



## O-156 - TRATAMIENTO DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA ESPLÁCNICA SECUNDARIA A LA COLESTASIS MICROQUIRÚRGICA EXPERIMENTAL

M. Losada Ruiz<sup>1</sup>, A. Cruz Cidoncha<sup>2</sup>, B. Diéguez Fernández<sup>1</sup>, S. Argudo Garijo<sup>1</sup>, C. Gilsanz Martín<sup>1</sup>, A. Alonso Poza<sup>1</sup>, M.Á. Aller Reyero<sup>3</sup> y J. Arias Pérez<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario del Sureste, Arganda del Rey. <sup>2</sup>Hospital Universitario del Henares, Coslada. <sup>3</sup>Universidad Complutense, Madrid.

### Resumen

**Objetivos:** El tratamiento con ketotifén, un estabilizador de mastocitos, en un modelo experimental de colestasis disminuiría la liberación de mediadores inflamatorios y profibrogénicos, reduciendo la respuesta inflamatoria esplácnica y la fibrosis biliar.

**Métodos:** Se han utilizado ratas Wistar pseudo-operadas (PSO) y con colestasis extrahepática (CMQ) a las 9 semanas de evolución post-operatoria, estudiado la presencia de ascitis, vasculopatía venosa mesentérica, hipertensión portal y circulación colateral porto-sistémica. Se cuantificaron las concentraciones séricas de parámetros de función hepato-biliar por fotocolorimetría, así como los niveles de mediadores pro- y anti-inflamatorios en el íleon terminal, los ganglios linfáticos mesentéricos y el hígado mediante técnicas de inmunoensayo enzimático. Se realizó un estudio histopatológico hepático para cuantificar la fibrosis hepática. Los mismos parámetros se evaluaron en ratas PSO (n = 20) y en ratas con CMQ (n = 20) que se sacrificaron a las 6 semanas postoperatorias y en otro grupo de PSO (n = 15) y CMQ (n = 14) tratadas con ketotifén desde la sexta semana postoperatoria hasta 9 semanas.

**Resultados:** Se han encontrado los siguientes resultados con significación estadística. Las ratas CMQ mostraron ascitis, aumento de la presión portal, vasculopatía venosa mesentérica y desarrollo de circulación colateral porto-sistémica con menor aumento de peso corporal, hepato-esplenomegalia y atrofia testicular; hiperbilirrubinemia, y aumento de la fosfatasa alcalina, gamma-glutamyltranspeptidasa, ácidos biliares, aspartato-aminotransferasa, colesterol y lipoproteínas de alta, baja y muy baja densidad; hipoproteinemia, hipoalbuminemia y aumento de creatinina, respecto a las PSO. En las CMQ los niveles de catalasa aumentaron en íleon y disminuyeron en los ganglios, glutatión-transferasa y glutatión-peroxidasa disminuyeron en hígado y en los ganglios. La proteína quimiotáctica de macrófagos (MCP-1) aumentó en hígado, en íleon, y en ganglios mesentéricos. El factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) e interleuquina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) disminuyeron en hígado. Ambos aumentaron en los ganglios. IL-10 aumentó en íleon y disminuyó en hígado, IL-4 disminuyó en el hígado y aumentó en íleon y ganglios. El factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF) y el factor de crecimiento transformador (TGF $\beta$ ) disminuyeron en hígado e íleon y VEGF aumentó en íleon. Ambos aumentaron en los ganglios. El estudio histopatológico hepático demostró necrosis y apoptosis hepatocitaria en ratas CMQ e intensa proliferación epitelial biliar y fibrosis. El ketotifén en las ratas CMQ aumenta el peso, reduce la ascitis, IL-13 y CGRP en líquido ascítico, la

esplenomegalia, la atrofia testicular y la vasculopatía. Además, en sangre, reduce el índice AST/ALT, LDH y creatinina y aumenta proteínas totales y HDL; y en hígado, íleon y ganglios mesentéricos disminuye los de MCP-1; también reduce TNF- $\alpha$  en íleon y ganglios e IL-4, IL-13 e IL-17A en hígado. También disminuye VEGF en todos los órganos estudiados, pero sólo TGF $\beta$  en hígado e íleon.

**Conclusiones:** La respuesta inflamatoria esplácnica mediada por células cebadas constituye un importante factor patogénico en la producción de patología hepática secundaria a colestasis y por esta razón el tratamiento antiinflamatorio con ketotifén permitiría disminuir las manifestaciones clínicas así como la concentración esplácnica de diferentes mediadores proinflamatorios, en su mayoría producidos por las células cebadas, que están implicados en la fibrogénesis hepática.