmáticos de ICAM-1 son diagnósticos en varios trastornos inflamatorios e inmunes. Nuestros resultados indican que los niveles plasmáticos de ICAM-1 también pueden ser diagnósticos del desarrollo de daño pulmonar secundario a I/R.

## CONCLUSIONES

En resumen, estos resultados sugieren que la lidocaína previene el daño del glicocáliz inducido por la IRP en un modelo de autotrasplante pulmonar por medio del descenso de los niveles de citoquinas proinflamatorias (TNF $\alpha$ , IL-1) y de moléculas de adhesión (ICAM -1, VCAM1). Por este motivo, la administración de lidocaína podría ser potencialmente factible para prevenir el daño secundario a la IRP.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Simón et al. Experimental swine lung autotransplant model to study lung ischemia-reperfusion injury. *Arch. Bronconeumol.* 2001; 47(6):283-289.
2. Simón et al. Modulation of monocyte chemoattractant protein-1 expression by ischemic preconditioning in a lung Autotransplant model. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2012; 41(4):933-939.
3. Casanova et al. The effects of anesthetic preconditioning with sevoflurane in an experimental lung autotransplant model in pigs. *Anesthesia and Analgesia.* 2011; 113(4):742-748.
4. Mulivor et al. Inflammation- and ischemia-induced shedding of venular glycocalyx. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2004; 286(5):H1672-H1680.
5. Anneke et al. Sevoflurane preserves the endothelial glycocalyx against ischaemia-reperfusion injury. *British Journal of Anesthesia.* 2010; 104 (4):414-421.
6. Winbaum et al. The Structure and Function of the Endothelial Glycocalyx Layer. *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 2007; 9:121-167.
7. Mulivor et al. Role of glycocalyx in leukocyte-endothelial cell adhesion. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2002; 283:H1282-H1291.
8. Rubio-Gayosso et al. Reactive oxygen species mediate modification of glycocalyx during ischemia-reperfusion injury. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2004; 283:H1672-H1680.
9. Huerta et al. Ischaemic preconditioning prevents the liver inflammatory response to lung ischaemia/reperfusion in a swine lung autotransplant model. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* 2013; 43:1194-1201.
10. Garutti et al. *Anesthesia and Analgesia.* 2014. En Prensa.
11. Hollmann MW., Durieux ME.: Local anesthetics and the inflammatory response: a new therapeutic indication? *Anesthesiology.* 2000; 93: 858-75.
12. Kuo CP. et al. Comparison of the effects of thoracic epidural analgesia and i.v. infusion with lidocaine on cytokine response, postoperative pain and bowel function in patients undergoing colonic surgery. *Br. J. Anaesth.* 2006; 97: 640-6.
13. Herroeder S. et al. Systemic lidocaine shortens length of hospital stay after

- colorectal surgery: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Ann. Surg.* 2007; 246: 192-200.
14. Yardeni IZ. et al. The effect of perioperative intravenous lidocaine on postoperative pain and immune function. *Anesth. Analg.* 2009; 109: 1464-9.
  15. Anna Sebestyén et al. Cytokine regulation of syndecan expression in cells of liver origin. *Cytokine.* 2000; 12 (10): 1557–1560.
  16. Montefort S. et al. Adhesion molecules and their role in inflammation. *Respir. Med.* 1991; 85:91-9.

Recibido: 17 marzo 2014.

Aceptado: 26 abril 2014.