

Nuevos conceptos patogénicos sobre las lesiones pulmonares de la pancreatitis aguda

E. Folch y D. Closa

Departamento de Bioanálítica Médica, IIBB (Institut d'Investigacions Biomèdiques de Barcelona)-CSIC (Consejo Superior de Investigaciones Científicas). IDIBAPS (Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer). Barcelona.

La pancreatitis aguda grave es un proceso inflamatorio pancreático asociado a diferentes complicaciones sistémicas entre las que se incluyen shock, fallo renal, alteraciones metabólicas y, principalmente, fallo respiratorio agudo¹. La hipoxemia se puede observar en alrededor de un 50% de los pacientes durante la fase aguda de la pancreatitis y se relaciona con la mayoría de las muertes que tienen lugar en la primera semana de ingreso². Estas alteraciones pulmonares son similares a las descritas en el síndrome de distrés respiratorio del adulto (ARDS).

Patológicamente, el ARDS es una respuesta del pulmón a una gran variedad de agresiones diferentes y no relacionadas entre sí. Entre los desencadenantes se han descrito, además de la pancreatitis aguda, sepsis, politraumatismos y quemaduras³. Se caracteriza por una repentina e intensa activación de un proceso inflamatorio pulmonar. Esto incluye la activación de los macrófagos alveolares, el reclutamiento y la activación de neutrófilos de la circulación sistémica y la generación de mediadores de la inflamación (citocinas, prostaglandinas, radicales libres de oxígeno, enzimas proteolíticas, moléculas de adhesión, etc.)⁴. El resultado fisiológico es un fracaso en la funcionalidad del pulmón y una hipoxemia severa.

Las primeras ideas que se barajaron para explicar el desencadenamiento del proceso inflamatorio pulmonar como consecuencia de una pancreatitis aguda se centran en el posible papel de las enzimas hidrolíticas liberadas por el páncreas a la circulación sistémica, particularmente la tripsina, la elastasa y la fosfolipasa A₂⁵⁻⁷. Las proteasas activadas pueden causar la degradación de la matriz extracelular y la activación de un gran número de mecanismos inflamatorios⁸. Por su parte, la fosfolipasa A₂

se ha relacionado con la activación de la vía de los eicosanoides a través de la liberación del ácido araquidónico, así como con la degradación del surfactante pulmonar⁹⁻¹⁰. De todas maneras, existen numerosas evidencias que indican que en el desencadenamiento de las lesiones pulmonares asociadas a una pancreatitis aguda participan simultáneamente un gran número de mecanismos (fig. 1).

NEUTRÓFILOS

Entre los mediadores celulares relacionados con la lesión pulmonar, el neutrófilo desempeña un papel preponderante¹¹. Por una parte, una de las características del ARDS es una intensa infiltración de neutrófilos en el tejido pulmonar¹². Por otro lado, estudios experimentales han evidenciado que la depleción de neutrófilos con anticuerpos específicos evita el desarrollo de la lesión pulmonar asociada a la pancreatitis¹³.

Como célula implicada en la primera línea de defensa del organismo, el neutrófilo dispone de potentes mecanismos antimicrobianos capaces de destruir tanto a los gérmenes desencadenantes de su respuesta como al microambiente que los rodea. Su migración desde los capilares sanguíneos a las zonas inflamadas en respuesta a diferentes estímulos y su posterior acumulación en los tejidos constituye una característica inicial y común a todo proceso inflamatorio. A grandes rasgos, la capacidad destructiva del neutrófilo se basa en 2 sistemas complementarios: la generación de grandes cantidades de radicales libres de oxígeno por la acción de enzimas asociadas a la membrana celular y la acción de proteasas y otras enzimas contenidas en gránulos intracelulares que, tras la activación, son liberados al espacio extracelular¹⁴.

La generación de radicales libres se produce por la acción de la NADPH oxidasa de membrana¹⁵. Esta enzima reduce el NADPH presente en el interior de la célula y transfiere electrones a la molécula de oxígeno en el espacio extracelular, generando 2 radicales superóxido en la reacción. Aunque el superóxido por sí mismo ya es un agente tóxico¹⁶, en condiciones fisiológicas es rápidamente transformado en peróxido de hidrógeno por la acción de la su-

Correspondencia: Dr. D. Closa.
Departamento de Bioanálítica Médica, IIBB-CSIC, IDIBAPS.
Roselló 161, 7.º. 08036 Barcelona.
Correo electrónico: dcabam@iibb.csic.es

Recibido el 29-1-2001; aceptado para su publicación el 29-1-2001.

(*Gastroenterol Hepatol* 2001; 24: 312-317)

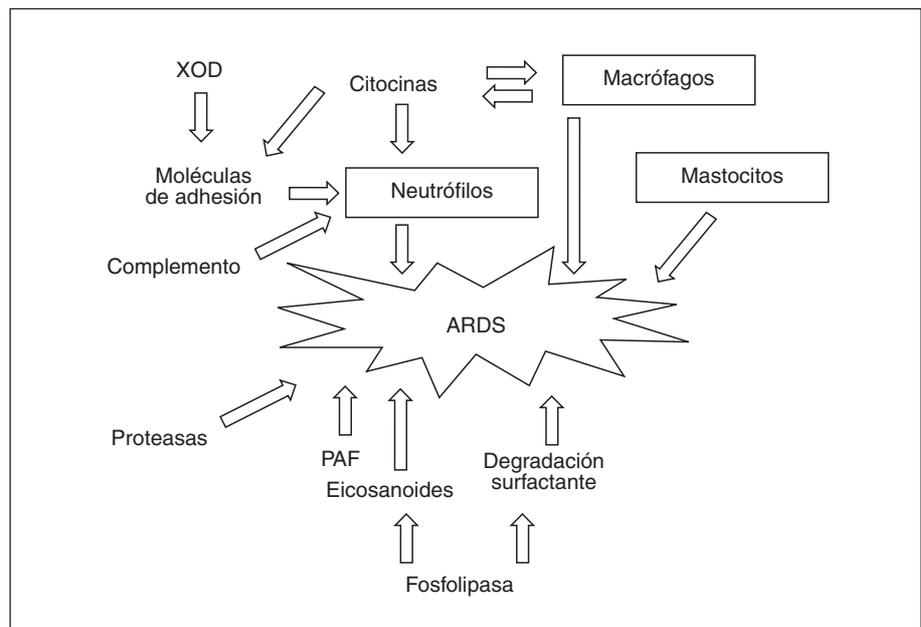


Fig. 1. Vías metabólicas y mediadores implicados en la lesión pulmonar inducida por la pancreatitis aguda.

peróxido dismutasa extracelular. Finalmente, gran parte de esta especie reactiva del oxígeno se convertirá por la acción de una enzima generada por el mismo neutrófilo, la mieloperoxidasa¹⁷, en ácido hipocloroso, un oxidante con una vida media mucho más prolongada. La acción conjunta de todos estos mediadores crea un ambiente extremadamente hostil para la funcionalidad celular. Se compromete la integridad de las membranas por procesos de lipoperoxidación, se daña el ADN, se deplecionan las reservas de NAD⁺ en un intento de mantener la integridad del material genético y se altera profundamente la capacidad celular para mantener las concentraciones de ATP a causa de la falta de NAD⁺¹⁸.

Además de la mieloperoxidasa, el neutrófilo dispone de otras enzimas que son liberadas tras la activación de la célula. Proteínas bactericidas como la lisozima y la lactoferrina, y enzimas proteolíticas como la elastasa, la gelatinasa y la colagenasa, son útiles para degradar la membrana basal y permitir el paso de los neutrófilos a través del tejido inflamado¹⁴. Precisamente la destrucción de parte del tejido conectivo es una de las características del ARDS⁴.

MOLÉCULAS DE ADHESIÓN

Durante las primeras etapas de la pancreatitis aguda tiene lugar un intenso reclutamiento de neutrófilos en el pulmón. En este proceso desempeñan un papel determinante las células endoteliales, que expresan una serie de moléculas reguladoras de la marginación y adhesión de los neutrófilos. El mecanismo se ha dividido en 4 etapas (rodamiento o *rolling*, adhesión, activación y extravasación al interior del tejido) cada una de las cuales está mediada por diferentes glucoproteínas de membrana expresadas en la superficie endotelial y leucocitaria¹⁹.

La fase inicial de *rolling* depende de las interacciones dependientes de selectinas²⁰ (P-selectina y E-selectina en el

endotelio y L-selectina en el neutrófilo). La expresión de estas moléculas tiene lugar muy rápidamente en respuesta a diferentes estímulos. La P-selectina se encuentra de forma constitutiva almacenada en los cuerpos de Weibel-Palade y su aparición en la superficie endotelial puede ocurrir pocos minutos después de la activación del endotelio. Posteriormente se expresará más P-selectina de nueva síntesis, así como la E-selectina²¹.

La adhesión tiene lugar cuando las integrinas del neutrófilo (CD11a/CD18 o CD11b/CD18) se unen a las moléculas de adhesión de la familia de las inmunoglobulinas expresadas por el endotelio (ICAM-1 o ICAM-2). La síntesis de ICAM-1 ocurre en el plazo de unas pocas horas tras el estímulo, mientras que la ICAM-2 es constitutivamente expresada²².

Puesto que el *rolling* y la adhesión de neutrófilos son unos de los factores iniciales en la inflamación pulmonar, en los últimos años se ha investigado activamente el mecanismo de expresión de estas moléculas durante el desarrollo de la lesión sistémica asociada a la pancreatitis.

La expresión de moléculas de adhesión en el curso de la pancreatitis se ha centrado principalmente en la P-selectina y la ICAM-1. En un modelo experimental inducido en ratas con taurocolato sódico se ha descrito un incremento en la expresión de P-selectina en el páncreas y el pulmón 3 h después de la inducción²³. Además, el bloqueo de esta molécula con anticuerpos específicos disminuyó significativamente el grado de inflamación pulmonar, aunque no modificó los parámetros de lesión pancreática²⁴. También se ha demostrado la inducción de la P-selectina en un modelo de pancreatitis inducida en ratón por una dieta deficiente en colina y suplementada con etionina. En este caso, la expresión aparece a las 24 h de la inducción²⁵.

Se han propuesto 2 mecanismos para justificar la inducción de la P-selectina pulmonar durante la pancreatitis aguda. Por un lado, la observación de que las concentra-

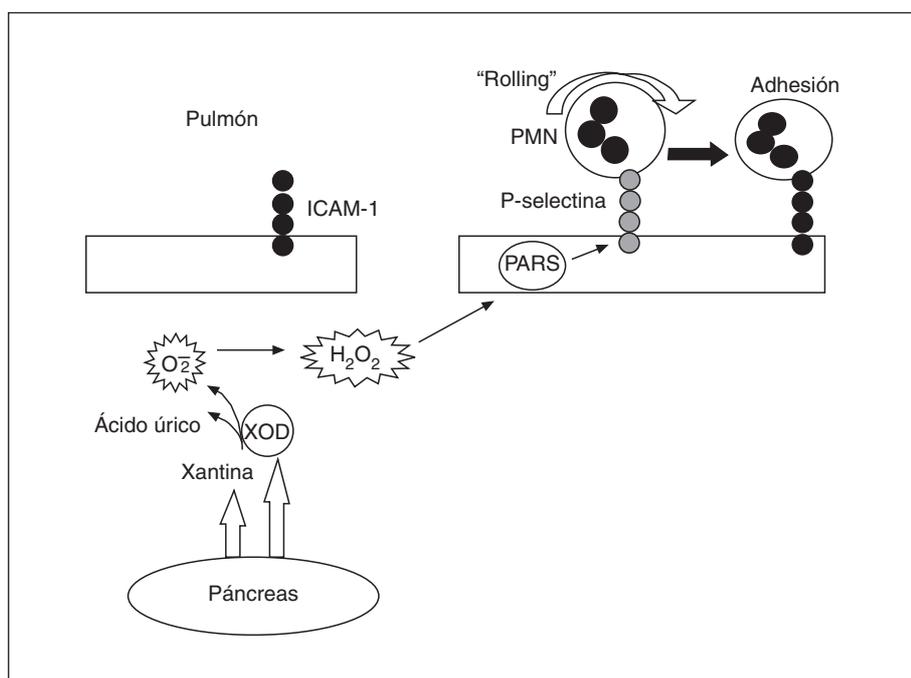


Fig. 2. Mecanismo propuesto de inducción de la P-selectina pulmonar mediado por xantina oxidasa (XOD) pancreática durante la pancreatitis aguda.

ciones de TNF- α aumentan significativamente y alcanzan el máximo pocas horas antes del pico de expresión de P-selectina²⁵ sugiere que esta citocina puede ser uno de los agentes inductores de la expresión en las células endoteliales. En estudios *in vitro* sobre cultivos de células endoteliales se ha demostrado que el TNF- α es un potente inductor de la síntesis de P-selectina²⁶. De todas maneras, aún no se ha demostrado de manera concluyente esta correlación, principalmente porque los resultados obtenidos con inhibidores del TNF- α han ofrecido resultados contradictorios respecto a su eficacia.

Por otra parte, se ha sugerido que los radicales libres de oxígeno también pueden actuar como inductores de la síntesis de P-selectina. En células endoteliales cultivadas *in vitro* se ha observado que el H₂O₂ induce la síntesis de ARNm de la P-selectina²⁷. Estudios *in vivo* en un modelo de pancreatitis demostraron que la inhibición con oxipurinol de la xantina oxidasa circulante en sangre bloqueaba la expresión de la P-selectina²⁴. La xantina oxidasa es una enzima citoplasmática implicada en el metabolismo de las purinas que cataliza la conversión de xantina a ácido úrico, cediendo los electrones al NAD⁺. Por un proceso de proteólisis limitada puede transformarse en una forma enzimática generadora de radicales superóxido al ceder los electrones a la molécula de oxígeno en lugar del NAD⁺. Éste es un mecanismo que ha sido ampliamente estudiado en relación con el síndrome de isquemia-reperusión²⁸.

Tanto la enzima (la xantina oxidasa) como su sustrato (la xantina) aumentan sus concentraciones en plasma durante el curso de la pancreatitis²⁴, probablemente debido a la muerte de las células acinares del páncreas que vierten su contenido citoplasmático al espacio extracelular. Se puede sugerir que este sistema xantina/xantina oxidasa circula en sangre y actúa como un mecanismo generador de ra-

dicales libres de oxígeno en órganos distantes del páncreas (fig. 2).

Trabajos posteriores evidenciaron que la administración de superóxido dismutasa, una enzima que transforma el radical superóxido en peróxido de hidrógeno, no modificaba la activación de la P-selectina pulmonar durante la pancreatitis²⁹. Por el contrario, la administración simultánea de superóxido dismutasa y catalasa sí que resultó ser efectiva al evitar la síntesis de P-selectina. Este resultado indica, coincidiendo con estudios *in vitro*²⁷, que el mediador que induce la síntesis de ARNm de la P-selectina en las células endoteliales del pulmón no es el radical superóxido sino el peróxido de hidrógeno. Hay que tener en cuenta que la transformación de superóxido a peróxido de hidrógeno tiene lugar muy rápidamente en condiciones fisiológicas debido a la presencia de superóxido dismutasa endógena.

Con respecto a la ICAM-1, su participación en el proceso de reclutamiento de neutrófilos en pulmón durante el curso de la pancreatitis aguda ha sido puesto de manifiesto en diferentes trabajos experimentales. El tratamiento con anticuerpos bloqueadores contra ICAM-1 disminuyó significativamente la lesión pulmonar y en ratones deficientes en ICAM-1 se observó un efecto similar³⁰. Es de destacar que este efecto protector se observó incluso a tiempos en los que aún no se incrementaba de una manera significativa la expresión de la ICAM-1 en pulmón²⁴. Esto se explica por el hecho que el endotelio pulmonar es particularmente rico en esta molécula. Mientras otros tejidos la expresan en respuesta a una inducción, en pulmón la ICAM-1 presenta un elevado grado de expresión constitutiva.

Otras moléculas de adhesión que se han relacionado con el curso de la inflamación pulmonar asociada a la pan-

creatitis son la VCAM-1 y la E-selectina. La determinación de VCAM-1 puso de manifiesto incrementos paralelos a la ICAM-1 en tejido pulmonar³¹. Al ser estos incrementos posteriores a la aparición del TNF- α en suero, se ha sugerido que se trata de una respuesta inducida por la presencia de citocinas en la sangre. En el caso de la E-selectina, su incremento tiene lugar en una etapa posterior a la P-selectina. También se han detectado concentraciones de E-selectina soluble en el plasma de pacientes con pancreatitis a concentraciones comparables a las de pacientes con sepsis³². Otros trabajos no han detectado incrementos en la expresión de la E-selectina en células incubadas con el líquido ascítico obtenido de la pancreatitis³³. Este líquido podía inducir la síntesis y expresión de ICAM-1 y VCAM-1, lo que pone de manifiesto la participación de diferentes vías y tejidos en el proceso de activación de la respuesta inflamatoria sistémica para el caso de la pancreatitis.

La constatación de las alteraciones experimentadas en los valores de expresión de diferentes moléculas de adhesión, así como de su implicación en el proceso de reclutamiento de células inflamatorias en el pulmón, indican que estrategias enfocadas a prevenir o bloquear la expresión de estas moléculas podrían ser de utilidad en el tratamiento de los efectos sistémicos asociados a la pancreatitis.

CITOCINAS

Las citocinas son proteínas no estructurales de bajo peso molecular producidas por una amplia variedad de células en respuesta a diferentes estímulos. Algunas de ellas están fuertemente implicadas en la modulación de la respuesta sistémica promoviendo o inhibiendo el proceso inflamatorio. Algunas se han demostrado críticas en el fallo multiorgánico inducido por sepsis, especialmente la IL-1, la IL-8 y el factor de necrosis tumoral (TNF- α)³⁴. Teniendo en cuenta las similitudes con las manifestaciones sistémicas asociadas a la sepsis, rápidamente se creyó que estas citocinas podrían participar también en la pancreatitis.

En los últimos años, estudios clínicos han evidenciado un incremento en las concentraciones séricas de diferentes citocinas en pacientes con pancreatitis aguda, así como una correlación directa entre las concentraciones de estas citocinas y la severidad de la pancreatitis aguda³⁵. El aumento en los valores plasmáticos de estas citocinas proinflamatorias se ha observado también en diferentes modelos experimentales³⁶. Particularmente, el TNF- α es conocido por ser uno de los mediadores iniciales en la inflamación al actuar como inductor de muchos de los procesos que confluirán en el cuadro de fallo multiorgánico. Este mediador es producido por monocitos estimulados, macrófagos y linfocitos T³⁷. Entre sus efectos cabe destacar como posibles implicados en la pancreatitis aguda la activación de macrófagos alveolares, neutrófilos y células endoteliales que inducen la síntesis de mediadores proinflamatorios: interleucinas, moléculas de adhesión y prostaglandinas³⁸.

Aunque está bien establecido el papel central del TNF- α en la regulación de la progresión de la respuesta inflamatoria, en el caso de la pancreatitis ha resultado particularmente confuso su papel. Las determinaciones clínicas de-

mostraron aumentos significativos tan sólo en alrededor de un 40% de los pacientes afectados por una pancreatitis aguda³⁴. Este bajo nivel de detección se puede explicar por las dificultades de algunos de los métodos de determinación del TNF- α , que se pueden ver afectados por la presencia de proteínas que se unen al TNF- α , en particular los receptores solubles de la citocina³⁹.

Es de destacar que también se han descrito concentraciones elevadas de estos receptores solubles circulantes durante el curso de la pancreatitis aguda⁴⁰. Estos receptores solubles son la fracción extracelular del receptor de membrana del TNF- α que es liberado por un mecanismo proteolítico. Se han descrito dos tipos, el TNF-R55 y el TNF-R75. La función de estos receptores aún no está clara. Se ha sugerido que pueden actuar bloqueando la capacidad del TNF- α de unirse a los receptores celulares, ejerciendo así un mecanismo adicional de regulación de la actividad del TNF- α . Por otra parte, el TNF- α es una proteína que consta de 3 subunidades que no tiene actividad en forma monomérica. Los receptores solubles podrían actuar estabilizando la forma trimérica (activa) de la proteína, incrementando así su vida media y prolongando su efecto. También actuarían como proteínas transportadoras del TNF- α facilitando la actuación de esta citocina en órganos distantes del lugar de producción. En todo caso, durante la pancreatitis se han descrito aumentos significativos de ambos tipos de receptores solubles y su correlación con la severidad de la enfermedad ha resultado superior incluso a la de las determinaciones del propio TNF- α .

A nivel experimental, el uso de inhibidores de la síntesis de TNF- α también ha resultado conflictivo. Así, mientras algunos autores comunican que el tratamiento con pentoxifilina disminuye la mortalidad⁴¹, en otros trabajos no se observó mejora en el daño por pancreatitis⁴². Otros inhibidores, como el fusidato sódico, aunque redujeron significativamente las concentraciones de TNF- α y de IL-8, no alteraron el proceso inflamatorio pulmonar en un modelo experimental de pancreatitis en conejos⁴³. Por fin, la administración de anticuerpos bloqueadores frente al TNF- α en un modelo de pancreatitis inducida por ceruleína aumentó el grado de edema tanto pancreático como pulmonar⁴⁴. Probablemente, estos resultados no hacen sino resaltar los diferentes niveles de actuación, tanto del TNF- α como de sus inhibidores, así como las disparidades entre diferentes modelos experimentales de pancreatitis aguda.

Puesto que el TNF- α es uno de los mediadores principales en el shock endotóxico, se sugirió que los efectos sistémicos de la pancreatitis podrían ser causados por una endotoxemia asociada a la pancreatitis. De todas maneras, aunque las endotoxinas se han detectado en un 30-50% de los pacientes con pancreatitis⁴⁵, este parámetro no ha resultado ser indicador de letalidad. Por otra parte, animales libres de gérmenes a los que se indujo una pancreatitis tuvieron el mismo incremento en la producción de TNF- α que los animales control, resultado que sugiere que la generación de citocinas está causada por la activación de células inflamatorias de una manera independiente de las endotoxinas⁴⁶. Por lo que respecta al origen del TNF- α , usando diferentes modelos experimentales se han descrito incrementos en los

valores de expresión de su ARNm en páncreas, bazo, hígado, macrófagos alveolares y macrófagos hepáticos^{23, 47-50}. El problema es discriminar efectos locales y sistémicos del TNF- α . Así, se puede pensar que la síntesis de TNF- α por parte de células del pulmón puede ser causada por la presencia de TNF- α circulante generado en células del páncreas o del hígado. En cada caso, su función será distinta. Particularmente relevante puede ser la síntesis de TNF- α por parte de los macrófagos alveolares, ya que con ello pueden participar en la activación de los neutrófilos infiltrantes en pulmón.

Otra citocina implicada en los efectos pulmonares de la pancreatitis es la IL-1. Se trata de un conocido mediador de la respuesta sistémica y de los síntomas asociados con el estrés agudo. La administración de IL-1 recombinante en humanos y animales produce fiebre, taquicardia, taquipnea e inestabilidad hemodinámica, como sucede con una pancreatitis aguda⁵¹. En un modelo de pancreatitis inducida por una dieta deficiente en colina, la administración del antagonista del receptor de la IL-1 se asoció a una inhibición de la cascada de citocinas evidenciada por una disminución de las concentraciones séricas de IL-1, IL-6 y TNF- α . Estos resultados son consistentes con la posición que mantiene esta citocina en la inducción de la producción y secreción de otras citocinas, incluyendo IL-6, TNF- α y a sí misma.

Además de actuar como inductores del proceso inflamatorio sistémico, las citocinas también desempeñan un papel determinante local en el pulmón. Estudios experimentales han descrito un aumento de las concentraciones de TNF- α , MIP-2 y CINC^{50,52} en lavados broncoalveolares. Estos mediadores pueden actuar incrementando el flujo de neutrófilos hacia el pulmón y activando la generación de radicales libres y otros mediadores citotóxicos por parte de estas células.

CONCLUSIONES

Una de las principales necesidades actuales para reducir significativamente el impacto de la pancreatitis aguda es un tratamiento efectivo en la prevención temprana de los efectos sistémicos de la enfermedad. Al ser el pulmón uno de los órganos más frecuentemente implicados en la mortalidad asociada a la pancreatitis, el conocimiento de los mecanismos que desencadenarán un cuadro de ARDS es de particular importancia en el diseño de estrategias terapéuticas. Los recientes avances en la comprensión del papel de las citocinas y de las moléculas de adhesión, así como la aparición de nuevos agentes con capacidad bloqueadora o inhibitoria pueden ayudar a regular en diferentes niveles la cascada de efectos que conducirán al fracaso pulmonar asociado a la pancreatitis aguda.

BIBLIOGRAFÍA

- Lankisch PG, Burchard-Reckert S, Petersen M, Lehnick D, Schirren CA, Köhler H et al. Morbidity and mortality in 602 patients with acute pancreatitis seen between the years 1980-1994. *Z Gastroenterol* 1996; 34: 371-377.
- Renner IG, Savage WT, Pantoja JL, Renner VJ. Death due to acute pancreatitis. A retrospective analysis of 405 autopsy cases. *Digest Dis Sci* 1985; 30: 1005-1018.
- Pepe PE. The clinical entity of adult respiratory distress syndrome: definition, prediction, and prognosis. *Crit Care Clin* 1986; 2: 377-403.
- Louie S, Halliwell B, Cross CE. Adult respiratory distress syndrome: a radical perspective. *Adv Pharmacol* 1997; 38: 457-490.
- Tani S, Otsuki M, Itoh H, Nakamura T, Fujii M, Okabayashi Y et al. The protective effect of the trypsin inhibitor urastatin on cerulein-induced acute pancreatitis in rats. *Pancreas* 1988; 4: 471-476.
- Guo L, Yamaguchi Y, Ikei S, Sugita H, Ogawa M. Neutrophil elastase inhibitor (ONO-5046) prevents lung hemorrhage induced by lipopolysaccharide in rat model of cerulein pancreatitis. *Digest Dis Sci* 1995; 40: 2177-2183.
- Büchler M, Malfertheiner P, Schädlich H, Nevalainen TJ, Friess H, Beger HG. Role of Phospholipase A2 in human acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1989; 97: 1521-1526.
- Niederer C, Brinsa R, Niederer M, Lüthen R, Strohmeyer G, Ferrell LD. Effects of C1-esterase inhibitor in three models of acute pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1995; 17: 189-196.
- Anderson BO, Moore EE, Banerjee A. Phospholipase A2 regulates critical inflammatory mediators of multiple organ failure. *J Surg Res* 1994; 56: 199-205.
- Morgan AP, Jeny ME, Hassler H. Phospholipids, acute pancreatitis and the lungs. *Ann Surg* 1968; 167: 329-335.
- Windsor ACJ, Mullen PG, Fowler AA, Sugerman HJ. Role of the neutrophil in adult respiratory distress syndrome. *Br J Surg* 1993; 80: 10-17.
- Strieter RM, Kunkel SL. Acute lung injury: the role of cytokines in the elicitation of neutrophils. *J Invest Med* 1994; 42: 640-651.
- Guice KS, Oldham KT, Caty MG, Johnson KJ, Ward PA. Neutrophil-dependent, oxygen-radical mediated lung injury associated with acute pancreatitis. *Ann Surg* 1989; 210: 740-747.
- Anderson BO, Brown JM, Harken AH. Mechanisms of neutrophil-mediated tissue injury. *J Surg Res* 1991; 51: 170-179.
- Wientjes FB, Segal AW. NADPH oxidase and the respiratory burst. *Semin Cell Biol* 1995; 6: 357-365.
- Hinder RA, Stein HJ. Oxygen-derived free radicals. *Arch Surg* 1991; 126: 104-105.
- Goldblum SE, Wu KM, Jay M. Lung myeloperoxidase as a measure of pulmonary leukostasis in rabbits. *J Appl Physiol* 1985; 59: 1978-1985.
- Smith JA. Neutrophils, host defense, and inflammation: a double-edged sword. *J Leuk Biol* 1994; 56: 672-686.
- Panés J, Piqué JM. Interacción leucocito-endotelio: inflamación y daño gástrico. *Gastroenterol Hepatol* 1997; 20: 22-32.
- Albert RK. Mechanisms of the adult respiratory distress syndrome: selectins. *Thorax* 1995; 50: 549-552.
- Durand G. Les sélectines et leur rôle dans l'interaction des leucocytes avec les cellules endothéliales. *Med Sci* 1992; 8: 1051-1056.
- Myers CL, Wertheimer SJ, Schembri KJ, Parks T, Wallace RW. Induction of ICAM-1 by TNF-alpha, IL-1 beta and LPS in human endothelial cells after downregulation of PKC. *Am J Physiol* 1992; 263: C767-C772.
- Folch E, Prats N, Hotter G, López S, Gelpí E, Roselló-Catafau J et al. P-Selectin expression and kupffer cell activation in rat acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1535-1544.
- Folch E, Salas A, Panés J, Gelpí E, Roselló-Catafau J, Anderson DC et al. Role of P-Selectin and ICAM-1 in pancreatitis induced lung inflammation in rats. *Ann Surg* 1999; 230: 792-799.
- Lundberg AH, Granger DN, Russell J, Sabek O, Henry J, Gaber L et al. Quantitative measurement of P- and E-selectin adhesion molecules in acute pancreatitis: correlation with distant organ injury. *Ann Surg* 2000; 231: 213-222.
- Stocker CJ, Sugars KL, Harari OA, Landis RC, Morley BJ, Haskard DO. TNF-alpha, IL-4, and IFN-gamma regulate differential expression of P- and E-selectin expression by porcine aortic endothelial cells. *J Immunol* 2000; 164: 3309-3315.
- Terada LS, Hybertson BM, Connelly KG, Weill D, Piermattei D, Repine JE. Xanthine oxidase increases neutrophil adherence to endothelial cells by a dual ICAM-1 and P-selectin mechanism. *J Appl Physiol* 1996; 81: 2456-2460.
- Engerson TD, McKelvey TG, Rgyne DB, Boggio EB, Synder SJ, Jones HP. Conversion of xanthine dehydrogenase to oxidase in ischemic rat tissues. *J Clin Invest* 1987; 79: 1564-1570.

29. Folch E, Salas A, Prats N, Panés J, Piqué JM, Gelpí E et al. H₂O₂ and PARS mediate lung P-Selectin upregulation in acute pancreatitis. *Free Rad Biol Med* 2000; 28: 1286-1294.
30. Frossard JL, Saluja A, Bhagat L, Lee HS, Bhatia M, Hofbauer B et al. The role of intercellular adhesion molecule 1 and neutrophils in acute pancreatitis and pancreatitis-associated lung injury. *Gastroenterology* 1999; 116: 694-701.
31. Lundberg AH, Granger N, Russell J, Callicutt S, Gaber LW, Kotb M et al. Temporal correlation of tumor necrosis factor-alpha release, upregulation of pulmonary ICAM-1 and VCAM-1, neutrophil sequestration, and lung injury in diet-induced pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 2000; 4: 248-257.
32. Hynninen M, Valtonen M, Markkanen H, Vaara M, Kuusela P, Jousela I et al. Interleukin 1 receptor antagonist and E-selectin concentrations: a comparison in patients with severe acute pancreatitis and severe sepsis. *J Crit Care* 1999; 14: 63-68.
33. Masamune A, Shimosegawa T, Kimura K, Fujita M, Sato A, Koizumi M et al. Specific induction of adhesion molecules in human vascular endothelial cells by rat experimental pancreatitis-associated ascitic fluids. *Pancreas* 1999; 18: 141-150.
34. Kingsnorth A. Role of cytokines and their inhibitors in acute pancreatitis. *Gut* 1997; 40: 1-4.
35. Exley AR, Leese T, Holliday RS, Cohen J. Endotoxaemia and serum tumor necrosis factor as prognostic markers in severe acute pancreatitis. *Gut* 1992; 33: 1126-1128.
36. Norman JG, Fink GW, Messina J, Carter G, Franz MG. Timing of tumor necrosis factor antagonism is critical in determining outcome in murine lethal acute pancreatitis. *Surgery* 1996; 120: 515-521.
37. Papadakis KA, Targan SR. Tumor necrosis factor: biology and therapeutics inhibitors. *Gastroenterology* 2000; 119: 1148-1157.
38. Lee J, Vilcek J. Tumor necrosis factor and interleukin-1: cytokines with multiple overlapping biological activities. *Lab Invest* 1987; 56: 234-248.
39. Diez-Ruiz A, Tilz GP, Zangerle R, Baier-Bitterlich G, Wachter H, Fucho D. Soluble receptors for tumor necrosis factor in clinical laboratory diagnosis. *Eur J Haemathol* 1995; 54: 1-8.
40. Kaufmann P, Tilz GP, Lueger A, Demel U. Elevated plasma levels of soluble tumor necrosis factor receptor (sTNFRp60) reflect severity of acute pancreatitis. *Intens Care Med* 1997; 23: 841-848.
41. Marton J, Farkas G, Takacs T, Nagy Z, Szasz Z, Varga J et al. Beneficial effects of pentoxifylline treatment of experimental acute pancreatitis in rats. *Res Exp Med (Berl)* 1998; 197: 293-299.
42. Bassi DG, Foitzik T, Rattner DW, Lewandrowski K, Warshaw AL, Fernández del Castillo C. Failure of pentoxifylline to ameliorate severe acute pancreatitis in the rat: results of prospective, randomized, controlled study. *Crit Care Med* 1994; 22: 1960-1963.
43. Osman MO, El-sefi T, Lausten SB, Jacobsen NO, Larsen CG, Jensen SL. Sodium fusidate and the cytokine response in an experimental model of acute pancreatitis. *Brit J Surg* 1998; 85: 1487-1492.
44. Guice KS, Oldham KT, Remick DG, Kunkel SL, Ward PA. Anti-tumor necrosis factor antibody augments edema formation in caerulein-induced acute pancreatitis. *J Surg Res* 1991; 51: 495-499.
45. Foulis AK, Murray WR, Galloway D, McCartney AC, Lang E, Veitch J, Whaley K. Endotoxaemia and complement activation in acute pancreatitis in man. *Gut* 1982; 23: 656-661.
46. Hugues CB, Gaber LW, Koth M, Mohey el-Din AB, Pabst M, Gaber O. Induction of acute pancreatitis in germ-free rats: evidence of a primary role for tumor necrosis-alpha. *Surgery* 1995; 117: 201-205.
47. Norman JG, Fink GW, Franz MG. Acute pancreatitis induces intrapancreatic Tumor Necrosis Factor gene expression. *Arch Surg* 1995; 130: 966-970.
48. Hugues CB, Henry J, Kotb M, Lobashevsky A, Sabek O, Gaber AO. Up-regulation of TNF- α mRNA in the rat spleen following induction of acute pancreatitis. *J Surg Res.* 1995; 59: 687-693.
49. Norman JG, Fink GW, Denham W, Yang J, Carter G, Sexton C et al. Tissue-specific cytokine production during experimental acute pancreatitis. A probable mechanism for distant organ dysfunction. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 1783-1788.
50. Closa D, Sabater L, Fernández-Cruz L, Prats N, Gelpí E, Roselló-Catafau J. Activation of alveolar macrophages in lung injury associated with experimental acute pancreatitis is mediated by the liver. *Ann Surg* 1999; 229: 230-231.
51. DiGiovine FS, Duff GW. Interleukin-1: the first interleukin. *Immunol Today* 1990; 11: 13-20.
52. Sugita H, Yamaguchi Y, Ikei S, Yamada S, Ogawa M. Enhanced expression of cytokine-induced neutrophil chemoattractant (CINC) by bronchoalveolar macrophages in cerulein-induced pancreatitis rats. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 154-160.