

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA



TESIS DOCTORAL

**Estudio de la respuesta inflamatoria pulmonar y
sistémica secundaria a cirugía de resección
pulmonar con anestesia intravenosa versus
anestesia inhalatoria**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Patricia Piñeiro Otero

DIRECTORES

Elena Vara Ameigeiras
Francisco Andrés de la Gala García
Ignacio Garutti Martínez

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento De Cirugía



TESIS DOCTORAL

ESTUDIO DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA
PULMONAR Y SISTÉMICA SECUNDARIA A CIRUGÍA DE
RESECCIÓN PULMONAR CON ANESTESIA
INTRAVENOSA VERSUS ANESTESIA INHALATORIA

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADA POR

Patricia Piñeiro Otero

Madrid, 2015

©Patricia Piñeiro Otero, 2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento De Cirugía



TESIS DOCTORAL

ESTUDIO DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA
PULMONAR Y SISTÉMICA SECUNDARIA A CIRUGÍA DE
RESECCIÓN PULMONAR CON ANESTESIA
INTRAVENOSA VERSUS ANESTESIA INHALATORIA

DIRECTORES

Elena Vara Ameigeiras
Francisco Andrés De la Gala García
Ignacio Garutti Martínez

Patricia Piñeiro Otero

Madrid, 2015



Informe del Director de la Tesis Doctoral

| DATOS DE LA TESIS DOCTORAL | |
|-----------------------------------|--|
| Nombre del Doctorando | PATRICIA PIÑEIRO OTERO |
| Título de la Tesis | ESTUDIO DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA PULMONAR Y SISTÉMICA SECUNDARIA A CIRUGÍA DE RESECCIÓN PULMONAR CON ANESTESIA INTRAVENOSA VERSUS ANESTESIA INHALATORIA |
| Facultad o Centro | FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD COMPLUTENSE |

| DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL | |
|--|--|
| Nombre Completo | FRANCISCO ANDRÉS DE LA GALA GARCÍA ELENA VARA AMEIGEIRAS IGNACIO GARUTTI MARTÍNEZ |
| Centro al que pertenece y dirección | HGU GREGORIO MARAÑÓN FACULTAD MEDICINA, DEPARTAMENTO BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR III HGU GREGORIO MARAÑÓN Y FACULTAD MEDICINA DEPARTAMENTO FARMACOLOGÍA |
| D.N.I./Pasaporte | 01176324N 33202901D 50303938V |
| e-mail | Galareyes24@gmail.com evaraami@ucm.es ngaruttimartinez@yahoo.es |

| | VALORACIÓN DE LA TESIS | | | |
|---------------------------------|-------------------------------|--------------|-------------------|-------------------|
| | <i>Muy Buena</i> | <i>Buena</i> | <i>Suficiente</i> | <i>Deficiente</i> |
| Originalidad | X | | | |
| Definición Objetivos | X | | | |
| Metodología | X | | | |
| Relevancia Resultados | X | | | |
| Discusión / Conclusiones | X | | | |

INFORME (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

Francisco Andrés de la Gala García, FEA del Servicio de Anestesiología del HGU Gregorio Marañón, Elena Vara Ameigeiras, Catedrática del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Medicina, e Ignacio Garutti Martínez, profesor Asociado del Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina y FEA del servicio de Anestesiología de HGU Gregorio Marañón

CERTIFICAN:

Que el trabajo titulado: “ESTUDIO DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA PULMONAR Y SISTÉMICA SECUNDARIA A CIRUGÍA DE RESECCIÓN PULMONAR CON ANESTESIA INTRAVENOSA VERSUS ANESTESIA INHALATORIA”, cuya autora es la Dra. Patricia Piñeiro Otero, ha sido realizado bajo nuestra dirección.

Este trabajo se ha realizado en base a un ensayo clínico (EC) aprobado por el CEIC del área 1 CAM en 2011 y por la AEMPS en 2012. El EC se encuentra registrado en el registro europeo (eudraCT 2011-002294-29) y americano (NCT 02168751). El desarrollo ha sido auditado por una CRO independiente, lo que garantiza una rigurosa metodología. El EC recibió en la convocatoria de 2011 una beca de ayuda a la investigación independiente por el Ministerio de Sanidad y fué premiado en 2013 por el programa “proyecto investigAR” en el área de anestesia cardiotorácica patrocinado por ABBVIE SL

La Dra. Piñeiro ha publicado dos artículos en revistas internacionales de Anestesiología (European Journal of Anaesthesia , Factor de Impacto 3.01) relacionados con los resultados obtenidos en el EC. Ha defendido en congresos científicos Nacionales e Internacionales los resultados del trabajo realizado. Este EC ha sido seleccionado entre una de las ocho mejores comunicaciones orales en el congreso Americano de Anestesiología en 2015 y entre las mejores comunicaciones orales del congreso español de Anestesiología 2015.

Supone el primer trabajo en la práctica clínica que incluye un tamaño muestral muy importante y adecuado para poder sacar conclusiones clínicas y no sólo bioquímicas. Conclusiones muy relevantes para la práctica clínica, al demostrar una disminución de la mortalidad en uno de los grupos de estudio.

Por todo ello, el estudio reúne las características necesarias de originalidad, planteamiento adecuado de la hipótesis de trabajo, desarrollo metodológico riguroso, resultados clínicos relevantes y discusión crítica, para ser defendida como Tesis Doctoral.

Madrid, a 15 de Septiembre de 2015

Fdo.: Dr. De la Gala

Prof.^a Vara

Dr. Garutti

Este impreso deberá entregarse al Departamento/Órgano responsable del Posgrado/ Comisión responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral. Asimismo, deberá incluirse entre la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la designación del Tribunal y aprobación de la defensa de la Tesis Doctoral.

AGRADECIMIENTOS

A todas las personas que han hecho posible la realización de este trabajo:

Compañeros anesestesiólogos y residentes, Servicio de Cirugía Torácica, enfermeras y auxiliares del quirófano de Cirugía Torácica del Hospital Universitario Gregorio Marañón, por la colaboración desinteresada y facilitar el trabajo día a día, y muy especialmente a:

- Mis directores de tesis, Elena, Francisco e Ignacio, por compartir vuestros conocimientos, por vuestra profesionalidad e interés científico.
- A mi marido, por estar a mi lado, por tu generosidad, tu cariño y apoyo incondicional.
- A mi familia, porque gracias a vosotros he podido desarrollarme personal y profesionalmente.

“Lo más difícil en el arte de la medicina no es salvar de la muerte, sino salvar de la enfermedad.” **Axioma médico.**

LISTA DE ABREVIATURAS

ASA: American Society Anesthesiologists
BAL: Lavado broncoalveolar
BIS: Índice biespectral
CAM: Concentración Alveolar Mínima
CARS: Síndrome de Respuesta Compensatoria Antiinflamatoria
CHAOS: Cardiovascular shock, Homeostasis, Apoptosis, Organ dysfunction and immune Suppression
cNOS: Enzima constitutiva del ON
CO₂ Dióxido de carbono
Cols: Colaboradores
CPP: Complicaciones pulmonares postoperatorias
CQ: Complicaciones Quirúrgicas
CRF: Capacidad Residual Funcional
CRP: Cirugía de Resección Pulmonar
CVF : Capacidad vital forzada
DAD: Daño alveolar difuso
DPA: Daño Pulmonar Agudo
DT: Desviación típica
ELISA: Enzyme Linked Immunoabsorbent Assay
ELISPOT: The enzyme-linked immunospot
eNOS: Enzima endothelial del ON
EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
FA: Fibrilación auricular
FAP: Fuga aérea prolongada
FC: Frecuencia cardíaca
FEV₁ : Volumen espiratorio forzado del primer segundo
Fig: Figura
FiO₂ : Fracción Inspirada de Oxígeno
FSC: Factores estimuladores de colonias
HALI: Lesión pulmonar producida por la hiperoxia
Hb: Hemoglobina
IC: Índice cardíaco
ICAM-1: Molécula de adhesión intercelular
IFN- γ : Interferón
IL: Interleuquina
iNOS: Isoforma inducible
IR: Isquemia - Reperfusión
LBA: Lavado Broncoalveolar
LIRI : Lesión pulmonar por isquemia-reperfusión
LPS: Lipopolisacárido
LRP: Lesión renal postoperatoria
MARS: Mixed Antagonist Response Syndrome
MCP-1: proteína-1 quimiotáctica de monocitos
MDA: Malondihaldeído
MEC: Matriz Extracelular
MHC: Complejo Mayor de Histocompatibilidad
MMPs: Metaloproteinasas
MIP: Macrophage inflammatory protein

NF- κ B: Factor Nuclear- κ B
NK: Natural Killer
nNOS : Isoforma neuronal
NOS: Enzima sintasa del ON
ON: Óxido nítrico
PAF: Factor Activador de las Plaquetas
PAM: Presión arterial media
PAO₂: Presión alveolar de oxígeno
PaO₂: Presión arterial de oxígeno
PEEP: Presión Positiva al final de la Espiración
Pmedia: Presión media en vía aérea
Pmeseta: Presión meseta en vía aérea
PMN: Polimorfonucleares
Ppico: Presión inspiratoria pico en vía aérea
RNAm: Ácido ribonucleico mensajero
ROS: Especies Reactivas de Oxígeno
RT-PCR: Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa
SDMO: Síndrome de Disfunción Multiorgánica
SDRA: Síndrome de distrés respiratorio del adulto
SIRS: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica
SNC: Sistema Nervioso Central
SOD: Superóxido Dismutasa
SpO₂: Saturación periférica de oxígeno
TGF: Factor transformador de tejidos
TNF: Factor de necrosis tumoral
TXB₂: Tromboxano B₂
UCI: Unidad de cuidados críticos
VALI/VILI: Lesión Inducida por la Ventilación Mecánica
Vc: Volumen corriente
VM: Ventilación Mecánica
VPH: Vasoconstricción Pulmonar Hipóxica
VVS: Variación de Volumen Sistólico
ZEEP: Presión cero al final de la espiración

ÍNDICE

| | |
|--|-----------|
| RESUMEN | 13 |
| 1. INTRODUCCIÓN | 25 |
| 1.1 RESPUESTA INFLAMATORIA | 27 |
| 1.2 BIOMARCADORES INFLAMATORIOS | 29 |
| 1.2.1 <i>CITOQUINAS</i> | 29 |
| 1.2.2 <i>ÓXIDO NÍTRICO</i> | 36 |
| 1.2.3 <i>METALOPROTEINASAS</i> | 38 |
| 1.3 RESPUESTA INFLAMATORIA EN CIRUGÍA | 40 |
| 1.3.1 <i>FACTORES INTRAOPERATORIOS: INTENSIDAD Y DURACIÓN DEL ESTÍMULO QUIRÚRGICO</i> | 40 |
| 1.3.2 <i>FACTORES PREOPERATORIOS</i> | 42 |
| 1.4 RESPUESTA INFLAMATORIA EN CIRUGÍA DE RESECCIÓN PULMONAR | 42 |
| 1.4.1 <i>VENTILACIÓN MECÁNICA DURANTE LA VENTILACIÓN UNIPULMONAR</i> | 45 |
| 1.4.2 <i>HIPEROXIA</i> | 55 |
| 1.4.3 <i>MANIPULACIÓN MECÁNICA DEL TEJIDO PULMONAR</i> | 56 |
| 1.4.4 <i>ESTRES OXIDATIVO: ISQUEMIA-REPERFUSIÓN, VPH</i> | 57 |
| 1.5 EFFECTOS DE LOS FÁRMACOS ANESTÉSICOS EN LA RESPUESTA INFLAMATORIA | 62 |
| 1.5.1 <i>FÁRMACOS ANESTÉSICOS Y RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA</i> | 62 |
| 1.5.2 <i>FÁRMACOS ANESTÉSICOS Y RESPUESTA INFLAMATORIA PULMONAR</i> | 67 |
| 1.5.3 <i>COMPARACIÓN ENTRE PROPOFOL Y AGENTES INHALATORIOS EN LA RESPUESTA INFLAMATORIA PULMONAR</i> | 71 |
| 1.6 RESPUESTA INFLAMATORIA Y COMPLICACIONES PULMONARES POSTOPERATORIAS | 74 |
| 2. HIPÓTESIS | 79 |
| 3. OBJETIVOS | 83 |
| 4. MATERIAL Y MÉTODOS | 87 |
| 4.1 MUESTRA | 89 |
| 4.1.1 <i>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</i> | 89 |
| 4.1.2 <i>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</i> | 89 |
| 4.2 DISEÑO | 89 |
| 4.2.1 <i>TAMAÑO MUESTRAL</i> | 90 |
| 4.2.2 <i>ALEATORIZACIÓN</i> | 90 |
| 4.2.3 <i>CONTROL DE SESGOS</i> | 90 |
| 4.2.4 <i>RECLUTAMIENTO</i> | 91 |
| 4.2.5 <i>DURACIÓN DEL ESTUDIO</i> | 91 |
| 4.3 MÉTODO | 93 |
| 4.3.1 <i>TÉCNICA ANESTÉSICA</i> | 93 |
| 4.3.2 <i>DESARROLLO DEL ESTUDIO</i> | 97 |
| 4.3.3 <i>RECOGIDA DE DATOS</i> | 106 |
| 4.4 EXTRACCIÓN DE LAS MUESTRAS | 109 |
| 4.4.1 <i>LAVADO BRONCOALVEOLAR</i> | 109 |
| 4.4.2 <i>PLASMA</i> | 110 |
| 4.5 ANÁLISIS BIOQUÍMICO DE LOS MARCADORES INFLAMATORIOS EN LAVADO BRONCOALVEOLAR Y SANGRE | 110 |
| 4.5.1 <i>CITOQUINAS Y METALOPROTEINASAS</i> | 110 |
| 4.5.2 <i>NIVELES DE ON</i> | 111 |
| 4.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO | 111 |
| 4.6.1 <i>CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL</i> | 111 |
| 4.6.2 <i>PRUEBAS ESTADÍSTICAS</i> | 111 |
| 4.7 LIMITACIONES DEL ESTUDIO | 112 |

| | |
|---|------------|
| 5. RESULTADOS | 113 |
| 5.1 PREOPERATORIO | 115 |
| 5.2 INTRAOPERATORIO | 116 |
| 5.2.1 <i>COMPORTAMIENTO HEMODINÁMICO</i> | 116 |
| 5.2.2 <i>RESPIRATORIO</i> | 123 |
| 5.2.3 <i>MUESTRAS TOMADAS EN LOS LAVADOS BRONCOALVEOLARES</i> | 130 |
| 5.2.4 <i>CITOQUINAS EN PLASMA</i> | 151 |
| 5.2.5 <i>VARIABLES ANESTÉSICAS Y QUIRÚRGICAS</i> | 162 |
| 5.3 POSTOPERATORIO | 163 |
| 5.3.1 <i>RELACIÓN ENTRE PAO₂ Y FRACCIÓN INSPIRADA DE O₂</i> | 163 |
| 5.3.2 <i>COMPLICACIONES PULMONARES POSTOPERATORIAS</i> | 164 |
| 5.3.3 <i>COMPLICACIONES CARDÍACAS POSTOPERATORIAS</i> | 164 |
| 5.3.4 <i>INSUFICIENCIA RENAL POSTOPERATORIA</i> | 164 |
| 5.3.5 <i>COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS POSTOPERATORIAS</i> | 165 |
| 5.3.6 <i>MARCADORES INFLAMATORIOS PULMONARES EN LOS PACIENTES QUE PRESENTARON COMPLICACIONES PULMONARES</i> | 165 |
| 5.3.7 <i>MARCADORES INFLAMATORIOS EN PLASMA EN LOS PACIENTES QUE PRESENTARON COMPLICACIONES PULMONARES</i> | 166 |
| 5.3.8 <i>DURACIÓN ESTANCIA HOSPITALARIA</i> | 166 |
| 5.3.9 <i>DURACIÓN DE LA ESTANCIA EN UNIDAD DE CUIDADOS POSTOPERATORIOS</i> | 166 |
| 5.3.10 <i>REINGRESO EN LA UNIDAD DE CUIDADOS POSTOPERATORIOS</i> | 166 |
| 5.3.11 <i>MORTALIDAD EN EL PRIMER MES</i> | 167 |
| 5.3.12 <i>MORTALIDAD AL AÑO</i> | 167 |
| 6. DISCUSIÓN | 173 |
| 6.1 CONDICIONES PREOPERATORIAS | 174 |
| 6.2 INTRAOPERATORIO | 174 |
| 6.2.1 <i>PARÁMETROS HEMODINÁMICOS</i> | 174 |
| 6.2.2 <i>RESPIRATORIO</i> | 176 |
| 6.2.3 <i>RESPUESTA INFLAMATORIA PULMONAR</i> | 180 |
| 6.2.4 <i>RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA</i> | 190 |
| 6.3 COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS | 194 |
| 6.3.1 <i>COMPLICACIONES PULMONARES</i> | 195 |
| 6.3.2 <i>COMPLICACIONES MÉDICAS NO PULMONARES</i> | 199 |
| 6.3.3 <i>COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS POSTOPERATORIAS</i> | 204 |
| 6.3.4 <i>DURACIÓN DE LA ESTANCIA HOSPITALARIA, REINGRESO EN UNIDAD DE CRÍTICOS Y MORTALIDAD</i> | 206 |
| 7. CONCLUSIONES | 209 |
| 8. BIBLIOGRAFÍA | 213 |

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

La Ventilación unipulmonar (VUP) se ha convertido en un procedimiento estándar para muchas intervenciones quirúrgicas en cirugía torácica con el fin de facilitar el acceso quirúrgico. Se ha demostrado que durante la cirugía de resección pulmonar se produce una respuesta inflamatoria pulmonar importante inducida por múltiples factores, como son: el daño mecánico de la manipulación quirúrgica, la ventilación unipulmonar, la atelectasia y reexpansión del pulmón colapsado, la hiperoxia por elevadas concentraciones de oxígeno inspirado y las elevadas presiones en la vía aérea como resultado de la ventilación mecánica.

Esta reacción inflamatoria pulmonar que se produce durante y después de la resección quirúrgica, puede aumentar el riesgo de complicaciones pulmonares, lo que se traduciría en mayores tasas de morbimortalidad.

Se ha descrito que los fármacos empleados habitualmente en la práctica clínica para el mantenimiento de la hipnosis durante las intervenciones quirúrgicas realizadas con anestesia general (propofol y halogenados), poseen propiedades antiinflamatorias.

Nuestra hipótesis es que la utilización intraoperatoria de un agente anestésico inhalatorio, como el sevoflurano, puede atenuar la respuesta inflamatoria pulmonar y sistémica en las intervenciones quirúrgicas en las que se desarrolle una intensa respuesta inflamatoria pulmonar, como es la cirugía de resección pulmonar con VUP.

OBJETIVOS

El objetivo principal de la presente investigación, es comparar el efecto del propofol y sevoflurano sobre la expresión de mediadores pro y anti-inflamatorios analizados en suero y en lavados broncoalveolares en pacientes sometidos a cirugía de resección de parénquima pulmonar.

Objetivos secundarios: La comparación entre los pacientes que reciben sevoflurano vs propofol de las siguientes variables:

1. Ventilatorias (Presión pico, media y meseta en la vía aérea, complianza estática pulmonar y presión de distensión), durante la intervención quirúrgica.
2. Intercambio gaseoso (relación entre la Presión arterial de O_2 y la Fracción inspirada de O_2) durante la intervención quirúrgica y en las primeras 24 horas de postoperatorio.

3. Hemodinámicas (presión arterial media, frecuencia cardíaca, índice cardíaco, gasto cardíaco, variación del volumen sistólico, índice de volumen sistólico), durante el periodo intraoperatorio.
4. Comparar entre ambos grupos de pacientes la incidencia de complicaciones pulmonares postoperatorias.
5. Comparar entre ambos grupos de pacientes la incidencia de otras complicaciones médicas durante la estancia hospitalaria postoperatoria.
6. Comparar entre ambos grupos de pacientes la incidencia de complicaciones pulmonares quirúrgicas postoperatorias durante la estancia hospitalaria postoperatoria.
7. Comparar entre ambos grupos de pacientes la duración de la estancia hospitalaria y en las unidades de cuidados críticos, así como el reingreso en dichas unidades especiales.
8. Comparar entre ambos grupos de pacientes la mortalidad intrahospitalaria, en el primer mes y en el primer año de postoperatorio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio clínico, prospectivo y randomizado. Aprobado por el Comité de Ética del Hospital Gregorio Marañón. Becado por el Ministerio de Sanidad en el 2011 (No. EC 11-078).

Se reclutaron 180 pacientes para cirugía de resección pulmonar de forma consecutiva cumpliendo criterios de inclusión y bajo consentimiento informado. Se randomizaron en dos grupos de estudio según el agente anestésico empleado: Propofol o Sevoflurano. Todos los pacientes cumplieron el mismo protocolo anestésico. Para el estudio de la respuesta inflamatoria pulmonar se realizaron LBA en ambos pulmones, antes y después de la VUP. Para el estudio de la respuesta inflamatoria sistémica se realizaron análisis sanguíneos en 5 momentos: antes de la VUP, a los 30 minutos de la VUP, al final de la VUP, y a las 6 y 18 horas postoperatorias. Durante el intraoperatorio se recogieron variables hemodinámicas, ventilatorias, de intercambio gaseoso, y relacionadas con la cirugía y la anestesia. Durante el postoperatorio se recogieron las complicaciones postoperatorias (pulmonares, quirúrgicas, cardíacas y renales), estancia en planta, estancia y reingreso en UCI, y mortalidad intrahospitalaria, a los 30 días y al año postoperatorio.

RESULTADOS

A. INTRAOPERATORIO

- Respuesta inflamatoria pulmonar: Los niveles de los marcadores proinflamatorios y antiinflamatorios analizados en el LBA aumentaron en ambos pulmones al final de la cirugía en ambos grupos de estudio. (IL-1, TNF- α , IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, MCP-1, ON, MMP-2, MMP-3, MMP-7 y MMP-9). La expresión de citoquinas proinflamatorias fue significativamente más pronunciado en el grupo propofol que en el grupo sevoflurano al final de la intervención en ambos pulmones ($p < 0,05$). (IL-1, TNF- α , IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, ON, MMP-2, MMP-3, MMP-7). La expresión de la citoquina antiinflamatoria IL-10 en el grupo sevoflurano, fue significativamente más pronunciado que en el grupo propofol al final de la intervención en ambos pulmones ($p < 0,05$).
- Respuesta inflamatoria sistémica: Los marcadores proinflamatorios analizados en plasma (IL-1, TNF- α , IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, MCP-1, MMP-2 y ON) se incrementaron durante y después de la intervención quirúrgica. Este aumento fue significativamente mayor en el grupo propofol que en el grupo sevoflurano ($p < 0,05$). (IL-1, TNF- α , IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, MCP-1, MMP-2). Los pacientes del grupo sevoflurano presentaron un incremento significativo de la expresión de IL-10 plasmática durante el intraoperatorio, comparado con el grupo propofol ($p < 0,05$).
- No hemos encontrado diferencias entre el grupo sevoflurano y propofol en las variables hemodinámicas analizadas ni en la oxigenación intraoperatoria.
- Los pacientes del grupo sevoflurano presentan significativamente menores niveles de PaCO₂ durante la VUP y al final de la intervención, que los del grupo propofol.
- Los pacientes del grupo propofol mostraron unos significativamente mayores niveles de la Presión pico y Presión meseta durante la ventilación unipulmonar.
- Los pacientes del grupo sevoflurano tuvieron significativamente menores valores de presión de distensión que los pacientes del grupo propofol durante los tres momentos analizados durante la intervención.
- Los pacientes del grupo sevoflurano mostraron unos valores mayores, y estadísticamente significativos, de complianza pulmonar, comparados con los pacientes del grupo propofol en los tres momentos analizados durante el intraoperatorio.

B. POSTOPERATORIO

- Las complicaciones pulmonares postoperatorias fue la complicación postoperatoria más frecuente en este estudio (24,1%). Los pacientes del grupo propofol mostraron una mayor incidencia de estas complicaciones (30,7%) que los pacientes del grupo sevoflurano (17%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa. ($p= 0,034$).
- No hemos encontrado diferencias en la incidencia de complicaciones cardíacas ni renales postoperatorias en ambos grupos de estudio.
- Los pacientes del grupo propofol presentaron mayor incidencia de complicaciones pulmonares quirúrgicas (27,3%) comparados con el grupo sevoflurano (12,8%) ($p= 0,014$).
- La relación PaO_2/FiO_2 a las 18 horas después de la cirugía, fue significativamente menor en el grupo propofol que en el grupo sevoflurano (374 vs 407 mmhg, respectivamente). ($p= 0,044$).
- No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos analizados en la estancia hospitalaria.
- Los pacientes del grupo propofol tuvieron mayor tasa de reingreso en las Unidades de Cuidados críticos comparado con los pacientes del grupo sevoflurano (14,8% vs 5,8%, $p= 0,048$).
- Tres pacientes del grupo propofol fallecieron en el primer mes y ningún paciente en el grupo sevoflurano, pero no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la mortalidad intrahospitalaria, ni a los 30 días postoperatorios.
- La mortalidad al año fue significativamente menor en los pacientes del grupo sevoflurano (2,3%), que los pacientes del grupo propofol (13,6%), ($p = 0,006$).

CONCLUSIONES

- 1) En comparación con propofol, la utilización de sevoflurano para proporcionar hipnosis durante la anestesia general, atenúa la respuesta inflamatoria pulmonar y sistémica en los pacientes sometidos a cirugía de resección pulmonar con ventilación unipulmonar.

- 2) La menor respuesta proinflamatoria pulmonar es consecuencia de los conocidos efectos antiinflamatorios de sevoflurano y/o de los efectos broncodilatadores que permiten atenuar el daño pulmonar relacionado con la ventilación mecánica.
- 3) La menor respuesta inflamatoria sistémica perioperatoria en los pacientes anestesiados con sevoflurano y sometidos a cirugía de resección pulmonar, probablemente sea debido a la menor respuesta inflamatoria pulmonar, y por lo tanto, a una menor descompartmentalización de citoquinas desde el árbol bronquial a la circulación sistémica.
- 4) El uso de propofol o sevoflurano, proporciona unas similares condiciones hemodinámicas y de oxigenación durante el intraoperatorio.
- 5) El uso de un agente anestésico como sevoflurano, en comparación con propofol, mejora el intercambio gaseoso al día siguiente de la intervención, probablemente por el menor daño inflamatorio de la membrana alveolocapilar durante la intervención quirúrgica.
- 6) En comparación con el uso de propofol, la utilización de sevoflurano se asocia con una reducción de casi el 50% de aparición de complicaciones pulmonares postoperatorias, lo que relacionamos con la mejor mecánica ventilatoria intraoperatoria y/o la atenuación de la respuesta inflamatoria pulmonar y sistémica en este grupo de pacientes.
- 7) El agente anestésico utilizado no modificó la incidencia de otras complicaciones médicas postoperatorias.
- 8) La menor incidencia de complicaciones quirúrgicas en los pacientes del grupo sevoflurano probablemente sea debido a la menor respuesta inflamatoria pulmonar y sistémica.
- 9) A pesar del mejor curso postoperatorio de los pacientes anestesiados con sevoflurano, la duración de la estancia y la mortalidad a los 30 días no se vio afectada por el agente anestésico utilizado.

- 10) La menor tasa de mortalidad al año de los pacientes anestesiados con sevoflurano, puede ser justificada por el mejor curso postoperatorio que presentaron estos pacientes, confirmando resultados similares obtenidos en otros estudios en cirugía cardíaca.

SUMMARY

BACKGROUND

One-lung ventilation (OLV) has become a standard procedure for many interventions in thoracic surgery with a need for deflation of the lung to facilitate the surgical procedure. During lung resection, pulmonary inflammatory reactions can be induced by multiple factors, including mechanical damage from surgical manipulation, one-lung ventilation (OLV)-induced atelectasis and reexpansion, or damage induced by high inspiratory oxygen concentration or high inspiratory pressure as a result of mechanical ventilation.]. Pulmonary inflammatory reactions during and after lung resection may increase the risk of pulmonary complications, thus resulting in higher morbidity and mortality rates. Studies have demonstrated that lung inflammation is affected by OLV, and that the effects of different anesthetics on pulmonary inflammation and pulmonary function may vary. Our hypothesis is that the halogenated agents (sevoflurane) decrease the pulmonary inflammatory response in the lung resection surgery.

OBJECTIVE

The main objective of this research is to compare the effects of propofol and sevoflurane on the expression of pro and anti-inflammatory markers analyzed in serum and bronchoalveolar lavage in patients undergoing lung resection surgery.

Secondary objectives:

The comparison between patients receiving sevoflurane vs propofol of the following variables:

- A) Ventilatory (peak pressure, plateau airway, pulmonary complianza static), during surgery
- B) Gas Exchange (relationship between blood pressure oxygen and the fraction of inspired O₂) during surgery and in the first 24 hours after surgery.

- C) Hemodynamic (mean arterial pressure, heart rate, cardiac index, stroke volume variation) during the intraoperative period
- D) Compare between the two groups of patients the incidence of postoperative pulmonary complications.
- E) Compare between the two groups of patients the incidence of other medical complications during the postoperative hospital stay.
- F) Compare between the two groups of patients the incidence of postoperative surgical complications during the postoperative hospital stay
- G) Comparing between two groups of patients the duration of hospital stay and critical care units.
- H) Compare between the two groups of patients in hospital mortality in the first month and the first year after surgery.

MATERIAL AND METHODS

Ours is a prospective, randomized single-center phase IV study that is registered in both the United States and Europe. The Trial was approved by the local Ethics Committee. 180 patients undergoing lung resection surgery who voluntarily agreed to participate in the study by giving their signed informed consent. All of the patients fulfilled the inclusion criteria. Patients were recruited consecutively and randomized to two groups depending on the anesthetic used: group 1 was the propofol group, and group two the sevoflurane group. All the patients were managed with the same anesthetic protocol. Fiberoptic bronchoalveolar lavage was performed in both lungs before and after OLV for analysis of markers of lung inflammatory response. Arterial blood was drawn for measurement the same inflammatory markers analysed in the bronchoalveolar lavage at 5 time points: baseline (before OLV); at 30 minutes after initiation of OLV; at the end of OLV; 6 and 18 hours after surgery. We recorded the intraoperative hemodynamic and respiratory parameters, the postoperative care unit stay, the hospital stay, the mortality in the first month and year and postoperative pulmonary complications that were clearly associated with the lung inflammatory response.

RESULTS

A. INTRAOPERATIVE

- Pulmonary inflammatory response: The levels of proinflammatory and anti-inflammatory markers analyzed in BAL increased in both lungs at the end of surgery in both study groups. (IL-1, TNF- α , IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, MCP-1, ON, MMP-2, MMP-3, MMP-7 and MMP-9). The expression of proinflammatory cytokines was significantly more pronounced in the propofol group than in the sevoflurane at the end of the intervention in both lungs ($p < 0.05$). (IL-1, TNF- α , IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, ON, MMP-2, MMP-3, MMP-7). The expression of anti-inflammatory cytokine IL-10 in the sevoflurane group was significantly more pronounced than in the propofol at the end of the intervention in both lungs ($p < 0.05$).
- Systemic Inflammatory Response: With the exception of IL 10 and ON, analyzed cytokine levels in plasma increased significantly during and following surgery in all patients (IL-1, TNF- α , IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, MCP-1, MMP-2). This increase was significantly higher in the propofol group than in the sevoflurane group ($p < 0.05$). (IL-1, TNF- α , IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, MCP-1, MMP-2)
- Patients in the sevoflurane group showed a significant increase in the expression of IL-10 during the intraoperative and lower levels of ON intraoperative and postoperative, compared to propofol group ($p < 0.05$)
- We did not find differences between sevoflurane and propofol group in hemodynamic variables analyzed or intraoperative oxygenation.
- Patients in the sevoflurane group have significantly lower levels of PaCO₂ during OLV and end of the intervention than in the propofol group.
- Patients in the propofol group showed significantly higher levels of p_{peak} and P_{meseta} during one-lung ventilation.
- Patients in the sevoflurane group had significantly lower values of distending pressure than patients in the propofol group during the three moments analyzed during surgery
- Patients in the sevoflurane group showed a statistically significant higher values of lung compliance compared with patients in the propofol group in the three moments analyzed intraoperatively

B. POSTOPERATIVE

- The incidence of postoperative pulmonary complications was higher in patients in the propofol group than in the sevoflurane group (23.9% vs 11.6%, with a ratio odds 2.05 and 95% CI 1.2 to 4.2). (P = 0.035).
- We did not find differences in the incidence of postoperative cardiac and renal complications in both study groups.
- Patients in the propofol group had a higher incidence of pulmonary complications compared with surgical sevoflurane group (p = 0.014).
- The PaO₂/FiO₂ ratio at 18 hours after surgery was significantly lower in the propofol group than in the sevoflurane group
- No statistically significant differences between the groups analyzed in the hospital stay or re-entry and stay in the intensive care unit found.
- Three patients in the propofol group died in the first month and no patients in the sevoflurane group, but there was no statistically significant difference in mortality at 30 days postoperatively.
- Year mortality was significantly lower in patients in the sevoflurane group than patients in the propofol group (p = 0.006)

CONCLUSIONS

- 1) Compared with propofol, sevoflurane use to provide hypnosis during general anesthesia is related to reduced pulmonary and systemic inflammatory response in patients undergoing lung resection surgery with lung ventilation.
- 2) The lower lung proinflammatory response is due to the known anti-inflammatory effects of sevoflurane and / or bronchodilator effects that allow attenuate lung damage associated with mechanical ventilation
- 3) The lower perioperative systemic inflammatory response in patients undergoing lung resection surgery, probably due to the lower translocation of cytokines from the bronchial tree into the systemic circulation.

- 4) The use of propofol or sevoflurane, intraoperative provides similar hemodynamic conditions.
- 5) The use of an anesthetic agent as compared to propofol sevoflurane provides attenuation of the integrity of the gas exchange on the day after the intervention, the less likely by inflammatory damage to the alveolar wall occurred during surgery.
- 6) Compared with propofol for maintaining hypnosis intraoperatively, use of sevoflurane is associated with a reduction of almost 50% of occurrence of postoperative pulmonary complications, which relate to the mechanical ventilation and better intraoperative / or attenuation of pulmonary and systemic inflammatory response in patients in the sevoflurane group.
- 7) The anesthetic agent used did not modify the incidence of postoperative other medical complications.
- 8) The lower incidence of surgical complications in patients in the sevoflurane group is probably due to lower pulmonary and systemic inflammatory response.
- 9) Despite the improved postoperative course of patients anesthetized with sevoflurane compared to propofol group, length of stay was not affected by the anesthetic agent used.
- 10) The lower mortality rate per year of patients anesthetized with sevoflurane, may be justified by the better postoperative course showed these patients, confirming similar findings in other studies in cardiac surgery.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 RESPUESTA INFLAMATORIA

El término “reacción inflamatoria” o “respuesta al estrés” se refiere, en general, al conjunto de eventos que ocurren en los tejidos en respuesta a un estímulo patógeno. Incluye una serie de reacciones inmunológicas y cambios hormonales y metabólicos que tratan de proteger y promover la supervivencia preservando el suministro de sangre a los órganos esenciales. Después de los primeros trabajos sobre la respuesta al estrés tras una lesión accidental, la atención se dirigió hacia el trauma quirúrgico.

Los procedimientos quirúrgicos mayores provocan una gran alteración de la homeostasis del organismo y una respuesta inflamatoria postquirúrgica importante que durante muchos años ha sido de interés para los científicos. Sin embargo, durante los últimos 20 años, con el conocimiento acumulado, se ha hecho evidente que la respuesta fisiológica a la lesión no es tan simple como el descrito inicialmente y representa un fenómeno fisiológico más complejo.

Tras una agresión de cualquier etiología, se inicia un proceso inflamatorio mediado por factores humorales y celulares, que intenta limitar y reparar la lesión producida. El papel de las citoquinas y la interacción entre el sistema inmunológico y neuroendocrino ha impulsado el interés sobre el tema, y los recientes avances en medicina molecular han permitido la caracterización y cuantificación de las cascadas inflamatorias después de la cirugía y el trauma. La reacción inflamatoria está mediada fundamentalmente por la inmunidad innata a través de la secreción de citoquinas, por lo tanto, la respuesta inflamatoria tras un procedimiento quirúrgico será indistinguible de la que se produce tras una progresión tumoral, un traumatismo o una infección.

En ocasiones, ya por la gravedad o duración de la agresión, ya por las condiciones específicas del paciente, la respuesta inflamatoria no se limita al punto lesionado, y da lugar a una respuesta generalizada del organismo más allá del área lesionada, conocido como Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS). Una vez desencadenados éstos mecanismos, la posterior evolución de los pacientes dependerá más de las características de esta respuesta sistémica generalizada, que de la etiología de la agresión inicial. A pesar de que numerosos estudios han intentado analizar los diferentes mediadores implicados en estas respuestas, así como los cambios metabólicos generados, para determinar el rango normal o patológico de sus desviaciones, y establecer con ellos escalas de gravedad o valoraciones pronósticas, no existe una

información clara sobre cuales son los niveles que debemos considerar patológicos, por los que en realidad su aplicación en la práctica clínica no está muy extendida.

Estos marcadores resultan fundamentales a la hora de desarrollar tratamientos que modulen o antagonicen algunas de las respuestas inflamatorias configurando terapéuticas etiológicas de los síndromes inflamatorios propiamente dichos.

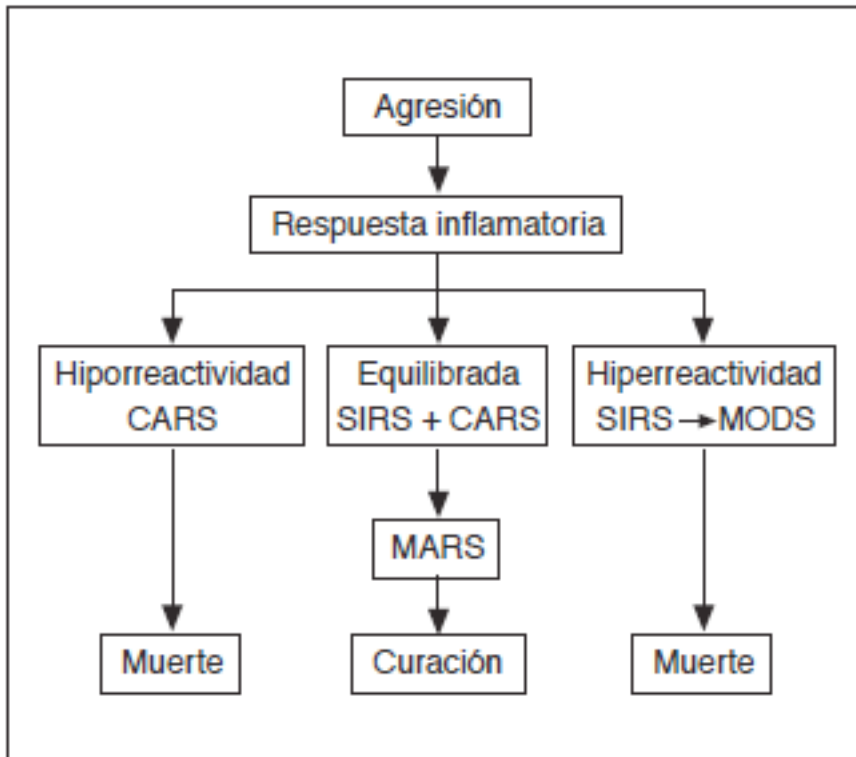
Pero esta respuesta inflamatoria sistémica es sólo parte de una respuesta dual, estando acoplada a una respuesta antiinflamatoria conocida como síndrome de respuesta compensatoria antiinflamatoria o CARS, acuñado en 1996 por Bone RC, y al igual que el SIRS, es un patrón complejo e incompletamente definido de respuestas inmunológicas que se traducen en una desactivación sistémica del sistema inmunitario encargado de la restauración de la homeostasis. Tiene un conjunto distinto de respuestas celulares y citoquinas que el SIRS y puede tener una poderosa influencia sobre los resultados clínicos de los pacientes (Bone RC, 1996).

La respuesta CARS esencialmente revierte muchos de estos procesos proinflamatorios a través de la reducción de linfocitos por apoptosis, anergia cutánea, disminución de la respuesta de citoquinas a la estimulación de monocitos y expresión de citoquinas antiinflamatorias, como la interleuquina 10 (IL-10), que suprimen la expresión del Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). (Ward NS, 2008).

Esta teoría dual (SIRS frente a CARS), se fundamenta en que muchos de los mediadores proinflamatorios, en concreto las interleuquinas que inducen el SIRS, pueden inhibir la actividad de las células B y T y del monocito/macrófago. Los mediadores inflamatorios pueden inhibir su propia síntesis y estimular la de sus antagonistas. Por lo tanto, tras la agresión, puede aparecer una hiporreactividad que facilita el progreso inflamatorio o infeccioso (CARS), una hiperreactividad (con SIRS incontrolado que conduce a la disfunción multisistémica), y una respuesta equilibrada entre SIRS y CARS, configurando un síndrome de respuesta intermedia, denominado MARS (*mixed antagonist response syndrome*) (fig. 1). El conjunto de las consecuencias de estas respuestas combinadas ha sido denominado CHAOS (*cardiovascular shock, homeostasis, apoptosis, organ dysfunction and immune suppression*) (Bone RC, 1996). En el tratamiento del SIRS serían útiles los antagonistas y antimedidores, pero si predomina el CARS, se debería estimular el sistema inmune. Por ello resulta fundamental diagnosticar la situación inflamatoria real del paciente, ya que una respuesta inadecuada en intensidad y duración determina una

evolución deletérea que conduce al síndrome de disfunción multiórgánica (SDMO) y al éxitus (Moore FA, 1995).

Figura 1.- Diferentes tipos de respuesta inflamatoria frente a la agresión quirúrgica.



MODS: Síndrome de disfunción multiorgánica; SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; CARS: Síndrome de respuesta compensatoria antiinflamatoria; MARS: Síndrome de respuesta intermedia (*mixed antagonist response síndrome*).

1.2 BIOMARCADORES INFLAMATORIOS

La respuesta inflamatoria puede ser monitorizada a través de la medición de diferentes marcadores tanto en la sangre, como en algunos casos, donde se está produciendo el daño que la desencadena, por ejemplo, en el pulmón.

1.2.1 CITOQUINAS

1.2.1.a Propiedades Generales

Las citoquinas comprenden un amplio grupo de proteínas o glicoproteínas que poseen la capacidad de modular la actividad funcional de células individuales y de tejidos, tanto en condiciones fisiológicas como patológicas. Se unen a receptores específicos de la

membrana de las células donde van a ejercer su función, iniciando una cascada de transducción intracelular de señal que altera el patrón de expresión génica, de modo que esas células diana producen una determinada respuesta biológica. Tienen un papel muy importante en la respuesta inflamatoria, ya que su acción principal es la regulación de la comunicación intercelular, y la modulación de la proliferación y diferenciación celular, de la quimiotaxis y de la secreción de inmunoglobulinas. Tienen, por lo tanto, efectos locales de mediación y mantenimiento de la respuesta inflamatoria, y también son responsables de iniciar algunos de los cambios sistémicos que se producen.

Aunque en general están producidas por leucocitos, determinadas citoquinas pueden también ser secretadas por otros muchos tipos celulares. La expresión de la mayoría de las citoquinas está estrictamente regulada. En general, no se detecta una producción constitutiva significativa de estas moléculas, siendo necesaria la activación celular para que se produzcan citoquinas en cantidades suficientes para ejercer sus efectos biológicos. La mayoría de las citoquinas son secretadas al espacio extracelular. No obstante, algunas citoquinas se pueden acumular en el interior de la célula, o bien, permanecer ancladas a la membrana o en la matriz extracelular. En general, son moléculas que poseen una vida media muy corta y actúan a muy bajas concentraciones, mediante la unión a receptores de alta afinidad presentes en la superficie de la propia célula productora o en otros tipos celulares.

Los efectos biológicos de las citoquinas pueden ser muy variados, ya que, no solamente desempeñan un papel esencial en las respuestas inmunes, sino que algunas de ellas están también implicadas en la embriogénesis y en el desarrollo de órganos (por ejemplo, en la angiogénesis). Otras juegan un papel clave en procesos neuroinmunes y neuroendocrinos, y muchas son importantes reguladores, tanto positivos como negativos, de acontecimientos celulares como la mitosis, la diferenciación, la migración, la supervivencia, la muerte celular, e incluso, de su transformación maligna.

La actividad biológica de las citoquinas se puede medir con distintas modalidades de bioensayos, utilizando, por ejemplo, líneas celulares cuya función depende de la presencia del factor que se quiere estudiar. En la actualidad, se utilizan como técnica más habitual inmunoensayos en fase sólida, como el ELISA, para cuantificar la concentración de citoquinas en fluidos biológicos, y el ELISPOT, para conocer el número de células productoras. También es posible cuantificar y caracterizar las células productoras identificando las citoquinas intracelulares mediante citometría de flujo. Otra posibilidad es

la utilización de técnicas de RT-PCR cuantitativa que permiten detectar y medir los niveles de RNAm que codifican una determinada citoquina.

1.2.1.b Mecanismo de acción y Clasificación

Utilizando la analogía de lo que ocurre con las hormonas del sistema endocrino, la acción de las citoquinas se puede clasificar en autocrino, paracrino y endocrino. También pueden exhibir una o varias de las siguientes propiedades, como pleiotropismo, redundancia, sinergia y antagonismo. Una consecuencia de estas propiedades es que, en ausencia de una determinada citoquina, sus funciones pueden ser reemplazadas total o parcialmente por otras. Muchas de estas características biológicas de las citoquinas se pueden explicar por la estructura y amplia distribución celular de sus receptores.

Las acciones de las citoquinas se engloban dentro de un sistema o red funcional, donde el efecto de una molécula está estrechamente regulado, positiva o negativamente, por otras moléculas del sistema. Así, la secreción de una citoquina puede estar inducida, potenciada o inhibida por otra citoquina que, a su vez, puede incrementar o inhibir la expresión de sus receptores.

La mayoría de las citoquinas se pueden agrupar en cinco familias (tabla 1):

1. **Factores transformadores de la diferenciación celular (TGF)** que poseen capacidad de influir en la diferenciación de células hematopoyéticas .
2. **Interleuquinas (IL)** que son las citoquinas que mayor efecto poseen en el sistema inmune.
3. **Factores estimuladores de colonias (FSC)**, que poseen capacidad selectiva de inducir la diferenciación de células inmaduras.
4. **Factores de necrosis tumoral (TNF)** denominadas así por su acción necrótica sobre tumores observada cuando se describieron por primera vez.
5. **Interferones (IFN)** que fueron originalmente descubiertos por su acción de interferencia en la replicación de virus.

Tabla 1.- Clasificación de las citoquinas y su nomenclatura

| Citoquinas | Nomenclatura |
|------------------------------------|--|
| Factores de diferenciación celular | EGF, PDGF, FGF, TGF- β. HGF |
| Interleuquinas | IL-1 a IL-23 |
| Factores estimuladores de colonias | GM-CSF, G-CSF, M-CSF SCF, EPO, LIF |
| Factores de necrosis tumoral | TNF-α TNF- β |
| Interferones | IFN-α, IFN-β e IFN-γ |

1.2.1.c Citoquinas estudiadas en plasma y lavado broncoalveolar

- **IL-1.** La IL-1, codificada en el cromosoma 2, fue históricamente una de las primeras interleuquinas descritas. Es producida mayoritariamente por monocitos y macrófagos. Existen dos formas, IL-1 α e IL-1 β que, aunque tienen poca homología en su secuencia de aminoácidos, comparten el mismo receptor y ejercen efectos biológicos similares. La IL-1 posee efectos proinflamatorios debido a que induce la liberación de histamina por los mastocitos, generando vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular en el lugar donde se produce. Es el principal pirógeno endógeno, induciendo fiebre a través de la producción de prostaglandinas. También promueve la síntesis de proteínas de fase aguda por los hepatocitos y actúa sobre el SNC induciendo sueño y cansancio, típicamente asociados con los procesos infecciosos. La IL-1 se encuentra elevada a nivel sistémico y pulmonar en pacientes con síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA), asociada a una respuesta inflamatoria aumentada. (Pugin J, 1996). También está implicada en el desarrollo de la lesión por isquemia-reperfusión (IR) pulmonar, y en la generación de radicales libres asociada a esta. (Krishnadasan B, 2003). Parece estar implicada en la oclusión trombotica de la microcirculación pulmonar y el aumento de la permeabilidad vascular en respuesta a determinadas agresiones al tejido pulmonar.

Su actividad en la lesión pulmonar inducida por endotoxina se encuentra elevada desde el primer momento, revelando un papel precoz en la respuesta inflamatoria pulmonar. (Clark BD, 1991).

La inhibición selectiva de IL-1 β ha demostrado reducir la lesión pulmonar por isquemia-reperfusión en un modelo animal, observándose un menor número de neutrófilos en el lavado broncoalveolar (LBA), así como un descenso en el RNA mensajero de citoquinas proinflamatorias. (Krishnadasan B, 2003).

- **IL-6.** Es producida por monocitos y macrófagos, fibroblastos, células endoteliales, linfocitos T y células del estroma de la médula ósea. Junto con la IL-1, la IL-6 es la principal inductora de la síntesis de proteínas de fase aguda, sobre todo de fibrinógeno. Además posee efectos proinflamatorios y se ha observado que promueve la diferenciación de linfocitos B hacia células plasmáticas, aumenta la producción de inmunoglobulinas y facilita la maduración de precursores hematopoyéticos dependientes de la IL-3. Es un buen marcador inflamatorio. In vitro, la IL-6 induce por sí sola la síntesis hepática de reactantes de fase aguda, pero in vivo, necesita el efecto de los glucocorticoides. El TNF y la IL-1 inducen la liberación de IL-6. La IL-6 ha sido una de las más estudiadas con relación al estrés anestésico-quirúrgico. Sus valores en sangre aumentan después de todo tipo de cirugía mayor, pudiéndose detectar incrementos a los 30 minutos de la incisión de la piel, y alcanza los valores pico entre las 2 a 4 horas después de la cirugía. Se ha demostrado que existe una buena correlación entre el incremento en los valores de IL-6 y la magnitud de la lesión tisular por la cirugía. (Chuickshank AM, 1990).
- **TNF.** Los factores de necrosis tumoral fueron descritos inicialmente por su capacidad de causar necrosis en algunos tumores, pero con posterioridad, sin embargo, ganaron protagonismo por las numerosas funciones que ejercen sobre la respuesta inmune. Es una citoquina proinflamatoria que estimula a su vez la producción de otras citoquinas e interviene en la activación de los neutrófilos. Se han descrito dos moléculas estrechamente relacionadas, el TNF- α y el TNF- β , con elevada homología en su secuencia de aminoácidos. En concreto el TNF- α es producido por monocitos y macrófagos en respuesta a antígenos bacterianos, tales como el lipopolisacárido (LPS). Esta citoquina es la principal responsable del shock séptico asociado a bacteriemias, que puede ser en muchos casos de extrema gravedad, conduciendo al individuo a la muerte.
Junto con la IL-1 y la IL-6, el TNF interviene elevando la temperatura corporal y produciendo cansancio y sueño al actuar sobre el sistema nervioso central.

Su liberación pulsátil, con picos de amplitud variable separados por varias horas, explica que en algunos pacientes el TNF sea detectado durante cuatro - seis días, y que en otros resulte indetectable. Una vez liberado, se une a su receptor TNF-Rs, que anula o modula sus efectos. Los niveles de TNF-Rs son más estables, dependen de la intensidad y duración de la agresión, y se correlacionan con la mortalidad del fallo multiorgánico. (Kaufman P, 1997). A nivel pulmonar, se encuentra elevada, así como los niveles de sus receptores, desde etapas iniciales en el daño pulmonar agudo (DPA), y se considera que su producción principal tiene lugar a nivel de los macrófagos alveolares. Existen estudios que sugieren que los macrófagos alveolares producen menos IL-1 y más TNF- α que los monocitos plasmáticos (Rich EA, 1989), lo que explica que en los estudios en los que sólo se hacen determinaciones plasmáticas de citoquinas a pacientes sometidos a ventilación mecánica convencional, el TNF- α no varíe y sí lo haga en aquellos estudios que incluyen determinaciones en lavados broncoalveolares (LBA). (Cross LJM, 2011). Las estrategias de ventilación pulmonar protectora disminuyen los niveles de TNF- α en el LBA de pacientes con SDRA en comparación con la ventilación convencional. Esto refuerza la observación en modelos animales de lesión pulmonar asociado a la ventilación mecánica, en los que las estrategias de ventilación más perjudiciales para el pulmón, se correlacionaban con un aumento de TNF- α . (Ricard, JD 2001). Se ha observado en algunos estudios, como su concentración, y la de sus receptores (TNFr-I y TNFr-II), se encuentra asociada a la mortalidad en pacientes con SDRA. (Parsons PE, 2005).

- **IL-10.** Es producida mayoritariamente por linfocitos del tipo Th2 y por otros tipos celulares (monocitos, linfocitos B..). Es la citoquina inmunosupresora por excelencia, inhibiendo la síntesis de muchas otras citoquinas, entre las que se encuentran el IFN- γ , TNF- α , IL-2, IL-12, MHC-II, moléculas de adhesión y disminución de la síntesis de óxido nítrico (ON) de los macrófagos. Se detecta en el 46% de las sepsis sin shock, y en el 81% de los pacientes en shock séptico. (Marchand A, 1994). Presenta un pico en las primeras 48 horas, pudiendo detectarse durante tres - cinco días. Los niveles altos de IL-10 se asocian a una menor disfunción multiorgánica. (Doughty LA, 1996). Sin embargo, otros estudios han analizado los niveles de citoquinas antiinflamatorias como predictores de malos resultados; la mayoría de estos estudios han sido en pacientes humanos y se han obtenido resultados contradictorios.

Por ejemplo, en un estudio realizado en 53 UCI pediátricas, se observó que los altos niveles de IL-10 se correlacionaron con tres o más órganos disfuncionantes y con mayor mortalidad. (Doughty L, 1998). O como el trabajo de Simmons y cols, que observaron que los pacientes en los que se más se elevó los niveles de la IL-10 son los que sufrieron una mayor mortalidad en una muestra de 93 pacientes críticos con insuficiencia renal aguda (Simmons EM, 2004). Probablemente esto refleje que en los pacientes existe una expresión de citoquinas pro y antiinflamatorias muy variable en magnitud y en el tiempo.

- **IL-12.** Citoquina proinflamatoria, producida mayoritariamente por monocitos/macrófagos, aunque su producción puede ser también inducida en células dendríticas y linfocitos B. Esta citoquina incrementa la actividad destructora de las células NK debido a sus transformación en células LAK (linfocitos asesinos activados por linfocinas). También aumenta la producción de IFN- γ en linfocitos T citotóxicos.

IL-8. Proinflamatoria y potente factor quimiotáctico para neutrófilos y linfocitos. Se ha observado que la elevación de la IL-8 precede al pico de elevación de la IL-6 y su liberación se ve influida directamente por el TNF- α . Aunque puede mostrar un único pico, su secreción suele ser pulsátil, con picos sucesivos de amplitud creciente si la inflamación se acentúa. Desaparece a las 3-16 horas, pero en ocasiones persiste más de 60 horas. Los valores más altos corresponden a los cuadros más graves, con mayor mortalidad. Es un buen marcador inflamatorio. A nivel pulmonar, es una de las interleuquinas mas implicadas en la lesión pulmonar por isquemia-reperfusión. (Perrot de M, 2003).

- **IL-2:** es un factor de crecimiento para los linfocitos T estimulados por el antígeno, y es responsable de la expansión clonal de las células T tras el reconocimiento del antígeno. Por este motivo, la IL-2 se denominó inicialmente factor de crecimiento de las células T. Actúa principalmente sobre las mismas células que la producen (es decir, como factor de crecimiento autocrino). Incrementa la actividad de las células NK y estimula el crecimiento y diferenciación de la célula B indirectamente a través de la IL-4 y directamente sobre el receptor de IL-2 en la célula B. La IL-2 es producida por los linfocitos TCD4+ y en menor cantidad, por células TCD8+. La activación de las células T por antígenos y coestimuladores estimula la transcripción del gen de la IL-2, la síntesis y

secreción de esta proteína. La producción de IL-2 es transitoria, con una secreción máxima de unas 8 a 12 horas después de la activación.

- **IL 4:** Es un interleuquina preferentemente antiinflamatoria que interviene en la respuesta inflamatoria por inmunidad retardada. Se produce tras la activación de los linfocitos T, basófilos, mastocitos y eosinófilos. Actúa regulando la proliferación y diferenciación de los linfocitos B. Actúa como antiinflamatorio al bloquear la síntesis de IL-1, TNF- α , IL-6 y es un potente inhibidor de la apoptosis.
- **IL-7:** Es un factor de crecimiento hematopoyético secretada por las células del estroma de la médula ósea y el timo. También es producido por los queratinocitos, células dendríticas, hepatocitos, neuronas, y células epiteliales, pero no es producida por linfocitos normales. La IL-7 estimula la diferenciación de las células madre hematopoyéticas multipotentes en células progenitoras linfoides. También estimula la proliferación de todas las células en el linaje linfoide. Es importante para la proliferación durante ciertas etapas de la maduración de las células B, T y supervivencia de las células NK, el desarrollo y la homeostasis. No hay estudios en cirugía de resección pulmonar que valoren el comportamiento a nivel plasmático ni en el LBA de esta citoquina.

1.2.2 ÓXIDO NÍTRICO

Hace apenas 20 años, hubiera sido difícil aceptar la hipótesis de que un gas tóxico ejerciera importantes funciones como mediador del metabolismo celular. Sin embargo, en la actualidad dicho concepto es una realidad, y el óxido nítrico (ON) se ha convertido en el protagonista de un área de creciente interés para fisiólogos, farmacólogos y neuroquímicos, entre otros, generándose sólo en el año 2002, unas 9000 publicaciones científicas. El ON es una molécula única, con las características propias de un neurotransmisor; tiene actividad vasodilatadora, estimulante de la síntesis de músculo liso vascular, antiagregante plaquetario, y está involucrado en la génesis de enfermedades como hipertensión, shock séptico, inflamación y demencia, entre otras. (Court O, 2002).

Debido a su naturaleza gaseosa, el ON tiene propiedades diferentes a las de cualquier otro neurotransmisor; esta entidad química no puede ser almacenada en el interior de vesículas para ser posteriormente excitada. En consecuencia, cuando una célula produce ON, éste escapa a través de la membrana celular difundiendo a las proximidades.

Esa misma propiedad de atravesar las membranas permite al ON afectar a otras células sin necesidad de receptores en la superficie. Se trata por tanto, de una molécula-señal que puede ser liberada desde cualquier parte de la célula (donde se encuentre la enzima de síntesis) y actuar sobre la misma célula que la produce o cualquier célula en las proximidades, que pueda responder a ella. En dicha reacción, una molécula de L-arginina es transportada al interior de la célula endotelial por un transportador específico, generándose una molécula de L-citrulina y una molécula de ON; todo esto es catalizado por la enzima sintasa del ON (NOS). (Schmidt HH, 1988).

Hasta el momento, han sido identificadas tres isoenzimas de la NOS. (Moncada S, 1989). Las 3 isoformas reconocidas son: Dos isoformas constitutivas (cNOS), ambas dependientes de calcio: la isoforma endotelial (eNOS), también conocida como tipo III (NOS3) y la isoforma neuronal (nNOS), también denominada tipo I (NOS1) y una forma inducible (iNOS), independiente de calcio, también denominada de tipo II (NOS2), cuya expresión puede ser inducida en diferentes tipos de células, tales como macrófagos, hepatocitos, neutrófilos, músculo liso y endotelio; dicha inducción se produce como respuesta a diferentes estímulos inmunológicos, tales como el IFN- γ , TNF- α y el LPS.

El posible papel del ON en funciones inflamatorias podría ejercerse a varios niveles: Inicialmente, por su capacidad de producir vasodilatación, alteración de la permeabilidad vascular y extravasación de proteínas plasmáticas, y en una fase más tardía o crónica de la inflamación, la señal inflamatoria puede magnificarse mediante la producción de moléculas como el TNF- α y el IFN- γ ; estos, promoverían la transcripción de la iNOS, generándose grandes cantidades de ON, mayor vasodilatación y edema.

El aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno y de especies reactivas de nitrógeno derivados del ON han sido implicados en el desarrollo y progresión de la lesión pulmonar aguda. (Haddad I, 1996). La mayoría de los efectos perjudiciales del ON se han atribuido a la formación de peroxinitrito. Se ha observado que el edema de los pacientes con SDRA contiene mayores niveles de proteínas nitrosiladas que el líquido del edema pulmonar de origen hidrostático.

Gessner y cols. encontraron que los niveles de nitritos en el aire exhalado se correlacionaba con el volumen corriente administrado en 28 pacientes con SDRA. Además, esta relación se correlacionaba con la gravedad de la lesión pulmonar. Por lo tanto, el incremento de los nitritos para un determinado volumen corriente era mayor cuanto más grave era la lesión pulmonar.

Estos datos apoyan la hipótesis de que a mayor lesión pulmonar, mayor susceptibilidad para la lesión inducida por la ventilación mecánica (VALI), y que los niveles de nitritos se incrementan con el VALI. (Gessner C, 2003).

1.2.3 METALOPROTEINASAS

Las Metaloproteinasas (MMPs) constituyen una familia de proteasas dependiente del zinc. Son enzimas que degradan componentes de la matriz extracelular (MEC) y participan en el mantenimiento y remodelación de tejidos, dependen del calcio, actúan a pH neutro, se sintetizan como zimógenos en el núcleo y finalmente se almacenan en los gránulos de los macrófagos y neutrófilos. Se presentan asociadas a la membrana plasmática, o bien solubles. La MEC no cumple solo un papel de soporte de los órganos y tejidos, sino que interviene activamente en otras funciones como la regulación del ciclo celular, motilidad, supervivencia o apoptosis de las células. Aunque la primera función bien estudiada de las MMPs fue la degradación de la MEC, actualmente se considera que cumplen un papel importante en el procesamiento de moléculas bioactivas, tales como factores de crecimiento, citoquinas y quemoquinas necesarias para la quimiotaxis de las células inflamatorias. (Manicone AM, 2008). En términos generales, Las MMPs desempeñan numerosas funciones en procesos fisiológicos que implican remodelación y mantenimiento tisular, degradación de la MEC, activan factores de crecimiento, receptores de superficie y moléculas de adhesión. Intervienen en procesos de morfogénesis tisular, desarrollo embrionario, migración celular, reparación de heridas, desarrollo del hueso; y en procesos patológicos tales como cáncer, enfermedades inflamatorias, autoinmunes, y cardiovasculares entre otras. (Egeblad M, 2002).

Las principales células del tejido pulmonar que participan en la respuesta inmunológica innata y adaptativa, son los macrófagos, neutrófilos y células epiteliales, estas últimas producen MMPs y otros mediadores proinflamatorios. Estos mediadores inflamatorios y las MMPs, constituyen un elemento fundamental en el desarrollo del proceso inflamatorio. Por ejemplo, A nivel pulmonar, se ha demostrado que las células epiteliales de pacientes con EPOC liberan más mediadores proinflamatorios y MMPs que las de fumadores sin EPOC. La producción aumentada de IL-8, TNF- α y MMPs por parte de las células epiteliales estimula el reclutamiento de otras células inflamatorias (neutrófilos) y amplifica este proceso inflamatorio.

También se ha demostrado que en pacientes con enfisema, en el parénquima pulmonar existe un aumento en la producción de MMP-9 y MMP-2, dando como resultado la destrucción del mismo y presencia de inflamación. (Finlay GA, 1997). En pacientes afectados de bronquiectasias, se ha observado en muestras de LBA, niveles elevados de MMP-8, y por ello, se la ha relacionado con la actividad proteolítica y los cambios destructivos característicos de esta patología. Por otro lado, actualmente se considera que, además, las MMPs contribuyen a la creación y mantenimiento de un microambiente que favorece el crecimiento y la neovascularización tumoral. (Kessenbrock K, 2010). Se ha descrito que las MMPs están involucradas en la extravasación de linfocitos a los tejidos, lugar donde cumplen funciones de la respuesta inmunológica, por lo que los linfocitos neoplásicos podrían utilizar este mecanismo en la invasión y metástasis.

En relación con el SDRA/DPA, los estudios que relacionan el papel de las MMPs en esta entidad clínica se encuentran en la literatura desde la década de 1990. Ricou B y cols. demostraron que la MMP-9 estaba implicada en la patogenia del SDRA al observar concentraciones elevadas de estas enzimas en muestras de LBA. Sin embargo, los esfuerzos en la investigación no han logrado traducirse en tratamientos farmacológicos eficaces. Además, las revisiones publicadas recientemente tienden a centrarse en el papel de las MMP en el amplio marco de patologías pulmonares destructivas, sin reconocer su papel en la mediación de la reparación de tejidos, como se ha ido demostrado en las investigaciones más recientes. (Ricou B, 1996)

A nivel experimental se ha investigado específicamente la actividad de las MMPs en modelos de lesión pulmonar. Gushima y cols. encontraron una elevación de la MMP-9 y MMP-2 en el LBA después de 72h de instaurada la lesión pulmonar mediante hiperoxia. Los parámetros de gravedad de lesión pulmonar se correlacionaron de forma dependiente con las concentraciones de MMP-9 del LBA. También observaron que los niveles de MMP-2 se detectaban antes que los de MMP-9, con un pico a las 72h, a diferencia de la MMP-9 que presenta un pico a las 96h. Los estudios inmunohistoquímicos relacionaban la MMP-9 con los neutrófilos, macrófagos y células epiteliales, mientras que la MMP-2 se localizaba preferentemente en los macrófagos alveolares. (Gushima Y, 2001).

1.3 RESPUESTA INFLAMATORIA EN CIRUGÍA

1.3.1 FACTORES INTRAOPERATORIOS: INTENSIDAD Y DURACIÓN DEL ESTÍMULO QUIRÚRGICO

Dado que existen procedimientos quirúrgicos y anestésicos cada vez más agresivos, y que también es mayor el número de pacientes de edad avanzada o con enfermedades graves de base, aumentan los factores que inciden sobre el estado inmune del paciente, y la integridad de los mecanismos defensivos del paciente constituye el aspecto clave de la prevención y tratamiento de las complicaciones postoperatorias. Después del trauma quirúrgico, aparece una profunda disfunción de los mecanismos de defensa del huésped junto a una parálisis de la inmunidad mediada por células, como consecuencia de una excesiva, no discriminante y sistémica respuesta inflamatoria. Es posible demostrar un descenso en el número y actividad de las células inmunocompetentes circulantes y alteraciones de diverso signo en la síntesis de proteínas de fase aguda y de citoquinas. El TNF, IL-1, IL-6 e IL-8 son los principales iniciadores de una cascada inflamatoria en la que participan muchos otros mediadores, y que se relacionan con los efectos deletéreos de la respuesta inflamatoria sistémica. (Neoptolemos JP, 1985).

Estas citoquinas parecen ser importantes en la patogenia de las alteraciones hemodinámicas y lesiones celulares que pueden dar lugar a disfunción en diferentes órganos. De todas ellas, la IL6 se ha demostrado que desempeñan un papel fundamental en la respuesta de fase aguda después de la cirugía, dando como resultado niveles plasmáticos elevados que se correlacionan con el grado y la gravedad del estrés quirúrgico, incluyendo la duración de la operación, la pérdida de sangre y el daño tisular. Además, en otras poblaciones de pacientes, como la sepsis, la IL - 6 parece ser a la vez un marcador y un mediador de la enfermedad. Así, las concentraciones plasmáticas de IL-6 se han correlacionado directamente con el riesgo de muerte en la sepsis intraabdominal. (Patel RT, 1994). Las elevaciones persistentes de esta citoquina parecen ser más importantes que los niveles iniciales o pico en términos de resultado. Por lo tanto, se plantea si las mediciones en plasma de la IL-6 podrían ser útiles para la estratificación de riesgo. Sin embargo, queda por establecer si cualquier patrón de citoquinas en plasma,

solo o en combinación con otros marcadores, demostrará ser sensible y específico para detectar la presencia, o predecir el desarrollo, de complicaciones postoperatorias.

Durante el procedimiento quirúrgico, la intensidad de la agresión quirúrgica afecta a la magnitud de la respuesta inflamatoria y al balance inmunitario. Estudios clínicos prospectivos en cirugía de cáncer colorrectal, comparando la respuesta inflamatoria e inmune entre cirugía abierta y laparoscópica, concluyen que la cirugía abierta tiene un mayor impacto a nivel sistémico y muestran una reducción en la secreción de citoquinas proinflamatorias tras cirugía laparoscópica. (Tsimogiannis KE, 2012).

Es importante destacar, que las citoquinas son cruciales en el inicio y mantenimiento de la respuesta inflamatoria, por ello la mayoría de los estudios se centran en su análisis en sangre que, aunque no nos indica el estado inmune específico, se refleja el grado de activación del mismo y la magnitud del estrés quirúrgico. Es más, la sobreproducción de mediadores inflamatorios potencialmente tóxicos puede estar relacionado con complicaciones postoperatorias y contribuir a la disfunción orgánica que ocurre a veces tras cirugía mayor. (Sido B, 2004). Por lo tanto, las técnicas que asocien un menor componente inflamatorio serán mas beneficiosas para el postoperatorio.

Además de la intensidad del estímulo quirúrgico, otro factor importante que contribuye en la intensidad de la respuesta inflamatoria es la duración del mismo. Se ha descrito la evolución de los niveles de citoquinas en suero en pacientes con SIRS después de una cirugía abdominal mayor (pancreatectomía, gastrectomía, cirugía de reparación aórtica y colectomía), observándose una elevación de la IL-6 , IL-8 e IL-10 en comparación con los niveles basales en todos los grupos. El TNF- α también se eleva aunque mas tardíamente (24 horas). El tipo de procedimiento quirúrgico parece influir considerablemente, ya que los mayores niveles y mas precoces se detectan en la población de pacientes intervenidos de pancreatectomía, que fue la de mayor tiempo quirúrgico. Esta observación podría suponer que la duración de la operación es un importante factor predisponente para el desarrollo de SIRS postoperatorio. De hecho, TNF- α , IL-6 e IL-10 estaban relacionados con la duración del procedimiento. En este estudio, como en otros muchos, no se proporcionó evidencia directa sobre el mecanismo de secreción de mediadores en el SIRS postoperatorio. (Dimopoulou I, 2007).

Los mediadores inflamatorios siguen una cinética que se relaciona con la duración de la operación y juegan un papel importante en la patogénesis del SIRS postoperatorio. Los pacientes que presentaron una mayor ratio de IL-10 / IL-6 son más propensos a tener un curso postoperatorio sin complicaciones. (Dimopoulou I, 2007). Esta observación es de gran importancia fisiopatológica, ya que la relación IL-10 / IL-6 refleja el equilibrio entre las citoquinas pro - y antiinflamatorias. Desde luego, parece importante el mantenimiento de este equilibrio ya que su desviación, ya sea en plasma, orina, tracto gastrointestinal o respiratorio, se asociaría con patología en estos órganos y a una excesiva e indiscriminada repuesta inflamatoria sistémica con evolución hacia la disfunción orgánica.

1.3.2 FACTORES PREOPERATORIOS

En el período preoperatorio, este balance pro y antiinflamatorio puede estar alterado por patología subyacente o fármacos. Se ha demostrado que la existencia de diabetes, enfermedades malignas, cardiopatía isquémica, etc., producen un desequilibrio de citoquinas pro y antiinflamatorias. Los fármacos preoperatorios también pueden influir en este balance; así, los antiinflamatorios (AINEs) podrían bloquear la síntesis de TNF α e IL-1 vía inhibición de la prostaglandina E2, como se ha observado en cirugía cardíaca, induciendo un hipotético efecto modulador sobre una respuesta inmune descontrolada. En el mismo sentido actuaría la administración preoperatoria de metilprednisolona.

1.4 RESPUESTA INFLAMATORIA EN CIRUGÍA DE RESECCIÓN PULMONAR

El pulmón es el órgano diana más afectado por la respuesta inflamatoria sistémica debido a los siguientes factores:

- El pulmón es considerado como un filtro para sustancias tóxicas, metabolitos, células y mediadores proinflamatorios transportados por la sangre.
- Los pulmones están expuestos a toda la carga de citoquinas séricas porque reciben el 100% del gasto cardíaco.
- El tiempo de contacto del neutrófilo con el endotelio pulmonar está aumentado porque el diámetro de éste es superior al calibre del capilar. Para poder atravesar el capilar

pulmonar el neutrófilo debe deformarse, fenómeno que pierde inmediatamente después de que es «activado» por la respuesta inflamatoria sistémica. Este tránsito disminuido hace que el pulmón contenga 2/3 de los neutrófilos de la sangre, principales células efectoras de la respuesta inflamatoria sistémica.

- El acino pulmonar tiene una estructura frágil (0,5 μm de espesor) la cual la hace propensa a su lesión.
- Es frecuente observar, bajo ciertas condiciones, acumulación de líquido en el intersticio pulmonar, lo que predispone al colapso del acino pulmonar y consecuentemente a la hipoxia.
- Por ser un sistema abierto, los pulmones están expuestos a estímulos nocivos externos, como por ejemplo, a la aspiración de contenido gástrico o a la infección por gérmenes. Es decir, el insulto puede comenzar en el lado «epitelial» de la membrana alvéolo-capilar.
- La célula endotelial es una fuente de producción de citoquinas muy importante, representando una superficie total de 70 a 100 m^2 .
- El surfactante pulmonar, mecanismo que mantiene la estabilidad alveolar y que modula la respuesta inmunológica, se deteriora muy fácilmente ante estímulos nocivos.

Estos datos nos indican que el pulmón no es sólo propenso a la lesión en presencia de una respuesta inflamatoria sistémica, sino que también es capaz de perpetuarla y amplificarla. Pero el pulmón, además, puede ser lesionado por causas directas que afecten al epitelio alveolar y activar una respuesta inflamatoria local, que a su vez puede desencadenar o amplificar una respuesta inflamatoria sistémica. Por lo tanto, el proceso de inflamación pulmonar y sistémica es bidireccional.

Cuando hace años se inicia la investigación sobre la respuesta inflamatoria en la cirugía mayor, los estudios encuentran que durante la cirugía torácica no cardíaca, como la esofagectomía o la neumonectomía, se desencadena una respuesta inflamatoria sistémica más importante que la desencadenada tras una cirugía de resección colorrectal o una pancreatoduodenectomía. (Sakamoto K, 1994).

Posteriormente, estudios más recientes, han apoyado estos resultados con la evidencia de un incremento de las citoquinas plasmáticas, como la IL1, IL6, IL8, IL10, como

marcadores de una respuesta inflamatoria sistémica evidente y llamativa durante la cirugía torácica no cardíaca. (Sato N, 2001).

Una posible explicación a este hallazgo, es el hecho de que la mayoría de procedimientos quirúrgicos torácicos (resección pulmonar y esofagectomías) imponen una estrategia de ventilación unipulmonar (VUP), la cual provoca una respuesta inflamatoria loco-regional pulmonar muy importante. Otro factor que tienen en común ambos procedimientos quirúrgicos, es la incidencia de complicaciones pulmonares postoperatorias, que son la causa más importante de morbilidad postoperatoria, entre ellas el SDRA en sus diferentes grados, que se caracteriza por una inflamación aguda del parénquima pulmonar y del espacio aéreo.

Con estas evidencias, se inicia la investigación de las posibles causas de respuesta inflamatoria en cirugía de resección pulmonar y las posibles implicaciones en las complicaciones postoperatorias. Durante y después de la cirugía de resección pulmonar se produce una importante respuesta inflamatoria pulmonar y sistémica. Como cualquier otro procedimiento quirúrgico, el grado de respuesta inflamatoria depende de la magnitud del trauma quirúrgico (toracotomía frente a cirugía video-asistida torácica) y la naturaleza de la enfermedad (benigno o maligno). (Yim AP, 2000; Atwell DM, 1998). Pero en la cirugía de resección pulmonar, se añaden otros factores implicados como principales mecanismos causales de la inflamación que no están presentes en otras cirugías mayores. Así, los estudios proponen como principales causas desencadenantes:

- **La ventilación mecánica del pulmón no quirúrgico durante la ventilación unipulmonar.**
- **La hiperoxia del pulmón ventilado.**
- **La isquemia - reperfusión del pulmón quirúrgico.**
- **La manipulación del tejido pulmonar restante del pulmón quirúrgico.**
- **El estrés oxidativo de ambos pulmones durante la intervención.**

A continuación, detallaremos cada uno de estos mecanismos en la generación de la respuesta inflamatoria.

1.4.1 VENTILACIÓN MECÁNICA DURANTE LA VENTILACIÓN UNIPULMONAR (VUP)

La ventilación mecánica (VM) constituye una importante herramienta en el tratamiento de los pacientes en situación de insuficiencia respiratoria y en los procedimientos quirúrgicos con anestesia general, sin embargo, su aplicación no está exenta de riesgos ni de efectos adversos potencialmente letales.

Una de las mayores dificultades en los estudios clínicos es la de diferenciar la lesión pulmonar subyacente responsable de la insuficiencia respiratoria del paciente, de la lesión pulmonar como resultado de la ventilación mecánica. Para ello, los investigadores han utilizado una variedad de marcadores biológicos de inflamación, o de lesión, basados en estudios en animales, pulmones ex-vivo con o sin perfusión, células epiteliales alveolares aisladas y estudios clínicos, que reflejen la lesión pulmonar atribuible a la ventilación.

Surge así el término VILI (*ventilator-induced lung injury*) que se refiere generalmente a la lesión pulmonar inducida por una ventilación perjudicial en modelos experimentales, y el término VALI (*ventilator-attributable lung injury*) que se refiere a la lesión pulmonar adicional producida por la ventilación mecánica en un pulmón previamente lesionado, ya sea en el ámbito clínico o experimental.

El daño pulmonar inducido por la ventilación o VILI, es definido en 1998 por la *International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine*, como un daño pulmonar agudo directamente inducido por la ventilación mecánica en modelos animales.

Tanto el VILI como el VALI engloban varios conceptos: a) barotrauma, lesión por altas presiones; b) volotrauma, lesión por sobredistensión; c) atelectrauma, lesión por colapso de alveolos inestables secundario al cierre/apertura cíclicos con estiramiento de regiones sanas, y d) biotrauma, lesión por alteración humoral.

Las investigaciones realizadas sobre el VILI ha producido uno de los cambios conceptuales más importantes en el manejo de los pacientes críticos, y es que, la propia VM puede dañar al pulmón e inducir o perpetuar la situación de daño pulmonar agudo (DPA). Este fenómeno se produce tanto en los pulmones previamente sanos, como en aquellos ya previamente dañados, pero es de mucha mayor intensidad, tanto *in vivo* como en modelos experimentales, en aquellos pulmones con DPA preexistente.

La verdadera importancia del VILI ha sido establecida por los estudios publicados por el *Acute Respiratory Distress Syndrome Network (2000, 2004)*, que mostraron una reducción relativa del riesgo de muerte del 22% en aquellos pacientes ventilados con una estrategia ventilatoria protectora del pulmón. La mortalidad atribuible a la VILI sería de al menos un 9-10%.

La VILI es iniciada por la aplicación repetida sobre el tejido pulmonar de una excesiva tensión y deformación que afecta a estructuras tales como el fibroesqueleto y la microvascularización pulmonar, a las pequeñas vías aéreas distales y a los tejidos yuxtaalveolares, y que es capaz de reproducir no sólo el cuadro clínico del DPA y el SDRA tal y como fueron definidos por la conferencia de consenso de 1994, (Bernard GR,1994), sino también la lesión histológica que caracteriza al daño alveolar difuso (DAD), tal y como fue definida en 1976 por Katzenstein y cols, y que constituye el verdadero patrón oro para el diagnóstico del SDRA. (Katzenstein AL, 1976). Por lo tanto, la lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica es una entidad que produce una lesión de la membrana alvéolo-capilar que es histológica y funcionalmente indistinguible del SDRA.

Según un modelo publicado por Marini y cols. los cambios en la tensión y deformación de los tejidos pulmonares que se producen en los diferentes ciclos respiratorios son capaces de inducir fenómenos de auténtica ruptura de las paredes alveolares, así como fenómenos de mecanotransducción y liberación de mediadores inflamatorios que pasan a la circulación pulmonar y sistémica, y que son capaces de producir una lesión sobre órganos a distancia del pulmón. (Marini JJ, 2004). Este hecho explicaría por qué la mayoría de los pacientes con DPA o SDRA no fallecen en situación de hipoxemia refractaria sino en situación de SDMO y por qué es el fracaso renal agudo asociado al SDRA el principal factor ligado con el riesgo de muerte en este grupo de pacientes. (Offner P, 2003)

Expondremos cada uno de los componentes lesivos de la VM en la generación del DPA.

1.4.1.a Daño pulmonar inducido por presión excesiva en la vía aérea (barotrauma) y sobredistensión pulmonar (volutrauma)

La relación existente entre la presión en la vía aérea y el daño pulmonar fue demostrada inicialmente por Webb y cols. empleando un modelo de ratas ventiladas durante 1 hora y utilizando diferentes niveles de presión en su vía aérea, con y sin presión positiva al final

de la espiración (PEEP). (Webb HH, 2003). Los animales que fueron ventilados con presiones pico de 14 cm H₂O no presentaron ningún cambio histológico en el pulmón, mientras que aquellos ventilados con alta presión (entre 30 y 45 cm H₂O) presentaron lesiones consistentes en un importante edema tanto perivascular como alveolar. Sin embargo, más que la presión en la vía aérea por sí misma, parece que el efecto deletéreo sobre el pulmón está determinado por la sobredistensión del tejido pulmonar, reflejando por tanto más un «efecto de volumen» que un verdadero «efecto de presión».

El volutrauma se define como el daño causado por sobredistensión alveolar secundario a altos volúmenes corrientes (Vc). Así, en modelos experimentales de VM en ratas en los que se limita la entrada de volumen circulante mediante el cerclaje del tórax y abdomen, y en los que se induce una sobrepresión importante en la vía aérea (con relativamente bajo Vc), no se ha observado una lesión histológica compatible con DPA. En cambio, cuando los animales son ventilados en el mismo modelo experimental sin restricción torácica, empleando por tanto un Vc más alto, sí que se produce una lesión pulmonar grave. (Dreyfuss D, 1988). Kolobow y cols, estudiando dos grupos de ovejas sanas anestesiadas y ventiladas, bien con un Vc de 10 ml/kg o bien con un Vc de 50-70 ml/kg, observaron cómo, en un período de 48 horas y en las de mayor Vc, se desarrollaba un daño pulmonar agudo caracterizado por la alteración progresiva de la mecánica pulmonar y el deterioro del intercambio gaseoso, sin que existiera barotrauma. Este daño se producía con Vc elevados, incluso cuando las presiones en la vía aérea eran sólo moderadamente elevadas (30 cm H₂O). En la necropsia se encontraron atelectasias pulmonares graves y un aumento del agua extravascular pulmonar, con un incremento significativo del peso pulmonar. (Kolobow T, 1987). Imai y cols. han descrito cómo el empleo de la VM, administrada en un modo asistido-controlado, con Vc altos, FiO₂ de 1 y con una presión media en la vía aérea de 15 cm H₂O, provoca al cabo de cuatro horas un aumento de la cifra de leucocitos polimorfonucleares y de los niveles de factor activador de las plaquetas (PAF) y tromboxano B2 (TXB2) en el LBA, mientras ocurre una alteración de la mecánica pulmonar, consistente en una disminución de la complianza estática, comparada con los animales con SDRA inducido, ventilados con alta frecuencia. (Imai Y, 1994).

1.4.1.b Daño pulmonar inducido por colapso alveolar (atelectrauma)

El atelectrauma es un daño causado por las fuerzas de deformación o de cizallamiento que experimentan las unidades alveolares sometidas a un fenómeno de expansión alveolar durante la inspiración, y colapso alveolar durante la espiración, o dicho de otra forma, por el mecanismo de cierre y reapertura cíclico de las unidades alveolares cerradas. El sustrato esencial de este fenómeno es la inestabilidad alveolar y da lugar a fenómenos de carácter inflamatorio. (Sugiura M, 1994).

Diferentes estudios experimentales y clínicos han descrito cómo la VM, con el empleo de bajos niveles de PEEP, dan lugar a un incremento de los niveles de marcadores inflamatorios medidos en el LBA. Estos hallazgos consisten en un incremento de los niveles de TNF- α , IL-8, IL-6, PAF, TXB2 y de la cifra de leucocitos polimorfonucleares que, además, se encuentran activados, lo que permite una adhesión leucocitaria inadecuada, aumentando la posibilidad de migración transendotelial. (Goodman RB, 1996, Matuschak GM, 2001). Tremblay y cols. en un modelo experimental sobre pulmón *ex vivo* de rata séptica, han descrito cómo la VM con volúmenes corrientes elevados (40 ml/kg) produce un aumento en la concentración de mediadores inflamatorios en el LBA. Este efecto está potenciado si el pulmón es ventilado sin PEEP, multiplicando por 50 la concentración de estos mediadores en el LBA. (Tremblay L, 1997). Además de la liberación de mediadores inflamatorios a nivel pulmonar, el empleo de estrategias ventilatorias deletéreas, induce fenómenos de apoptosis celular a nivel pulmonar, e incluso se ha demostrado el fenómeno de traslocación no sólo de IL y mediadores inflamatorios, sino también traslocación bacteriana desde el pulmón. (Murphy NC, 2000).

1.4.1.c Biotrauma

Biotrauma es el daño al alveolo secundario a la inflamación, en el cual, las citoquinas son liberadas en respuesta a la lesión de origen mecánico, por lo tanto, la ventilación mecánica no sólo ocasiona un trastorno estructural del pulmón, sino que también desencadena un componente inflamatorio con liberación de mediadores, que actúan a nivel local y sistémico, amplificando el síndrome inflamatorio y pudiendo provocar la inestabilidad de sistemas orgánicos diferentes al pulmonar. Esta teoría, denominada "hipótesis del biotrauma", cuenta hoy día con gran cantidad de respaldo bibliográfico, tanto en el terreno experimental como clínico. (Dos Santos CC, 2000).

La conversión del estímulo mecánico durante la ventilación en alteraciones bioquímicas y moleculares a nivel celular y tisular se denomina mecanotransducción, y el principal estímulo para la liberación de citoquinas es el estiramiento cíclico y las fuerzas de cizallamiento que afectan a las unidades alveolares (volotrauma y atelectrauma).

Los mecanismos conocidos de mecanotransducción que participan en la respuesta inflamatoria endotelial al estrés mecánico son:

1) Activación de canales iónicos: la rápida respuesta al estrés de las células endoteliales involucra la activación de canales de K^+ y Ca_2^+ .

2) Movilización de calcio intracelular: el estímulo mecánico también lleva a una rápida generación de inositol trifosfato (IP3) y diacilglicerol (DAG) y la subsecuente movilización de calcio intracelular.

3) Reorganización del citoesqueleto: la aplicación de estrés sobre las integrinas, las cuales están conectadas con el citoesqueleto, produce deformación celular, con incremento secundario de la tensión. Muchas señales moleculares están asociadas con el citoesqueleto, por lo que es posible que la misma tensión desarrollada pueda provocar *per se* respuestas químicas a los estímulos mecánicos. Las adhesiones focales, las intracelulares, los puntos de contacto entre la membrana plasmática y el citoesqueleto, la activación de receptores y otros elementos estructurales son capaces de provocar señales químicas que participan en estas respuestas. La reorganización de los componentes del citoesqueleto requiere una despolarización y una repolarización de actina, eventos observados inmediatamente después de la aplicación del estímulo mecánico .

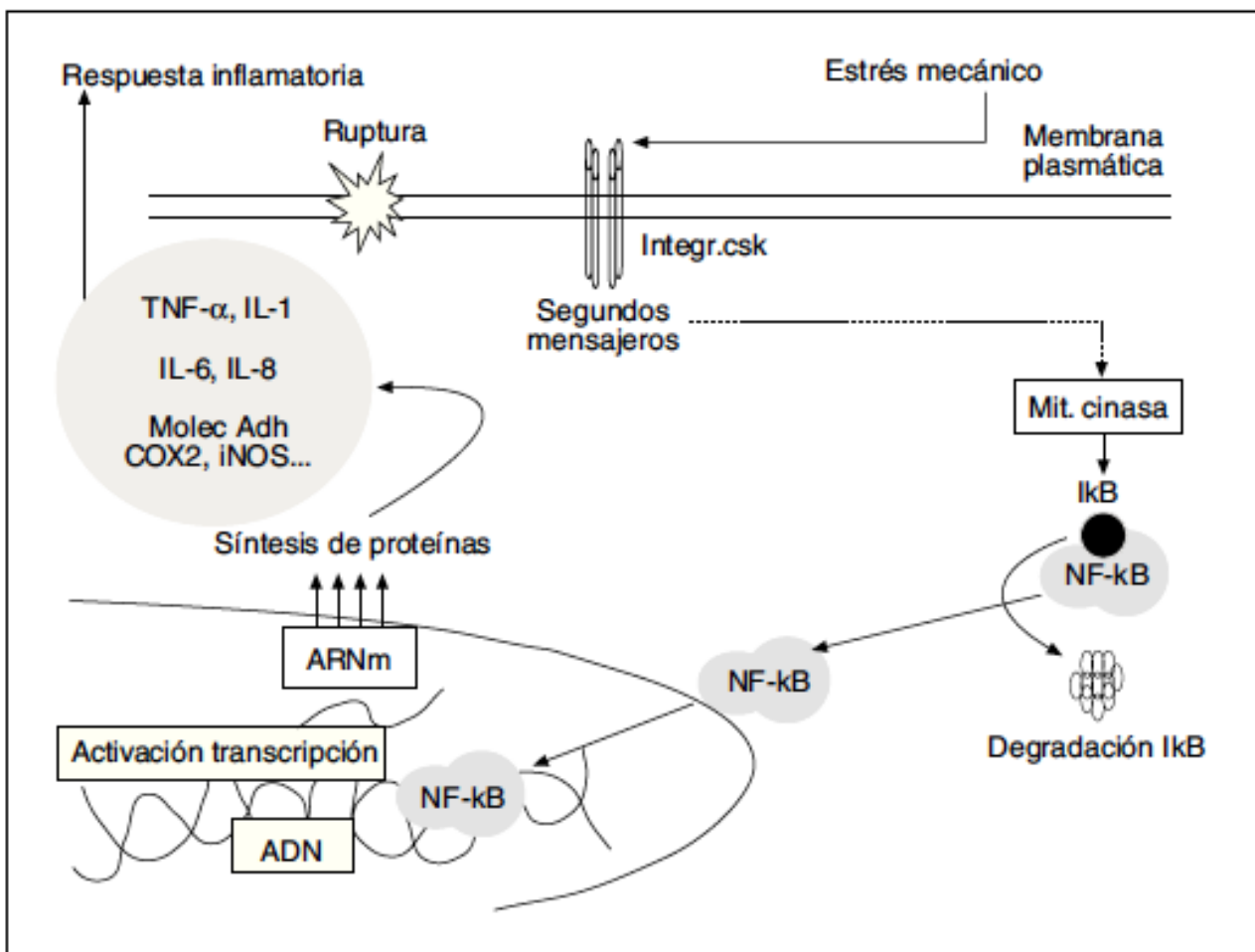
4) Activación de las mitógeno-activadas proteíncinasas y de las integrina-quinasas: se ha observado la activación del complejo de proteínas de la familia de las mitógeno-activadas kinasas (MAK). La activación de esta cascada depende de la proteín kinasa C, pero es independiente del calcio intracelular. También se produce la activación de la tirosín-integrina-kinasa. Ambas cascadas tienen como efector final la activación y translocación nuclear del factor nuclear kappa-beta ($NF-\kappa\beta$).

5) Activación del $NF-\kappa\beta$ genera la activación y translocación del $NF-\kappa\beta$ al núcleo y la activación transcripcional de los genes bajo su control, entre los cuales se hallan: $TNF-\alpha$, varias interleucinas, ciclooxigenasa II, óxido nítrico sintetasa inducida, superóxido manganeso sintetasa, factor tisular de la coagulación, péptido natriurético tipo C, ICAM-1, MCP-1, factor de crecimiento de plaquetas B (PDGF-B) y factor transformante beta.

En resumen, el estrés inducido por la VM genera, vía mecanorreceptores de membrana, la activación del complejo de mitógenocinas que inducen la translocación del NF- κ B al núcleo y la liberación de mediadores de la inflamación (fig. 2). (Sáenz-Valiente A, 2005)

Ranieri y cols. fueron los primeros en demostrar en humanos que la ventilación mecánica *per se* puede relacionarse con los niveles pulmonares y sistémicos de citoquinas en pacientes con SDRA. Dichos autores asocian la ventilación mecánica convencional de pacientes con SDRA con una respuesta inflamatoria local y sistémica sostenida durante 36 horas, y esta respuesta puede ser atenuada por estrategias ventilatorias dirigidas a minimizar el VILI. (Ranieri VM, 1999). Los mismos autores, posteriormente, observaron una reducción significativa de los niveles de citoquinas en el LBA y en plasma, así como del número de polimorfonucleares en los pacientes que fueron ventilados con estrategias protectoras. Sin embargo, este estudio no fue diseñado para analizar si estos descensos se asociaban con mejores resultados clínicos y el significado clínico de estos cambios en los niveles de citoquinas sigue siendo difícil de dilucidar. (Ranieri VM, 2000)

Figura 2: Respuesta inflamatoria inducida por la ventilación mecánica



Las citoquinas producidas en el pulmón provienen principalmente de los macrófagos alveolares, así como también de las células endoteliales y alveolares activadas. Las células endoteliales microvasculares de pacientes con SDRA presentan *upregulation* del receptor del TNF- α y aumento en la producción de IL-6 e IL-8 comparadas con los controles, sugiriendo una intensa activación de la célula endotelial durante el proceso agudo, o que las células endoteliales de la microvasculatura pulmonar son constitutivamente más reactivas en aquellos sujetos que subsiguientemente desarrollan SDRA. (Orfanos SE, 2004).

Esta respuesta inflamatoria y procoagulante amplificada sería la responsable de la propagación de la lesión hacia la totalidad del pulmón. Pero además, se ha demostrado cómo los mediadores inflamatorios no quedan circunscritos al territorio alveolar, sino que pasan a la circulación sistémica, por lo que su diseminación guiaría la disfunción orgánica que llevaría a la muerte de los pacientes con DPA/SDRA. (Chiumello D, 1999).

En el momento actual, y a la luz de los estudios, podemos afirmar que, al menos a nivel experimental, existen conocimientos que indican que los modelos de VM en los que se aplica un alto volumen corriente que produzca fenómenos de sobredistensión de los espacios alveolares, y en aquellos en los que se emplean unos niveles bajos de PEEP, que permitan fenómenos de colapso alveolar, dan lugar a un aumento de la permeabilidad vascular y a fenómenos inflamatorios que conducen a la liberación de mediadores al pulmón y al paso de éstos a la circulación sistémica, siendo capaces de inducir daño a distancia.

En resumen, se pueda hablar de la VM como un factor contribuyente en la producción del fracaso multiorgánico. Sin embargo, hay que reconocer, como citan algunos autores, que los resultados de los estudios no son totalmente consistentes, de modo que no en todos los estudios publicados se observa que la liberación de citoquinas esté en relación con cambios en los parámetros de ventilación.

1.4.1.d Implicaciones clínicas

La medición de los marcadores biológicos tanto en estudios clínicos como experimentales, han proporcionado importante información sobre la patogenia del VILI. Aunque los estudios experimentales no han sido totalmente concordantes con los estudios clínicos, existen varias similitudes notables. Los cambios temporales en los niveles plasmáticos de IL-6, IL-8, IL-1 Ra, y TNF- α se han asociado con diferencias en las estrategias de ventilación tanto en estudios clínicos como en experimentales. El descenso de los niveles plasmáticos de IL-6, IL-8 e IL-1 Ra en los estudios clínicos son en parte atribuibles a la ventilación de protección pulmonar y se asocian con mejores resultados clínicos. En particular, la disminución de los niveles plasmáticos de IL-6 se han asociado con ser un marcador del beneficio clínico de la ventilación protectora. Aunque la función precisa de cada mediador en la patogénesis del VILI no se entiende completamente, la medición de estos marcadores biológicos puede identificar pacientes con riesgo de lesión pulmonar y que podrían beneficiarse de una estrategia de ventilación protectora. De momento no ha habido ningún estudio clínico prospectivo para validar la sensibilidad o especificidad de cualquiera de estos marcadores biológicos en pacientes con riesgo de VILI. Se han encontrado marcadores específicos de lesión celular del epitelio alveolar en estudios experimentales que se correlaciona bien con cambios histológicos y ultraestructurales y que son índices de lesión pulmonar inducidos por la ventilación, pero se necesitan más estudios sobre los marcadores biológicos análogos en pacientes. Los datos clínicos han demostrado que la reducción del volumen de ventilación pulmonar disminuye la mortalidad en pacientes con DPA y el SDRA; sin embargo, si existe una estrategia de ventilación verdaderamente segura es incierto. Aunque en la actualidad nuestra capacidad de reconocer la lesión pulmonar atribuible a la ventilación en la evolución de un paciente es limitada, los estudios experimentales han indicado que la medición de los marcadores biológicos puede ser una herramienta valiosa para la identificación de pacientes en riesgo, así como para determinar el pronóstico y la comprensión de la patogenia. (James A, 2006).

1.4.1.e Ventilación Unipulmonar

La mayoría de los procedimientos quirúrgicos de resección pulmonar precisan del colapso del pulmón que va a ser intervenido, por lo que se hace imperativo la ventilación unipulmonar. La capacidad ventilatoria del pulmón no quirúrgico durante la VUP es muy reducida en comparación con la ventilación bipulmonar. El pulmón ventilado es especialmente propenso a la aparición de atelectasias debido a la disminución de la capacidad residual funcional (CRF), como consecuencia de la inducción de la anestesia general y de la parálisis muscular, el efecto del peso del mediastino, la presión de los órganos abdominales y el desplazamiento del diafragma, el mantenimiento prolongado del decúbito lateral que puede favorecer el trasudado de líquido en el pulmón dependiente que originaría una mayor reducción de la CRF, y la aparición de atelectasias por reabsorción como consecuencia de la utilización de fracciones inspiratorias de oxígeno elevadas (FiO_2). Como consecuencia, se provocará un aumento de las tensiones mecánicas del pulmón ventilado producida por el aumento de la presión media de la vía aérea, seguido de la compresión de los vasos alveolares y el aumento de la resistencia vascular pulmonar. Todo ello son factores añadidos especiales de este tipo de ventilación que pueden inducir efectos proinflamatorios en los alveolos ventilados.

Durante años, el manejo ventilatorio de los pacientes en VUP se había centrado en evitar la hipoxemia intraoperatoria. Actualmente el DPA ha reemplazado a la hipoxia como la principal preocupación asociada a la VUP. El DPA después de la resección pulmonar es afortunadamente infrecuente, ocurre en un 2,45% de todas las resecciones pulmonares, con un pico de incidencia de 7,9% para las neumonectomías. Aunque poco frecuente, se asocia con una morbilidad y una mortalidad alrededor del 40%.

Inicialmente se consideraron como factores de riesgo la cirugía del lado derecho y la sobrecarga de fluidos. Con los años, el drenaje linfático, la técnica quirúrgica, el trauma quirúrgico, la ventilación, la transfusión, la aspiración, las infecciones, el estrés oxidativo, y la isquemia-reperfusión se añadieron a la lista.

Desde hace tiempo se reconoce el papel causal de la VUP en el establecimiento de la lesión pulmonar. Los cambios radiológicos en pacientes con DPA después de la cirugía torácica son peores en el pulmón ventilado. Un análisis retrospectivo de los factores de riesgo para el DPA tras resecciones pulmonares mostraron que un aumento en la duración de la VUP en sí mismo es un factor de riesgo. (Licker M, 2003). En modelos animales, el efecto de la VUP provoca cambios histológicos compatibles con lesión

pulmonar, incluyendo la congestión vascular, engrosamiento de la pared alveolar y producción de ON en el pulmón ventilado (Yin K, 2007). Gran parte de la culpa del DPA después de VUP ha caído sobre la utilización de elevados Vc. Tradicionalmente, durante décadas se ha utilizado los mismos Vc para la VUP que para la ventilación bipulmonar (de 10 a 12 ml/kg). (Slinger PD, 2006). Hasta hace relativamente pocos años, el manejo ventilatorio durante la VUP cambia. En ello fueron claves una serie de estudios, como el de Van der Werff y cols. y Licker y cols. que identificaron varios factores de riesgo de DPA postoperatorio entre más de 1000 pacientes sometidos a cirugía de resección pulmonar. Ambos estudios coincidieron en que la utilización de elevadas presiones de ventilación durante la VUP se asociaron significativamente con lesión pulmonar (Van der Werff YD, 1997 y Licker M, 2003). Otro estudio en 170 neumonectomías encontró como factores asociados al riesgo de insuficiencia respiratoria postoperatoria la utilización de altos volúmenes corrientes intraoperatorios y la sobrecarga de líquidos. (Fernandez-Perez ER, 2006). Pero sin duda, el estudio mas citado en la investigación del efecto de la reducción del volumen corriente durante la VUP es el de Gama de Abreu y cols. Publicaron uno de los primeros estudios en animales, pulmones de conejos aislados sometidos a VUP, ya sea con 8 ml / kg y cero de presión espiratoria final (ZEEP) o 4 ml / kg y PEEP de 1 cm de H₂O. Todos los marcadores de lesión pulmonar se redujeron en el grupo de ventilación protectora. (Gama de Abreu M, 2003). De estos resultados surge que la VUP haya sido comparada con el SDRA, ya que ambos involucran la ventilación de un pulmón “bebé” con una capacidad pulmonar reducida. (Senturk M, 2006).

Pero la preocupación por la frecuencia del DPA postoperatorio seguía presente, por lo que mas recientemente surgen estudios clínicos prospectivos que se centran en los niveles de citoquinas como marcadores de ventilación mecánica potencialmente dañina.

La prueba más convincente hasta la fecha de que los volúmenes corrientes están relacionados con la etiología del DPA después de la cirugía de pulmón viene de un estudio realizado por Schilling y cols, que investigó 32 pacientes sometidos a toracotomía con VUP. La Ventilación por minuto y PEEP fueron idénticas entre los grupos, y sólo se modificaron los volúmenes corrientes (10 ml/kg o 5ml/Kg). La VUP se asoció con elevaciones de TNF- α , ICAM-1, pero en menor grado con la ventilación con volumen corriente bajo. (Schilling T, 2005). También se ha demostrado en pacientes que precisan de VUP para otros procedimientos quirúrgicos, como las esofagectomías.

Michelet y cols estudiaron 52 pacientes para esofagectomía, y demuestran una elevación de los niveles de citoquinas (IL-1, IL-6, IL-8) perioperatorias, pero en menor grado en el grupo de ventilación protectora (9ml/kg frente a 5ml/kg). (Michelet P, 2006). Los estudios en animales confirman a través de muestras de tejido pulmonar estos hallazgos, observando una hiperperfusión y daño alveolar en el pulmón dependiente durante la VUP. (Kozian A, 2008). Es importante recordar, que la ventilación protectora no es sinónimo de ventilación con bajos volúmenes corrientes, sino que también incluye la utilización de PEEP, bajas presiones ventilatorias, la disminución de la FiO_2 , e hipercapnia permisiva. Basado en el nivel actual de las pruebas, parece probable que la ventilación de protección reducirá la incidencia o gravedad del DPA después de la cirugía de resección pulmonar. Para lo cual, sólo un gran estudio multicéntrico podría ser capaz de contestar de forma definitiva a esta cuestión.

1.4.2 HIPEROXIA

La toxicidad del oxígeno provocada por una exposición prolongada a FiO_2 elevadas es una complicación ampliamente conocida que se caracteriza por cambios histopatológicos pulmonares similares al DPA. La toxicidad del oxígeno que se produce durante la VUP deriva del estrés oxidativo.

Las elevadas concentraciones de oxígeno inspirado administradas al pulmón ventilado durante la cirugía de resección pulmonar promueven la liberación de especies reactivas de oxígeno en forma de radicales libres de oxígeno y también especies reactivas de nitrógeno. Cuando fallan los mecanismos de defensa antioxidante, la formación de estas especies reactivas pueden, a niveles tóxicos, causar daño molecular y celular tanto por necrosis como por apoptosis, y podría contribuir a la lesión pulmonar después de una toracotomía. (Lases EC, 2000).

Richard H Kallet ha publicado recientemente una revisión sobre la lesión pulmonar producida por la hiperoxia (HALI, *hyperoxic acute lung injury*) donde ofrece una visión conjunta de los mecanismos biológicos implicados (especies reactivas de oxígeno, citoquinas, apoptosis y necrosis celular y los mecanismos antioxidantes). El HALI probablemente ocurre cuando la FiO_2 excede de 0,7 y puede llegar a ser problemático cuando excede de 0,8 durante un periodo de tiempo prolongado (Kallet RH, 2013). El mecanismo lesivo de la ventilación pulmonar y de la hiperoxia se potencian y pueden favorecer, además del DPA, las infecciones pulmonares.

Durante la ventilación unipulmonar son frecuentes los episodios de hipoxemia y la necesidad de incrementar la fracción inspirada de oxígeno como una de las medidas adoptadas para tratarlos.

La duración de la VUP se ha relacionado con el aumento de los marcadores de estrés oxidativo, así periodos de VUP superiores a los 120 minutos, asocian el incremento del estrés oxidativo con un aumento significativo de los episodios de insuficiencia respiratoria postoperatoria. Incluso a corto plazo, la exposición a FiO_2 elevadas durante la inducción de la anestesia ha demostrado que causa atelectasias por reabsorción de forma significativa. Los estudios que evalúan el efecto de la concentración de oxígeno en la respuesta inflamatoria o en el estrés oxidativo durante la VUP son escasos. Únicamente un estudio experimental recientemente publicado por Olivant Fisher y cols, en 10 cerdos sometidos a VUP durante 3 horas con $FiO_2 < 50\%$ y otros 10 cerdos con VUP con FiO_2 del 100% valora las citoquinas proinflamatorias y biomarcadores de estrés oxidativo en sangre y en tejido pulmonar. Observa un elevado estrés oxidativo y citoquinas inflamatorias y un mayor grado de lesión en los pulmones sometidos a hiperoxia. (Olivant Fisher A, 2012).

Los estudios han demostrado que una FiO_2 tan baja como 0,4 puede proporcionar una adecuada oxigenación durante la VUP en la posición de decúbito lateral. En cualquier caso, dado el potencial lesivo para la lesión pulmonar, la FiO_2 debe reducirse al mínimo que se requiere para mantener una saturación del oxígeno arterial superior al 90%.

1.4.3 MANIPULACIÓN MECÁNICA DEL TEJIDO PULMONAR.

Hay una fuerte evidencia de que IL-6, IL-8 y IL-10 son marcadores circulantes útiles de la intensidad de la respuesta inflamatoria pulmonar y del pronóstico de los pacientes en el inicio de la lesión pulmonar aguda.

Un buen ejemplo de que la manipulación del tejido pulmonar asocia una mayor respuesta inflamatoria se refleja en el trabajo Vilma Oliveira y cols. Estos autores estudian la respuesta inflamatoria en las esofagectomías toracoabdominales con diferentes abordajes, y encuentra que en ambos grupos existe una respuesta inflamatoria medido por los niveles plasmáticos elevados de IL8 e IL6, sin embargo, los pacientes que tiene un abordaje por toracotomía anterolateral presentan unos niveles plasmáticos mucho mayores de IL6 e IL8 que el grupo de toracotomía posterolateral. La explicación a este resultado es que el pulmón es una fuente importante de producción de IL8 y IL-6 derivado

de la isquemia-reperfusión y por la compresión del pulmón. Además, son mediadores clave en la fase precoz de la respuesta inflamatoria y se consideran buenos marcadores para expresar el grado de estrés quirúrgico. Los factores que intervienen en la producción de estas citoquinas pro-inflamatorias incluyen la edad, estadio de la enfermedad oncológica, duración de la operación, la pérdida sanguínea intraoperatoria y el área de lesión quirúrgica. Con respecto a estos factores, no se observó ninguna diferencia entre los dos grupos de toracotomía, únicamente los dos procedimientos difieren considerablemente en términos de manipulación de los pulmones. Así, en el grupo anterolateral, el pulmón debe ser retirado del campo quirúrgico mediante una valva, mientras que durante el procedimiento posterolateral, el pulmón está pasivamente retirado de la zona quirúrgica, y esta diferencia puede haber sido un factor que justifique los bajos niveles plasmáticos de IL en el grupo de la toracotomía posterolateral, donde no se manipulaba el pulmón. (Vilma Oliveira F, 2012).

Por lo tanto, la manipulación del tejido pulmonar se considera otro factor de inflamación pulmonar. Los estudios en cirugía de resección pulmonar que evalúan diferentes estrategias (anestésicas y ventilatorias) para disminuir esta respuesta inflamatoria también lo enumeran como factor causal proinflamatorio. (De Conno E, 2009, Schilling T, 2005, Schilling T 2007, Schilling T, 2011, Sugawara Y, 2011.) Además se ha comprobado, que el tejido pulmonar manipulado durante la intervención es una fuente de radicales libres de oxígeno, no solo durante el intraoperatorio, sino también en el postoperatorio. También la resección tumoral del tejido pulmonar provoca una carga oxidativa al organismo. (Misthos P, 2005). Los efectos del estrés oxidativo lo detallaremos en el siguiente apartado.

1.4.4 ESTRES OXIDATIVO: ISQUEMIA-REPERFUSIÓN, VPH

El síndrome de isquemia- reperfusión (IR) es una entidad clínica que se produce al restablecer el flujo sanguíneo (reperfusión) a un órgano previamente sometido a un periodo variable de isquemia. Se denomina lesión por IR al deterioro que se produce en los tejidos tras reanudarse la perfusión. Su fisiopatología es el resultado de una compleja interacción celular y humoral en la que intervienen neutrófilos, complemento, linfocitos, moléculas de adhesión, especies reactivas de oxígeno, mediadores de la inflamación y el endotelio, entre otros, los cuales favorecen el daño ultraestructural del aparato energético celular y la muerte celular. Cada órgano o tejido del organismo tiene una sensibilidad y resistencia distinta para la pérdida total o parcial de su flujo sanguíneo.

La primera fase del síndrome de isquemia reperfusión, se caracteriza por la lesión isquémica, en la que se interrumpe el aporte de oxígeno al órgano y el metabolismo celular del mismo se transforma de aerobio en anaerobio. A partir de este hecho, si el flujo sanguíneo no se restablece se produce una secuencia de hechos bioquímicos que llevan a la disfunción celular, al edema intersticial y finalmente a la muerte celular. El metabolismo anaerobio existente, junto con el aumento del ácido láctico local, provocan una acidosis metabólica, con disminución del nivel energético que se asocia a alteraciones del sistema de transporte transmembrana, lo que activa diferentes sistemas enzimáticos, fundamentales en la respuesta inflamatoria que posteriormente se desarrollará. Durante la reperfusión, proceso imprescindible para la viabilidad del órgano, se produce el restablecimiento del flujo sanguíneo y se recupera el nivel energético que había disminuido durante la isquemia. Es en esta fase cuando se producen la mayoría de las lesiones o, al menos, se ponen de manifiesto aquellas que se habían iniciado durante la isquemia y que son consecuencia de los metabolitos tóxicos, que se habían formado durante la fase previa. La gravedad de esta reperfusión está determinada por la magnitud de la lesión primaria y el órgano afectado.(De Perrot M, 2003).

La lesión por isquemia reperfusión resulta de especial interés en el caso del pulmón. La ventilación unipulmonar provoca intensos cambios fisiopatológicos en la ventilación y la perfusión pulmonar. La instauración de la VUP y el colapso del pulmón quirúrgico crea un cortocircuito transpulmonar derecha-izquierda, ya que todo el flujo que perfunde el pulmón no ventilado llega a las cavidades izquierdas sin oxigenar. Como consecuencia de ello se produce un aumento del gradiente alveolo-arterial de O_2 con disminución de la presión arterial de oxígeno (PaO_2), que se manifiesta en el paciente anestesiado como una caída brusca de la saturación periférica de oxígeno (SpO_2) al poco tiempo de iniciada la VUP. El principal mecanismo fisiológico que tiene el organismo para protegerse de la hipoxemia durante la VUP es la vasoconstricción pulmonar hipóxica (VPH), que se desencadena a los pocos segundos de haberse producido la atelectasia del pulmón quirúrgico, siendo su intensidad máxima a los 10-15 minutos. Es un fenómeno exclusivo de la circulación pulmonar ya que el resto de lechos vasculares se dilatan frente a la hipoxemia. El lecho vascular pulmonar, fundamentalmente la arteriola precapilar que se encuentra muy próxima al alveolo, reacciona aumentando su tono muscular en respuesta a la disminución de la presión alveolar de O_2 (PAO_2), lo cual desvía flujo sanguíneo desde el pulmón quirúrgico o no ventilado, al pulmón ventilado, reduciendo de esta manera el porcentaje de shunt.

Teóricamente, como consecuencia de este mecanismo, el 50% del flujo sanguíneo del pulmón no ventilado pasa al pulmón ventilado (distribución de la perfusión pulmón proclive/pulmón declive: 20% / 80% en VUP con VPH frente al 40% / 60% en ventilación bipulmonar). Esta situación provoca una hipoperfusión del pulmón quirúrgico durante la VUP. Cuando finaliza la VUP y se reexpande el pulmón colapsado, se restablece el flujo sanguíneo pulmonar. Situación que favorece la lesión por isquemia-reperfusión pulmonar. La lesión por IR, cuando tiene lugar en el pulmón, recibe el nombre de LIRI (del inglés *Lung Ischemia-Reperfusion Injury*). Se observa con frecuencia tras procedimientos como el by-pass cardiopulmonar, reanimaciones por parada cardíaca, embolia pulmonar y está ampliamente estudiado en el trasplante pulmonar. En este último escenario, el LIRI se relaciona con fallos del injerto hasta en un 15% de los casos, y constituye una causa importante de morbilidad postrasplante por producir fallo pulmonar agudo y/o SDRA. (Hengst den WA, 2011).

Actualmente existen pruebas suficientes de que la lesión por perfusión a nivel pulmonar es el daño estructural causado por la interacción de los radicales libres de oxígeno, factores endoteliales y neutrófilos. Destacar que el parénquima pulmonar es uno de los mayores reservorios de neutrófilos, monocitos y macrófagos. En el entorno de la cirugía de resección pulmonar, debido a que el pulmón quirúrgico permanece completamente atelectasiado e hipoperfundido por la VPH durante la VUP, su posterior reexpansión y reoxigenación al término de la misma, causa dilatación vascular y genera radicales libres de oxígeno. Estos radicales libres de oxígeno son agentes oxidantes que interactúan con diversos componentes celulares (lípidos, proteínas, DNA..) provocando su disfunción y lisis celular. Esto se ha demostrado en muchas células de parénquima pulmonar, incluidas las células endoteliales, neumocitos tipo II, células ciliadas y macrófagos. (Al-Mehdi A.B, 1997). Bajo circunstancias normales, estos eventos son contrarrestados por la acción de los mecanismos endógenos de defensa antioxidante, pero este equilibrio se altera durante la perfusión, y una cascada de eventos desarrolla moléculas muy reactivas que superan en número a las reservas de los sistemas antioxidantes. Por lo tanto, el estrés oxidativo es el resultado de un desequilibrio entre los sistemas generadores y eliminadores de estos radicales libres, y la peroxidación de lípidos es una de las consecuencias metabólicas más importantes.

El pulmón es un órgano crítico en el proceso de estrés oxidativo ya sea de origen sistémico o pulmonar. En cuanto al estrés oxidativo en la CRP, existe evidencia por estudios clínicos del daño oxidativo producido por la reexpansión-reperusión del pulmón quirúrgico. Además, el efecto biológico producido puede afectar no solo al pulmón colapsado, sino también al pulmón contralateral y al resto de órganos. (Williams EA, 1998, Huang CH, 2008).

Misthos y cols han estudiado la generación de estrés oxidativo después de la VUP en la cirugía de resección pulmonar. La magnitud del estrés oxidativo, medido a través de metabolitos de la peroxidación lipídica como el malondialdeído (MDA) lo relacionaron con la VUP y la duración de la misma. El mayor grado de estrés oxidativo, reflejado por un fuerte aumento de los niveles de MDA plasmáticos, se produce inmediatamente después de la reventilación del pulmón colapsado, lo cual apoya el concepto de la lesión por reperusión. Y además, cuanto más tiempo permanezca atelectasiado el pulmón no dependiente, más potente será la carga oxidativa para el organismo. Otro resultado a destacar de los estudios de este grupo de investigación es la elevación de MDA al inicio de la intervención, lo que representaría el efecto de la generación de radicales libres por el estrés o trauma quirúrgico y por la ventilación mecánica, ambos asociados a la liberación de citoquinas inflamatorias y reclutamiento de neutrófilos, que son fuente de formación de grandes cantidades de agentes oxidantes. (Misthos P, 2005).

El mismo grupo en un trabajo posterior, prospectivo randomizado en un entorno clínico que incluía 132 pacientes, aportan más evidencia a la idea de que el estrés oxidativo contribuye al daño pulmonar después de la cirugía de resección pulmonar. Los pacientes fueron agrupados de la siguiente forma: El grupo A incluyó 50 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas que fueron sometidos a lobectomía sin ventilación unipulmonar. El grupo B incluyó a 30 pacientes sometidos a 60 min de VUP. El grupo C incluyó a 30 pacientes sometidos a 90 min de VUP, y el grupo D incluyó a 22 pacientes sometidos a 120 min VUP. Se realizaron mediciones pre, intra y postoperatorias hasta 48 horas, de los niveles de MDA. Se registraron la incidencia de fístula broncopleural, empiema, neumonía, atelectasia, insuficiencia respiratoria aguda, broncoespasmo, SDRA, arritmias cardíacas, isquemia de miocardio, insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar, insuficiencia renal, disfunción hepática, y mortalidad a los 30 días. Como habían demostrado previamente, también es este trabajo el estrés oxidativo fue más intenso cuando se utilizó VUP, y los niveles séricos de MDA se correlacionaban con la duración de la atelectasia pulmonar. (Misthos P, 2006).

Todavía hay mucha controversia sobre el papel de los radicales libres en el desarrollo de la lesión pulmonar aguda en el postoperatorio. Sin embargo, hay una falta de pruebas en relación con el papel del estrés oxidativo en las complicaciones postoperatorias después de la cirugía de resección pulmonar con VUP. Los autores llevaron a cabo este trabajo con el fin de definir la contribución de las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno generados sobre la morbilidad y la mortalidad postlobectomía. Encontraron que los únicos órganos afectados por el estrés oxidativo fueron el corazón y el pulmón. A nivel cardíaco, el estrés oxidativo actuó como un factor arritmogénico, mientras que a nivel pulmonar provoca una mayor incidencia de hipertensión pulmonar y de insuficiencia respiratoria aguda. Un hecho importante es que la presencia de estas complicaciones se observaron con incidencia significativamente mayor en el grupo donde la duración de la VUP fue la más prolongada (120 minutos), por lo que este parámetro es una de las causas del aumento de las tasas de complicaciones.

Hay datos suficientes para describir las rutas fisiopatológicas a través de las cuales los radicales libres provocan las complicaciones antes mencionadas. (Keegan A, 2001). Aunque el estrés oxidativo se considera que desempeñan un papel importante en el desarrollo de DPA, los autores no registraron ningún caso. La fisiopatología exacta de esta complicación es compleja e incluye muchos otros factores, como la sobrecarga perioperatoria de fluidos, la lesión alveolar, y el deterioro del drenaje linfático.

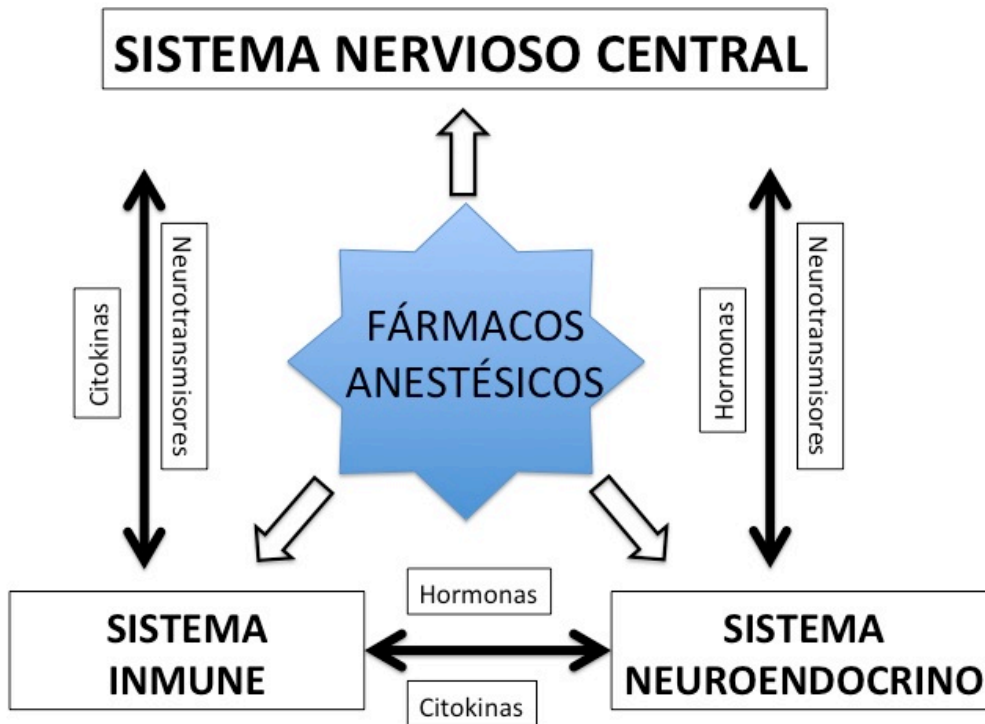
En cuanto a la mortalidad, las tasas variaron del 2% al 4,5%, pero sin diferencias entre los grupos estudiados. Los autores concluyen que la ventilación unipulmonar > 1 hora debe de considerarse como una posible causa de complicaciones cardiovasculares a través de la generación de estrés oxidativo grave debido a la reexpansión pulmonar.

1.5 EFECTOS DE LOS FÁRMACOS ANESTÉSICOS EN LA RESPUESTA INFLAMATORIA

1.5.1 FÁRMACOS ANESTÉSICOS Y RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA

Los efectos inmunomoduladores de los fármacos empleados para el mantenimiento anestésico han sido estudiados desde hace varias décadas. Generalmente se acepta que estos efectos son modestos comparados a los producidos por el estrés quirúrgico y que en individuos sanos sometidos a cirugía menor la respuesta inflamatoria postoperatoria es habitualmente bien controlada y de duración limitada sin que tenga repercusión relevante sobre el curso postoperatorio. Sin embargo, en pacientes con elevado riesgo de desarrollar una exagerada respuesta inflamatoria postquirúrgica (especial predisposición genética y/o pacientes de edad avanzada con comorbilidad elevada y/o sometidos a cirugía mayor) el uso de fármacos intraoperatorios que puedan modularla requiere gran relevancia. En estos pacientes la respuesta inflamatoria al trauma quirúrgico puede derivar en una respuesta anormal. En caso de que la respuesta sea exagerada el paciente puede desarrollar un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) con disfunción de algunos órganos. Por el contrario, en los pacientes inmunocomprometidos la respuesta inflamatoria es insuficiente y puede conllevar un elevado riesgo de infecciones y sepsis en el periodo postoperatorio. Los estudios que comparan la intensidad de la respuesta inflamatoria dependiendo de los fármacos anestésicos empleados obtienen resultados contradictorios, debido fundamentalmente a la heterogeneidad de los pacientes con diferentes enfermedades pre-existentes, la mala estandarización de los procedimientos quirúrgicos, las diferencias en la duración y severidad de las cirugías estudiadas y el pequeño número de estos estudios empleando un diseño de inadecuada aleatorización. Además, recientemente se ha visto la intensa relación entre la respuesta endocrina y la liberación de citoquinas y se ha sugerido que diferentes anestésicos pueden modificar la relación entre citoquinas pro y anti-inflamatorias (fig. 3), por lo que para extraer conclusiones apropiadas de los estudios que comparan la respuesta inflamatoria sistémica perioperatoria se requiere que los grupos analizados se manejen de idéntica manera durante el pre, intra y postoperatorio y únicamente se diferencien en el fármaco empleado para mantener la misma intensidad de hipnosis, idealmente valorado mediante el índice biespectral.

Figura 3. Relación entre fármacos anestésicos y otros sistemas del organismo.



Los anestésicos utilizados para mantener la hipnosis durante la intervención quirúrgica, ya sean intravenosos (propofol) o inhalatorios (isoflurano, sevoflurano, desflurano) pueden interferir con la respuesta inflamatoria a diferentes niveles y se cree que estas propiedades son más pronunciadas en el contexto de la respuesta inflamatoria asociada al estrés quirúrgico. Estos agentes anestésicos (propofol e inhalatorios) influyen de forma significativa en los niveles de citoquinas de los pacientes sometidos a diferentes intervenciones quirúrgicas. (Dermitzaki E, 2009). También pueden modular las reacciones inmunológicas e inflamatorias a través de la alteración de las vías de comunicación intracelular, modificando la respuesta de las citoquinas durante el perioperatorio. Sin embargo, existe gran controversia respecto a la magnitud de los efectos de estos fármacos sobre la respuesta inflamatoria pulmonar durante la cirugía. (Schilling T, 2011).

1.5.1.a Efectos antiinflamatorios Sistémicos del Sevoflurano

El sevoflurano es uno de los gases anestésicos más ampliamente utilizados en la práctica clínica. Se ha demostrado ampliamente que los anestésicos volátiles ejercen un efecto cardioprotector y de atenuación de la lesión cardíaca en el proceso de isquemia-reperfusión (Tanaka K, 2004, Kato R, 2002). A nivel de otros órganos también se han descrito efectos antiinflamatorios, antinecróticos, y de protección contra el daño postreperfusión a nivel cerebral (Lin HF, 2009), hepático (Beck-Schimmer B, 2008) y renal. (Lee HT, 2006).

Los anestésicos inhalatorios tienen efectos inhibitorios sobre los neutrófilos y linfocitos *in vitro*, y sobre la liberación de citoquinas desde las células mononucleares. Los efectos de estos agentes son temporales y dosis-tiempo dependientes. Los anestésicos inhalatorios afectan a la expresión de la iNOS por inhibición reversible de los canales de calcio voltaje dependientes y disminución de la concentración intracelular de calcio. Así los efectos *in vitro* de estos agentes son predominantemente por la inhibición de los productos inmunológicos, pero los efectos son generalmente transitorios.

Diferentes estudios realizados en laboratorio sobre cultivos celulares han ido aportando información acerca de los efectos antiinflamatorios de los anestésicos inhalatorios. Así, en un modelo *in vitro* de sepsis se ha visto como el tratamiento con sevoflurano a varias dosis (1%, 3% o 7%) durante una hora se relacionaba con un aumento de la viabilidad celular y una disminución de la respuesta inflamatoria objetivada por los menores niveles de TNF- α e IL-6. (Rodríguez-Gonzalez R, 2013). Cuando se utiliza sevoflurano a células epiteliales activadas por lipopolisacáridos se comprobó una atenuación de la función inmunitaria expresado por un menor aumento de la MCP-1 y de la iNOS. (Yue T, 2008). También se ha visto como el isoflurano al 0,7% reduce la cascada inflamatoria de la MAPK p38, NF- κ B y su actividad transcripcional en las células de Kupffer. Se ha sugerido que la inhibición de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) era el causante de este bloqueo de la cascada inflamatoria. (Wang H, 2014). Boost y cols demostraron como el sevoflurano o el isoflurano utilizados a 1 CAM suprimían la respuesta inflamatoria en los monocitos a través de una disminución de la cascada inflamatoria. Con el uso de estos agentes inhalatorios disminuía la expresión del TNF- α y el NF- κ B resultando en una producción limitada de citoquinas inflamatorias. Sin embargo, estos efectos protectores de sevoflurano o isoflurano no han sido vistos en células neuronales, en donde se ha comprobado que incluso pueden tener efectos deletéreos

exacerbando la tasa de muerte neuronal. Por este motivo se ha relacionado la disfunción cognitiva postoperatoria con el empleo de anestesia inhalatoria. (Schallner N, 2014).

Otros estudios experimentales realizados han determinado los efectos del isoflurano y el sevoflurano sobre la inflamación y el estrés oxidativo en modelos animales. Los experimentos en animales han sido sobre todo realizados en corazón y pulmón. El isoflurano tiene efectos protectores sobre el miocito ventricular de la rata sometido a hipoxia. (Jamnicki-Abegg M, 2005). Se ha visto que el preconditionamiento con sevoflurano es útil para mitigar el daño tisular producido tras un periodo de isquemia miocárdica. Los mediadores inflamatorios y las enzimas antioxidantes estaban disminuidas, en comparación con los animales no tratados con sevoflurano. Además, los anestésicos inhalatorios tienen efectos protectores sobre la isquemia a través de una reducción de la apoptosis. (Bedirli N, 2012). También se ha visto como el isoflurano disminuía la concentración de superóxido dismutasa y catalasa en tejido pulmonar (Shen X, 2014). Otro estudio comprobó la disminución de los niveles de IL-1, IL-6 y TNF- α , iNOs y NF-KB. Además la apoptosis era inhibida en los ratones pretratados con isoflurano (Li JT, 2013) .

En ratas a las que se había inyectado lipopolisacáridos de *Escherichia Coli* se observó que el tratamiento con sevoflurano (1 MAC) disminuyó significativamente los niveles de TNF- α , IL1B e IL-10 cuando se comparaba con ratas no tratadas (Hofstetter C, 2007). En un modelo experimental de sepsis en ratones el sevoflurano (1,2 MAC) disminuía los efectos inflamatorios objetivado a través de una disminución de la IL-6, MCP-1 y aumentaba la tasa de supervivencia desde un 38% en ratas no tratadas hasta un 83% en los animales que fueron tratados con sevoflurano. (Herrmann I, 2013). Cuando se analizaron las citoquinas plasmáticas (TNF- α , IL-6 e IL-1) estaban significativamente reducidas en los animales tratados con sevoflurano. Además, los niveles de óxido nítrico y de MDA estaban disminuidos y la capacidad antioxidante estaba aumentada en los animales tratados con anestésicos inhalatorios.

En resumen, el tratamiento con anestésicos inhalatorios de los animales sometidos a una situación que desencadena una exagerada respuesta inflamatoria, muestra que estos agentes anestésicos reducen el estrés oxidativo y la inflamación.

Los efectos de los anestésicos sobre la respuesta inflamatoria en estudios clínicos han sido menos investigados que a nivel experimental, y los resultados han sido contradictorios, ya que se ha descrito una atenuación de esta respuesta o un aumento de la expresión de citoquinas proinflamatorias. Por ejemplo, se ha observado un aumento de

la oxidación lipídica postoperatoria tras el uso de anestésicos inhalatorios. Se ha comprobado que los linfocitos periféricos en pacientes expuestos a sevoflurano en cirugía ortopédica tenían una disminución del contenido de glutatión reductasa, que regula el estado redox por quelación de las ROS. (Alleva R, 2003). En otro estudio, se describió que los pacientes que recibieron isoflurano en cirugía abdominal tenían una mayor liberación de citoquinas que los pacientes anestesiados con propofol (Ke JJ, 2008). Sin embargo, otros autores como Tanurkan y cols, observaron que el sevoflurano presentó mayor actividad antioxidante determinada por los niveles de MDA en los eritrocitos de los pacientes sometidos a cirugía abdominal. (Tanurkan H , 2011).

1.5.1.b Efectos antiinflamatorios Sistémicos del Propofol

Al igual que con los agentes hipnóticos administrados por vía inhalatoria, se ha visto que los fármacos intravenosos también se asocian a efectos antiinflamatorios.

El propofol, el fármaco hipnótico intravenoso más utilizado en la clínica, ha demostrado actividad antioxidante, tanto en estudios *in vitro* como *in vivo*, aportando a este fármaco el potencial beneficio como agente antioxidante en situaciones de isquemia reperfusión que conducen a una respuesta inflamatoria sistémica. (Ansley DM, 1998, Green TR, 1994). Para algunos autores, esta propiedad se basa en el hecho de que su estructura química es similar a la de un antioxidante natural como la vitamina E, uniéndose a las membranas celulares e inhibiendo la peroxidación lipídica. (Murphy PG, 1992). Otros autores han sugerido que el propofol es, en sí mismo, un eliminador de peroxidonitritos, evitando o disminuyendo la acción nociva de los mismos. (Kahraman S, 1997). También se ha propuesto que el propofol puede actuar sobre el sistema enzimático del glutatión, produciendo una disminución en la actividad de la glutatión peroxidasa y un aumento de la glutatión reductasa y transferasa. Esto provocaría un aumento de los depósitos celulares de glutatión reducido, y por lo tanto, un aumento de las defensas celulares antioxidantes. (De La Cruz, 1998).

Por cualquiera de los mecanismos propuestos, los estudios han demostrado que el propofol, a dosis comparable con la utilizada en clínica, actúa eliminando radicales libres de oxígeno, disminuyendo la peroxidación lipídica y aumentando la capacidad antioxidante en diferentes órganos como el hígado, riñón, corazón y pulmón. (Kahraman S, 1997; Cavalca V, 2008; González-Correa JA, 2008,)

Pero el propofol no solo se ha relacionado con esta propiedad antioxidante, sino también, y al igual que el sevoflurano, como inmunomodulador de la respuesta inflamatoria con efecto antiinflamatorio. Por ejemplo, en estudios clínicos realizados en pacientes intervenidos de cirugía abdominal, el grupo propofol se asoció con mayores niveles de IL-10. (Gilliland HE, 1997). Pero el resultado de los estudios que analizan los efectos inmunomoduladores de los anestésicos inhalatorios en comparación con el propofol ha sido dispar. Mientras que algunos autores describen cambios similares en la expresión de citoquinas con propofol vs anestesia inhalatoria (Delugo G, 1999), otros estudios han demostrado una elevación (El Azab SR, 2002), o una disminución (Helmy SA, 2000) en la respuesta proinflamatoria de las citoquinas usando estos fármacos anestésicos.

Con toda la información de la que actualmente disponíamos, no se podría recomendar una técnica anestésica en vez de la otra, si el objetivo principal consiste en atenuar la respuesta inflamatoria sistémica.

1.5.2 FÁRMACOS ANESTÉSICOS Y RESPUESTA INFLAMATORIA PULMONAR

En los últimos años ha habido un incremento de estudios clínicos y experimentales que han analizado el potencial efecto de los fármacos anestésicos hipnóticos (inhalatorios o intravenosos) en pulmones que son sometidos a algún tipo de daño alveolar (SDRA, ventilación mecánica, infección, sepsis). Estos estudios han surgido de la evidencia de que, como anteriormente mencionábamos, estos fármacos usados mayoritariamente durante la anestesia general, tienen unos claros efectos inmunomoduladores. Años más tarde, con el reconocimiento de la inflamación pulmonar perioperatoria como una posible causa de la aparición de complicaciones pulmonares postoperatorias, diferentes investigaciones intentaron conocer si esta inmunomodulación podría ocurrir también en el pulmón. Para ello se han puesto diferentes modelos experimentales en los que se estudian los efectos de los fármacos anestésicos, tanto en modelos experimentales de DPA/SDRA, así como en pulmones no dañados previamente. Para ello es imprescindible la toma de muestras del tejido pulmonar, ya sea en el líquido del LBA o incluso en las tomas de muestras mediante biopsias de tejido pulmonar. Además se ha visto como el aumento de los niveles de citoquinas inflamatorias medidas en las muestras tomadas en el LBA podría ser clínicamente relevante en la aparición de complicaciones pulmonares después de las intervenciones quirúrgicas. Además, en las cirugía que conllevan un alto

riesgo de presentar estas complicaciones pulmonares, la modificación de la liberación de citoquinas alveolares por los diferentes anestésicos inhalatorios e intravenosos podría adquirir una enorme trascendencia clínica. Por lo tanto, hemos considerado que sería interesante comparar los potenciales efectos beneficiosos protectores del sevoflurano con los del propofol, durante la cirugía torácica con VUP y sus implicaciones en la evolución postoperatoria.

Seguidamente, describiremos cuales son los principales efectos sobre el aparato respiratorio que se han asociado con el uso de la anestesia inhalatoria y de la anestesia intravenosa con propofol.

1.5.2.a Efectos antiinflamatorios Pulmonares del Sevoflurano

Previamente, algunos estudios experimentales con animales habían confirmado que los anestésicos inhalatorios pueden inhibir la síntesis de surfactante por las células epiteliales alveolares tipo II, o reducir la eficacia del agente tensioactivo alveolar, lo que reduce la distensibilidad pulmonar. Todo ello puede ser correlacionado con el aumento de edema en el tejido pulmonar con los anestésico inhalatorios. También se ha visto como la administración de agentes anestésicos inhalatorios incrementaba la expresión de citoquinas proinflamatorias (MIP-2, TNF- α , IL-1B e IFN- γ) en animales sometidos a ventilación mecánica en comparación con animales a los que no se les administraba este tipo de agentes. Por todo ello, inicialmente, los anestésicos inhalatorios fueron considerados peligrosos para la función pulmonar. (Kotani I, 1999).

Con el paso del tiempo y la aparición de nuevos estudios que contradecían los anteriores, empezaron a ponerse en marcha una serie de investigaciones experimentales que buscaron específicamente el papel de estos fármacos en situaciones donde la función pulmonar ya estaba dañada. Así, en estudios experimentales de DPA inducida por endotoxinas, se ha comprobado que el sevoflurano ejerce un efecto de protección pulmonar debido a: la atenuación de la expresión de mediadores inflamatorios, el menor reclutamiento de leucocitos polimorfonucleares, la menor adhesión a las células epiteliales alveolares de los neutrófilos y a la menor muerte celular. (Suter DR, 2007; Reuterhaus A, 2006; Yue T, 2008).

Otro modelo experimental donde han sido estudiados los efectos de sevoflurano es el SDRA. La comparación del efecto del sevoflurano con el propofol en modelos animales de SDRA con ventilación protectora, apoyan que el sevoflurano aminora la respuesta inflamatoria pulmonar y mejora la oxigenación en mayor grado que el propofol. (Ferrando C, 2013; Takala I, 2006).

Otro ámbito en el que se han estudiado los efectos citoprotectores del sevoflurano han sido en modelos de lesión pulmonar por IR. Los estudios *in vitro* demuestran un menor edema pulmonar, disminución de la producción de metabolitos del ON tras la IR y una menor expresión de TNF- α asociado al uso de este agente anestésico. (Liu R, 1999, 2000). También han sido analizados los efectos del sevoflurano en un modelo experimental realizado en cerdos a los que se les sometía a un autotrasplante pulmonar. En este estudio se objetivó los efectos protectores que tenía la administración de sevoflurano antes de la resección pulmonar sobre el daño por isquemia reperfusión en el autoinjerto. (Casanova J, 2011).

También en cirugía cardiovascular existe un daño pulmonar, principalmente achacado a la circulación extracorpórea, aunque también se han postulado fenómenos de isquemia reperfusión pulmonar debido a la interrupción de la ventilación durante este periodo. En esta situación de daño pulmonar existe muy poca información, proveniente de un solo estudio, en el que se observa el papel protector del sevoflurano para atenuar la respuesta inflamatoria pulmonar a través de la disminución de los niveles locales de neutrófilos y citoquinas proinflamatorias. (Cho EJ, 2009).

Se ha descrito en algunos estudios previos, que los niveles elevados de citoquinas proinflamatorias después de la cirugía están estrechamente relacionados con mal pronóstico postoperatorio. Así se ha visto que los niveles de IL-6 se relacionaban con las infecciones pulmonares postoperatorias. (Antunes G, 2002). También se ha observado que los niveles de IL-6 e IL-8 se relacionaban con la mortalidad en pacientes que desarrollaban una neumonía asociada al ventilador, (Bonten MJ, 1997) y también se ha visto que la administración de antagonistas de la IL-8 antes de producirse el insulto inicial pulmonar protege contra el daño pulmonar. (Hay DW, 2001). Además, Bauer y cols describe como el aumento del TNF-alfa y de la IL-1 refleja la severidad del daño pulmonar. (Bauer TT, 2000).

Durante la VUP las citoquinas inflamatorias pueden activar a los macrófagos y reclutar neutrófilos en el pulmón. Una vez que se ha producido la activación de los neutrófilos, las citoquinas proinflamatorias, IL-1, IL-6, IL-8 y TNF-alfa se liberan desde estas células iniciándose el daño tisular. La fisiopatología de este cuadro está muy relacionada con la disfunción de las células endoteliales de la vasculatura pulmonar. (Hatakeyama N, 2014).

1.5.2.b Efectos antiinflamatorios Pulmonares del Propofol

Desde el descubrimiento de este fármaco, y la observación de que a sus efectos hipnóticos se asociaban a otras propiedades, se pensó que podría jugar algún papel en la respuesta inflamatoria pulmonar. Los efectos del propofol en el daño pulmonar inducido han sido descritos por diferentes autores. En estudios *in vitro* a nivel pulmonar, el propofol se ha asociado a un efecto protector de las células epiteliales pulmonares frente al daño de los radicales libres de oxígeno (Murphy PG 1996; Mathy-Hartert M, 2000), y a una reducción de la respuesta inflamatoria inducida por endotoxina sobre las células alveolares de tipo II. (Ma L, 2010).

En modelos animales en los que el único daño pulmonar producido era por la ventilación mecánica durante un corto periodo de tiempo, se comprobó que la administración intravenosa de propofol se asociaba a acciones antiinflamatorias y antioxidantes evitando la apoptosis de las células alveolares. También a nivel experimental, se ha visto que puede ser una valiosa herramienta para tratar la disfunción pulmonar que se produce durante la circulación extracorpórea. (Wei H, 2008; Moore KW, 2001).

En un modelo de daño pulmonar experimental, como es el producido por la inyección de endotoxinas, diferentes autores han mostrado que la administración de propofol disminuye la agregabilidad plaquetaria y los niveles séricos del tromboxano B2. En estos mismos modelos experimentales se comprobó como el propofol podría atenuar la secreción de citoquinas inflamatorias (IL-6, y TNF- α), y la activación de los neutrófilos, existiendo además una menor acidosis metabólica y menores alteraciones hemodinámicas. (De la Cruz JP, 1999, Taniguchi T, 2000).

Los estudios clínicos sobre los efectos protectores pulmonares del propofol son más escasos que con los inhalatorios, debidos a que la mayoría de los clínicos cuando estudian este aspecto lo hacen comparando propofol con otro agente anestésico. Sin embargo, An K y cols han descrito el efecto protector pulmonar del propofol en un estudio clínico realizado en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea.

Ellos observaron que en comparación con los pacientes que recibieron suero salino, los pacientes a los que se había administrado propofol tenían una mejor complianza pulmonar e índice respiratorio (medido como la diferencia alveolo-arterial de oxígeno). Además, en las muestras tomadas en los LBA, observaron una menor concentración de malondihaldehído e IL-8, así como un menor secuestro intrapulmonar de leucocitos polimorfonucleares. (An K, 2008).

Por tanto, con el conocimiento de toda esta información de los potenciales efectos protectores pulmonares de la anestesia intravenosa con propofol o con agentes inhalatorios, es lógico que se trasladara a la práctica clínica la siguiente pregunta: ¿cuál de ellos puede proporcionarnos más protección pulmonar durante las intervenciones quirúrgicas que se relacionan con un conocido daño pulmonar perioperatorio?

1.5.3 COMPARACIÓN ENTRE PROPOFOL Y AGENTES INHALATORIOS EN LA RESPUESTA INFLAMATORIA PULMONAR

A nivel experimental, existe un menor número de investigaciones sobre este tema, ya que fundamentalmente esta es una cuestión que nos planteamos en la práctica clínica, donde la anestesia con uno u otro tipo de agentes hipnóticos esta absolutamente aceptada.

Kalimeris K y cols valoraron a nivel experimental los efectos inmunomoduladores del sevoflurano, desflurano y propofol, en pulmón de cerdos sometidos a ventilación mecánica. Sus resultados proponen el uso de propofol frente a los agentes anestésicos inhalatorios, ya que ellos encuentran una menor reacción inflamatoria pulmonar. Los animales anestesiados con propofol exhibían una menor presencia de atelectasias e infiltración celular en las zonas pulmonares inflamadas. El sevoflurano reducía la actividad de la superóxido dismutasa (SOD) y el desflurano inducía una significativa apoptosis celular, evaluada mediante la expresión de la caspasa-3. El propofol produjo un menor grado de inflamación y preservó las células en las muestras tomadas en los LBA sin incrementar la apoptosis celular a ese nivel. (Kalimeris K, 2011). Sin embargo, cuando los estudios se trasladan al ámbito clínico, los resultados difieren.

Existen pocas investigaciones clínicas que han comparado la respuesta inflamatoria pulmonar durante la cirugía de resección pulmonar en pacientes que recibían anestesia intravenosa con propofol o anestesia inhalatoria (desflurano o sevoflurano). El resumen de estos estudios se describe a continuación:

El primer trabajo publicado que demuestra que la anestesia inhalatoria (desflurano), comparado con el propofol, disminuye la respuesta inflamatoria pulmonar es el de Shilling y cols en 2007. Encuentra que en el grupo desflurano la expresión de IL 8, ICAM 1 y PMN elastasa es menor que en el grupo propofol. En el 2009, De Conno E y cols, valora por vez primera el efecto del sevoflurano. Demostró un aumento de los marcadores inflamatorios pulmonares con la VUP protectora, (IL 1, IL 6, IL 8, TNF- α , MCP-1), pero con una expresión mas intensa de los mismos en los pacientes anestesiados con propofol comparado con los del sevoflurano. Posteriormente, Shilling T y cols, compara el efecto del desflurano, sevoflurano y propofol. Sus resultados confirman que el desflurano y sevoflurano atenúan la liberación de marcadores proinflamatorios pulmonares (TNF- α , IL-1b, IL-6, IL-8, IL-10 y IL-12p70). (Shilling T, 2011). Un año después, Yusuke Sugawara y cols encontraron que los niveles de IL-1b, IL-6 e IL-8 aumentaron de forma significativa en ambos pulmones después de la VUP en el grupo sevoflurano y propofol, pero los niveles de IL-6 fueron significativamente mayores en el grupo propofol comparado con el grupo sevoflurano después de la VUP. (Sugawara Y, 2012). Finalmente, el trabajo más recientemente publicado sobre esta materia es de Hammoud y cols. Comparando ambos grupos, encuentran un incremento significativo en el grupo propofol de los niveles de IL-6 y TNF- α en el LBA tras la VUP comparado con el sevoflurano. (Hammoud S, 2013).

Con toda esta información, Sun B y cols han realizado un reciente meta-análisis explorando los efectos protectores pulmonares de la anestesia inhalatoria vs propofol en el ámbito de la cirugía torácica con VUP en que incluyen todos los estudios clínicos aleatorizados que comparan esta cuestión (Sun B, 2015). La variable pronóstica primaria de todos ellos es el valor de la concentración alveolar de citoquinas inflamatorias. En este meta-análisis publicado por la Cochrane, se concluye que existe muy poca evidencia extraída de esos estudios clínicos en cuanto al pronóstico de los pacientes sometidos a esta cirugía con inhalatorios vs propofol, por lo que no se pudo analizar variables de gran relevancia clínica, como la mortalidad, o complicaciones mayores postoperatorias. Por el contrario, si que estos autores estimaron que si que existía suficiente evidencia para comparar entre los grupos la intensidad de la respuesta inflamatoria pulmonar.

Por otro lado y debido a que la reacción inflamatoria puede ser inducida por múltiples factores (manipulación quirúrgica del pulmón intervenido, el estrés oxidativo producido en el pulmón que recibe todo el flujo de gas durante la VUP y la lesión pulmonar por IR en el pulmón que ha estado colapsado y posteriormente reventilado), se ha considerado que ambos pulmones contribuyen en mayor o menor grado a la exagerada respuesta inflamatoria pulmonar relacionada con la VUP, pero estos efectos protectores de los fármacos anestésicos inhalatorios o intravenosos puedan actuar distintamente sobre alguna de estas potenciales fuentes de daño pulmonar, existiendo controversia a día de hoy sobre el grado de influencia de cada factor en la magnitud de esta respuesta inflamatoria. Pocos estudios han comparado la intensidad de esta respuesta inflamatoria en cada pulmón, ya que la mayoría de los estudios sobre este tema únicamente obtuvieron las muestras del LBA en un solo pulmón. Sugasawa y cols en un estudio clínico en pacientes sometidos a CRP tomaron muestras alveolares de ambos pulmones durante la cirugía y observaron que el grado de inflamación pulmonar en el pulmón ventilado era mayor que en el pulmón quirúrgico durante la resección pulmonar, por lo que concluyeron que era la ventilación mecánica la principal fuente de expresión de los mediadores inflamatorios pulmonares en el BAL. (Sugasawa Y, 2011). En contraposición, nuestro grupo en un estudio previo, no observó diferencias en la respuesta inflamatoria pulmonar entre el pulmón quirúrgico y el no quirúrgico, lo cual nos sugiere que, pese al origen multifactorial, no existe una causa predominante. (De la Gala F, 2015). Independientemente de cual sea el pulmón que más sufre durante la CRP, se sabe con certeza que esta cirugía se asocia invariablemente a cierto grado de daño pulmonar y actualmente no está totalmente aclarado el principal efecto de cada fármaco anestésico en la protección pulmonar frente a la agresión que puede suponer la VUP para los pulmones.

1.6 RESPUESTA INFLAMATORIA Y COMPLICACIONES PULMONARES POSTOPERATORIAS

La cirugía de resección pulmonar se clasifica como un procedimiento quirúrgico de riesgo intermedio o alto con tasas de mortalidad hospitalaria esperables cercanas al 2% para las lobectomías, e inferiores al 6% para las neumonectomías. Pese a los avances en el manejo perioperatorio de estos pacientes en las últimas décadas, las complicaciones pulmonares siguen siendo la principal causa de morbi-mortalidad postoperatoria, marcando distancia con las complicaciones cardíacas y quirúrgicas. Se estima una incidencia del 50% para ciertos grupos de pacientes y entre ellas destaca la neumonía, empiema y sepsis, atelectasia y la lesión pulmonar aguda, siendo esta última, la principal causa de muerte de origen respiratorio (35-72% de la mortalidad global), lo que ha provocado un renovado interés por esta entidad clínica tras la cirugía de resección pulmonar. (Della Rocca G, 2013).

El daño pulmonar agudo, previamente denominado "edema pulmonar post-neumonectomía" o "edema pulmonar no cardiogénico", presenta una incidencia entre el 2-7%, según las series, y no se ha modificado en las últimas dos décadas. Aunque es menos frecuente en lobectomías (2-4%), su incidencia se eleva y con peor pronóstico, en neumonectomías (6-8%) y resecciones ampliadas (10,5%). Sin embargo, la mortalidad de este cuadro clínico sí ha disminuido a lo largo de los años, pasando de ser de casi un 100% a menos del 40%, debido a una mejoría del manejo perioperatorio y cirugías menos invasivas. (Dulu A, 2006).

Para definir esta entidad, se han establecido unos criterios diagnósticos en la Conferencia de Consenso Americana-Europea en 1994 y en 1998 (Bernard GR 1994, Artigas A, 1998). Consideraba el SDRA y el DPA dos entidades que comparten los criterios diagnósticos de: hipoxemia de instauración brusca, presencia de infiltrados radiológicos difusos y ausencia de etiología cardiogénica (presión capilar pulmonar < de 18 mmHg). Para distinguir ambas entidades se utiliza un criterio gasométrico, así pues, cuando la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ es menor o igual de 200 mm Hg hablamos de SDRA, y cuando esta se encuentra entre 200 y 300 mm Hg hablamos de DPA. Esta definición presentaba algunas limitaciones, como la variabilidad en la interpretación de los criterios radiológicos y el hecho de que no establece con que FiO_2 y PEEP se realiza la valoración, lo que provocaba una infravaloración de la gravedad del DPA.

Por ello, en 2011 se establece una nueva definición de SDRA en el Congreso de la Sociedad Europea de Medicina Intensiva celebrado en Berlín .(Force ADT, 2012). El cambio fundamental reside en la eliminación del concepto de DPA y la sustituye por la denominación de SDRA leve. Sin embargo, en la práctica clínica, actualmente se sigue utilizando la denominación de daño o lesión pulmonar aguda, ya que se encuentra muy extendida y aceptada. Los mismos criterios diagnósticos se aplican para definir el DPA post-toracotomía ya que clínica e histopatológicamente son entidades superponibles. (Della Rocca, 2013)

Se han descrito dos patrones clínicos de DPA según los desencadenantes fisiopatológicos: DPA primaria que aparece en las primeras 48-72 horas después de la toracotomía y es consecuencia de la cirugía en sí misma, y una forma secundaria que aparece entre el 3º-10º día postoperatorio y que estaría relacionada con la aparición de complicaciones como broncoaspiración, neumonía o fístula broncopleurales. Los principales factores de riesgo asociados para el desarrollo de DPA primario son: el alcoholismo crónico, la neumonectomía o resección pulmonar ampliada, el mantenimiento de elevadas presiones de ventilación durante la ventilación unipulmonar (VUP) y la cantidad de fluidos administrados. (Licker M, 2003).

Por lo tanto, la etiopatogenia del daño pulmonar agudo tras la cirugía torácica es multifactorial, e implica la interacción de distintos factores etiológicos en una secuencia de múltiples agresiones intercurrentes que aparecen en el contexto del trauma quirúrgico y la ventilación mecánica. Como hemos expuesto en apartados previos, los principales mecanismos intraoperatorios implicados son: La manipulación quirúrgica, el estrés oxidativo y la isquemia – reperusión del pulmón no quirúrgico, la hiperoxia y la ventilación mecánica del pulmón no quirúrgico. La combinación de estos factores provoca una respuesta inflamatoria pulmonar y sistémica responsable de la alteración de la permeabilidad y de la pérdida de integridad de la membrana alveolo-capilar, hecho que se considera el factor común y desencadenante del DPA.

De ahí deriva el interés en estudiar la respuesta inflamatoria en cirugía de resección pulmonar, para poder establecer si un patrón perioperatorio de citoquinas a nivel pulmonar o sistémico, solo o en combinación con otros biomarcadores, será lo suficientemente sensible y específico para poder detectar o predecir el desarrollo de complicaciones pulmonares postoperatorias. Hasta la fecha, no hay estudios que resuelvan esta cuestión.

Por otro lado, en nuestra práctica clínica diaria, realizamos un manejo perioperatorio de nuestros pacientes basadas en intervenciones que si han demostrado reducir el riesgo de DPA postoperatoria, como es la ventilación protectora durante la VUP, fluidoterapia guiada por objetivos, analgesia regional con anestésicos locales para el control del dolor intra y postoperatorio y reducir el consumo de mórnicos, fisioterapia respiratoria incentivada pre y postoperatoria y umbrales transfusionales y exquisita hemostasia quirúrgica.

Sin embargo, sobre el efecto de los anestésicos de uso habitual (inhalatoria versus intravenosa), son escasos los estudios que hayan analizado su relación con el DPA y otras complicaciones pulmonares, aunque el resultados de los mismos sugiere menos incidencia de complicaciones en los pacientes anestesiados con anestésicos inhalatorios. Así, De conno y cols, analiza los eventos adversos durante los primeros 5 días postoperatorios de los 54 pacientes incluidos. Como hallazgo importante, los pacientes del grupo sevoflurano tuvieron un 50% menos de eventos adversos que los pacientes del grupo propofol (infecciones pulmonares que requieran tratamiento con antibióticos, neumonía diagnosticada radiográficamente, atelectasia diagnosticada radiográficamente, derrame diagnosticado radiográficamente, fístula, reintubación, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis, síndrome de dificultad respiratoria, cirugía de revisión, y muerte). Además, los pacientes del grupo propofol se asociaron a estancias mas prolongadas en la unidad de cuidados críticos. (De Conno E, 2009). En la misma línea, Mahmoud y cols objetivaron que los pacientes del grupo isoflurano presentaron menos complicaciones postoperatorias y un menor tiempo de estancia en UCI y en el hospital, comparado con los pacientes del grupo propofol, relacionándolo con el potencial efecto antiinflamatorio del fármaco. (Mahmoud K, 2011). Mas recientemente, Iztok y cols apoyan estos resultados. En este trabajo de 40 pacientes observaron que el número total de complicaciones postoperatorias en el grupo sevoflurano fue menor. En el grupo propofol hubo mas complicaciones, sobre todo no infecciosas, que podrían ser el resultado de la inflamación intraoperatoria, ya que ésta también fue mayor en el grupo propofol, lo que se traduce en un resultado clínico mas favorable del grupo sevoflurano. (Iztok P, 2014).

Pese a lo expuesto, también tenemos que decir que ninguno de estos estudios fue diseñado apropiadamente para poder extraer conclusiones definitivas sobre la relación entre el fármaco anestésico empleado y la tasa de complicaciones pulmonares postoperatorias debido al escaso tamaño muestral utilizado.

Tampoco existen actualmente recomendaciones sólidas sobre el efecto de los agentes anestésicos (intravenosos vs inhalatoria) durante la VUP en cirugía de resección pulmonar en la aparición complicaciones postoperatorias. Por lo tanto, creemos que es necesario realizar estudios clínicos con un tamaño muestral suficiente para poder explorar si existen diferencias clínicas relevantes en las variables pronósticas postoperatorias (morbimortalidad) en la cirugía de resección del parénquima pulmonar ya que, cualquier intervención que pueda reducir el riesgo de complicaciones pulmonares postoperatorias podrá ser de gran utilidad para nuestros pacientes.

2. HIPÓTESIS

HIPÓTESIS

La utilización intraoperatoria de un agente anestésico inhalatorio como el sevoflurano, en comparación con el agente intravenoso propofol, atenúa la respuesta inflamatoria pulmonar y sistémica durante la cirugía de resección pulmonar con ventilación unipulmonar, y secundariamente, mejora el pronóstico de nuestros pacientes.

3. *OBJETIVOS*

OBJETIVOS

El **objetivo principal** de la presente investigación es comparar el efecto del propofol y sevoflurano sobre la expresión de mediadores pro y anti-inflamatorios analizados en suero y en lavados broncoalveolares en pacientes sometidos a cirugía de resección de parénquima pulmonar.

Objetivos secundarios:

La comparación entre los pacientes que reciben sevoflurano vs propofol de las siguientes variables

1. Ventilatorias (Presión pico, media y meseta en la vía aérea, complianza estática pulmonar, presión de distensión pulmonar), durante la intervención quirúrgica.
2. Intercambio gaseoso (relación entre la Presión arterial de O₂ y la Fracción inspirada de O₂) durante la intervención quirúrgica y en las primeras 24 horas de postoperatorio.
3. Hemodinámicas (presión arterial media, frecuencia cardíaca, índice cardíaco, gasto cardíaco, variación del volumen sistólico, índice de volumen sistólico), durante el periodo intraoperatorio.
4. Comparar entre ambos grupos de pacientes la incidencia de complicaciones pulmonares postoperatorias.
5. Comparar entre ambos grupos de pacientes la incidencia de otras complicaciones médicas durante la estancia hospitalaria postoperatoria.
6. Comparar entre ambos grupos de pacientes la incidencia de complicaciones pulmonares quirúrgicas postoperatorias durante la estancia hospitalaria postoperatoria.
7. Comparar entre ambos grupos de pacientes la duración de la estancia hospitalaria y en las unidades de cuidados críticos.
8. Comparar entre ambos grupos de pacientes la mortalidad intrahospitalaria, en el primer mes y en el primer año de postoperatorio.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 MUESTRA

Se incluyen en el estudio todos los pacientes que son sometidos a cirugía programada de resección de parénquima pulmonar en el Hospital Gregorio Marañón que cumplieran los siguientes criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión.

4.1.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos y con competencia legal, a los que se les realizaría cirugía de resección pulmonar de forma electiva, precisando ventilación unipulmonar durante más de 90 minutos. Preoperatoriamente no deberían de estar tratados de forma crónica con corticoesteroides o inmunosupresores durante los 3 meses previos a la cirugía. Deberían presentar unos valores de pruebas funcionales respiratorias con un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) > 50 % o la capacidad vital forzada (CVF) > 50 %. De forma voluntaria, todos los pacientes deben de dar su consentimiento firmado para participar en el estudio antes de ser incluidos en el mismo.

4.1.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Quedaba excluido del estudio todo paciente que presentase alguna de las siguientes condiciones:

- Embarazo y lactancia.
- Hipersensibilidad a cualquiera de los fármacos anestésicos estudiados
- Transfusión de hemoderivados durante los últimos 10 días antes de la cirugía.
- Imposibilidad de realizar ventilación pulmonar protectora.
- Insuficiencia cardíaca (NYHA >II) durante la semana previa a la cirugía.

4.2 DISEÑO

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Área 1 del Hospital General Universitario “Gregorio Marañón” el 1 de agosto del 2011. Se inscribió en el registro europeo de ensayos clínicos (EudraCT 2011-002294-29) y en el registro americano (NCT 02168751). Se incluyeron 180 pacientes en el estudio durante el periodo comprendido entre Octubre de 2012 hasta Mayo de 2014. (Fig.4)

4.2.1 TAMAÑO MUESTRAL

Para alcanzar una potencia del 80% para detectar diferencias del orden de las descritas en la literatura en la incidencia de complicaciones pulmonares postoperatorias en la cirugía de resección pulmonar (15-40%) mediante una prueba t-Student unilateral para dos muestras relacionadas con un nivel de significación de 0.05, será necesario incluir 30 pacientes en cada grupo para encontrar diferencias en las concentraciones alveolares y sistémicas de los marcadores inflamatorios y de estrés oxidativo a estudiar.

En este punto, se hará un análisis estadístico de toma de decisiones. Si en ese análisis se encuentran diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre los dos grupos, se analizará la relación entre estos biomarcadores y las complicaciones pulmonares postoperatorias, para lo cual, se necesitará reclutar hasta 85 pacientes por grupo. Si en el análisis intermedio, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en ningún marcador inflamatorio entre los dos grupos, se detendría el reclutamiento de pacientes.

4.2.2 ALEATORIZACIÓN

Los pacientes se distribuyeron de forma aleatoria a uno de los dos grupos en función del agente anestésico a emplear: Propofol (grupo1), Sevoflurano (grupo2). La aleatorización se realiza de acuerdo a un código de randomización generado por el programa informático EPIDAT 3.1. Estos códigos fueron realizados antes de reclutar al primer paciente, fueron introducidos en sobres cerrados que se numeraron de forma consecutiva del 1 al 180 por su parte exterior y fueron depositados en un armario cerrado. El anesthesiólogo responsable del paciente el día de su cirugía, fue el encargado de abrir el armario y el sobre correspondiente al número de paciente incluido donde se determina el anestésico a emplear.

4.2.3 CONTROL DE SESGOS

Es imposible cegar el anestésico empleado al anesthesiólogo de quirófano. El resto de los participantes del estudio, así como el personal relacionado con los cuidados intra y postoperatorios del paciente, y los responsables del análisis de las muestras, fueron ciegos al grupo de tratamiento recibido.

4.2.4 RECLUTAMIENTO

El reclutamiento de los pacientes que acepten participar en el estudio es consecutivo. Se incluirán en una primera fase 60 pacientes para analizar diferencias en cuanto a los marcadores inflamatorios. El estudio se completará hasta 180 pacientes, 90 pacientes por grupo, si en la primera fase se encuentran diferencias estadísticamente significativas, para analizar si esas diferencias se correlacionan con mayores complicaciones pulmonares postoperatorias.

4.2.5 DURACIÓN DEL ESTUDIO

La duración del estudio por paciente será desde la firma del consentimiento informado hasta los 365 días postoperatorios. Hemos calculado que para alcanzar el tamaño muestral de 180 pacientes, la duración total del estudio debe de ser aproximadamente de 2 años.

El final del estudio vendrá determinado por la última visita a los 365 días postoperatorio del último paciente reclutado en el estudio

Figura 4: Diseño del Estudio



4.3 MÉTODO

Todos los pacientes presentaban una valoración preoperatoria realizada en la consulta de Anestesia reflejando los datos mas relevantes de su historia clínica. En base a estos datos se valoró el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión.

El manejo perioperatorio de los pacientes incluidos en el estudio es exactamente el mismo que el de los pacientes que no han sido incluidos.

4.3.1 TÉCNICA ANESTÉSICA

A la llegada al quirófano, se procedió a la monitorización de las constantes del paciente mediante el electrocardiograma (derivación II), la presión arterial de forma no invasiva, y la oxigenación arterial con un pulsioxímetro. Se canalizó, en el caso de que no la tuviera, una vía periférica del calibre 18G en el miembro superior contralateral al de la intervención quirúrgica.

Se administró profilaxis antibiótica con cefazolina 2 gramos iv o vancomicina 1 g iv en los pacientes alérgicos a betalactámicos, con repetición de la dosis cada 4 horas en caso de que la intervención durase mas tiempo.

A todos los pacientes se les realizó anestesia general combinada. La preoxigenación se realizó durante 3 minutos con un circuito manual con oxígeno al 100% con un flujo de 10 l/minuto a volumen corriente. La inducción se realizó con propofol (2-3 mg/kg), fentanilo (3 µg/kg), y rocuronio (0,6-1 mg/kg). Posteriormente se ventiló a los pacientes manualmente. La intubación orotraqueal se realizó con un tubo de doble luz Robertshaw izquierdo o derecho (Broncho-Cath; Mallinckrodt Laboratories, Athlone, Irlanda). Utilizamos un tubo del calibre 35 - 37F para las mujeres y 39 - 41F para los hombres . Su adecuada colocación se verificó mediante la visualización directa con un broncoscopio de fibra óptica de 4,5 mm (Karl storz®), por la auscultación bipulmonar y las curvas de presión/volumen del respirador, antes y después de colocar al paciente en decúbito lateral. Después de la inducción anestésica, se canalizó la arterial radial contralateral a la intervención quirúrgica utilizando el sensor FloTrac® (Monitor Vigileo/FloTrac System; Edwards Lifescience, Unterschleissheim, Alemania) para la monitorización intraoperatoria de la presión arterial (PA), variación del volumen sistólico (VVS), volumen sistólico (VS), índice de volumen sistólico (IVS), gasto cardíaco (GC), índice cardíaco (IC) y para extracción de muestras arteriales de sangre.

Tras la inducción anestésica, los paciente fueron colocados en decúbito lateral derecho o izquierdo a 80 - 90° dependiendo del lado de la intervención.

En esta posición, se realizó punción paravertebral torácica, según la técnica descrita por Eason y Wyatt a nivel del espacio intervertebral T5 - T6, bajo condiciones de esterilidad, e ipsilateral al lado quirúrgico. Para la localización de este interespacio se detectó la apófisis espinosa de la séptima vértebra cervical (prominente) y a partir de ese punto, se palpó y se numeraron las apófisis espinosas de las siguientes vértebras torácicas hasta la localización de la quinta vértebra torácica. Una vez localizado el espacio interespinoso se puncionó con una aguja de 17G de Tuohy 2 - 3 cm lateral al borde superior de la apófisis con una inclinación de unos 60 - 90°. La aguja se avanzó lentamente hasta contactar con la apófisis transversa, que en los adultos se encuentra a una profundidad de unos 2 - 5 cm. Una vez contactado con el hueso la aguja era redireccionada hacia posición cefálica a la apófisis transversa y avanzada de 1 -1,5 cm por encima de su borde superior hasta que se detecta una pérdida de resistencia al aire o al suero. En ese momento , se retiraba la guía de la aguja, y tras aspiración negativa a través de la misma de sangre o líquido, se administraba una dosis test de 3 ml de lidocaína al 1% con adrenalina y se esperaban 5 minutos hasta observar que no existía respuesta hemodinámica (taquicardia - bradicardia o hipertensión - hipotensión arterial brusca) que pudiera sugerir la probabilidad de inyección intravascular o intradural, respectivamente. Posteriormente se procedía a la insercción del catéter paravertebral, progresándolo hasta un máximo de 4 cm más allá de la punta de la aguja de Tuohy. Después se retira la aguja y se tuneliza el catéter paravertebral al nivel subcutáneo y se fija con material adhesivo estéril. Para la analgesia intraoperatoria se administró una dosis inicial de 0,3 ml/Kg de bupivacaína al 0,5% sin adrenalina, seguido de una perfusión continua de 6-10 ml/h a través del catéter paravertebral.

El mantenimiento anestésico de la hipnosis intraoperatoria de todos los pacientes se monitorizó mediante el índice biespectral (BIS). La monitorización con el Monitor BIS® (Aspect Medical Systems™ Inc., Natick, MA) se inicia con la adquisición de múltiples parámetros electroencefalográficos a través de un sensor colocado en la frente (sensor Quatro®) y, tras su análisis posterior, ofrece un valor numérico o índice biespectral (BIS) que oscila entre 0 (silencio eléctrico cerebral) y 100 (paciente despierto). Este índice da una medida objetiva, de manera inmediata y continua, sobre el efecto hipnótico o sedante de los diferentes fármacos que se emplean para la sedación/anestesia de los pacientes.

El mantenimiento anestésico se realizó según la aleatorización:

Grupo Anestesia inhalatoria con halogenado: Administración de Sevoflurano (Sevorane®, Abbott) a concentraciones alveolares mínimas (CAM) entre 0,5 y 2 para mantener un BIS entre 40 y 60.

Grupo Anestesia Intravenosa: Administración de propofol Fresenius 10 mg/ml (Fresenius KABI España) a dosis entre 4 y 10 mg/Kg/h para mantener un BIS entre 40 y 60.

A todos los pacientes se les administró intraoperatoriamente soluciones de cristaloides a un ritmo de 2 a 4 ml/Kg/h para mantener una diuresis > 0,5 ml/Kg/h.

Se administraron dosis adicionales de relajante neuromuscular de 0,25 mg/Kg de rocuronio para mantener la relajación neuromuscular y dosis adicionales de fentanilo de 100-150 μ iv si aparecían datos adicionales de estimulación simpática (incremento de la FC y/o de la TAM por encima de un 20% del valor basal, lagrimeo y/o sudoración).

La ventilación mecánica durante la intervención se realizó utilizando un respirador Primus® Dräger (Dräger Hispania SA, Madrid, España). Para la ventilación bipulmonar y unipulmonar se prefijaron los siguientes parámetros:

✦ Ventilación bipulmonar:

Todos los pacientes fueron manejados con ventilación controlada por volumen con los siguientes parámetros:

- Volumen corriente (Vc) de 8 ml/Kg por peso ideal. Para el cálculo del peso ideal se utilizó la fórmula de Robinson:
- ✓ Varón: $50 \text{ Kg} + 0,75 (\text{altura en cm} - 152,4)$
- ✓ Mujer: $45,5 \text{ Kg} + 0,67 (\text{altura en cm} - 152,4)$
- Presión positiva al final de la espiración (PEEP) entre 3 y 5 cm H₂O.
- Fracción inspiratoria de oxígeno (FiO₂) entre 0,4 y 0,5
- Frecuencia respiratoria ajustada para mantener una presión parcial de dióxido de carbono espirado (ETCO₂) entre 30 y 35 mmHg.
- Relación I:E (inspiración, espiración) de 1:2
- Tiempo inspiratorio del 15%

Una vez que se iniciaba la apertura de la pared torácica se procedía al aislamiento de la ventilación pulmonar del pulmón proclive o quirúrgico, iniciándose la ventilación unipulmonar. Para su realización se aplicaba una pinza en la parte proximal de la luz del tubo que ventilaba ese pulmón (luz bronquial o traqueal según fuese un tubo de doble luz izquierdo o derecho y según hubiera que colapsar el pulmón derecho o izquierdo); dejando abierta al aire (presión atmosférica) la parte distal de la pinza para evitar atrapamiento aéreo.

- Ventilación Unipulmonar:

Todos los pacientes fueron manejados con ventilación controlada por volumen con estrategia de ventilación protectora con los siguientes parámetros:

- Volumen corriente (Vc) de 6 ml/ Kg por peso ideal
- Presión positiva al final de la espiración (PEEP) de 5-10 cm H₂O.
- Fracción inspiratoria de oxígeno (FiO₂) entre 0,4 y 1 para mantener una SpO₂ > 90%
- Hipercapnia permisiva manteniendo niveles de PH > 7,20
- Frecuencia respiratoria ajustada para mantener una presión parcial de dióxido de carbono con un PH > 7,20
- Relación I:E (inspiración, espiración) de 1:2
- Tiempo inspiratorio del 15%

- Tratamiento de la Hipoxemia Intraoperatoria:

En aquellos pacientes que presentasen hipoxemia intraoperatoria, definida por SpO₂ < 90% o PO₂ < 60 mm Hg durante la ventilación unipulmonar, se adoptaron las siguientes medidas terapéuticas:

- Incrementar FiO₂ al 1
- Comprobación de la correcta colocación y ausencia de malposición del tubo de doble luz con el fibrobroncoscopio y aspiración de secreciones intraluminales.
- Maniobra de reclutamiento en el pulmón declive según el siguiente esquema:
 - ✦ Modificación del modo ventilatorio a ventilación controlada por presión
 - ✦ Relación I:E de 1:1
 - ✦ Frecuencia respiratoria en 12 rpm

- ✦ La presión inspiratoria (P_i) y la PEEP se aumentaban secuencialmente con incrementos de 5 cm de H_2O cada 5 ciclos ventilatorios manteniendo una PEEP diferencial (Presión inspiratoria - PEEP) de 20 cm de H_2O para evitar volúmenes corrientes superiores a los 10 ml/Kg durante el reclutamiento. El esquema es el siguiente: $P_i/PEEP = 25/5$ durante 5 ciclos respiratorios, $P_i/PEEP = 30/10$ durante 5 ciclos respiratorios, $P_i/PEEP = 35/15$ durante 5 ciclos respiratorios, $P_i/PEEP = 40/20$ durante 5 ciclos respiratorios.
- ✦ Si durante la realización de esta maniobra, el paciente presentase signos de inestabilidad hemodinámica (aumento de la FC y/o disminución de la TAM en más de un 20% de su valor basal, se cesaba la realización de la misma y se administraban 200 ml de coloides iv. Una vez conseguida de nuevo la estabilidad hemodinámica del paciente, se volvía a reiniciar el reclutamiento.
- ✦ Una vez finalizada la maniobra de reclutamiento, se volvía a la misma modalidad ventilatoria con los mismos parámetros descritos anteriormente para la ventilación unipulmonar con incremento de la PEEP en 2 cm H_2O .
- Si a pesar de todo ello, el paciente persistiese con hipoxemia, la siguiente intervención consiste en aplicar CPAP de 5 cm H_2O al pulmón quirúrgico previa ventilación del mismo.

4.3.2 DESARROLLO DEL ESTUDIO

4.3.2.a Variables Preoperatorias

En base a la consulta anestésica y a la historia clínica del paciente se recogieron las siguientes variables preoperatorias:

- ❖ Edad en años naturales
- ❖ Talla en centímetros
- ❖ Sexo
- ❖ Peso en kilogramos
- ❖ Índice de masa corporal (IMC) calculada mediante la siguiente fórmula: $IMC = \text{peso (Kg)} / \text{talla (m)}^2$
- ❖ Tabaquismo: No fumador, fumador activo (n° de cigarrillos al día), exfumador de más de 6 meses o de menos de 6 meses.
- ❖ Alcoholismo: si /no

- ❖ Alergias medicamentosas conocidas
- ❖ ASA: Clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiología que describe el estado preoperatorio de los pacientes según la presencia de determinadas patologías.
 - ASA I: Sin alteración orgánica, fisiológica, bioquímica o psiquiátrica. El proceso patológico por el que se realiza la intervención es localizado y no produce alteración sistémica.
 - ASA II: Enfermedad sistémica leve a moderada, producida por el proceso que se interviene o por otra patología (HTA bien controlada, Asma bronquial, Anemia, DM bien controlada, Obesidad leve, Tabaquismo).
 - ASA III: Alteración sistémica grave o enfermedad de cualquier etiología, aunque no sea posible definir un grado de discapacidad.(Angor,Obesidad severa, Estado postIAM, Patología respiratoria sintomática (asma, EPOC), HTA mal controlada).
 - ASA IV: Alteraciones sistémicas graves que amenazan constantemente la vida del paciente, no siempre corregible con la intervención. Angor inestable, Enfermedad respiratoria incapacitante, Insuficiencia cardíaca, Fallo hepatorenal.
 - ASA V: Paciente moribundo, con pocas posibilidades de supervivencia, sometido a la intervención como único recurso para salvar su vida.
 - ASA VI: Paciente donante de órganos para trasplante, en estado de muerte cerebral.
- ❖ Patología asociada: Hipertensión arterial, Diabetes mellitus, Dislipemia, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, Cardiopatía isquémica o valvular, Enfermedad renal, Enfermedad hepática y otras a especificar.
- ❖ Medicación habitual
- ❖ Estadiaje tumoral
- ❖ Medicación preoperatoria: Desde la consulta de Anestesia a algunos pacientes se les pautó premedicación con benzodiazepinas vía oral la noche antes de la intervención, y a los pacientes que presentaban síntomas o signos de hiperreactividad bronquial en las pruebas funcionales respiratorias se les pautaba la administración de 100 mg de hidrocortisona intravenosa 30 minutos antes de la cirugía.

- ❖ Pruebas funcionales respiratorias: Capacidad vital forzada (CVF) y el porcentaje de la CVF predicha para la edad, sexo y talla, el volumen espirado en el primer segundo (FEV1) y el porcentaje predicho del FEV1 para los parámetros antropométricos antes citados, Índice de Tiffeneau (relación entre los parámetros anteriores $IT = VEF1/CVF$), y prueba de difusión pulmonar de monóxido de carbono (DL_{CO})

4.3.2.b Variables Intraoperatorias

Durante el tiempo de la intervención se recogieron las siguientes variables.

- Variables relacionadas con la cirugía:
 - ❖ Tipo de cirugía: Neumonectomía, bilobectomía, lobectomía, segmentectomía, resección en cuña, metastasectomía.
 - ❖ Técnica quirúrgica: Toracotomía, videotoracoscopia (VATS), VATS asistida con minitoracotomía.
 - ❖ Lado quirúrgico: derecho o izquierdo.
 - ❖ Duración total de la cirugía: hora de inicio y fin.
 - ❖ Anatomía patológica.
- Variables relacionadas con la anestesia:
 - ❖ Mantenimiento anestésico: grupo propofol, grupo sevoflurano.
 - ❖ Analgesia intraoperatoria: Paravertebral, dosis total de opioides intravenosos.
 - ❖ Duración de la ventilación unipulmonar: hora de inicio y fin.
 - ❖ Episodios de hipoxemia intraoperatoria: Número, Maniobras de reclutamiento (si, no), CPAP al pulmón no dependiente (si,no).
 - ❖ Fluídos intraoperatorios: Volumen total, tipo (cristaloides, coloides, hemoderivados).
 - ❖ Fármacos vasopresores: dosis y fármaco.
 - ❖ BIS: valor.

- Variables hemodinámicas:

- ❖ Presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD), presión arterial media (PAM) medidos a través de monitorización invasiva y continua de la presión arterial a través de la canalización de la arterial radial.
- ❖ Frecuencia cardíaca por monitorización mediante ECG.
- ❖ Gasto Cardíaco (CG) e Índice Cardíaco (IC) continuo estimado a través de monitor Vigileo/FloTrac System®
- ❖ Variación del volumen sistólico (VVS), Volumen Sistólico (VS) e Índice de Volumen Sistólico (IVS) obtenido mediante monitorización con monitor Vigileo/FloTrac System®

- Variables de Oxigenación:

- ❖ Saturación periférica de Oxígeno (SpO_2) medido a través de pulsioximetría.
- ❖ Fracción inspirada de Oxígeno (FiO_2).
- ❖ Presión parcial de CO_2 al final de la espiración medido a través de capnografía ($EtCO_2$).
- ❖ Presión parcial de Oxígeno en sangre arterial por medición gasométrica (PaO_2).
- ❖ Presión parcial de Dióxido de Carbono en sangre arterial por medición gasométrica ($PaCO_2$).
- ❖ Saturación de oxihemoglobina en sangre arterial medido por gasometría ($SatO_2$).
- ❖ Relación PaO_2/ FiO_2

- Variables relacionadas con la Ventilación:

- ❖ Presión pico inspiratoria (PIP), que es la presión máxima registrada al final de la inspiración y está determinada fundamentalmente por el flujo inspiratorio y la resistencia de las vías aéreas. Se mide en cm de H_2O .
- ❖ Presión meseta o plateau (Pplat), que es la presión medida al final de la fase inspiratoria, tras la realización de un tiempo de pausa medido en cm de H_2O .
- ❖ Presión al final de la espiración (PEEP) que es la presión más baja medida en la fase espiratoria medido en cm de H_2O .
- ❖ Volumen corriente o circulante (V_c) que es el volumen de aire que circula entre una inspiración y espiración normal sin realizar un esfuerzo adicional. Se mide en mililitros.
- ❖ Frecuencia respiratoria por minuto.

- ❖ Volumen minuto respiratorio (V_m) = $FR \times V_c$
 - ❖ Complianza pulmonar (C_p), que es la relación entre el cambio de volumen pulmonar (ΔV) y el incremento de presión (ΔP) que produce este cambio de volumen, en condiciones de ausencia de flujo. El volumen utilizado es el volumen circulante, y la presión es la presión meseta. Se mide en ml/cm H₂O.
 - ❖ Presión de distensión: definida como la relación entre V_c /complianza pulmonar. Para aquellos pacientes que no realicen ningún esfuerzo inspiratorio puede calcularse de forma rutinaria como la diferencia entre la presión alveolar al final de la inspiración (presión meseta o plateau) y la PEEP. Para ello basta con hacer una maniobra de pausa inspiratoria, usualmente de 2 a 3 segundos, para medir la presión meseta y restar la PEEP externa.
- Variables mediante determinaciones analíticas
 - ❖ Hemograma: Para determinación de la Hemoglobina y hematocrito.
 - ❖ Gasometría arterial: Para determinación de PaO₂, PaCO₂, SatO₂
 - Variables de respuesta inflamatoria:
 - ❖ Mediante determinación analítica en plasma: IL- 1, TNF- α , IL- 2, IL-4, IL- 6, IL-7, IL-8, IL- 10, MCP-1, NO, MMP-2.
 - ❖ Mediante determinación en el Lavado Broncoalveolar: IL- 1, TNF- α , IL- 2, IL-4, IL- 6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, MCP-1, NO, MMP-2, MMP-3, MMP-7 y MMP-9.

4.3.2.c Variables Postoperatorias

Una vez finalizada la intervención quirúrgica, la mayoría de los pacientes son trasladados a la Unidad de Recuperación Postanestésica (URPA) con un tiempo de estancia máxima de 24 horas. Si por las características de la intervención o del paciente, o en el caso de presentar una complicación intraoperatoria, se previese un tiempo de estancia postoperatoria superior a las 24 horas y/o la necesidad de una vigilancia intensiva, el paciente se trasladaba a la Unidad de Cuidados Críticos de Reanimación. En ambas Unidades se aplican los protocolos establecidos para el manejo postoperatorio, incluyendo radiografía de tórax, monitorización continua y extracciones analíticas.

Posteriormente, los pacientes son trasladados a la planta de Cirugía de Torácica si cumplen los criterios de estabilidad hemodinámica, respiratoria, analítica y buen control analgésico.

Durante su estancia en la planta el paciente continua su proceso de recuperación. Si presenta buen control analgésico, se retira la analgesia paravertebral a los 2-3 días y se mantiene con antiinflamatorios vía oral. Si no presenta fuga aérea, ni cámara de neumotórax ni un débito mayor de 200 ml/día, se retiran los drenajes pleurales. Se realizan controles radiográficos previamente y posteriormente a su retirada. Se inicia dieta oral, sedestación y bipedestación y fisioterapia respiratoria. Previa al alta, se extrae nuevo control analítico para descartar complicaciones. Se vigila la presencia de signos o síntomas de proceso infeccioso. Si el paciente no presenta ninguna complicación, se tramita el alta a su domicilio con control radiográfico a los 15 días postoperatorios y cita en la consulta de cirugía torácica en torno a las 3 semanas postoperatorias.

En nuestro estudio, hemos realizado el seguimiento postoperatorio de cada paciente durante los 365 primeros días después de la intervención con la recogida de las siguientes variables.

1. Variables de oxigenación mediante extracción analítica de gasometría arterial y hemograma realizadas a las 6 y 18 horas de su ingreso en URPA / REA :

- ❖ Saturación periférica de Oxígeno (SpO_2) medido a través de pulsioximetría.
- ❖ Fracción inspirada de Oxígeno (FiO_2).
- ❖ Presión parcial de Oxígeno en sangre arterial por medición gasométrica (PaO_2).
- ❖ Presión parcial de Dióxido de Carbono en sangre arterial por medición gasométrica ($PaCO_2$).
- ❖ Saturación de oxihemoglobina en sangre arterial medido por gasometría ($SatO_2$)
- ❖ Relación PaO_2 / FiO_2
- ❖ Hemoglobina.

2. Variables de respuesta inflamatoria en plasma mediante extracción analítica a las 6 y 18 horas de su ingreso en URPA / REA:

IL- 1, TNF- α , IL- 2, IL-4, IL- 6, IL-7, IL-8, IL- 10, MCP-1, NO, MMP-2.

3. Tiempo de estancia postoperatoria en URPA / REA: Tiempo en horas o días que transcurrieron desde la intervención hasta que el paciente es trasladado a la planta de hospitalización.
4. Tiempo de estancia postoperatoria intrahospitalaria: Tiempo en días que los pacientes permanecían ingresados desde la cirugía hasta el alta hospitalaria.
5. Reingresos en la Unidad de Cuidados Críticos de Reanimación: Aquellos pacientes que durante su estancia en la planta presentaron alguna complicación que fuese amenazante para su vida, reingresaron en la Unidad de Reanimación para ofrecerles apoyo hemodinámico y/o ventilatorio y tratamiento específico según la etiología de la causa desencadenante. Se recogieron la/s causa/s del reingreso, los días de estancia, los tratamientos realizados para resolver la situación que provocó el reingreso, la fecha de inicio y resolución del evento, y las secuelas secundarias.
6. Mortalidad Hospitalaria: Pacientes que fallecieron durante su estancia en el hospital. Se recogieron las causas del fallecimiento.
7. Mortalidad en el primer mes postoperatorio: Pacientes fallecidos en los 30 primeros días del periodo postoperatorio. Si este dato no figurase en la historia clínica, se obtendría mediante contacto telefónico.
8. Mortalidad al año: Pacientes que fallecieron en el primer año postoperatorio. Si este dato no figurase en la historia clínica, se obtendría mediante contacto telefónico.
9. Complicaciones postoperatorias: Desde el momento de la cirugía, hasta el alta hospitalaria, se recogieron las presencia de la siguientes complicaciones postoperatorias:

A) COMPLICACIONES PULMONARES

- Atelectasia: Definido como el colapso de una región pulmonar periférica, segmentaria o lobar, o bien al colapso masivo de uno o ambos pulmones, que motiva la imposibilidad para realizar el intercambio gaseoso y que precisa de intervención terapéutica.
- Insuficiencia respiratoria: Definido por $PaO_2 < 60\text{mmHg}$ a aire ambiente, relación $pO_2/FiO_2 < 300$ o saturación arterial de oxígeno medido con pulsioximetría $< 90\%$ y que requiere oxigenoterapia. (Mazo V, 2014)
- Neumonía: Definido por la *American Thoracic Society* como la presencia de un nuevo o progresivo infiltrado radiológico mas al menos, dos de las tres características clínicas: fiebre $>38^\circ$, leucocitosis o leucopenia, y secreciones purulentas.
- Síndrome de Distrés respiratorio (SDRA): Definido por los criterios de la conferencia de Consenso de Berlín del año 2012.(Tabla 2).

Tabla 2.- Definición de SDRA según criterios de Berlín

| Definición de SDRA según criterios de Berlín | |
|---|---|
| TIEMPO | Aparición del cuadro clínico o de nuevos síntomas respiratorios o empeoramiento, menor a 1 semana |
| IMAGEN RADIOLÓGICA | Infiltrados bilaterales no totalmente explicadas por colapso lobar, pulmonar, derrame o nódulos |
| ORIGEN DEL EDEMA | Fallo respiratorio no explicado por fallo cardíaco o sobrecarga de fluídos |
| OXIGENACIÓN | |
| Leve | $200\text{ mm Hg} < PaO_2 / FiO_2 \leq 300\text{ mm Hg}$ con PEEP o CPAP $\geq 5\text{ cm H}_2\text{O}$ |
| Moderada | $100\text{ mm Hg} < PaO_2 / FiO_2 \leq 200\text{ mm Hg}$ con PEEP $\geq 5\text{ cm H}_2\text{O}$ |
| Grave | $PaO_2 / FiO_2 \leq 100\text{ mm Hg}$ con PEEP $\geq 5\text{ cm H}_2\text{O}$ |

- Broncoaspiración: lesión pulmonar después de regurgitación gástrica.
- Fuga aérea persistente: Definido por La *European Society of Thoracic Surgeons* como aquella mantenida durante más de 5 días, entre el parénquima pulmonar distal a un bronquio segmentario y el espacio pleural.
- Neumotórax: Definido por el estudio radiológico simple de tórax en proyección estándar (posteroanterior, bipedestación e inspiración forzada), el cual identifica la línea de la pleura visceral, línea nítidamente definida con aumento de la opacidad y ausencia de trazados pulmonares distales a ella.
- Fistula Broncopleural: Definida como la comunicación entre un bronquio segmentario, lobar o principal, y el espacio pleural.
- Empiema: La infección posquirúrgica del espacio pleural.
- Infección de la Herida quirúrgica: Definida por la presencia de signos inflamatorios, dolor y cultivo positivo de algún germen patógeno en el exudado de la herida.
- Tromboembolismo Pulmonar: Definido como la oclusión súbita de una o más arterias o arteriolas pulmonares por trombos formados en la circulación venosa o en las cavidades derechas del corazón y que migran al pulmón diagnosticado mediante angiografía pulmonar y/o escáner de perfusión pulmonar y que requeriría tratamiento médico.

A) COMPLICACIONES NO PULMONARES

- Arritmias: Cualquier alteración del ritmo cardiaco que fuera registrada electrocardiográficamente y que requiriese de un tratamiento farmacológico y/o cardioversión.
- Accidente Cerebrovascular: Aparición de algún episodio de disfunción neurológica con evidencia de lesión en las imágenes del escáner.
- Insuficiencia Cardíaca: Definido según los criterios de la Sociedad Española de Cardiología como la presencia de disnea, edema y fatiga en reposo o en ejercicio, mas la evidencia objetiva de disfunción ventricular sistólica y/o diastólica en reposo, más la respuesta favorable al tratamiento diurético y vasodilatador.
- Infarto: Definido como detección de elevación y/o caída de biomarcadores cardíacos (preferiblemente troponina de alta sensibilidad) con al menos un valor sobre el percentil 99 del límite superior de referencia (URL) junto con evidencia de isquemia miocárdica y al menos alguno de los siguientes criterios (Kristian T, 2012):

1. Nuevos cambios ECG que sugieren isquemia (cambios del ST-T o BCRI nuevo).
 2. Desarrollo de ondas Q patológicas en el electrocardiograma.
 3. Evidencia por imágenes de pérdida nueva de miocardio viable o nuevos trastornos de la motilidad regional.
 4. Identificación de un trombo intracoronario por angiografía o autopsia.
- Lesión renal aguda: Definido por la *Acute Kidney Injury Network (AKIN)*: Reducción súbita de la función renal; dentro de un periodo de 48 h, definido por un incremento absoluto en la creatinina sérica igual o mayor a 0.3 mg/dL o un incremento igual o mayor al 50% respecto al basal, o una reducción en el volumen urinario menor a 0.5 ml/kg/h durante más de 6 h. (Mehta RL, 2007)

4.3.3 RECOGIDA DE DATOS

4.3.3.a Descripción de las visitas:

Durante el estudio de cada paciente se realizaron las siguientes visitas:

- El día antes de la cirugía. Incluye: Verificación de los criterios de inclusión, explicación verbal del estudio, entrega del consentimiento y recogida de los datos preoperatorios.
- Intervención quirúrgica: Incluye la aleatorización del paciente en uno de los dos grupos del estudio, desarrollo del protocolo diseñado con la extracción de muestras sanguíneas y realización de lavados broncoalveolares y procesamiento de dichas muestras según se explica en el apartado correspondiente.
- Estancia del paciente en la URPA/REA. incluye el seguimiento del paciente por los médicos de la unidad que colaboran en el estudio. Realización de análisis sanguíneo a las 6 y 18 horas de ingreso, alta del paciente si cumple criterios para su traslado a la planta y recogida de las complicaciones presentadas durante su estancia en la unidad así como recogida del tiempo total de estancia.
- Estancia del paciente en planta de hospitalización. Incluye el seguimiento del pacientes y registro de la complicaciones acontecidas durante su estancia hasta el momento del alta a su domicilio.
- 30 y 365 días postoperatorios: Incluye seguimiento del paciente para confirmar supervivencia o fallecimiento.

4.3.3.b Protocolo:

El estudio se diseñó en 9 etapas con la recogida de los datos que se detalla en cada una: (Fig.5)

Etapa 1: Recogida de datos preoperatorios.

Etapa 2: Paciente en ventilación bipulmonar, antes de la apertura de la pleura parietal, con los parámetros ventilatorios descritos en el apartado de “ventilación bipulmonar”. En este momento se realiza:

- Extracción analítica para gasometría, hemograma y determinación bioquímica para marcadores de inflamación en plasma.
- Lavado broncoalveolar en ambos pulmones según la técnica descrita.
- Recogida de datos hemodinámicos.
- Recogida de datos ventilatorios.

Etapa 3: A los 30 minutos de la Ventilación unipulmonar, tórax abierto, con los parámetros ventilatorios descritos en el apartado de “ventilación unipulmonar”. En este momento se realiza:

- Extracción analítica para gasometría hemograma y determinación bioquímica para marcadores de inflamación en plasma.
- Recogida de datos hemodinámicos.
- Recogida de datos ventilatorios.

Etapa 4: Final de la ventilación unipulmonar, ventilación a dos pulmones. En este momento se realiza:

- Extracción analítica para gasometría hemograma y determinación bioquímica para marcadores de inflamación en plasma.
- Lavado broncoalveolar en ambos pulmones según la técnica descrita.
- Recogida de datos hemodinámicos.
- Recogida de datos ventilatorios.

Etapa 5: a las 6 horas de estancia en la unidad de URPA/REA:

- Extracción analítica para gasometría hemograma y determinación bioquímica para marcadores de inflamación en plasma
- Recogida de datos hemodinámicos
- Recogida de datos ventilatorios

Etapa 6 : a las 18 horas postoperatorias:

- Extracción analítica para gasometría, hemograma y determinación bioquímica para marcadores de inflamación en plasma
- Recogida de datos hemodinámicos
- Recogida de datos ventilatorios incluyendo radiografía de tórax

Etapa 7: estancia en planta:

- Recogida de las complicaciones postoperatorias (pulmonares, quirúrgicas, cardíacas y renales)
- Recogida duración estancia hospitalaria
- Recogida de episodio de reingreso en UCI
- Recogida de mortalidad
- Radiografía de tórax

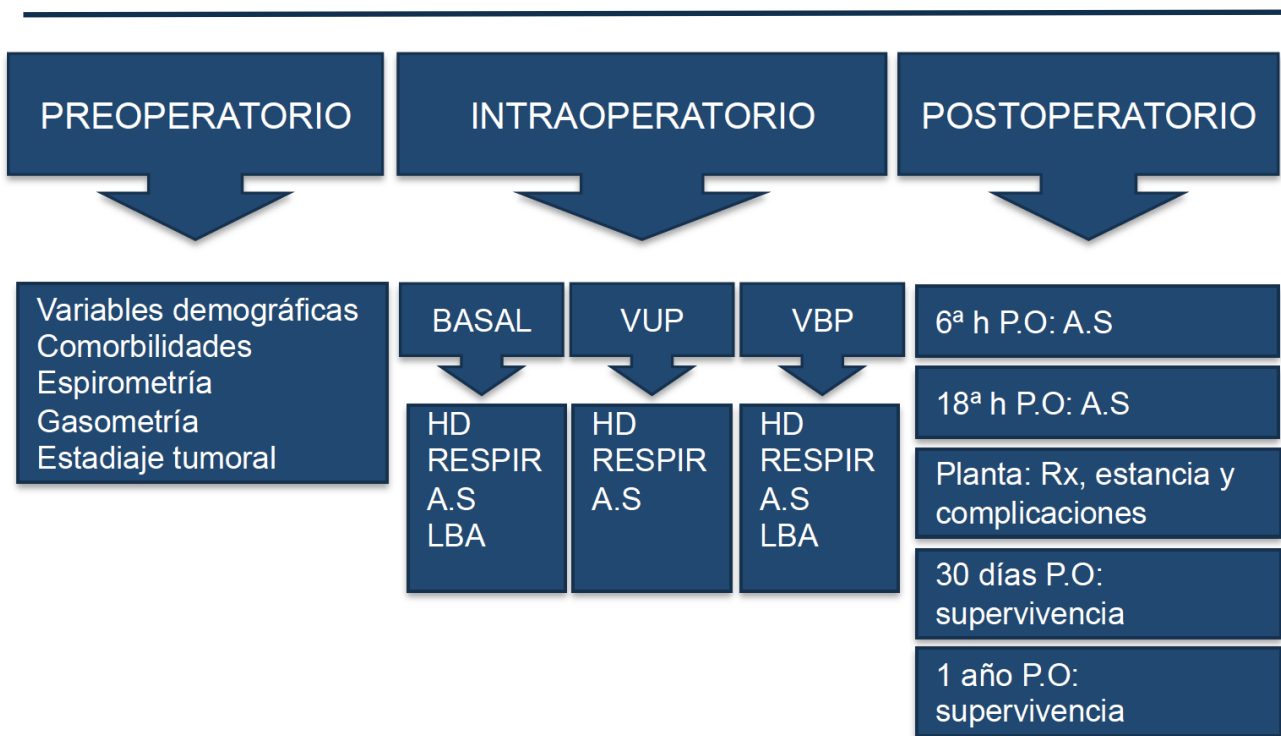
Etapa 8: A los 30 días postoperatorios:

- Mortalidad a los 30 días

Etapa 9: A los 365 días postoperatorios:

- Mortalidad al año

Figura 5: Protocolo de recogida de datos



HD: Variables hemodinámicas; RESPI: Variables respiratorias; A.S: Análítica sanguínea con marcadores inflamatorios en plasma; LBA: Lavado broncoalveolar con marcadores inflamatorios; P.O: Postoperatorio; Rx: Radiografía de tórax

4.4 EXTRACCIÓN DE LAS MUESTRAS

4.4.1 LAVADO BRONCOALVEOLAR

Las muestras de LBA fueron tomadas de ambos pulmones (quirúrgico y no quirúrgico) 5 minutos antes de iniciar la VUP y al final de la VUP, una vez que se estableció la ventilación bipulmonar. El muestreo se realizó usando un broncoscopio de fibra óptica de 4,5 mm incrustado en el segmento seleccionado del lóbulo inferior izquierdo y lóbulo medio o inferior derecho (por ser segmentos declives en posición de decúbito) con 100 ml de solución salina al 0,9% en alícuotas de 25 ml administrado a través de una jeringa. Cada instilación se sigue inmediatamente de una aspiración manual mediante la propia jeringa modificable en cada enfermo para conseguir la máxima cantidad de fluido instilado sin que se colapse excesivamente la vía aérea y provoque hemorragia submucosa.

El líquido recuperado (alrededor de un 40-50% del volumen instilado) se deposita en frascos de plástico para retardar la adherencia de las células a la pared y se centrifuga a 400g durante 15 minutos a 4°C. Posteriormente se almacena a -20 °C hasta su transporte y posterior análisis en el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular III de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

4.4.2 PLASMA

Para estas determinaciones se obtendrá de cada paciente cinco muestras de sangre de 7 ml cada una, 2 ml de sangre arterial para realización de análisis gasométrico enviadas al laboratorio central del hospital y 5 ml para análisis bioquímico de los marcadores inflamatorios. Estas muestras de 5 ml se centrifugan tras su extracción a 400 g durante 15 minutos. Posteriormente, el sobredanadante resultante (plasma) se pipeteó en un tubo de ensayo según técnica estéril y se almacenó a -20°C para su posterior traslado y análisis en el departamento de Bioquímica y Biología Molecular III de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

4.5 ANÁLISIS BIOQUÍMICO DE LOS MARCADORES INFLAMATORIOS EN LAVADO BRONCOALVEOLAR Y SANGRE.

4.5.1 CITOQUINAS Y METALOPROTEINASAS

Se midieron por un método inmunoenzimático utilizando Kits comerciales específicos. El fundamento de este método se basa en la unión específica de la proteína contenida en la muestra a anticuerpos monoclonales específicos inmovilizados sobre la superficie de placas de titulación. Para ello las muestras y estándares apropiados se incuban con el anticuerpo en placas recubiertas durante 2 horas a temperatura ambiente. Tras ello, se lavaron con tampón fosfato salino al 0.05% y se agregó el anticuerpo monoclonal correspondiente a cada marcador y se mantuvo la incubación por otras dos horas a temperatura ambiente. Tras lavarlas de nuevo con tampón fosfato salino al 0.05% se midió la absorbancia a 450 nm. Las muestras se midieron en duplicado, y la media de los dos valores es la medida que se usó para el análisis estadístico posterior.

4.5.2 NIVELES DE ON

La concentración de NO se basó en la reacción de Griess: la concentración de NO₂ tras la reducción de NO₃ a NO₂. Brevemente las muestras obtenidas se desproteinizan mediante la adición de ácido sulfosalicílico, se incuban durante 30 minutos a 48°C y posteriormente se centrifugan a 12000 g durante 20 minutos. Después de la incubación de los sobrenadantes con *Escherichia coli* NO₃ reductasa durante 30 minutos a 37°C, se añade reactivo de Griess. La reacción se lleva a cabo a 22 °C durante 20 minutos, y se midió la absorbancia a 546 nm utilizando la solución de NaNO₂ estándar. La señal medida es lineal de 1 a 150 mM. ($r= 0,994$, $p< 0,001$, $n=5$). El umbral de detección es 2 μ M.

4.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

4.6.1 CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

El tamaño muestral para el estudio se ha calculado en base a la tasa de complicaciones de CPP. Por estudios previos se estima que la incidencia global de complicaciones puede alcanzar el 15-40% (Agostini P, 2010). Estimamos que en el grupo sevoflurano, la proporción de complicaciones se puede reducir hasta el 20%. Para detectar estas diferencias, serán necesarios 85 pacientes por grupo aceptando un riesgo alfa del 5% y un riesgo beta del 20% en un contraste bilateral. Se estima una tasa de pérdidas del 5%, por ello finalmente se necesitan al menos incluir 170 pacientes en el estudio.

4.6.2 PRUEBAS ESTADÍSTICAS

Los resultados de las variables continuas se presentan mediante su media y su desviación típica. Para el análisis de normalidad se realizó la prueba de Kolmogorov-Sminov. La comparación de las variables cuantitativas se hizo mediante la prueba de la t de Student o Mann-whitney para comparación de medias independientes. Los resultados de las variables categóricas se presentan mediante sus frecuencias y porcentajes.

La comparación de estas variables entre los grupos Propofol y Sevoflurano se realiza mediante la prueba chi-cuadrado de Pearson o prueba exacta de Fisher. Se han calculado los odds ratio con sus correspondientes intervalos de confianza del 95% para las variables resultado postoperatorias categóricas.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 21.0. Se consideraron como estadísticamente significativos aquellos resultados con $p < 0.05$.

4.7 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Una de las principales diferencias en relación a estudios previos, es la mayor duración de la ventilación unipulmonar y del tiempo quirúrgico en nuestro centro. La duración de la VUP tiene una relación directa con la respuesta inflamatoria y se ha asociado con la prevalencia de complicaciones pulmonares postoperatorias (CPP). Por otro lado, la definición de CPP, es compleja, siendo variable entre los diferentes autores. En nuestro caso hemos querido estudiar sólo aquellas que se han relacionado con una respuesta pro-inflamatoria exagerada. Otra de las limitaciones radica en la validez del LBA para la determinación de los marcadores inflamatorios pulmonares, puesto que queda un remanente indeterminado de células y citoquinas a nivel alveolar. Una de las razones por las que tomamos las muestras de LBA en ambos pulmones es precisamente para tratar de disminuir el sesgo atribuible a las variaciones en cuanto a los niveles de citoquinas en función de las condiciones de cada paciente. Además, no podemos excluir que la síntesis de citoquinas se deba al daño producido por el fibrobroncoscopio o por la inserción del tubo de doble luz sobre la mucosa bronquial. Para minimizar este sesgo, se desecha la primera muestra de LBA.

En el estudio se recogieron también las complicaciones postoperatorias no pulmonares, principalmente cardíacas y renales, pero al no estar diseñado el estudio para su detección y ser necesario la monitorización de determinados parámetros bioquímicos para su correcta detección, no consideramos oportuno sacar conclusiones sobre sus resultados.

5. RESULTADOS

5.1 PREOPERATORIO

En ambos grupos de estudio, los pacientes fueron similares en cuanto a la edad, peso, talla, índice de masa corporal (IMC) y sexo. (Tabla 3)

La presencia de hábitos tóxicos (alcohol y tabaco) antes de la cirugía no mostró diferencias significativas en la comparación entre ambos grupos de pacientes.

Tampoco hubo diferencias en la función pulmonar evaluada mediante las pruebas espirométricas o en la función renal valorada por los niveles preoperatorios de creatinina en sangre o de la tasa de filtrado glomerular, realizadas en los dos grupos de pacientes.

La comorbilidad de los pacientes puede verse en la tabla 4. No encontramos diferencias estadísticamente significativas al comparar los pacientes de ambos grupos en cuanto a los valores del ASA ni en la presencia de hipertensión arterial, diabetes mellitus o dislipemia.

De igual manera, al comparar la causa de la cirugía, observamos que en ambos grupos la tasa de pacientes con patología oncológica fue similar.

Tabla 3.- Características Demográficas

| | PROPOFOL | SEVOFLURANO | |
|--------------------|-------------|-------------|-------|
| | Media (DS) | Media (DS) | p |
| PESO (Kg) | 74,5 (16,2) | 71,0 (11,2) | 0,093 |
| IMC | 27 (5,3) | 26 (3,6) | 0,103 |
| TALLA (cm) | 166,4 (9,1) | 166,1 (7,9) | 0,763 |
| EDAD (años) | 64,0 (11,4) | 62,4 (11,1) | 0,329 |
| SEXO: | | | |
| Mujer | 27 (30,6%) | 35 (39,7%) | |
| Hombre | 61 (69,4%) | 51 (60,3%) | 0,168 |

IMC: Índice de Masa Corporal. Los resultados se expresan como media (desviación estándar) o proporciones (porcentajes)

Tabla 4.- Comorbilidad Preoperatoria

| | PROPOFOL | SEVOFLURANO | p |
|----------------------------|--------------|--------------|-------|
| ASA (I/II/III) | 3/44/41 | 5/52/29 | 0,186 |
| TABACO (NO/EX-fumad/fumad) | 51/13/24 | 51/15/20 | 0,785 |
| ALCOHOL (NO/SI/EX-bebedor) | 68/17/3 | 68/16/2 | 0,812 |
| FEV1 PREOPERATORIA | 93,1 (22,5) | 94,6 (21,3) | 0,643 |
| CVF PREOPERATORIA | 103,7 (18,4) | 106,4 (20,9) | 0,39 |
| ÍNDICE DE TIFENNEAU | 72,2 (11,9) | 73,8 (13,5) | 0,452 |
| CREATININA PREOPERATORIA | 0,96 (0,34) | 0,87 (0,34) | 0,095 |
| FILTRADO GLOMERULAR | 57,50 (7,8) | 58,9 (5,5) | 0,23 |
| HIPERTENSIÓN ARTERIAL | 45/43 | 43/43 | 0,881 |
| DIABETES MELLITUS | 15/73 | 13/73 | 0,573 |
| DISLIPEMIA | 32/56 | 31/55 | 0,965 |
| CÁNCER (SI/NO) | 77/11 | 73/13 | 0,617 |

FEV1: Volumen forzado espiratorio en el primer segundo. CVF: Capacidad Vital Forzada.

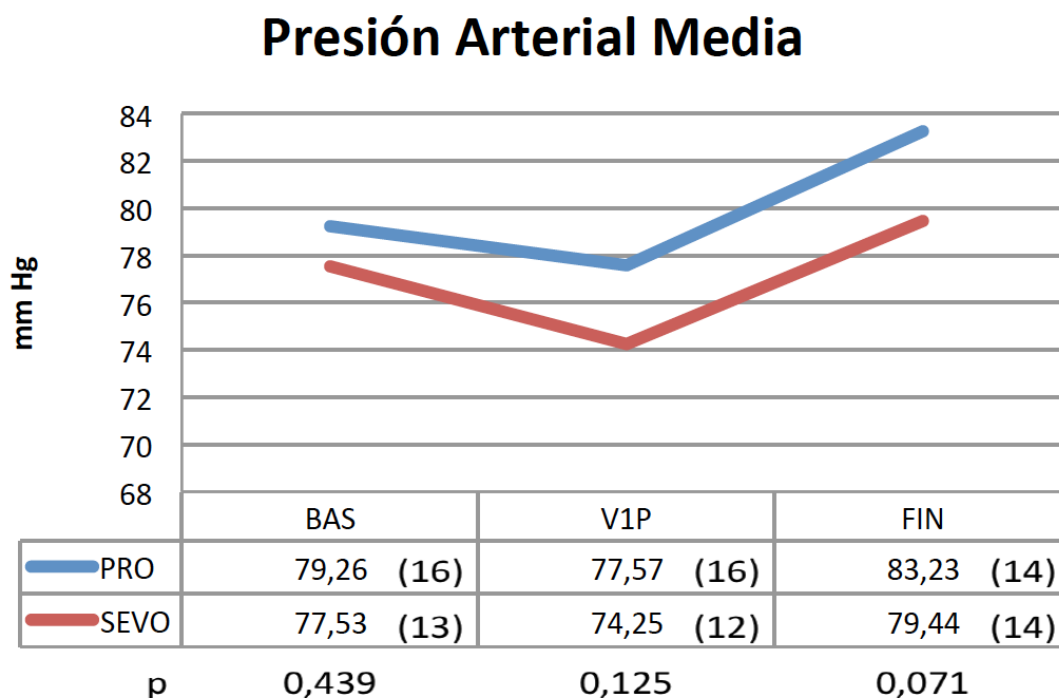
5.2 INTRAOPERATORIO

5.2.1 COMPORTAMIENTO HEMODINÁMICO (Tabla 5):

5.2.1.a Presión Arterial Media (PAM)

La PAM no se modificó de forma significativa en ninguno de los dos grupos de estudio a los 30 minutos de iniciar la ventilación unipulmonar en comparación con los valores basales. La comparación de estos valores entre ambos grupos no mostró diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los tres momentos analizados durante la intervención quirúrgica. (Fig.6)

Figura 6: Evolución de la Presión Arterial Media durante el intraoperatorio

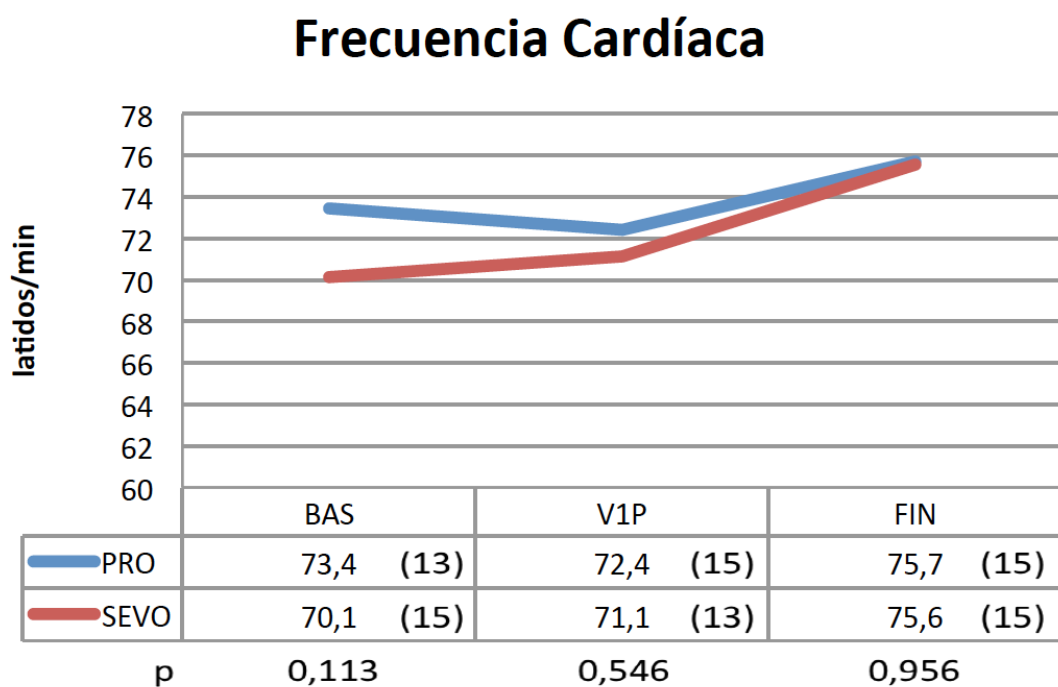


5.2.1.b Frecuencia Cardíaca (FC)

La medición de la frecuencia cardíaca durante la intervención no se modificó de forma significativa en ninguno de los dos grupos de estudio a los 30 minutos de iniciar la ventilación unipulmonar en comparación con los valores basales. Al comparar los valores de la FC tomados al inicio y al final de la intervención no observamos diferencias estadísticamente significativas.

La comparación de los valores de FC entre los grupos sevoflurano y propofol, registrados durante la intervención, no presentaron diferencias estadísticamente significativas. (Fig. 7)

Figura 7: Evolución de la Frecuencia Cardíaca durante el intraoperatorio

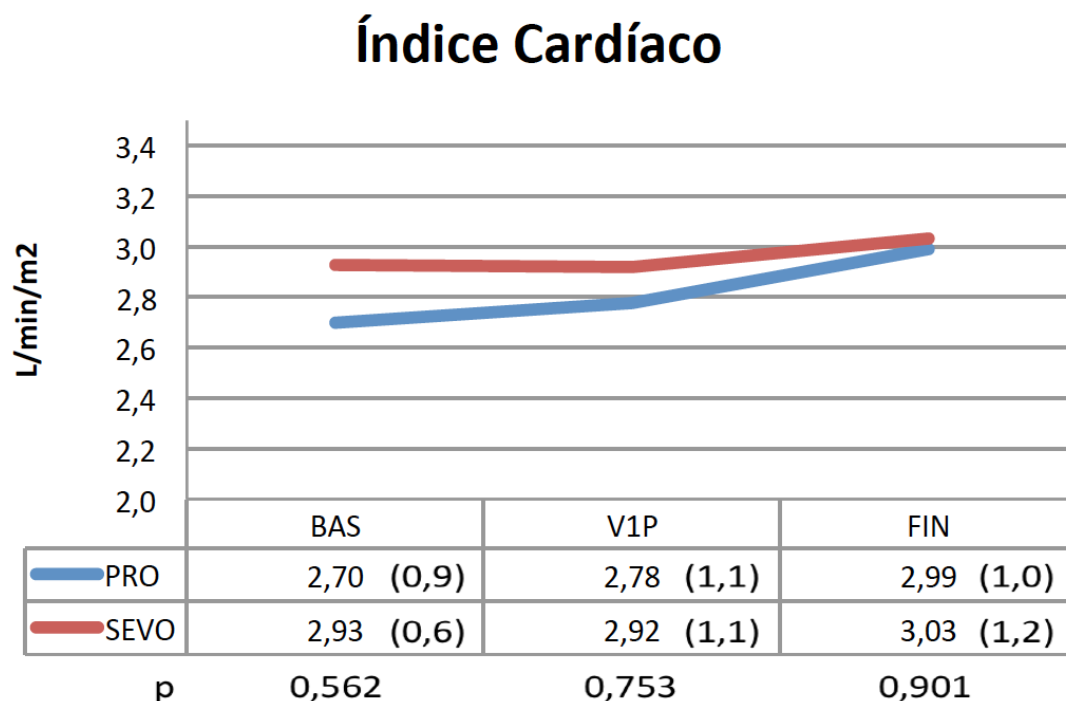


5.2.1.c Índice Cardíaco (IC)

Los valores de IC durante la intervención no se modificaron de forma significativa en ninguno de los dos grupos de estudio a los 30 minutos de iniciar la ventilación unipulmonar en comparación con los valores basales. Al comparar los valores del IC tomados al inicio y al final de la intervención no observamos diferencias estadísticamente significativas.

La comparación entre sevoflurano y propofol de los datos obtenidos de la medición del índice cardíaco durante la intervención, no reflejó diferencias estadísticamente significativas. (Fig.8).

Figura 8: Evolución del Índice Cardíaco durante el intraoperatorio

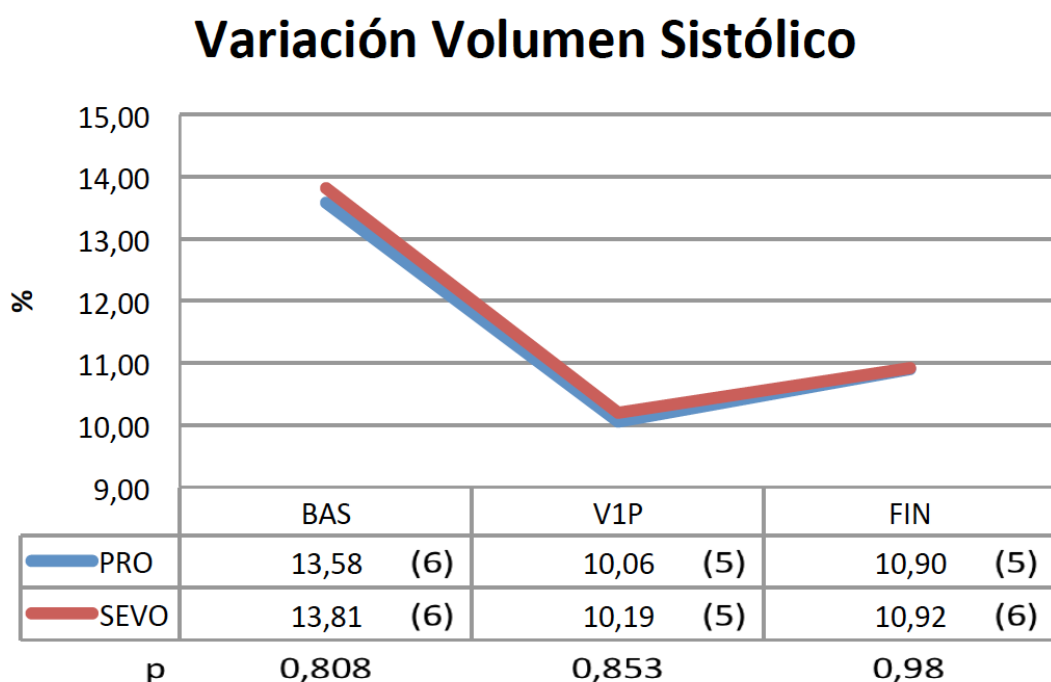


5.2.1.d Variación del Volumen Sistólico (VVS)

Este parámetro hemodinámico sufrió un significativo descenso al iniciarse la ventilación unipulmonar en ambos grupos. También existían diferencias significativas en los dos grupos de pacientes al comparar los valores basales con respecto a los obtenidos al final de la intervención.

Sin embargo, la comparación de este parámetro entre los grupos propofol y sevoflurano no mostraron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los tres momentos medidos durante el intraoperatorio. (Fig.9).

Figura 9: Evolución de la Variación del Volumen Sistólico durante el intraoperatorio



5.2.1.e Índice de Volumen Sistólico (IVS)

Los valores del IVS durante la intervención no se modificaron de forma significativa en ninguno de los dos grupos de estudio a los 30 minutos de iniciar la ventilación unipulmonar en comparación con los valores basales. Al comparar los valores del IVS tomados al inicio y al final de la intervención no observamos diferencias estadísticamente significativas.

La comparación entre sevoflurano y propofol de los datos obtenidos de la medición del índice de volumen sistólico durante la intervención, no reflejó diferencias estadísticamente significativas. (Fig. 10).

Figura 10: Evolución del Índice de Volumen Sistólico durante el intraoperatorio

Índice de Volumen Sistólico

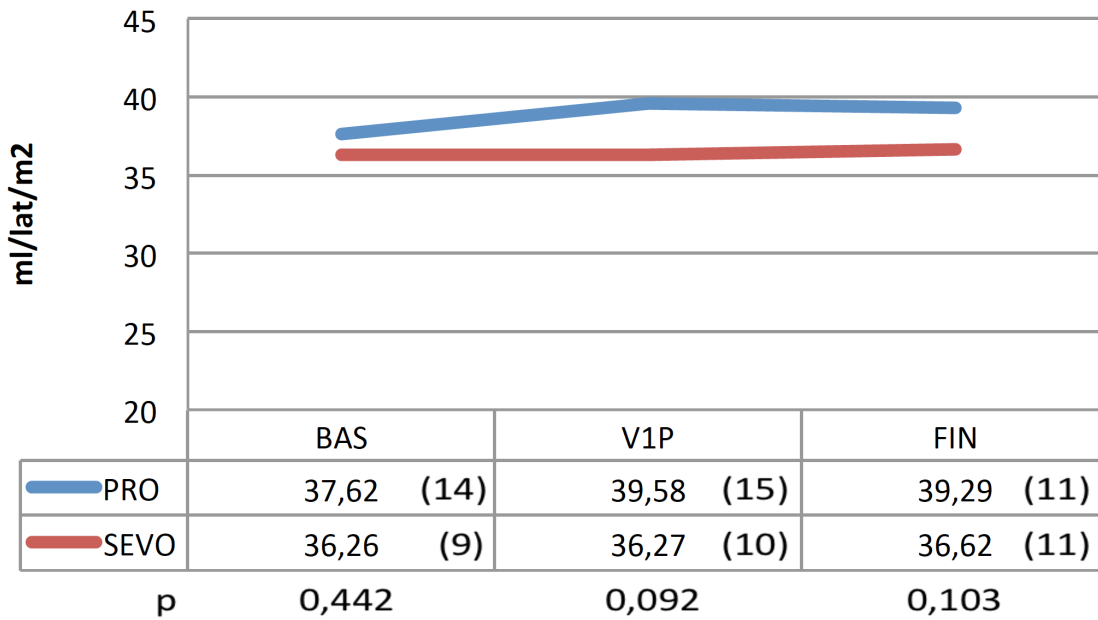


Tabla 5.- Valores hemodinámicos durante el Intraoperatorio

| | GRUPO | BAS | | VUP | | FIN | |
|--|-------|------------|-------|-------------|-------|-------------|-------|
| | | Media (DS) | P | Media (DS) | P | Media (DS) | P |
| PAM (mmHg) | PRO | 79,2 (16) | 0,439 | 77,5 (16) | 0,125 | 83,2 (13) | 0,071 |
| | SEVO | 77,5 (13) | | 74,2 (12) | | 79,4 (14) | |
| FC (lat/min) | PRO | 73,4 (13) | 0,113 | 72,4 (15) | 0,546 | 75,7 (14) | 0,956 |
| | SEVO | 70,1 (14) | | 71,1 (13) | | 75,6 (14) | |
| IC (L/min/m ²) | PRO | 2,7 (0,9) | 0,562 | 2,78 (1,1) | 0,753 | 2,99 (1) | 0,901 |
| | SEVO | 2,93 (3,6) | | 2,92 (4,1) | | 3,03 (3,2) | |
| VVS (%) | PRO | 13,6 (6,4) | 0,808 | 10,1 (5,0) | 0,853 | 10,9 (5,1) | 0,98 |
| | SEVO | 13,8 (6,3) | | 10,2 (4,9) | | 10,9 (5,9) | |
| IVS (ml/min/m ²) | PRO | 37,6 (13) | 0,442 | 39,6 (15) | 0,092 | 39,3 (10,9) | 0,103 |
| | SEVO | 36,2 (9) | | 36,2 (10,4) | | 36,6 (10,7) | |
| Hb (gr/dl) | PRO | 13,1 (1,6) | 0,976 | 12,8 (1,7) | 0,713 | 12,7 (1,7) | 0,68 |
| | SEVO | 13,1 (1,2) | | 12,8 (1,4) | | 12,6 (1,4) | |
| BIS (%) | PRO | 45,9 (8) | 0,212 | 44,60 (8) | 0,415 | 45,9 (8,1) | 0,243 |
| | SEVO | 45,6 (8) | | 45,70 (7) | | 47,3 (7,9) | |

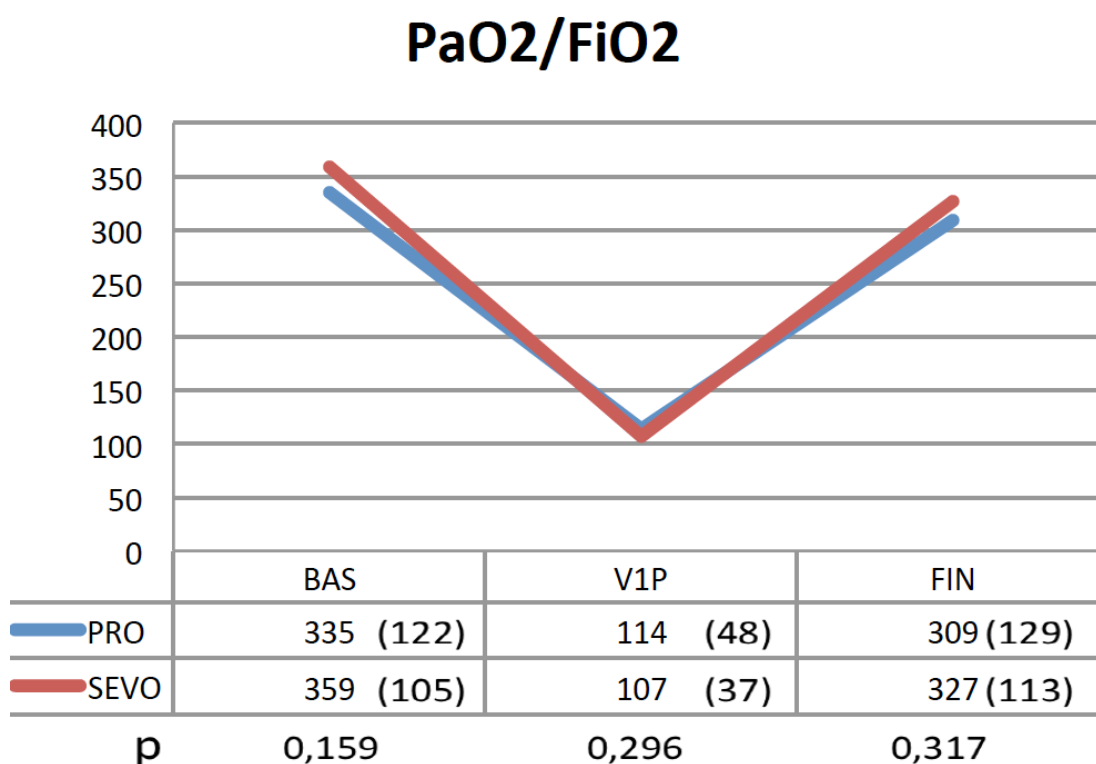
PAM: Presión arterial media; FC: Frecuencia cardíaca; IC: Índice cardíaco; VVS: Variación volumen sistólico; IVS: Índice volumen sistólico; Hb: Hemoglobina; BIS: Índice bispectral; BAS: basal, antes de la VUP; VUP: Ventilación unipulmonar; FIN: Ventilación bipulmonar

5.2.2 RESPIRATORIO (Tabla 6):

5.2.2.a PaO₂/FiO₂

La relación PaO₂/FiO₂ sufrió un profundo descenso en los dos grupos durante la ventilación unipulmonar, que resultó ser estadísticamente significativo. Posteriormente, tras el reinicio de la ventilación bipulmonar, ocurrió un ascenso también estadísticamente significativo, en ambos grupos. La comparación entre los valores de la PaO₂/FiO₂ al inicio y al final de la intervención no revelaron diferencias estadísticamente significativas. La comparación entre ambos grupos de esta proporción no mostró que hubiera diferencias significativas en ninguno de los tres momentos analizados.(Fig.11)

Figura 11: Evolución de la relación PaO₂/FiO₂ durante el intraoperatorio

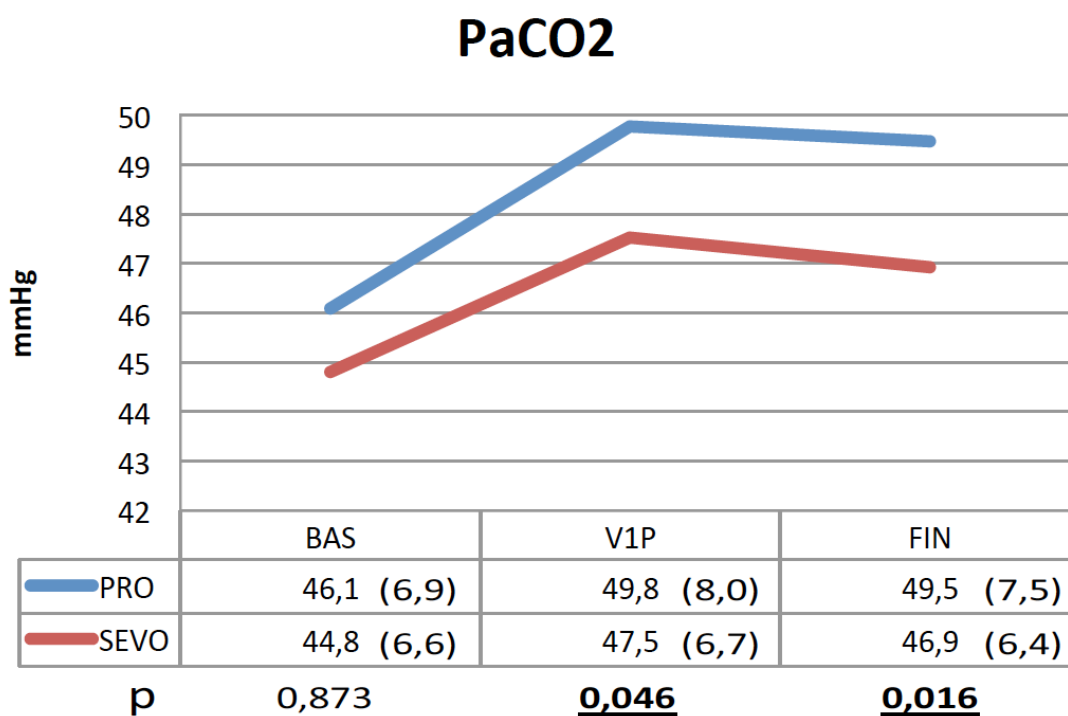


5.2.2.b PaCO₂

Con la aplicación de ventilación unipulmonar, observamos que la PaCO₂ se incrementó de una manera significativa en ambos grupos de pacientes. Y al reiniciarse la ventilación bipulmonar se produjo el fenómeno inverso, aunque en este caso no alcanzó a mostrar diferencias estadísticamente significativas.

La comparación de los valores de la PaCO₂ entre los grupos de estudio, mostraron que los pacientes del grupo sevoflurano tuvieron unos valores inferiores que los del grupo propofol, siendo estadísticamente significativas estas diferencias durante la ventilación unipulmonar y en la medición realizada al final de la intervención. (Fig. 12)

Figura 12: Evolución de la PaCO₂ durante el intraoperatorio

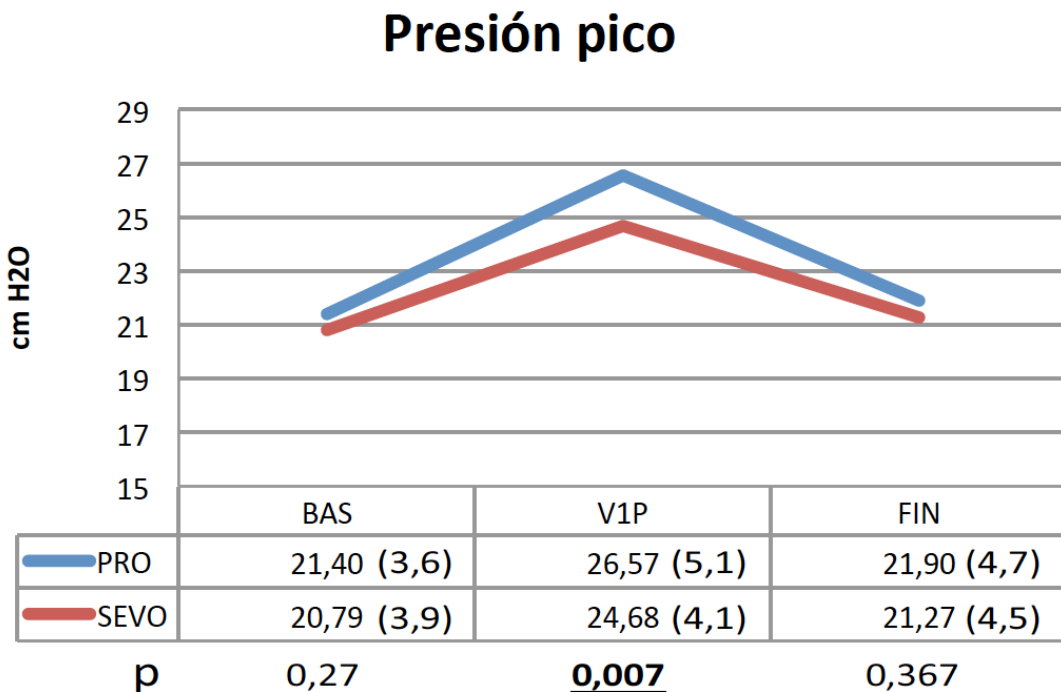


5.2.2.c Presión Pico vía aérea

Los valores medios de la presión pico de la vía aérea aumentó en los dos grupos de pacientes de forma significativa durante la ventilación unipulmonar. Seguidamente, también en los dos grupos de pacientes, descendió durante la ventilación bipulmonar hasta alcanzar valores similares a los obtenidos en la medición basal.

Los pacientes del grupo propofol mostraron unos significativamente mayores niveles de la Ppico durante la ventilación unipulmonar. En los otros dos momentos de estudio, basal y al final de la intervención, los valores también fueron mayores en este grupo de pacientes en comparación con el grupo sevoflurano, aunque sin alcanzar significación estadística. (Fig.13)

Figura 13: Evolución de la Presión pico durante el intraoperatorio

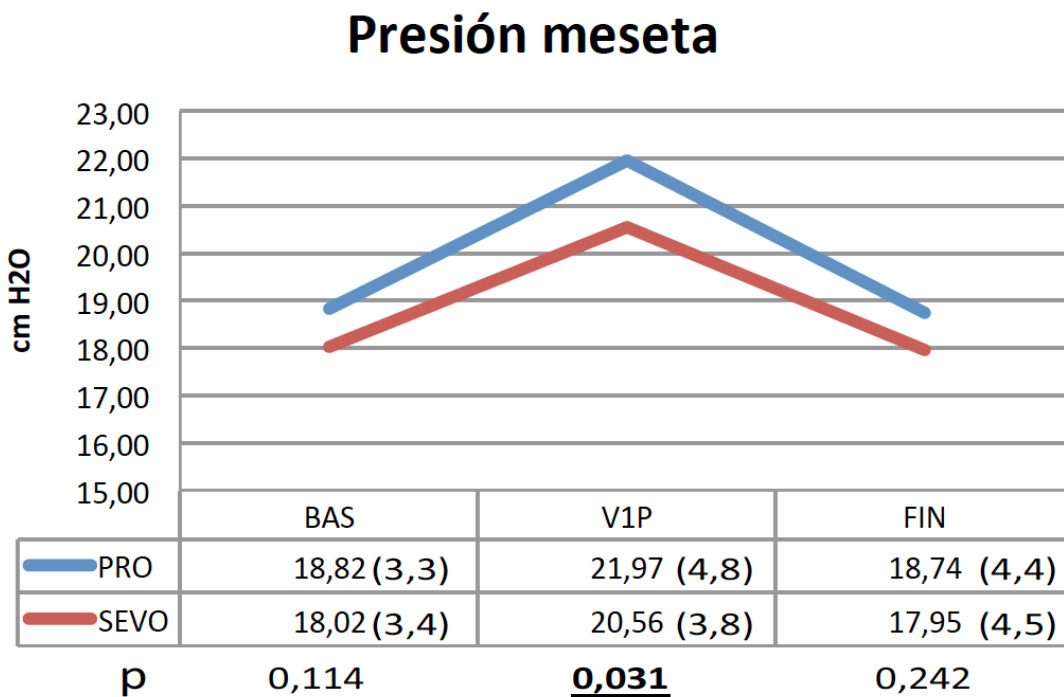


5.2.2.d Presión Meseta de vía aérea

Igual que con el parámetro anterior, en los dos grupos de pacientes los valores aumentaron significativamente durante la ventilación unipulmonar en comparación con los 2 registros obtenidos durante la ventilación bipulmonar (basal y final).

Además existían diferencias estadísticamente significativas en la comparación de este parámetro respiratorio entre los dos grupos de pacientes solo en la medición realizada en ventilación unipulmonar. (Fig.14)

Figura 14: Evolución de la Presión meseta durante el intraoperatorio

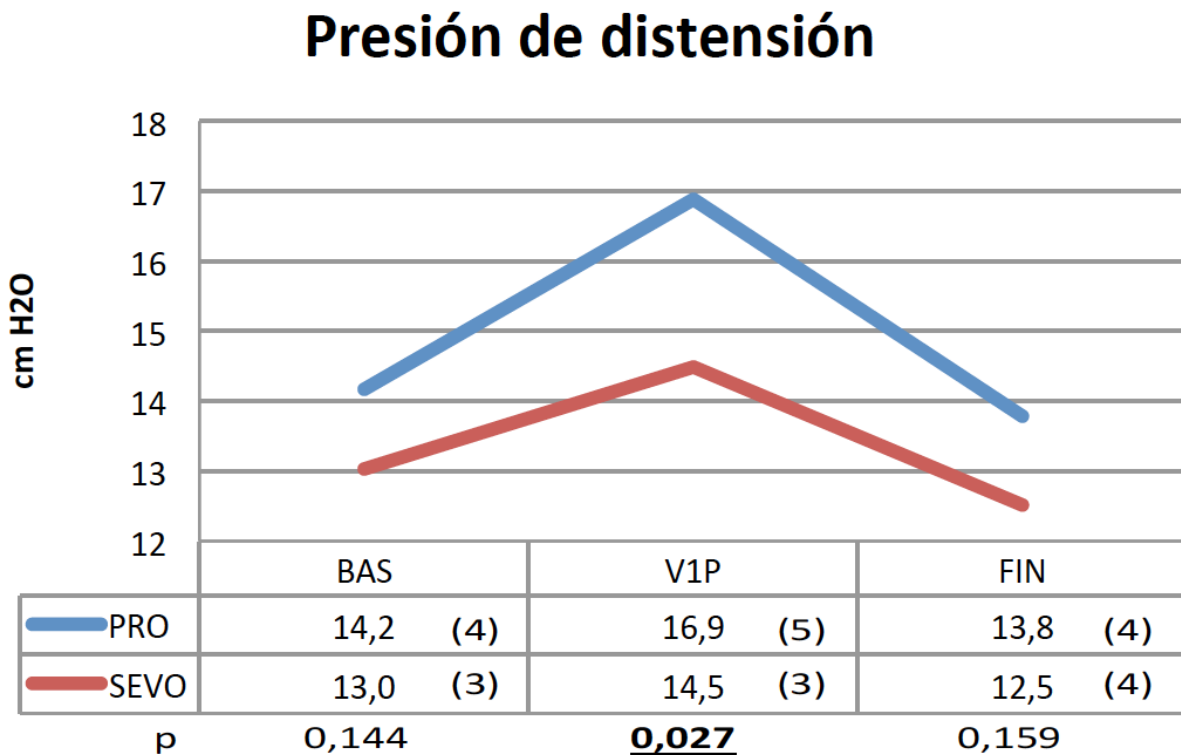


5.2.2.e Driving Pressure o Presión de Distensión

Los valores de este parámetro respiratorio aumentaron de forma significativa, en los dos grupos de pacientes, durante la ventilación unipulmonar en comparación con las dos medidas realizadas durante la ventilación bipulmonar (basal y final). Sin embargo no existieron diferencias entre las dos mediciones realizadas en ventilación bipulmonar, tanto en el grupo propofol como en el grupo sevoflurano.

Al comparar los valores de este parámetro en ambos grupos, observamos que los pacientes del grupo sevoflurano tuvieron unos significativamente menores valores que los del grupo propofol durante la ventilación unipulmonar. (Fig.15)

Figura 15: Evolución de la Presión de Distensión durante el intraoperatorio



5.2.2.f Complianza estática pulmonar

En ambos grupos, la complianza pulmonar sufrió un brusco y significativo descenso durante la ventilación unipulmonar, y tras el reinicio de la ventilación bipulmonar, regresó a los valores que había mostrado al inicio de la intervención.

Los pacientes del grupo sevoflurano mostraron unos valores mayores y estadísticamente significativos, comparados con los pacientes del grupo propofol en los tres momentos analizados durante el intraoperatorio. (Fig.16)

Figura 16: Evolución de la Complianza pulmonar durante el intraoperatorio

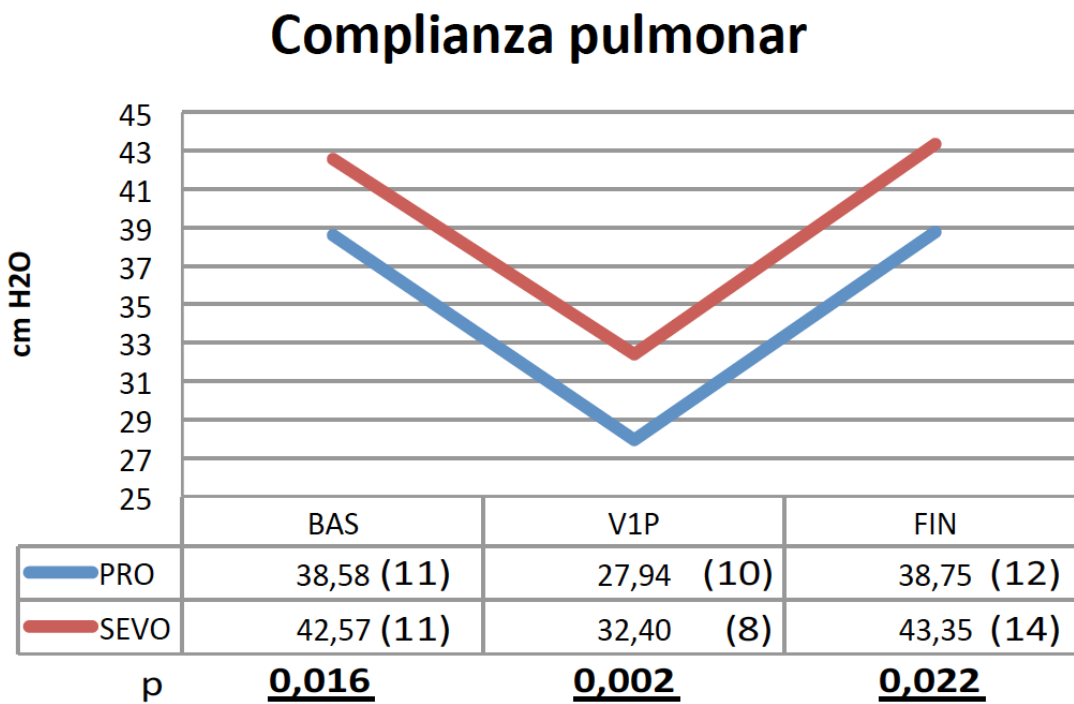


Tabla 6,- Valores gasométricos y de ventilación durante el intraoperatorio

| | BAS | | | VUP | | FIN | |
|------------------------------------|-------|------------|-------|------------|-------|-------------|-------|
| | GRUPO | Media (DS) | P | Media (DS) | P | Media (DS) | P |
| PaO ₂ /FiO ₂ | PRO | 330 (123) | 0,142 | 114 (48) | 0,296 | 309 (131) | 0,317 |
| | SEVO | 360 (106) | | 107 (37) | | 325 (113) | |
| SaO ₂ (%) | PRO | 98,8 (1,4) | 0,078 | 92,5 (4,4) | 0,557 | 98,3 (2,8) | 0,041 |
| | SEVO | 99,2 (1,4) | | 92,8 (3,0) | | 99 (1,8) | |
| PaCO ₂ (mmHg) | PRO | 46,1 (6,9) | 0,208 | 49,8 (8,0) | 0,046 | 49,5 (7,5) | 0,016 |
| | SEVO | 44,8 (6,6) | | 47,5 (6,7) | | 46,9 (6,4) | |
| EtCO ₂ (mmHg) | PRO | 34,0 (4,8) | 0,87 | 35,0 (5,7) | 0,231 | 35,9 (5,4) | 0,702 |
| | SEVO | 33,9 (4,3) | | 34,1 (4,2) | | 35,6 (5,3) | |
| Pr. Pico (cm H ₂ O) | PRO | 21,4 (3,6) | 0,27 | 26,6 (5,1) | 0,007 | 21,9 (4,7) | 0,367 |
| | SEVO | 20,8 (3,9) | | 24,7 (4,1) | | 21,3 (4,5) | |
| Pr. Meseta (cm H ₂ O) | PRO | 18,8 (3,3) | 0,114 | 21,9 (4,8) | 0,031 | 18,7 (4,4) | 0,242 |
| | SEVO | 18 (3,4) | | 20,5 (3,8) | | 17,9 (4,5) | |
| Pr. Media (cm H ₂ O) | PRO | 8,96 (1,2) | 0,651 | 10,8 (2,0) | 0,11 | 9,61 (2,2) | 0,366 |
| | SEVO | 8,91 (1,8) | | 10,3 (2,3) | | 9,28 (2,5) | |
| Driving Pressure | PRO | 13,7 (3,2) | 0,144 | 16,5 (4,5) | 0,027 | 13,1 (4,1) | 0,159 |
| | SEVO | 12,9 (3,5) | | 15,1 (3,8) | | 12,2 (4,07) | |
| Compliance (cm H ₂ O) | PRO | 38,6 (11) | 0,016 | 27,9 (10) | 0,002 | 38,7 (12) | 0,022 |
| | SEVO | 42,6 (10) | | 32,4 (8) | | 43,3 (14) | |

BAS: basal, antes de la VUP; VUP: Ventilación unipulmonar; FIN: Ventilación bipulmonar
 PRO: propofol; SEVO: Sevoflurano

5.2.3 MUESTRAS TOMADAS EN LOS LAVADOS BRONCOALVEOLARES

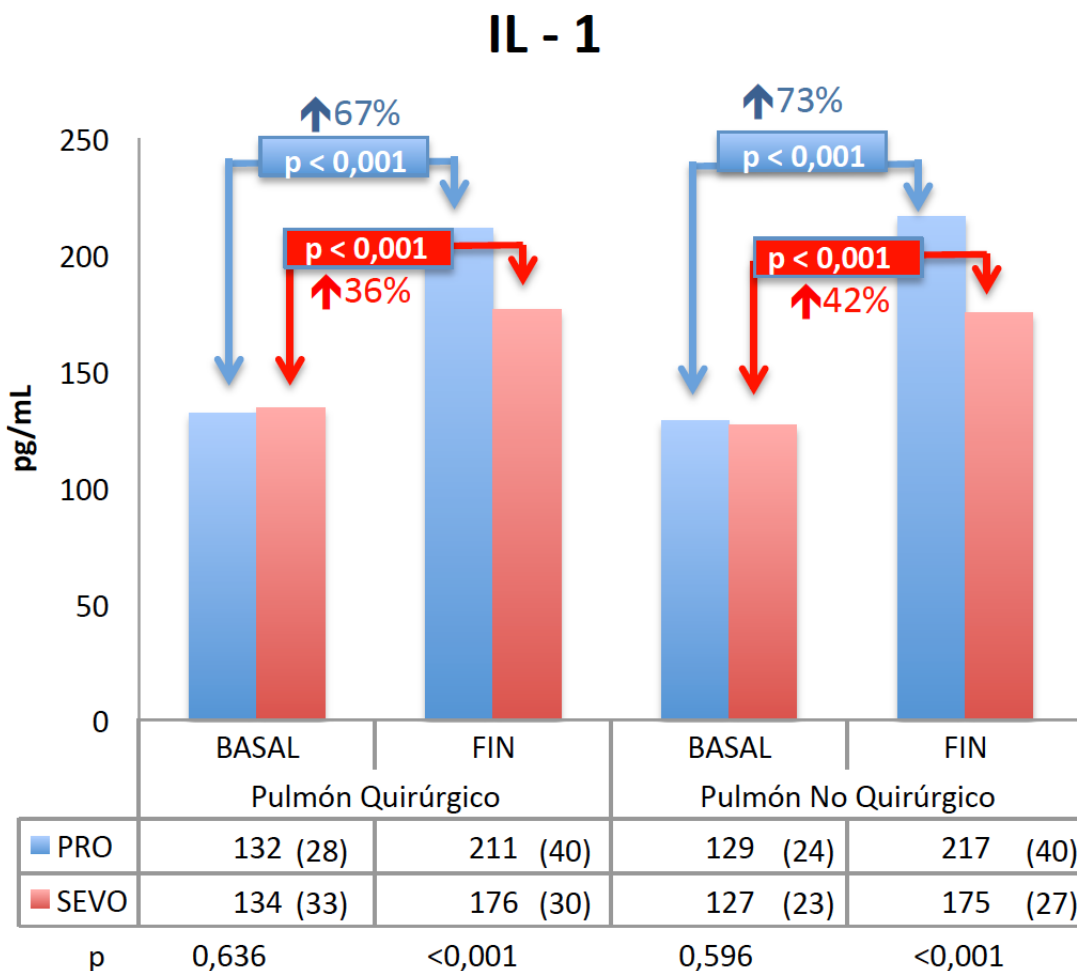
5.2.3.a IL-1

En las muestras de LBA observamos que existía un brusco aumento de la IL-1 al finalizar la intervención en comparación con los valores basales. Tanto en el pulmón operado como en el no operado.

Este incremento fue estadísticamente significativo en ambos grupos. Sin embargo los pacientes del grupo propofol mostraron un mayor aumento porcentual que los del grupo sevoflurano (67,1% vs 36,2%, $p < 0,001$) en el pulmón quirúrgico. Igualmente ocurrió en el pulmón no quirúrgico, donde también fue significativamente mayor el incremento en el grupo propofol (73,2% vs 42%, $p < 0,001$).

Cuando comparamos los valores de IL-1 entre ambos grupos, observamos como en las mediciones basales, tanto del pulmón quirúrgico como no quirúrgico, no existían diferencias estadísticamente significativas. Por el contrario, las mediciones realizadas al final de la intervención, mostraron unos significativamente mayores valores, tanto en el pulmón quirúrgico ($p < 0,001$) como en el no quirúrgico ($p < 0,001$), en los pacientes del grupo propofol. (Fig.17)

Figura 17: Evolución de la IL-1 en el LBA durante el intraoperatorio



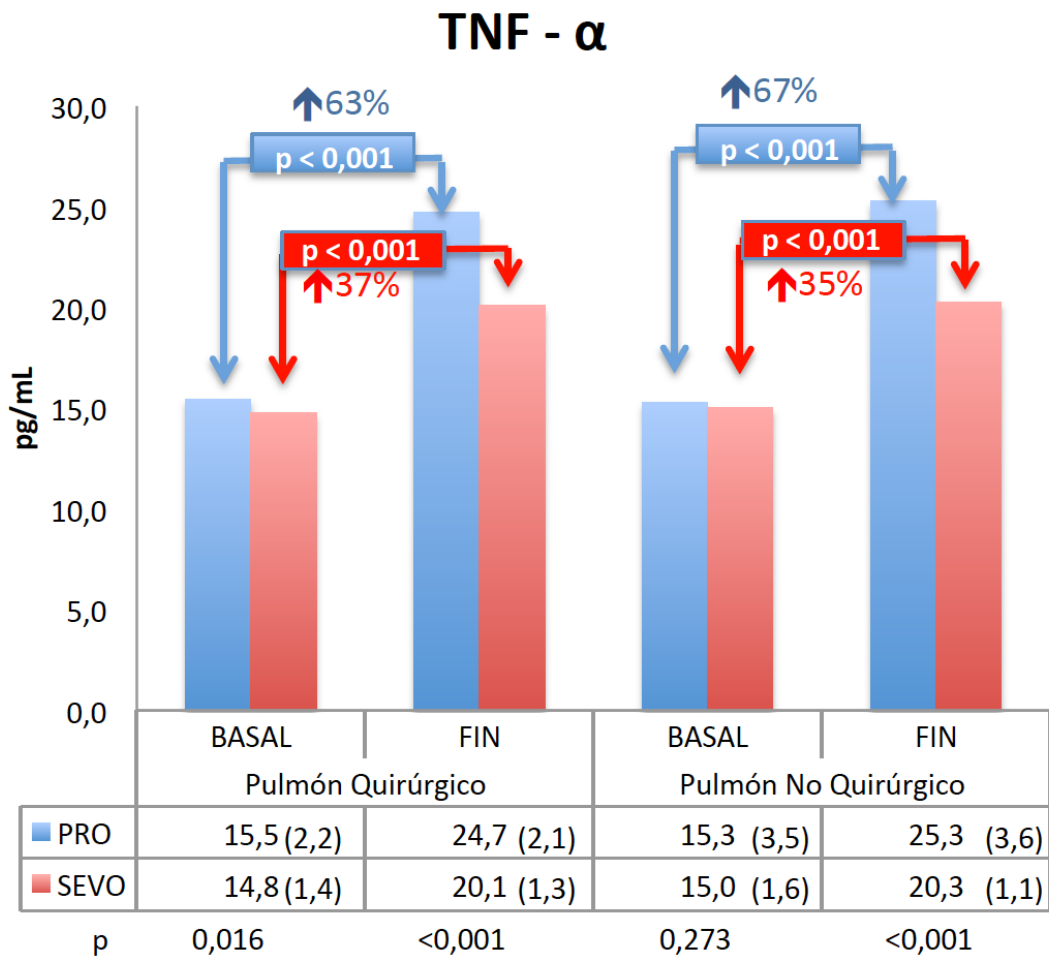
5.2.3.b TNF- α

El TNF- α aumentó, respecto a las mediciones basales, en los LBA de todos los pacientes, tanto en el pulmón intervenido como en el no intervenido quirúrgicamente.

Este incremento fue estadísticamente significativo en ambos grupos. Sin embargo, los pacientes del grupo propofol, mostraron un mayor aumento porcentual que los del grupo sevoflurano (63,4% vs 37%, $p < 0,001$) en el pulmón quirúrgico. Igualmente ocurrió en el otro pulmón, donde también fue significativamente mayor el incremento en el grupo propofol (67,6% vs 35,9%, $p < 0,001$).

Al comparar los valores de TNF- α en ambos grupos, observamos como en las mediciones basales realizadas en el pulmón quirúrgico, existía una mayor expresión de esta citoquina en los pacientes del grupo propofol ($p = 0,016$). Mientras que las muestras basales tomadas en el pulmón no intervenido fueron similares entre ambos grupos. Al finalizar la intervención, existía una mayor expresión de TNF- α , tanto en el pulmón intervenido como en el no intervenido, en los pacientes del grupo propofol respecto a los del grupo sevoflurano ($p < 0,001$). (Fig.18)

Figura 18: Evolución del TNF- α en el LBA durante el intraoperatorio



5.2.3.c IL-2

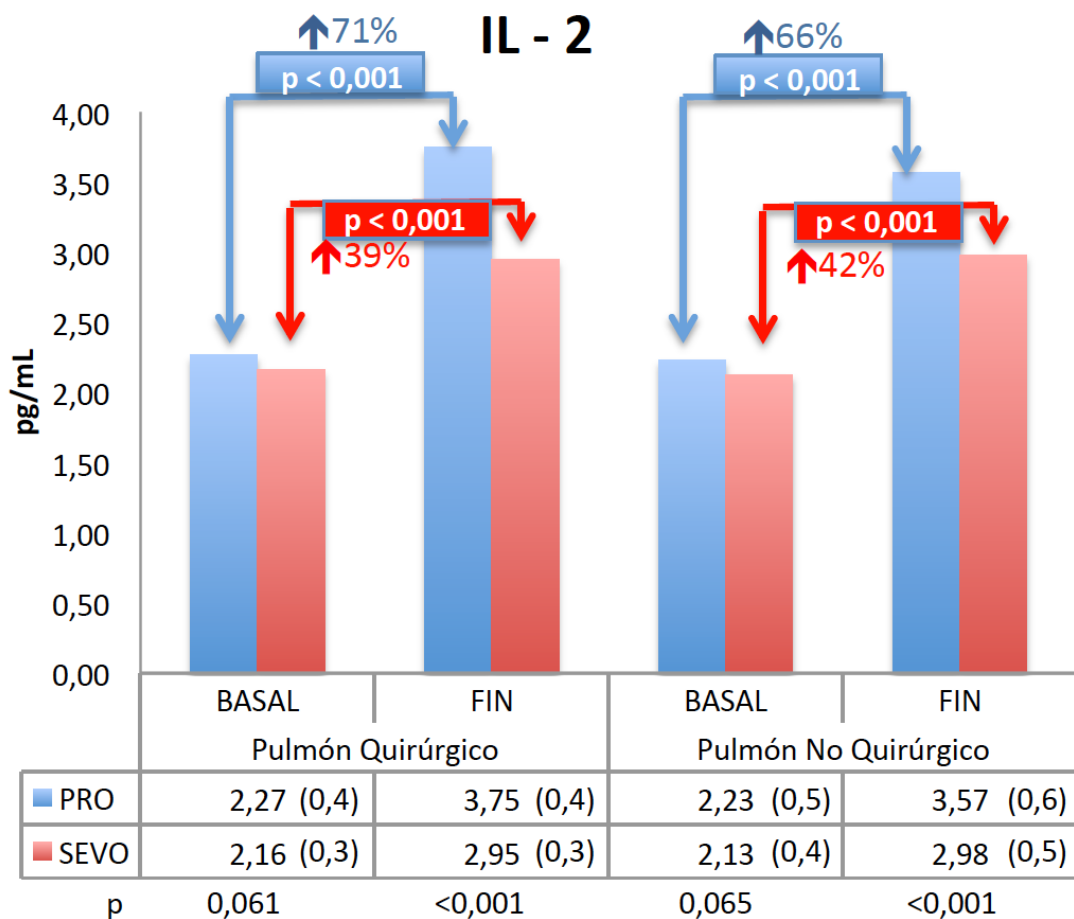
La expresión de IL-2 en los LBA mostró un significativo aumento ($p < 0,001$), respecto a los valores analizados al principio de la intervención, en ambos pulmones.

Cuando analizamos las variaciones porcentuales de la IL-2 al finalizar la intervención, observamos como los pacientes del grupo propofol tuvieron un significativo aumento respecto a los del grupo sevoflurano en el pulmón intervenido (70,7% vs 38,9% $p < 0,001$). El pulmón no intervenido igualmente mostró un significativo mayor incremento los pacientes del grupo propofol que el grupo sevoflurano (65,6% vs 41,9% $p < 0,001$).

La comparación entre los valores de IL-2 en ambos grupos mostró que, en las mediciones basales realizadas en el pulmón quirúrgico y no quirúrgico, existía una mayor expresión de esta citoquina, aunque no estadísticamente significativa ($p = 0,061$ en el pulmón intervenido y $p = 0,065$ en el no intervenido).

Al finalizar la intervención, los pacientes del grupo propofol mostraban unos valores más elevados de la IL-2 que los del grupo sevoflurano, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) en los valores de la IL-2 medidas en los dos pulmones. (Fig.19)

Figura 19: Evolución de la IL-2 en el LBA durante el intraoperatorio



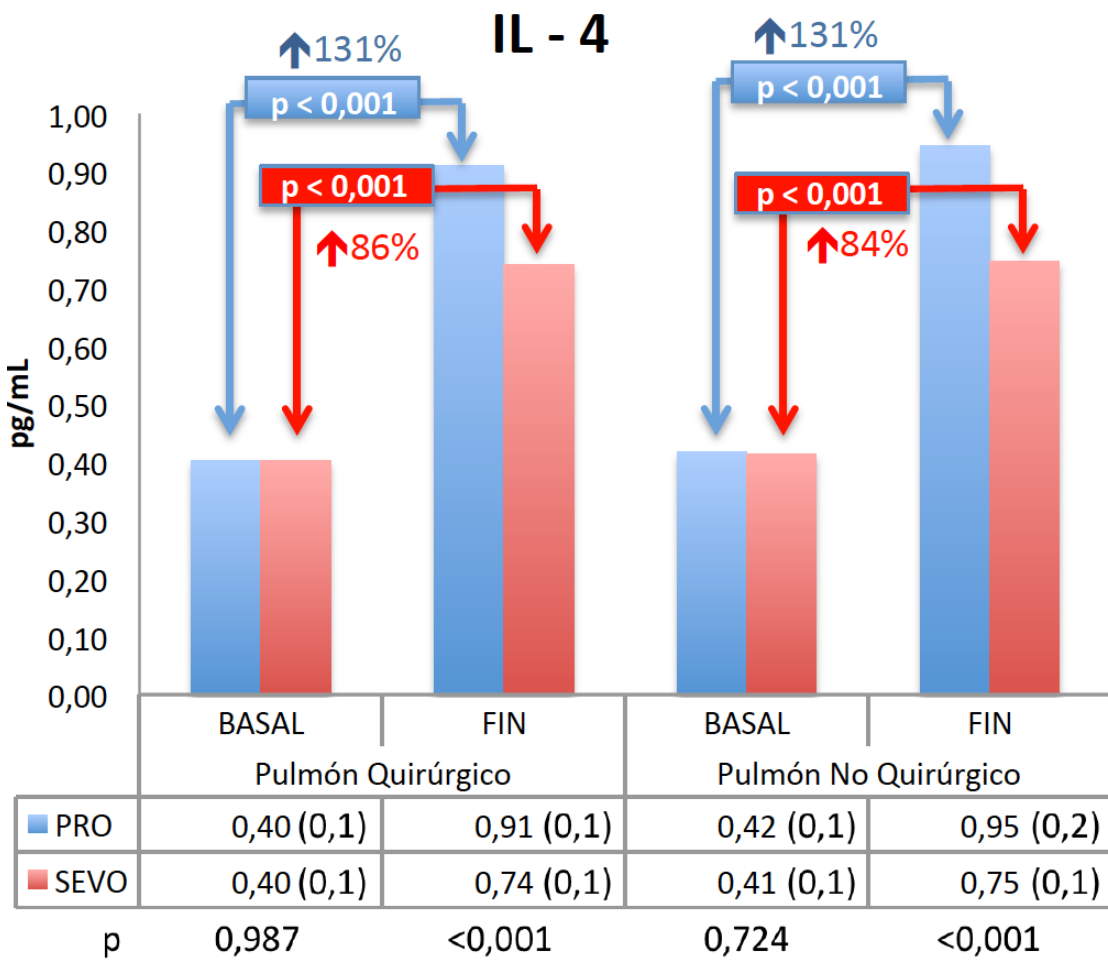
5.2.3.d IL-4

La expresión de esta citoquina en las muestras del LBA experimentó un claro ascenso al final de la intervención en comparación con los valores que se habían detectado al inicio de la intervención. Este aumento sucedió en los dos grupos ,pero fue mayor intensidad en el grupo propofol que en el grupo sevoflurano. Así, en el pulmón quirúrgico, el ascenso fue del 131,6% en el grupo propofol y del 85,7% en el grupo sevoflurano (P<0,001). De igual manera ocurrió en el pulmón no quirúrgico (131,1% vs 83,7%, p<0,001).

La comparación entre ambos grupos de los valores de la IL-4 obtenidos en las muestras basales no mostraron diferencias estadísticamente significativas (p =0,987 en pulmón quirúrgico y p =0,724 en el pulmón no quirúrgico).

Por el contrario, la comparación entre los grupos propofol y sevoflurano en las muestras obtenidas al final de la intervención mostraron unos mayores y significativos niveles en el grupo propofol (en pulmón intervenido y en el no intervenido el valor de $p < 0,001$). (fig. 20)

Figura 20: Evolución de la IL-4 en el LBA durante el intraoperatorio



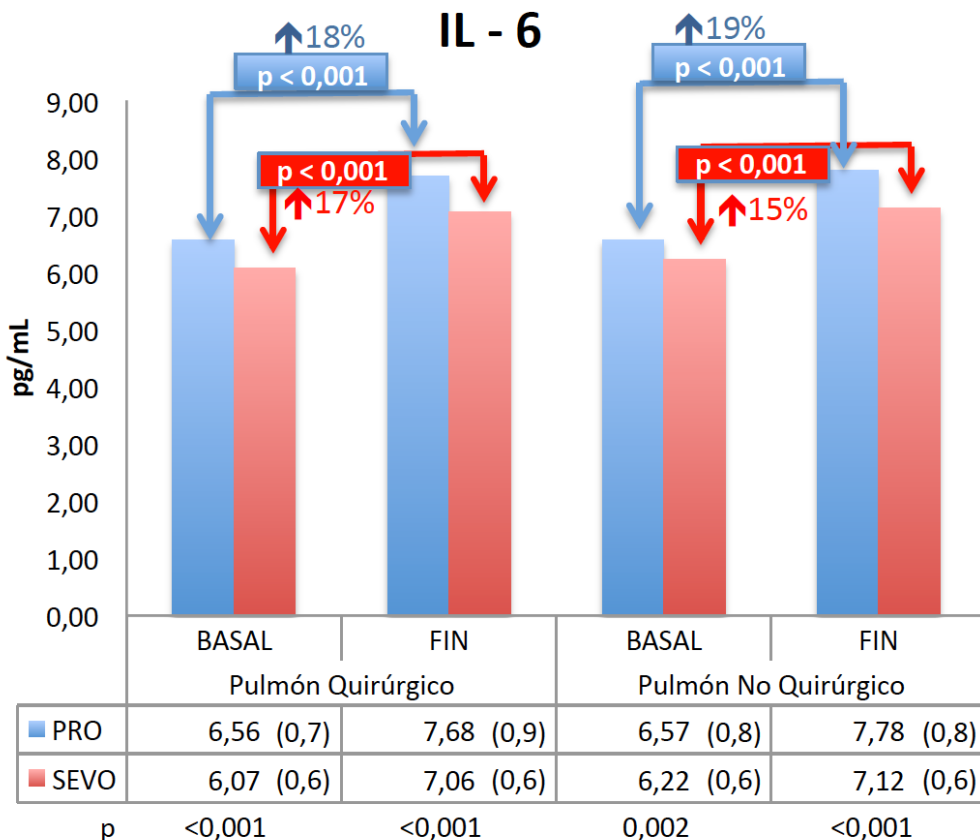
5.2.3.e IL-6

Los niveles de la IL-6 mostraron un ascenso significativo al comparar las muestras de LBA obtenidas al final de la cirugía con las que se extrajeron al inicio de la intervención. Este incremento fue estadísticamente significativo tanto en el grupo propofol ($p < 0,001$) como en el grupo sevoflurano ($p < 0,001$).

En el pulmón quirúrgico, el incremento fue ligeramente mayor en el grupo propofol que en grupo sevoflurano (18,4% vs 17%), sin alcanzar significación estadística. Algo muy parecido sucedió en el pulmón no quirúrgico: 19,4% en el grupo propofol vs 15% en el grupo sevoflurano y tampoco alcanzó significación estadística estas diferencias.

Cuando comparamos los niveles de IL-6 tanto en el pulmón que sufrió la intervención como en el no intervenido, se comprueba la existencia de unos mayores valores en el grupo propofol en las 4 comparaciones realizadas en el LBA: basal del pulmón quirúrgico ($p < 0,001$), basal pulmón no quirúrgico ($p = 0,002$), final de la intervención en el pulmón quirúrgico ($p < 0,001$) y final de la intervención en el pulmón no quirúrgico ($p < 0,001$). (Fig.21)

Figura 21: Evolución de la IL-6 en el LBA durante el intraoperatorio



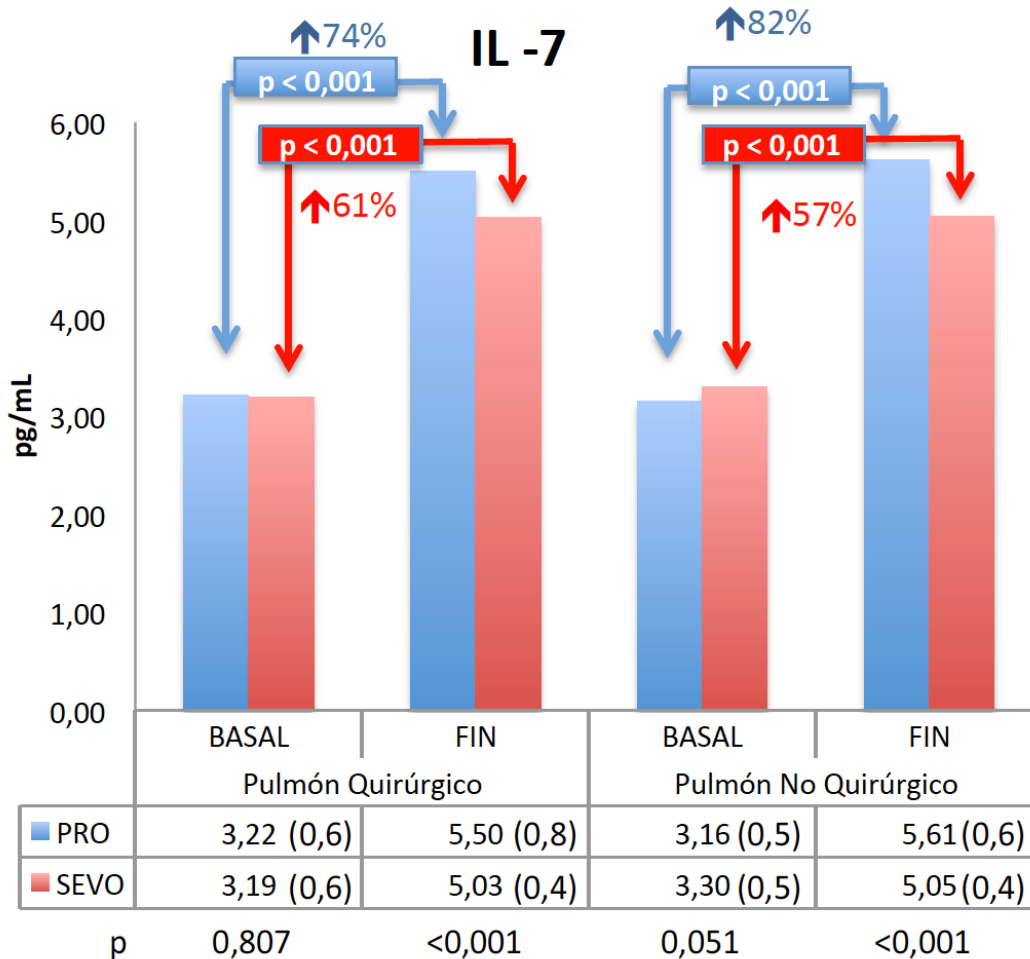
5.2.3.f IL-7

La expresión de la IL-7 en los LBA de los pacientes del presente estudio presentó un brusco ascenso al final de la intervención en comparación con los valores obtenidos al inicio de la misma. Este incremento fue de mayor intensidad en los pacientes del grupo propofol que en los del grupo sevoflurano en ambos pulmones.

En el pulmón quirúrgico el incremento fue del 74,2% en el grupo propofol vs 60,7% en el grupo sevoflurano ($p = 0,02$) y en el pulmón no quirúrgico fue del 81,7% vs 57,1% respectivamente ($p < 0,001$).

La comparación entre ambos grupos mostró que en el momento basal, tanto en el pulmón que iba a ser intervenido como en el contralateral, no existían diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, cuando hacemos esta misma comparación entre grupos pero al final de la intervención, observamos que los pacientes del grupo propofol mostraron unos mayores niveles que los del grupo sevoflurano, tanto en el pulmón intervenido ($p < 0,001$), como en el no intervenido ($p < 0,001$). (Fig.22)

Figura 22: Evolución de la IL-7 en el LBA durante el intraoperatorio



5.2.3.g IL-8

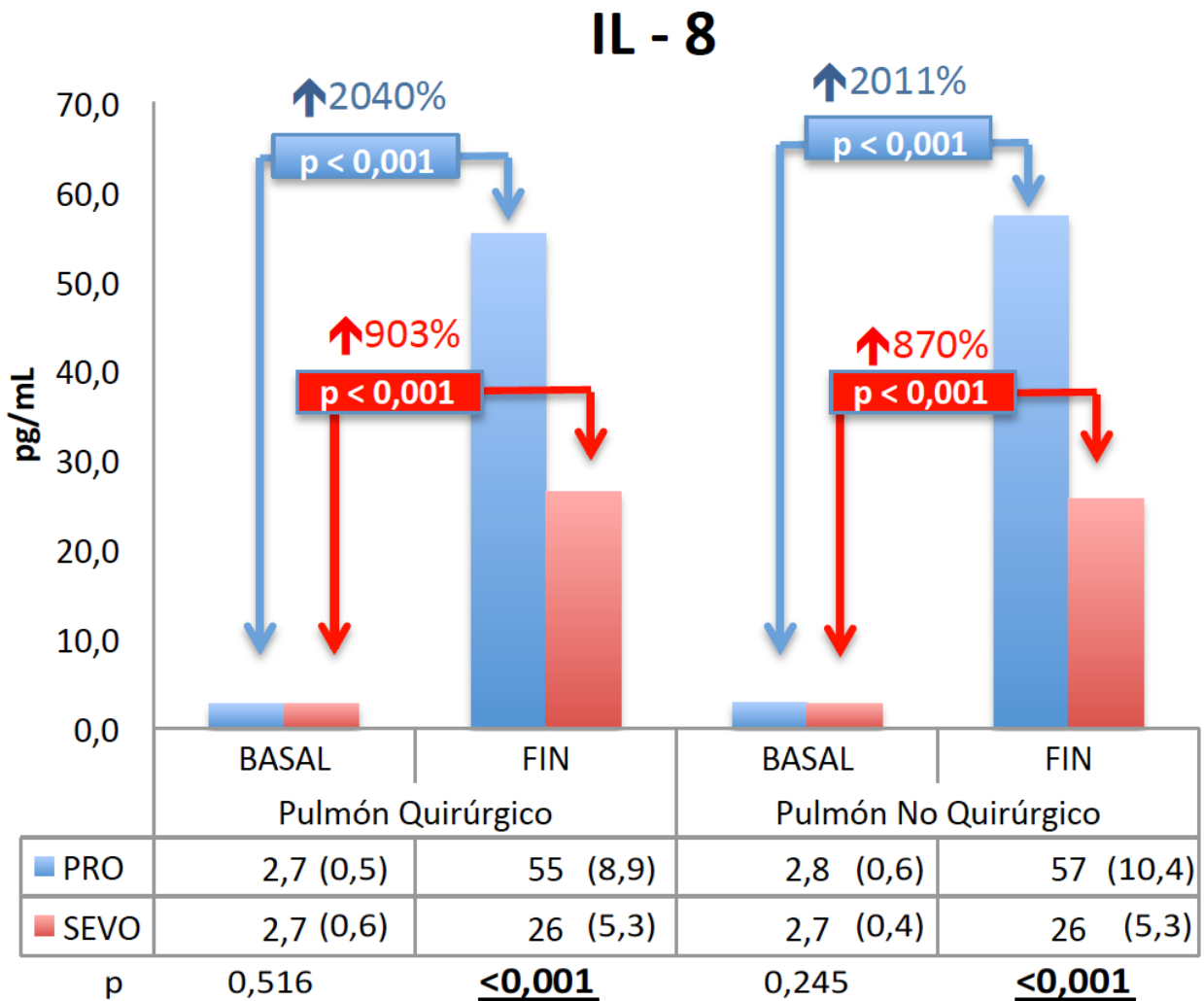
La expresión de esta citoquina fue la que sufrió un mayor incremento en el LBA de los pacientes de todas las citoquinas estudiadas con el desarrollo de la cirugía. Además, el incremento fue de más del doble en los pacientes del grupo propofol que en los del grupo sevoflurano.

Detalladamente comprobamos que en el pulmón intervenido de los pacientes del grupo propofol se incrementó en un 2040% mientras que en los del grupo sevoflurano el aumento porcentual fue del 903% ($p < 0,001$). También en el pulmón no intervenido los valores fueron similares, 2011% en el grupo propofol y 870% en el grupo sevoflurano ($p < 0,001$)

En la comparación realizada entre los grupos propofol y sevoflurano en los valores de la IL-8 en los LBA tomados al inicio de la intervención, no observamos diferencias estadísticamente significativas tanto en el pulmón que iba a ser intervenido ($p = 0,516$) como en el que no iba a ser intervenido ($p = 0,245$).

Por el contrario, los pacientes del grupo propofol mostraron unos mayores niveles de IL-8 en el LBA al final de la intervención, siendo estas diferencias estadísticamente significativas para el pulmón intervenido ($p < 0,001$) y para el no intervenido ($p < 0,001$) en comparación con el grupo sevoflurano. (Fig. 23)

Figura 23: Evolución de la IL-8 en el LBA durante el intraoperatorio



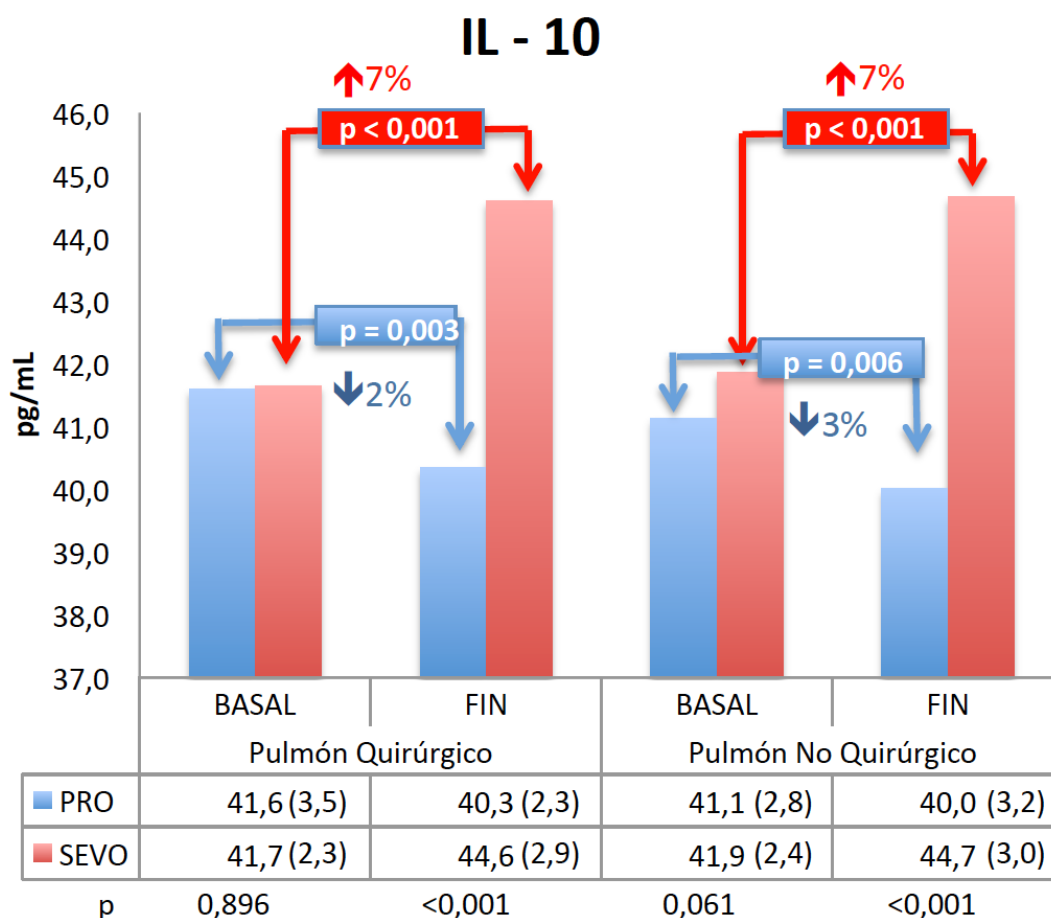
5.2.3.h IL-10

Los niveles de IL-10 obtenidos en las muestras de LBA durante la intervención mostraron un distinto comportamiento según sea el grupo analizado.

En el grupo propofol estos niveles disminuyeron de manera significativa tanto en el pulmón intervenido ($p=0,003$) como en el no intervenido ($p = 0,006$), al comparar los valores obtenidos al finalizar la intervención con aquellos obtenidos al inicio de la misma. En sentido opuesto se comportaron los pacientes del grupo sevoflurano, que mostraban un aumento de esta citoquina tanto en el pulmón intervenido ($p<0,001$) como en el no intervenido ($p<0,001$) al final de la intervención.

La comparación entre los grupos propofol y sevoflurano mostró que, antes de iniciarse la intervención, no existían diferencias entre los grupos en ninguno de los dos pulmones. Por el contrario, al realizar esta misma comparación, pero esta vez al finalizar la intervención, observamos que los pacientes del grupo sevoflurano tuvieron unos significativos mayores valores tanto en el pulmón quirúrgico ($p<0,001$) como en el no quirúrgico ($p<0,001$). (Fig. 24)

Figura 24: Evolución de la IL-10 en el LBA durante el intraoperatorio



5.2.3.i IL-12

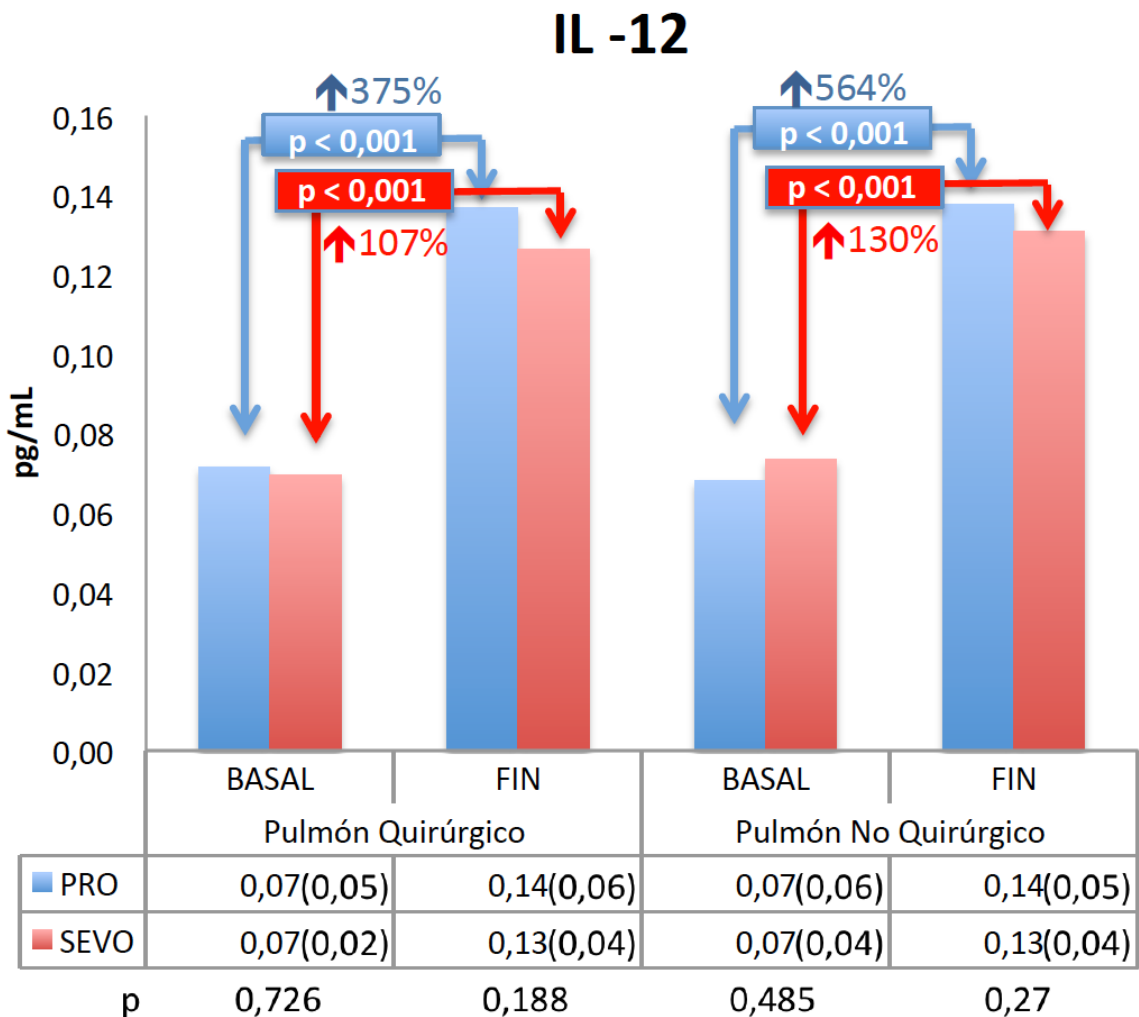
La expresión de IL-12 en los LBA aumentó en comparación con los valores obtenidos al final de la intervención. Esto ocurrió en los dos pulmones.

El incremento fue de mayor intensidad en los pacientes del grupo propofol que en los del grupo sevoflurano. De esta forma, en el pulmón intervenido el incremento fue del 375% en los pacientes del grupo propofol y del 107% en los del grupo sevoflurano. La comparación de estos incrementos fue estadísticamente significativa ($p = 0,016$). En el pulmón no quirúrgico el ascenso en el grupo propofol fue del 564% y en el grupo sevoflurano del 130%, siendo también estas diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,006$).

Cuando comparamos los valores obtenidos en las mediciones basales en los 2 grupos de pacientes, comprobamos que, tanto el pulmón intervenido como el contralateral, presentaron niveles muy similares de IL-12 en estas muestras.

De igual forma ocurrió en las mediciones tomadas al final de la intervención en ambos pulmones, en los que no encontramos diferencias estadísticamente significativas en la expresión de esta citoquina al comparar los pacientes que recibieron propofol con los pacientes del grupo sevoflurano (Fig. 25).

Figura 25: Evolución de la IL-12 en el LBA durante el intraoperatorio

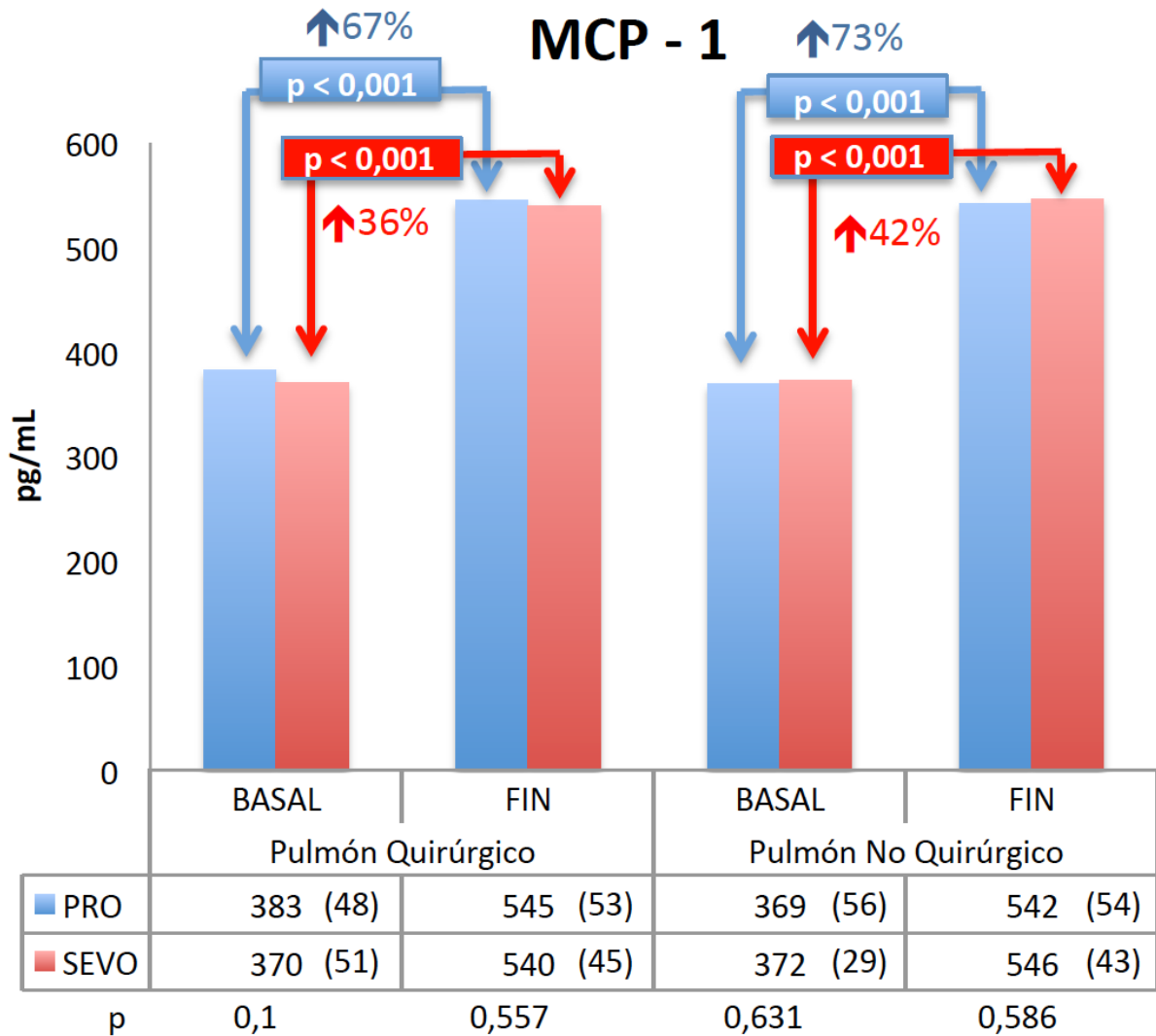


5.2.3.j MCP-1

Los valores de la MCP-1 se elevaron de forma estadísticamente significativa en la toma realizada al final de la intervención en comparación con los obtenidos al inicio de la misma, tanto en el pulmón intervenido como en el contralateral. El incremento porcentual fue similar en el grupo propofol que en el grupo sevoflurano tanto en el pulmón quirúrgico (44,7% vs 45,1%, $p=0,893$) como en el no quirúrgico (46,5% vs 47,8%, $p=0,617$).

La comparación entre los grupos propofol y sevoflurano de los valores obtenidos en los LBA del pulmón quirúrgico no encontramos diferencias estadísticamente significativas tanto al inicio ($p=0,112$) como al final de la intervención ($p=0,631$). De igual forma ocurrió cuando la comparación era en el pulmón no quirúrgico (medición basal, $p=0,557$ y medición final $p=0,568$). (Fig. 26)

Figura 26: Evolución de la MCP-1 en el LBA durante el intraoperatorio

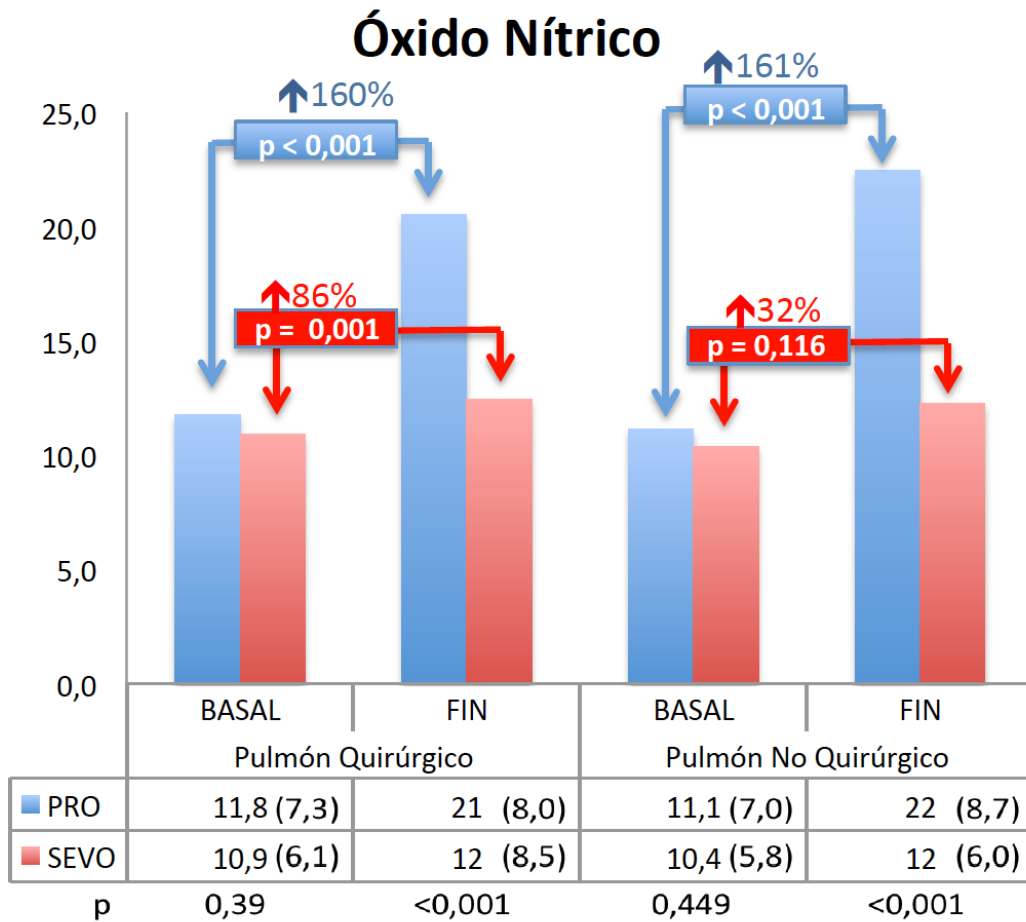


5.2.3.k OXIDO NÍTRICO

La medición del ON en los LBA de nuestros pacientes muestra como se incrementaron los niveles tras la realización de la cirugía en comparación con los valores que habíamos medido al inicio de la intervención. Estos cambios ocurrieron en los dos grupos de pacientes, pero la intensidad de las variaciones porcentuales fue diferente. En el pulmón intervenido los pacientes del grupo propofol experimentaron un ascenso del 160% mientras que los del grupo sevoflurano el incremento fue del 86,1% ($p = 0,007$) y en el pulmón no intervenido ocurrió en una forma similar 160,6% vs 32% ($p < 0,001$).

La comparación entre los pacientes del grupo propofol y del grupo sevoflurano en cuanto a los valores obtenidos basalmente, no mostraron diferencias estadísticamente significativas ni en el pulmón intervenido ni en el contralateral. Por el contrario, al finalizar la intervención, los pacientes del grupo propofol mostraron unos significativamente mayores niveles, tanto en el pulmón quirúrgico ($p < 0,001$), como en el no quirúrgico comparados con el grupo sevoflurano ($p < 0,001$) (Fig. 27).

Figura 27: Evolución del ON en el LBA durante el intraoperatorio



5.2.3.I MMP-2

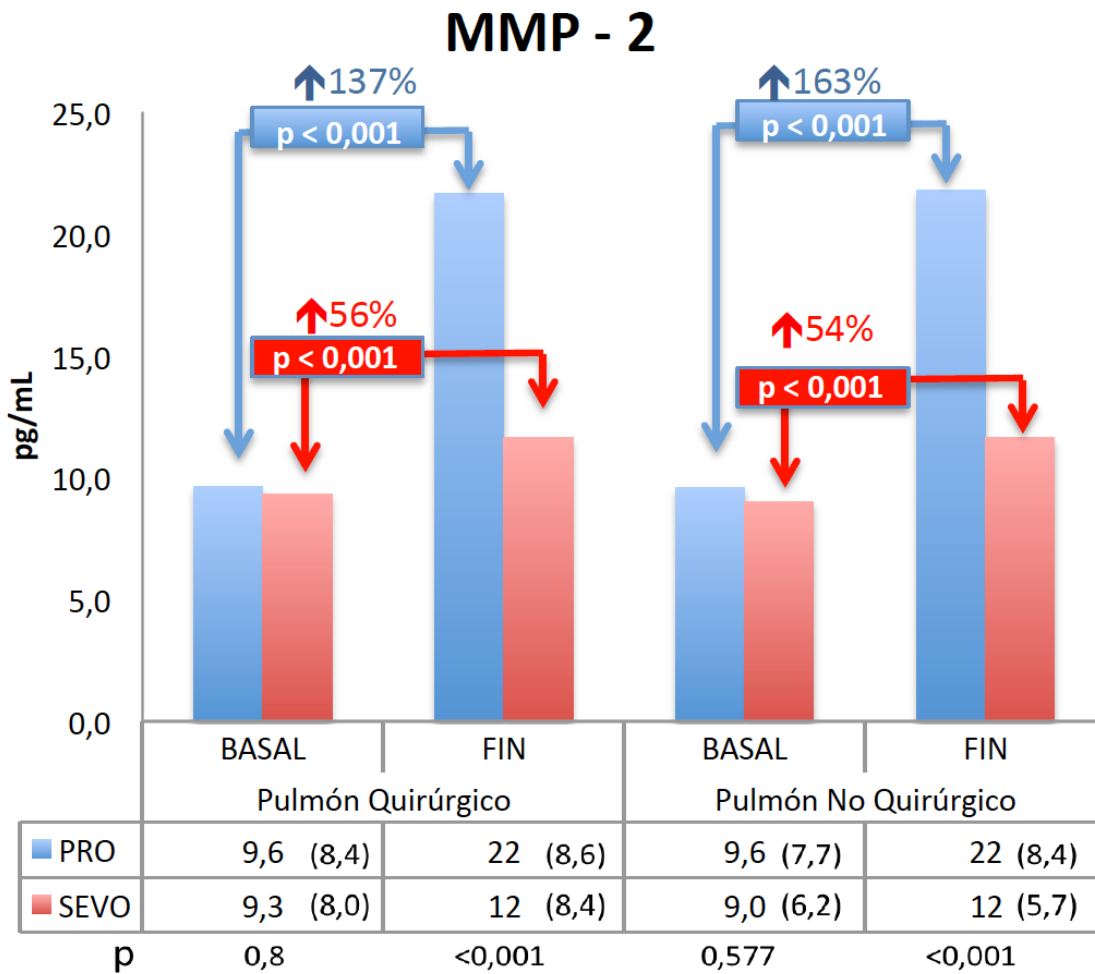
Esta metaloproteinasa aumentó considerablemente en los pacientes incluidos en el estudio al finalizar la intervención en comparación con los valores que habíamos medido al inicio de la misma.

Los pacientes del grupo propofol mostraron un incremento porcentual de MMP-2 en los LBA del pulmón no intervenido del 136,7%, mientras que en los del grupo sevoflurano este aumento fue solo del 55,7% ($p < 0,001$). De igual forma ocurrió en el pulmón intervenido: aumento del 162,7% en el grupo propofol vs 54% en el grupo sevoflurano ($p < 0,001$)

Los valores obtenidos en las muestras basales, tanto del pulmón que iba a ser intervenido como el que no, mostraron niveles muy similares y no estadísticamente significativos, en ambos grupos de pacientes.

Sin embargo, al finalizar la intervención, los pacientes del grupo propofol mostraban mayores niveles que los del grupo sevoflurano, siendo esta diferencia estadísticamente significativa en el pulmón que había sido operado ($p < 0,001$) como en el que no fue intervenido ($p < 0,001$). (Fig. 28).

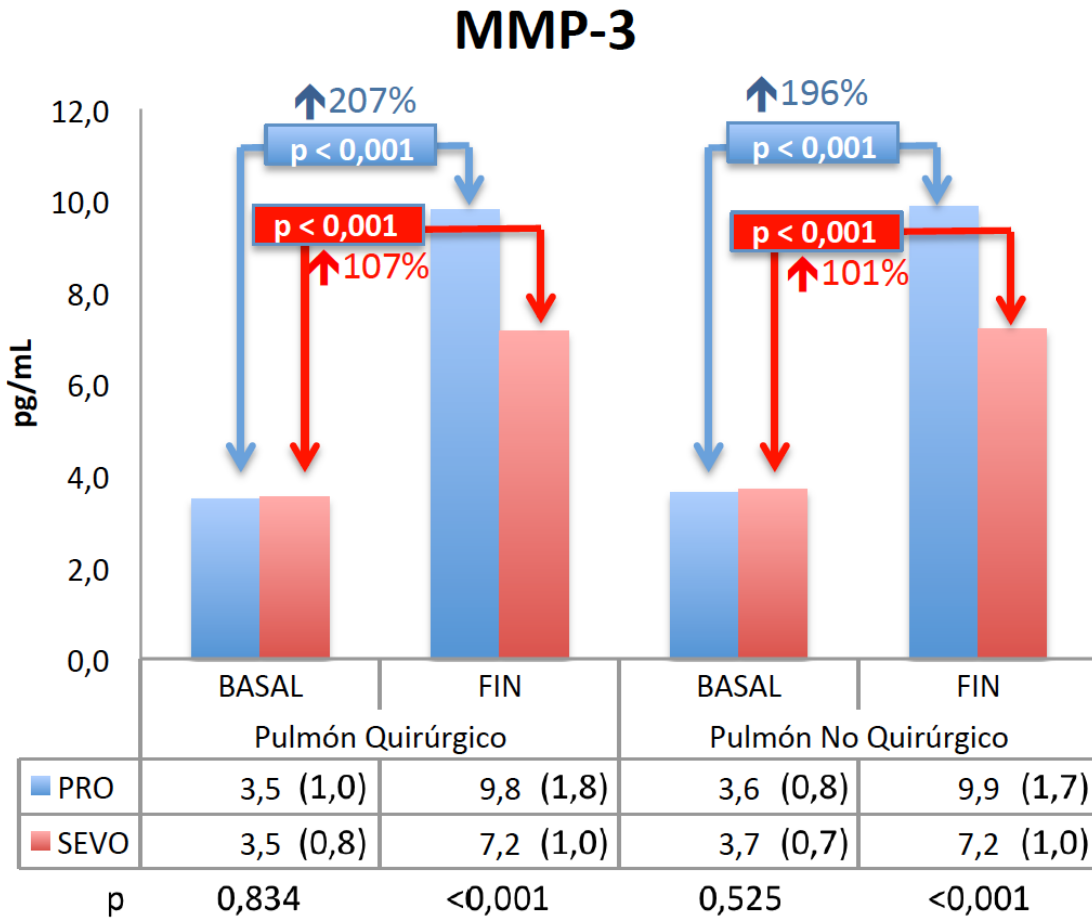
Figura 28: Evolución de la MMP-2 en el LBA durante el intraoperatorio



5.2.3.m MMP-3

De igual forma que la anterior, la MMP-3 aumentó con el transcurso de la intervención y aunque esos cambios fueron similares en los pacientes del grupo sevoflurano y propofol, encontramos que al final de la intervención los pacientes del grupo propofol tenían unos significativamente mayores valores de MMP-3 en el LBA que los del grupo sevoflurano, tanto en el pulmón no intervenido ($p < 0,001$) como en el quirúrgico ($p < 0,001$). Las variaciones porcentuales ocurridos desde el inicio al final de la intervención fueron significativamente mayores en los pacientes del grupo propofol frente al grupo sevoflurano, en el pulmón intervenido (207 vs 107 %, $p < 0,001$) y en el no intervenido (196 vs 101%, $p < 0,001$). (Fig. 29)

Figura 29: Evolución de la MMP-3 en el LBA durante el intraoperatorio



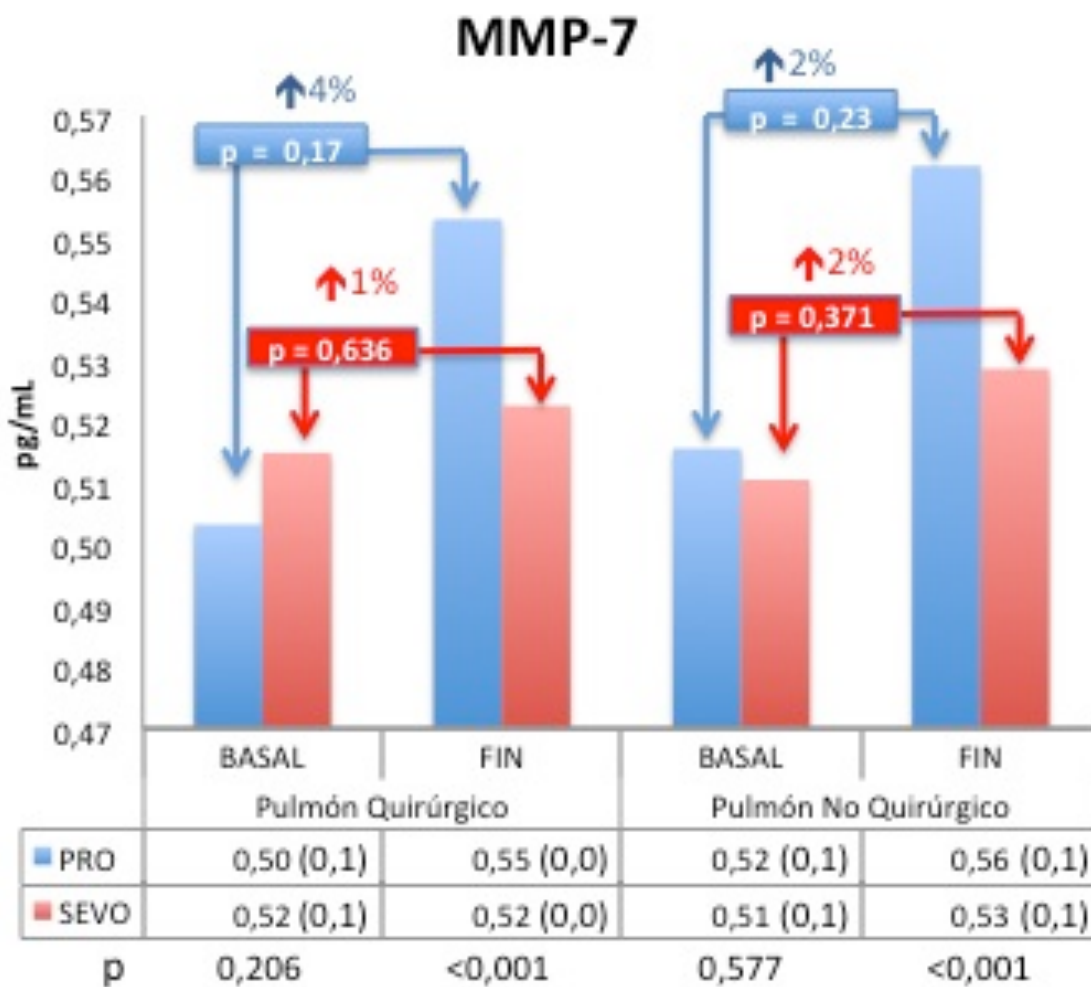
5.2.3.n MMP-7

Los niveles medios de MMP-7 medidos en los LBA mostraron un ligero aumento, aunque sin alcanzar significación estadística durante la cirugía, en cualquiera de los dos pulmones. Este ligero incremento fue similar en los pacientes del grupo sevoflurano (0,5%) comparados con los del grupo propofol (3,9%) en el pulmón quirúrgico. En el pulmón no quirúrgico tampoco hubo diferencias en las variaciones porcentuales de los dos grupos, elevándose en ambos grupos un 2%.

AL realizar la comparación entre los grupos propofol y sevoflurano en los valores analizados en los LBA, no encontramos diferencias estadísticamente significativas tanto en el pulmón que iba a ser intervenido, como en el contralateral.

Por el contrario, la comparación de esos valores al finalizar al intervención quirúrgica, demostró que los pacientes del grupo propofol tenían unos niveles significativamente más altos que los del grupo sevoflurano, tanto en el pulmón intervenido ($p < 0,001$) como en el no intervenido ($p < 0,001$) (Fig. 30).

Figura 30: Evolución de la MMP-7 en la LBA durante el intraoperatorio

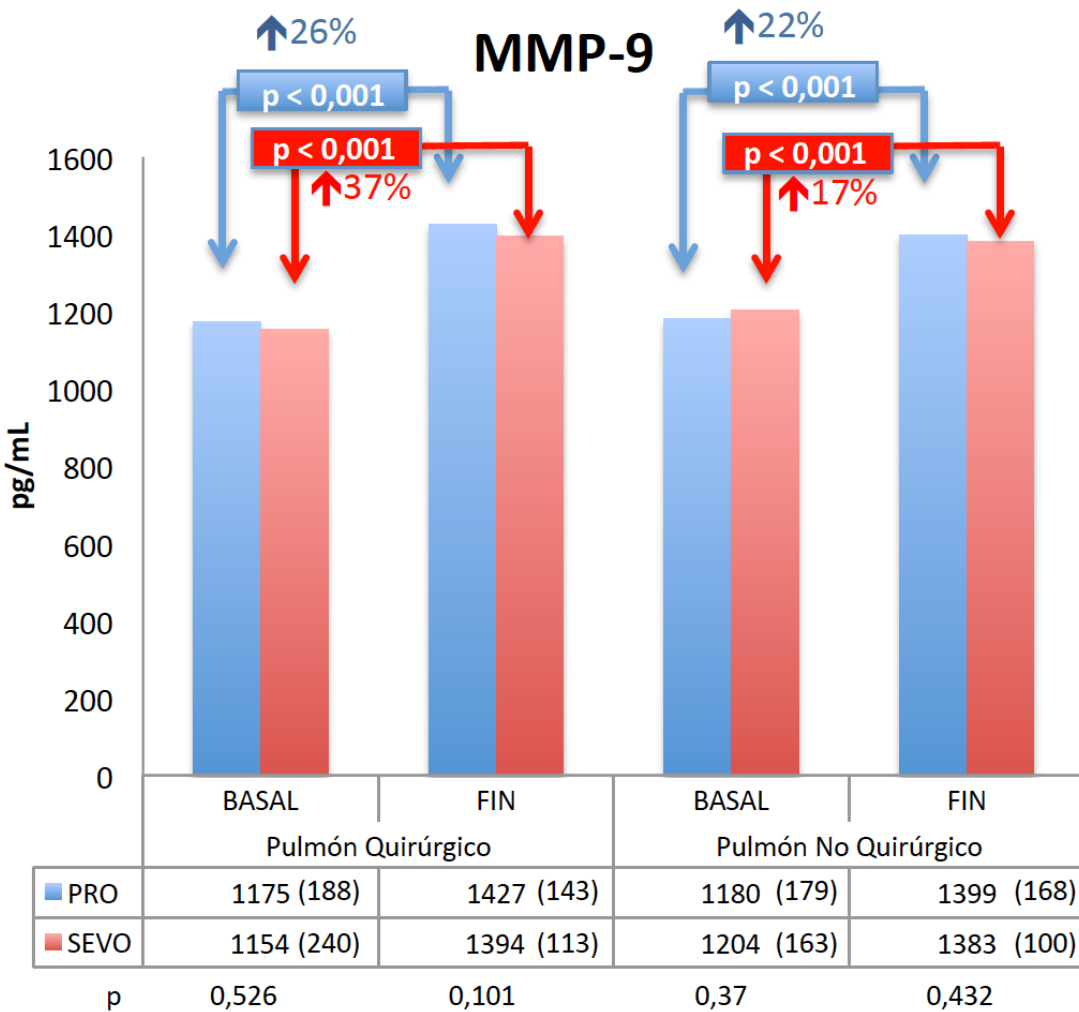


5.2.3.ñ MMP-9

La expresión de MMP-9 en los LBA de los grupos de pacientes del estudio se incrementó en los LBA de los dos pulmones. Este incremento fue similar tanto en el pulmón quirúrgico como no quirúrgico. Observamos diferencias estadísticamente significativas en la magnitud de dicho incremento porcentual en ambos grupos.

La comparación de los valores de MMP-9 en los LBA de los pacientes anestesiados con sevoflurano o con propofol, no mostró diferencias estadísticamente significativas en las muestras tomadas durante la cirugía, tanto en el pulmón quirúrgico como en el no quirúrgico, al inicio y al final de la intervención. (Fig. 31)

Figura 31: Evolución de la MMP-9 en el LBA durante el intraoperatorio

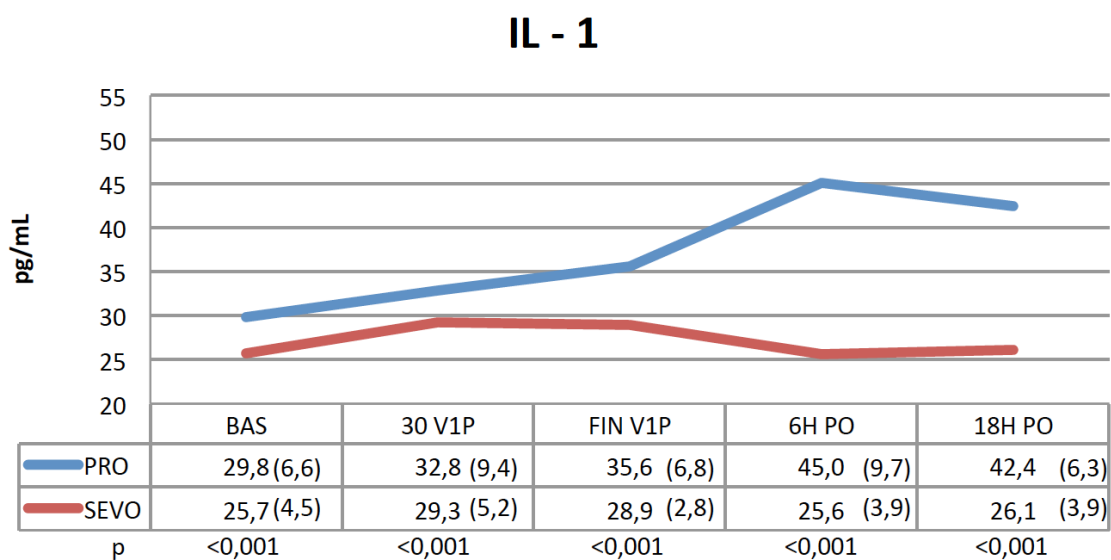


5.2.4 CITOQUINAS EN PLASMA

5.2.4.a IL-1

Los valores medios de la IL-1 en los pacientes del estudio sufrieron incremento durante y después de la cirugía. Cuando analizamos estos valores en cada grupo por separado, observamos que en los pacientes del grupo propofol, el incremento en todas las mediciones realizadas, comparadas con los valores obtenidos al inicio de la intervención, fueron estadísticamente significativos: Bas vs V1P ($p = 0,015$), Bas vs Fin V1P ($p < 0,001$), Bas vs 6h PO ($p < 0,001$) y Basa 18h PO ($p < 0,001$). Los pacientes del grupo sevoflurano mostraron una elevación, comparada con los valores basales, estadísticamente significativa en V1P ($p < 0,001$), Fin V1P ($p < 0,001$). Sin embargo, en las dos mediciones tomadas en el postoperatorio en el grupo sevoflurano, el análisis estadístico no mostró diferencias significativas respecto a los valores basales. Al comparar ambos grupos de estudio, observamos que en todas las determinaciones, los pacientes del grupo sevoflurano presentaron menores niveles plasmáticos de IL-1 ($p < 0,001$). (Fig. 31)

Figura 31: Evolución perioperatoria de la IL-1 en plasma

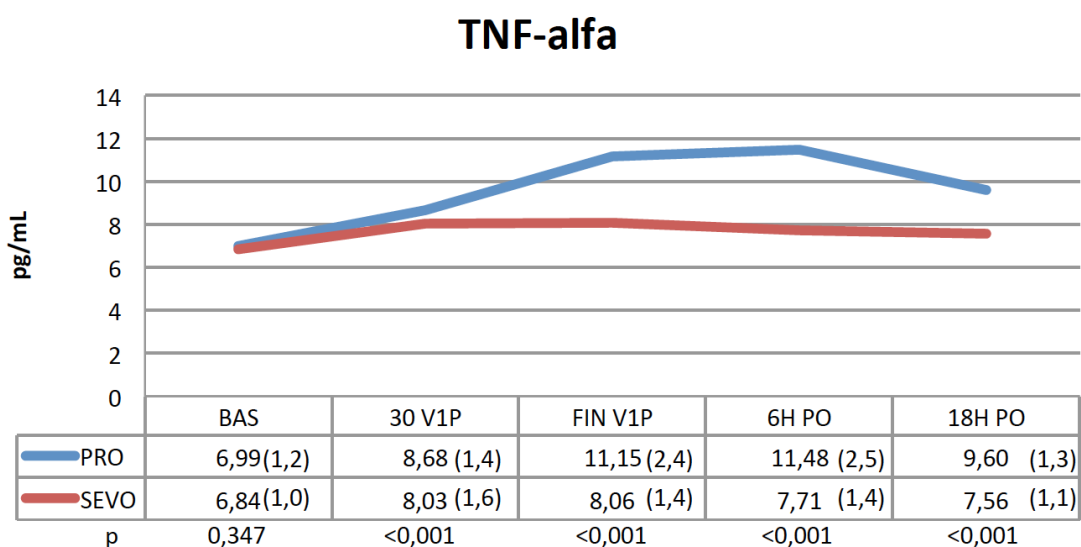


5.2.4.b TNF- α

Los valores del TNF- α aumentaron durante y después de la intervención quirúrgica en las muestras sanguíneas de los pacientes incluidos en el estudio. Este incremento fue estadísticamente significativo ($p < 0,001$) en todas las comparaciones realizadas respecto a los valores basales, tanto en el grupo propofol como en el grupo sevoflurano.

La comparación entre los dos grupos de pacientes en cuanto a los valores de esta citoquina, mostró que los del grupo propofol tuvieron unos significativos mayores valores de TNF- α en todos los momentos ($p < 0,001$), excepto en el momento basal, en que ambos grupos mostraron valores similares. (Fig. 32)

Figura 32: Evolución perioperatoria del TNF- α en plasma

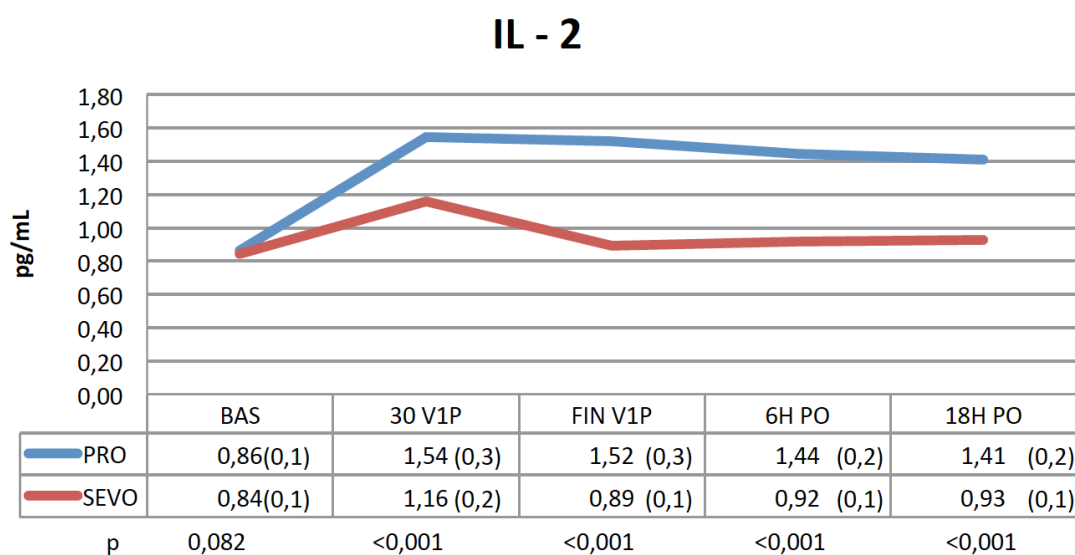


5.2.4.c IL-2

Los valores de IL-2 aumentaron durante y en las primeras horas de postoperatorio de la intervención quirúrgica en los dos grupos de pacientes, respecto a los valores tomados en el momento basal ($p < 0,001$). El pico máximo fue detectado en la determinación tomada durante la ventilación unipulmonar y después esos valores fueron descendiendo, aunque sin llegar a los valores que tenían antes de comenzar la operación.

La comparación de la IL-2 medida en plasma de los pacientes del grupo propofol vs sevoflurano, mostró unas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) en todas las mediciones, excepto la realizada antes del comienzo de la intervención. (Fig. 33)

Figura 33: Evolución perioperatoria de la IL-2 en plasma

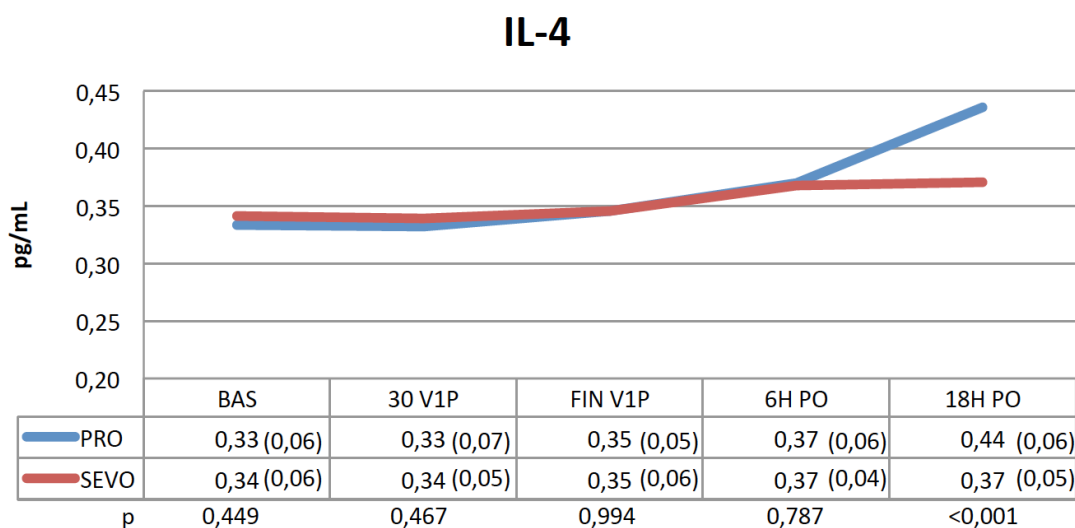


5.2.4.d IL-4

La expresión plasmática de la IL-4 sufrió un ligero ascenso durante la intervención quirúrgica, sin alcanzar significación estadística. Por el contrario, la comparación de las dos muestras tomadas en el postoperatorio si que fueron estadísticamente significativas con respecto a los valores basales ($p < 0,001$). Esto ocurrió en los dos grupos de pacientes en una forma similar.

La comparación de los grupos propofol y sevoflurano de las muestras sanguíneas tomadas en cualquiera de los 5 momentos analizados, no mostró diferencias estadísticamente significativas, excepto a las 18 horas de haber finalizado la intervención ($p < 0,001$). (Fig. 34)

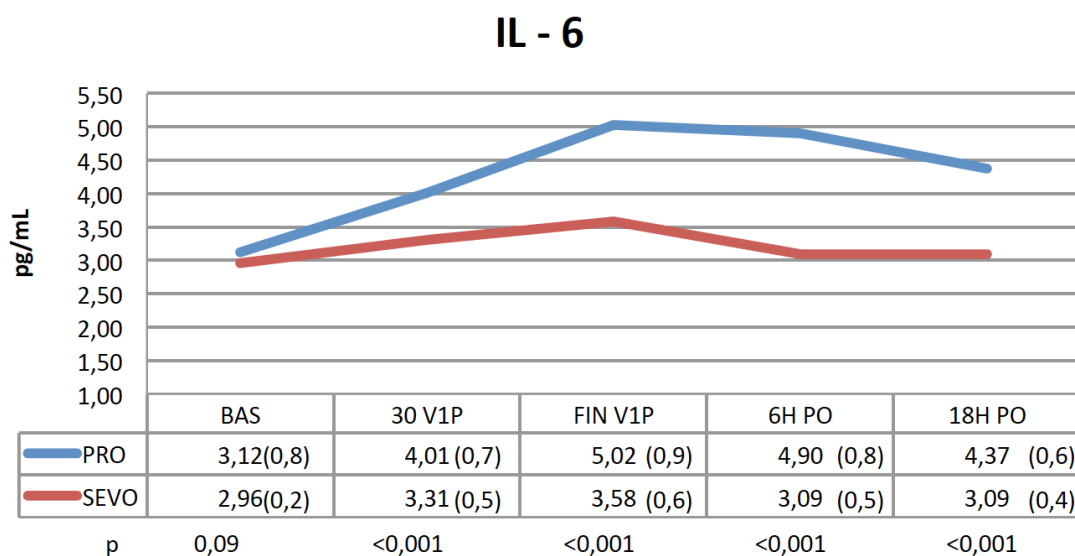
Figura 34: Evolución perioperatoria de la IL-4 en plasma



5.2.4.e IL- 6

La expresión de IL-6 en los dos grupos de pacientes experimentaron un significativo incremento durante y después de la intervención ($p < 0,001$) en todas las mediciones analizadas. E igualmente, cuando comparamos los valores entre los dos grupos en cada momento analizado, observamos que los pacientes del grupo propofol exhibían unos significativos mayores valores de IL-6 en plasma ($p < 0,001$), excepto al inicio de la cirugía, en comparación con el grupo sevoflurano (Fig. 35)

Figura 35: Evolución perioperatoria de la IL-6 en plasma

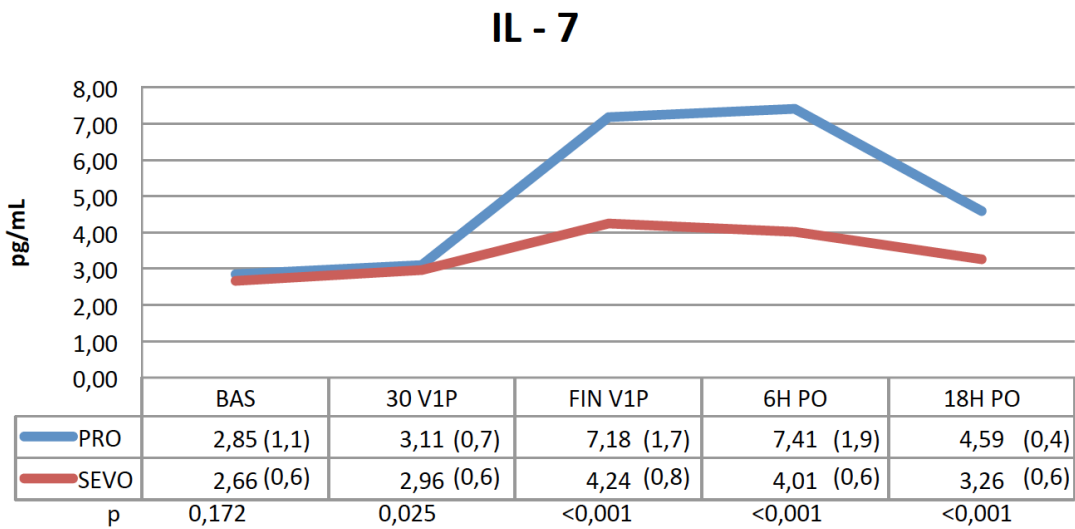


5.2.4.f IL-7

Durante la intervención quirúrgica y en el postoperatorio existió un aumento significativo de los niveles de IL-7 respecto a los medidos al inicio de la cirugía. El análisis de estas comparaciones mostró diferencias estadísticamente significativas en los dos grupos de pacientes ($p < 0,001$).

La comparación entre los dos grupos de pacientes reveló unos mayores niveles de IL-7 en los pacientes del grupo propofol que en los del grupo sevoflurano en todas las muestras analizadas, salvo en el momento basal. ($p < 0,001$). (Fig. 36)

Figura 36: Evolución perioperatoria de la IL-7 en plasma

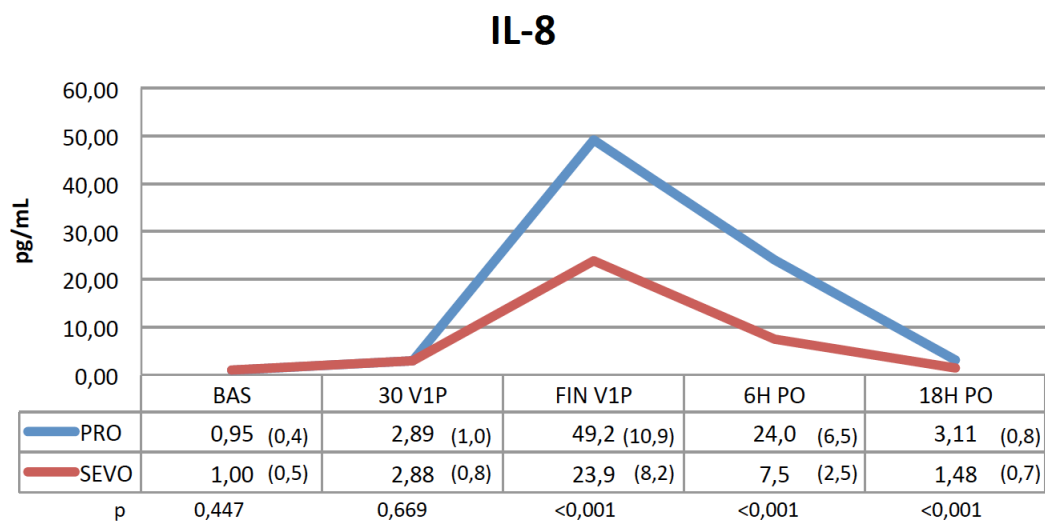


5.2.4.g IL-8

La cirugía de resección pulmonar desencadenó un aumento de la IL-8 en los pacientes de nuestro estudio. Este ascenso fue estadísticamente significativo en todas las comparaciones realizadas al iniciarse la intervención con el resto de los diferentes momentos analizados ($p < 0,001$, para todas estas comparaciones).

Cuando estudiamos las diferencias entre los valores de IL-8 en el grupo propofol con el sevoflurano, observamos que existían unos mayores valores en el grupo propofol, y que las diferencias alcanzaban significación estadística al finalizar la intervención y en las dos determinaciones realizadas en el postoperatorio ($p < 0,001$). (Fig. 37)

Figura 37: Evolución perioperatoria de la IL-8 en plasma



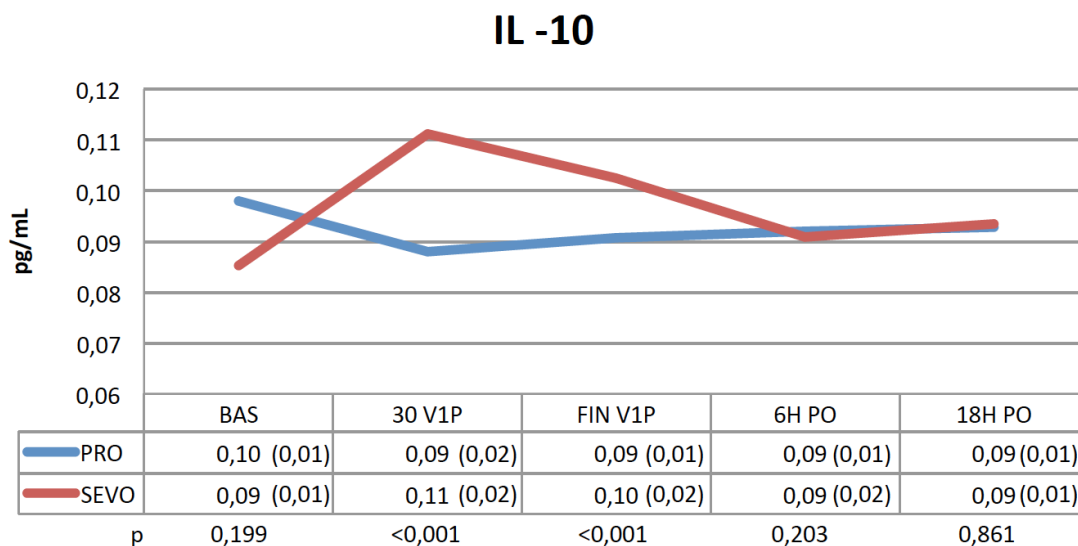
5.2.4.h IL-10

El comportamiento de esta citoquina fue diferente entre los dos grupos de pacientes. Los pacientes del grupo propofol experimentaron un ligero descenso inicial durante el intraoperatorio, pero en el postoperatorio los valores medidos fueron similares a los del inicio de la intervención. En este grupo, no existían diferencias estadísticamente significativas en los valores obtenidos durante todo el procedimiento en comparación con los registrados al inicio de la intervención.

Los pacientes del grupo sevoflurano mostraron un comportamiento diferente en cuanto a los valores de esta citoquina. Así, tras el inicio de la intervención se observó un considerable y significativo incremento de la IL-10 plasmática en los otros dos momentos analizados durante la intervención en comparación con los valores basales ($p < 0,001$ y $p < 0,001$). Este significativo incremento se mantuvo en las otras dos mediciones plasmáticas tomadas en el postoperatorio.

La comparación entre los dos grupos de pacientes de los valores de IL-10 en plasma arrojaron diferencias estadísticamente significativas únicamente durante la ventilación unipulmonar ($p < 0,001$) y al finalizar la cirugía ($p < 0,001$). Mientras que en las muestras tomadas en el postoperatorio no comprobamos la existencia de dichas diferencias. (Fig. 38)

Figura 38: Evolución perioperatoria de la IL-10 en plasma

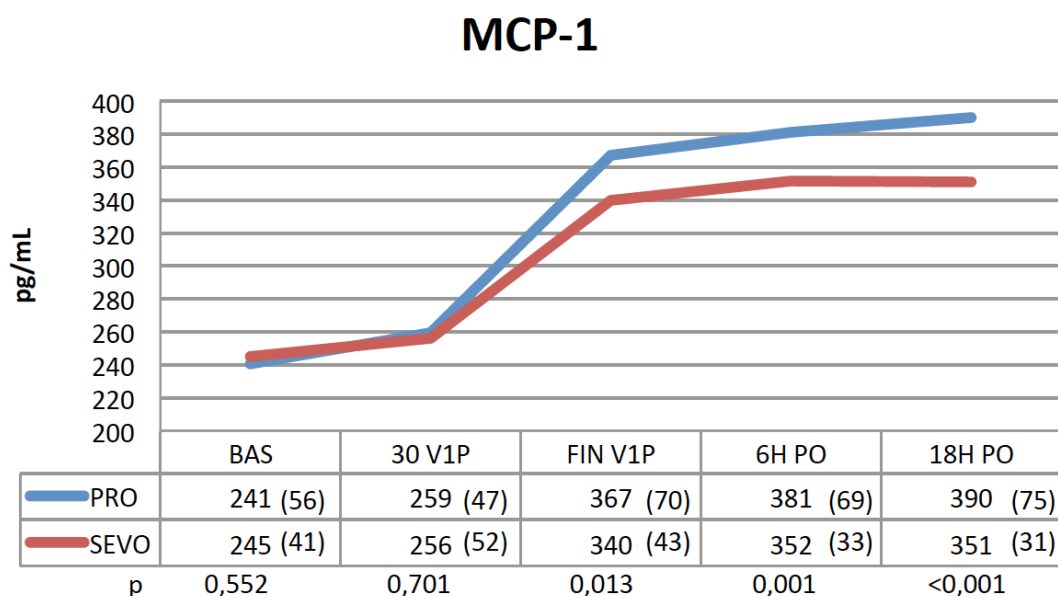


5.2.4.i MCP-1

La expresión de MCP-1 en el plasma de los pacientes incluidos en el estudio mostró un ascenso desde los valores basales al resto de las determinaciones realizadas durante el intra y el postoperatorio. Todas estas comparaciones resultaron ser estadísticamente significativas con un valor de $p < 0,001$.

Los pacientes del grupo propofol mostraron mayores niveles de MCP-1 que los del grupo sevoflurano en las muestras tomadas al final de la intervención ($p = 0,013$), a las 6h del postoperatorio ($p = 0,001$) y a las 18 horas de haber concluido la intervención ($p < 0,001$). (Fig. 39)

Figura 39: Evolución perioperatoria de la MCP-1 en plasma



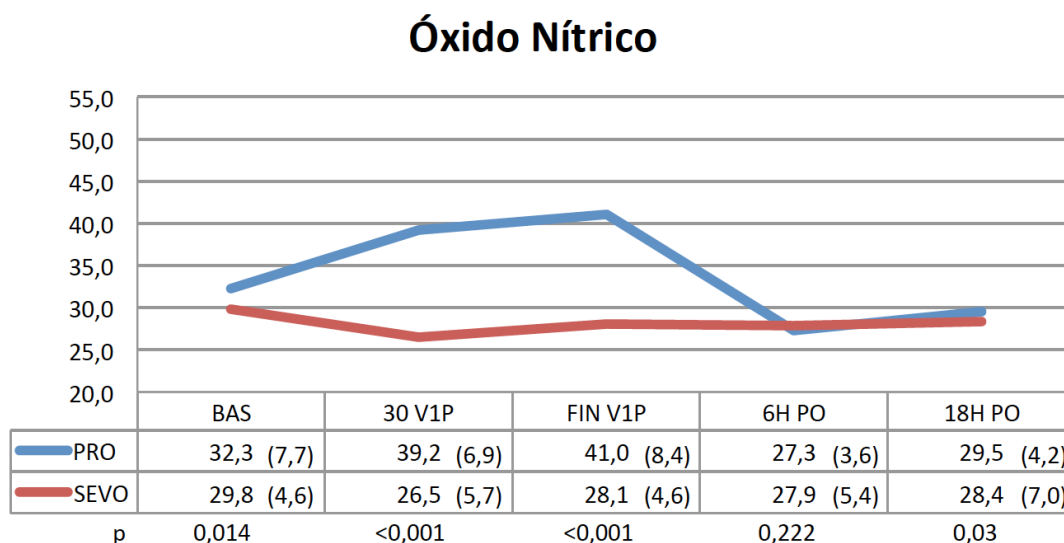
5.2.4.j Óxido Nítrico

Los valores del ON medidos en sangre tuvieron un comportamiento diferente dependiendo del grupo anestésico en el que estuvieran incluidos los pacientes. Así, los pacientes del grupo propofol, experimentaron un brusco incremento intraoperatorio, que desapareció en las mediciones realizadas a estos pacientes en el postoperatorio.

Por el contrario, en los pacientes del grupo sevoflurano vemos un descenso en los valores del ON plasmático durante y después de la intervención quirúrgica ($p < 0,001$ en todas las comparaciones hechas con respecto a los valores basales).

La comparación de la expresión plasmática de ON entre los pacientes del grupo propofol y sevoflurano reveló diferencias estadísticamente significativas en los tres momentos analizados ($p=0,014$ en el momento basal y $p<0,001$ durante la ventilación unipulmonar y al finalizar la intervención quirúrgica). También hubo diferencias estadísticamente significativas en la medición realizada a las 18h de postoperatorio ($p = 0,03$), mostrando nuevamente unos mayores niveles de ON los pacientes del grupo propofol. (Fig. 40)

Figura 40: Evolución perioperatoria del ON en plasma

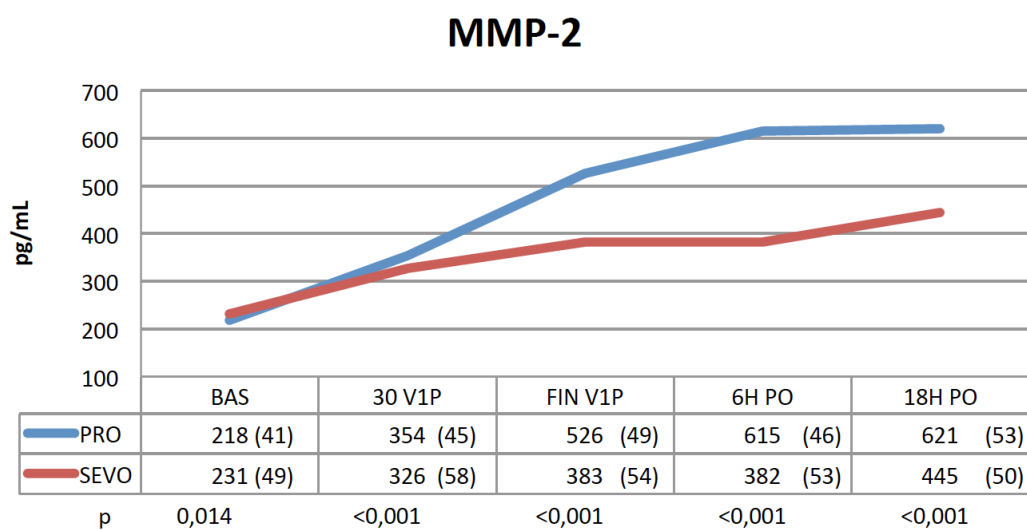


5.2.4.k MMP-2

Los valores de esta metaloproteinasa fueron incrementando en ambos grupos de pacientes durante todas las muestras analizadas en el estudio. Siendo estadísticamente significativos las comparaciones entre los valores basales con el resto de valores obtenidos durante el estudio en los dos grupos de pacientes ($p < 0,001$).

La comparación entre los dos grupos reveló que los pacientes del grupo sevoflurano mostraron unos mayores niveles que los del grupo propofol en el momento inicial del estudio ($p = 0,014$). Sin embargo, en el resto de mediciones analizadas durante el estudio, fueron los pacientes del grupo propofol los que mostraron mayores niveles que los del grupo sevoflurano, siendo estas diferencias estadísticamente significativas en todos esos momentos analizados ($p < 0,01$). (Fig. 41)

Figura 41: Evolución perioperatoria de la MMP-2 en plasma



5.2.5 VARIABLES ANESTÉSICAS Y QUIRÚRGICAS

No hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de estudio en el tiempo de VUP, tipo de resección pulmonar, lado quirúrgico, tiempo quirúrgico, cantidad y tipo de fluidos, dosis de vasopresores y tratamiento de los episodios de hipoxemia intraoperatoria. (Tabla 7)

Tabla 7.- Variables Anestésicas y Quirúrgicas

| | PROPOFOL | SEVOFLURANO | p |
|---|-----------|-------------|-------|
| TIPO CIRUGÍA (Neumo/Bilob/Lob/Segmt) | 2/3/39/44 | 4/2/40/40 | 0,79 |
| LADO CIRUGÍA (Dcha/lzq) | 49/39 | 49/37 | 0,863 |
| CPAP (Sí/No) | 8/80 | 5/81 | 0,22 |
| RECLUTAMIENTO (Sí/No) | 52/36 | 40/46 | 0,09 |
| VASOPRESORES (Sí/No) | 50/38 | 41/45 | 0,288 |
| COLOIDES (Sí/No) | 13/75 | 12/74 | 0,878 |
| DURACIÓN VUP | 173 (68) | 170 (70) | 0,753 |
| DURACIÓN CIRUGÍA (min) | 298 (92) | 294 (93) | 0,739 |
| CRISTALOIDES (ml) | 731 (262) | 749 (354) | 0,7 |
| COLOIDES (ml) | 77 (21) | 77 (23) | 0,999 |

Nuemo: Neumonectomía; Bilob: Bilobectomía; Lob: Lobectomía; Segmt: Segmentectomía

5.3 POSTOPERATORIO

5.3.1 RELACIÓN ENTRE PAO₂ Y FRACCIÓN INSPIRADA DE O₂

Esta relación fue medida en el postoperatorio a las 6 y 18 horas de haber terminado la intervención.

A las 6 horas, los pacientes del grupo propofol tenían una PaO₂/FiO₂ de 365 ± 133 y los del grupo sevoflurano 346 ± 104. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (p =0,326). Sin embargo, a las 18 horas de haber concluido la intervención, los pacientes del grupo sevoflurano mostraron significativamente mayor relación PaO₂/FiO₂. Los pacientes del grupo sevoflurano presentaron una PaO₂/FiO₂ de 408 ± 107 y los pacientes del grupo propofol 374 ± 105 (p=0,044). (Tabla 8)

5.3.2 COMPLICACIONES PULMONARES POSTOPERATORIAS.

Fue la complicación postoperatoria más frecuente en este estudio. 42 pacientes las desarrollaron (24,1%). La distribución de estas complicaciones fue de 12 neumonías, 9 atelectasias, 2 SDRA y 34 pacientes presentaron insuficiencia respiratoria con una PaO_2/FiO_2 por debajo de 300 a las 24 horas de la intervención.

Los pacientes del grupo propofol mostraron una mayor incidencia de estas complicaciones (30,7%) que los pacientes del grupo sevoflurano (17%) siendo esta diferencia estadísticamente significativa. ($p= 0,034$). (Tabla 8)

5.3.3 COMPLICACIONES CARDÍACAS POSTOPERATORIAS

Se detectaron complicaciones cardíacas en 15 (8,6%) de los pacientes incluidos en el estudio. La complicación cardíaca más frecuente fue la aparición de fibrilación auricular no diagnosticada de forma preoperatoria con 12 de los 15 (75%) casos de los pacientes que presentaron CCP. Los otros tres pacientes desarrollaron ICC. La incidencia de todas las CCP fue similar al comparar ambos grupos de pacientes ($p=0,751$). (Tabla 8)

5.3.4 INSUFICIENCIA RENAL POSTOPERATORIA

La incidencia de esta complicación postoperatoria, o el deterioro de la función renal en pacientes que ya previamente habían sido diagnosticados de la misma, fue del 6,9% de los pacientes incluidos en nuestro estudio. De los 12 pacientes que la padecieron, 4 de ellos pertenecían al grupo sevoflurano (4,7%), mientras que los otros 8 habían sido incluidos en el grupo propofol (9,1%). Las diferencias entre ambos grupos no fueron estadísticamente significativos ($p= 0,248$). (Tabla 8)

5.3.5 COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS POSTOPERATORIAS

La proporción de pacientes que presentaron alguna complicación quirúrgica postoperatoria fue del 20,1% (35 de los 176 pacientes estudiados). Las complicación quirúrgica más frecuentes en nuestro estudio fue la fuga aérea; 17 pacientes mostraron esta complicación postoperatoria. Cinco pacientes presentaron hemotórax y tres de ellos tuvieron que ser revisados en quirófano. En otros 5 pacientes comprobamos la presencia de infección de la herida quirúrgica. Cuatro pacientes desarrollaron fístula broncopleurales por la cual tuvo que ser reintervenido. Finalmente, observamos una herniación cardíaca tras una neumonectomía.

La comparación de estas complicaciones entre los dos grupos de pacientes muestra que un 27,3% de los pacientes del grupo propofol desarrollaron alguna de estas complicaciones, mientras que solo en un 12,8% de los pacientes del grupo sevoflurano detectamos estas complicaciones ($p= 0,014$). Sin embargo, cuando comparamos por separado cada una de las complicaciones quirúrgicas, no se observan diferencias estadísticamente significativas entre el grupo propofol y el grupo sevoflurano.(Tabla 9)

5.3.6 MARCADORES INFLAMATORIOS PULMONARES EN LOS PACIENTES QUE PRESENTARON COMPLICACIONES PULMONARES

Cuando analizamos la expresión de citoquinas en los LBA comparando los pacientes que presentaron complicaciones pulmonares con los que no las presentaron, encontramos que los pacientes con complicaciones pulmonares postoperatorias tenían mayores niveles de citoquinas (TNF- α , IL-2, IL-7, IL-12, MMP-3, MMP-7) a nivel pulmonar, que los pacientes que no presentaron complicaciones pulmonares, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p<0,005$). La relación IL-6/IL-10 y TNF- α /IL-10 también fue mayor y significativa en los pacientes que presentaron complicaciones pulmonares postoperatorias. Los niveles de IL-10 fueron significativamente menores en ambos pulmones al final de la cirugía en los pacientes que presentaron complicaciones pulmonares, comparado con los pacientes que no desarrollaron esta eventualidad.

(Tabla 10)

5.3.7 MARCADORES INFLAMATORIOS EN PLASMA EN LOS PACIENTES QUE PRESENTARON COMPLICACIONES PULMONARES

Los pacientes que presentaron complicaciones pulmonares tuvieron significativamente mayores niveles plasmáticos de IL-1, IL-2, IL-4, TNF- α , IL-6, IL-7, IL-8, MMP-2 y ON en alguno de los momentos analizados, comparado con los pacientes que no desarrollaron complicaciones pulmonares ($p < 0,05$). No hubo diferencias significativas entre ambos grupos para los niveles de IL-10 y MCP-1. La relación plasmática IL-6/IL-10 y TNF- α /IL-10 fue significativamente mayor a las 18 horas postoperatorias y a las 6 horas postoperatorias, respectivamente, en los pacientes que presentaron complicaciones pulmonares. (Tabla 11)

5.3.8 DURACIÓN ESTANCIA HOSPITALARIA

La estancia hospitalaria fue de 8,56 días \pm 10, con un rango de 2-110 días, para todos los pacientes incluidos en el estudio. La duración fue similar en ambos grupos de pacientes 8,53 \pm 7 días en el grupo propofol, y en el grupo sevoflurano fue de 8,58 \pm 12 días. ($p = 0,976$). (Tabla 8)

5.3.9 DURACIÓN DE LA ESTANCIA EN UNIDAD DE CUIDADOS POSTOPERATORIOS

Los pacientes tuvieron una estancia media en esta Unidad de 42,6 \pm 146 horas. Igualmente a lo que ocurrió con la estancia hospitalaria, tampoco hubo diferencias entre los dos grupos (35 \pm 82 horas en el grupo propofol vs 50 \pm 192 horas en el grupo sevoflurano, $p = 0,499$). (Tabla 8)

5.3.10 REINGRESO EN LA UNIDAD DE CUIDADOS POSTOPERATORIOS

Una vez que los pacientes fueron dados de alta de esta Unidad, algunos de ellos requirieron nuevamente de los cuidados críticos que se practican en este tipo de Unidades. Concretamente 18 pacientes (10,3%) presentaron esta eventualidad terapéutica. De ellos 13 (14,8%) pertenecían al grupo propofol, mientras que 5 (5,8%) del grupo sevoflurano requirieron reingresar. Las diferencias fueron estadísticamente significativas en la comparación entre los dos grupos ($p = 0,48$). (Tabla 8)

5.3.11 MORTALIDAD EN EL PRIMER MES

Tres pacientes incluidos en el estudio fallecieron en el primer mes transcurrido desde la intervención (1,7%). Todos ellos pertenecían al grupo propofol. El valor de la Chi^2 fue de 0,084, cuando comparamos ambos grupos.

Un paciente falleció en el transcurso de un SDRA, otro fue diagnosticado de tromboembolismo pulmonar masivo y otro paciente falleció al 5º día de postoperatorio estando ingresado en la planta y no tenemos el diagnóstico definitivo de la causa de la muerte. (Tabla 8)

3.3.12 MORTALIDAD AL AÑO

Al año de la intervención comprobamos el fallecimiento de 14 pacientes (7,47%). Dos de los cuales pertenecían al grupo sevoflurano (2,3%), mientras que los otros 12 pacientes eran del grupo propofol (13,6%). La comparación estadística de esta diferencia fue significativa ($p = 0,006$). Los 2 pacientes del grupo sevoflurano fallecieron de progresión de su enfermedad tumoral. De los 12 pacientes del grupo propofol, 5 fallecieron de causa no oncológica (tromboembolismo pulmonar masivo, shock hemorrágico por sangrado digestivo, parada cardiorrespiratoria en domicilio, disfunción multiorgánica y parada cardíaca intrahospitalaria). El resto, 7 pacientes, fallecieron de progresión tumoral. (Tabla 8)

Tabla 8.- Complicaciones postoperatorias, días de estancia y Mortalidad

| | PROPOFOL | SEVOFLURANO | P |
|--|--------------|--------------|--------------|
| | Media (%) DS | Media (%) DS | |
| ESTANCIA HOSPITALARIA (días) | 8.5 (7) | 8.5 (12) | 0,976 |
| ESTANCIA UCI (horas) | 35 (82) | 50 (192) | 0,499 |
| REINGRESO EN UCI | 13 (14,8%) | 5 (5,8%) | 0,048 |
| PaO₂/FiO₂ 6 h PO | 365 (133) | 346 (104) | 0,326 |
| PaO₂/FiO₂ 18 h PO | 374 (105,2) | 407 (106,6) | 0,044 |
| COMPLICACIONES PULMONARES | 27 (30,7%) | 15 (17%) | 0,034 |
| SDRA | 1 (1,13%) | 1 (1,16%) | 1 |
| Neumonía | 6 (6,8%) | 6 (6,8) | 1 |
| Atelectasia | 3 (3,4%) | 6 (6,8%) | 0,305 |
| Insuficiencia Respiratoria | 19 (21,6%) | 15 (17%) | 0,445 |
| COMPLICACIONES CARDIACAS | 7 (8%) | 8 (9,3%) | 0,751 |
| Fibrilación Auricular | 5 (5,6%) | 7 (8,1%) | 0,743 |
| Insuficiencia Cardíaca | 2 (2,2%) | 1 (1,1%) | 0,664 |
| FALLO RENAL AGUDO | 8 (9,1%) | 4 (4,7%) | 0,248 |
| MORTALIDAD 30 DÍAS | 3 (3,4%) | 0 (0%) | 0,081 |
| MORTALIDAD 1 AÑO | 12 (13,6%) | 2 (2,3%) | 0,006 |

Tabla 9.-Complicaciones Quirúrgicas Postoperatorias

| | SEVO | PROPO | p |
|----------------------------------|------------|------------|--------------|
| FUGA AÉREA PROLONGADA | 6 (6,9%) | 11 (12,5%) | Ns |
| INFECCIÓN HERIDA | 3 (3,5%) | 2 (2,8%) | Ns |
| HIDRONEUMOTÓRAX | 2 (2,3%) | 2 (2,8%) | Ns |
| HEMONEUMOTÓRAX | 1 (1,2%) | 4 (5,6%) | Ns |
| EMPIEMA | 0 | 2 (2,8%) | Ns |
| FÍSTULA BRONCOPLEURAL | 1 (1,2%) | 3 (4,2%) | Ns |
| HERNIACIÓN CARDÍACA | 0 | 1 (1,4%) | Ns |
| REINTERVENCIÓN QUIRÚRGICA | 2 (2,3%) | 5 (5,6%) | Ns |
| NÚMERO DE PACIENTES | 11 (12,8%) | 24 (27,3%) | 0,014 |

Resultados expresados como número (%); Ns: No significativo

Tabla 10- Citoquinas en los lavados broncoalveolares en los pacientes que presentaron o no complicaciones pulmonares postoperatorias.

| | | PULMÓN QUIRÚRGICO | | PULMÓN NO QUIRÚRGICO | |
|---------------|-----|-------------------|-------------------|----------------------|-------------------|
| | CPP | BAS Media (DS) | FIN Media (DS) | BAS Media (DS) | FIN Media (DS) |
| IL-1 | SI | 127 (20) | 200 (37) | 129 (24) | 207 (39) |
| | NO | 134 (32) | 192 (40) | 127 (24) | 194 (40) |
| | | 0,378 | 0,43 | 0,938 | 0,1 |
| TNF- α | SI | 15,0 (2) | 23,4 (3) | 15,1 (2) | 22,8 (4) |
| | NO | 15,1 (2) | 22,2 (3) | 15,2 (2) | 22,8 (4) |
| | | 0,591 | 0,044 | 0,671 | 0,962 |
| IL-2 | SI | 2,25 (0,4) | 3,45 (1) | 2,24 (0,4) | 3,55 (1) |
| | NO | 2,21 (0,4) | 3,34 (1) | 2,17 (0,4) | 3,23 (1) |
| | | 0,855 | 0,127 | 0,244 | 0,009 |
| IL-6 | SI | 6,36 (1) | 7,58 (1) | 6,47 (1) | 7,56 (1) |
| | NO | 6,32 (1) | 7,33 (1) | 6,38 (1) | 7,41 (1) |
| | | 0,712 | 0,128 | 0,428 | 0,238 |
| IL-10 | SI | 41,5 (4) | 41,1 (2) | 41,2 (2) | 41,5 (4) |
| | NO | 41,7 (3) | 42,7 (4) | 41,6 (3) | 42,5 (4) |
| | | 0,709 | 0,01 | 0,687 | 0,043 |
| MCP-1 | SI | 383 (40) | 544 (47) | 356 (75) | 541 (41) |
| | NO | 375 (52) | 542 (50) | 374 (35) | 544 (50) |
| | | 0,276 | 0,903 | 0,126 | 0,748 |
| IL-4 | SI | 0,41 (0,1) | 0,84 (0,1) | 0,42 (0,05) | 0,85 (0,1) |
| | NO | 0,40 (0,1) | 0,82 (0,1) | 0,41 (0,1) | 0,85 (0,2) |
| | | 0,702 | 0,145 | 0,52 | 0,365 |
| IL-7 | SI | 3,22 (0,4) | 5,51 (1) | 3,15 (0,5) | 5,48 (1) |
| | NO | 3,20 (1) | 5,20 (1) | 3,25 (0,5) | 5,30 (1) |
| | | 0,907 | 0,011 | 0,326 | 0,049 |
| IL-12 | SI | 0,06 (0) | 0,14 (0) | 0,08 (0) | 0,13 (0) |
| | NO | 0,07 (0) | 0,13 (0) | 0,07 (0) | 0,14 (0) |
| | | 0,216 | 0,004 | 0,943 | 0,321 |

Tabla 10- Citoquinas en los lavados broncoalveolares en los pacientes que presentaron o no complicaciones pulmonares postoperatorias.

| | | PULMÓN QUIRÚRGICO | | PULMÓN NO QUIRÚRGICO | |
|--------------------|-----------|-------------------|-------------------|----------------------|-------------------|
| | CPP | BAS Media (DS) | FIN Media (DS) | BAS Media (DS) | FIN Media (DS) |
| NO | SI | 12,2 (7) | 17,0 (15) | 10,3 (6) | 20,2 (16) |
| | NO | 11,1 (7) | 16,4 (15) | 10,9 (7) | 17,0 (15) |
| | | 0,523 | 0,672 | 0,847 | 0,088 |
| MMP-2 | SI | 9,0 (8) | 17,5 (15) | 9,3 (8) | 19,5 (19) |
| | NO | 9,5 (8) | 16,6 (15) | 9,3 (7) | 16,3 (14) |
| | | 0,581 | 0,909 | 0,783 | 0,66 |
| MMP-7 | SI | 0,49 (0,06) | 0,52 (0,04) | 0,50 (0,06) | 0,55 (0,04) |
| | NO | 0,51 (0,06) | 0,54 (0,05) | 0,52 (0,06) | 0,55 (0,06) |
| | | 0,104 | 0,050 | 0,131 | 0,516 |
| MMP-3 | SI | 3,12 (1) | 9,12 (3) | 3,72 (1) | 8,95 (2) |
| | NO | 3,62 (1) | 8,32 (2) | 3,66 (1) | 8,47 (2) |
| | | 0,001 | 0,154 | 0,991 | 0,471 |
| MMP-9 | SI | 1187 (210) | 1427 (119) | 1256 (181) | 1374 (180) |
| | NO | 1164 (195) | 1407 (132) | 1179 (168) | 1396 (128) |
| | | 0,744 | 0,068 | 0,118 | 0,721 |
| TNF-α/IL-10 | SI | 0,36 (0,06) | 0,56 (0,12) | 0,37 (0,05) | 0,57 (0,09) |
| | NO | 0,36 (0,05) | 0,54 (0,12) | 0,37 (0,05) | 0,52 (0,11) |
| | | 0,861 | 0,571 | 0,616 | 0,007 |
| IL-6/IL-10 | SI | 0,15 (0,02) | 0,19 (0,03) | 0,16 (0,02) | 0,18 (0,03) |
| | NO | 0,15 (0,02) | 0,17 (0,03) | 0,15 (0,02) | 0,18 (0,03) |
| | | 0,661 | 0,017 | 0,319 | 0,128 |

Tabla 11.- Citoquinas plasmáticas en los pacientes que presentaron o no complicaciones pulmonares postoperatorias

| | | BAS | V1P30 | FIN | 6H | 18 H |
|------------|-----|------------|------------|-------------|------------|------------|
| | CPP | Media (DS) | Media (DS) | Media (DS) | Media (DS) | Media (DS) |
| IL-1 | SI | 26,6 (5,6) | 30,1 (8,7) | 33,7 (9,7) | 3 (10) | 37,4 (8,9) |
| | NO | 28,1 (6,1) | 31,2 (7,5) | 31,8 (5) | 34,8 (12) | 33,6 (9,6) |
| | | 0,223 | 0,439 | 0,71 | 0,1 | 0,029 |
| TNF-α | SI | 6,78 (1,1) | 8,42 (1,8) | 10,7 (3,6) | 9,90 (2,1) | 9,17 (1,5) |
| | NO | 6,96 (1,2) | 8,31 (1,5) | 9,35 (2,1) | 9,56 (2,9) | 8,43 (1,6) |
| | | 0,624 | 0,147 | 0,049 | 0,294 | 0,013 |
| IL-6 | SI | 3,25 (1,3) | 3,66 (0,6) | 4,30 (1,0) | 4,57 (1,2) | 3,88 (0,8) |
| | NO | 2,99 (0,3) | 3,65 (0,7) | 4,27 (1,1) | 3,88 (1,1) | 3,70 (0,8) |
| | | 0,1 | 0,742 | 0,718 | 0,006 | 0,199 |
| IL-2 | SI | 0,86 (0,1) | 1,38 (0,3) | 1,30 (0,4) | 1,28 (0,3) | 1,20 (0,3) |
| | NO | 0,85 (0,1) | 1,34 (0,3) | 1,18 (0,4) | 1,15 (0,3) | 1,16 (0,3) |
| | | 0,472 | 0,304 | 0,267 | 0,026 | 0,367 |
| IL-10 | SI | 0,11 (0,1) | 0,09 (0,0) | 0,09 (0,0) | 0,09 (0,0) | 0,09 (0,0) |
| | NO | 0,09 (0,0) | 0,10 (0,0) | 0,10 (0,0) | 0,09 (0,0) | 0,09 (0,0) |
| | | 0,42 | 0,11 | 0,283 | 0,912 | 0,758 |
| NO | NO | 32,7 (8,6) | 35,6 (9,3) | 35,5 (8,4) | 27,3 (4,8) | 2 (3,4) |
| | SI | 30,6 (5,9) | 32,1 (8,5) | 35,3 (8,5) | 27,7 (4,7) | 2 (6,1) |
| | | 0,029 | 0,074 | 0,97 | 0,998 | 0,239 |
| MMP-2 | SI | 21 (39) | 35 (42) | 49 (68) | 54 (128) | 57 (103) |
| | NO | 22 (47) | 33 (48) | 44 (90) | 48 (137) | 52 (99) |
| | | 0,57 | 0,099 | 0,005 | 0,035 | 0,016 |
| MCP-1 | SI | 23 (65) | 25 (48) | 34 (59) | 37 (61) | 37 (47) |
| | NO | 24 (44) | 25 (50) | 353(60) | 36 (55) | 36 (63) |
| | | 0,609 | 0,877 | 0,715 | 0,216 | 0,181 |
| IL-4 | SI | 0,35 (0,1) | 0,33 (0,1) | 0,35 (0,1) | 0,36 (0,1) | 0,45 (0,1) |
| | NO | 0,34 (0,1) | 0,34 (0,1) | 0,34 (0,1) | 0,37 (0,1) | 0,39 (0,1) |
| | | 0,181 | 0,928 | 0,617 | 0,865 | 0,001 |
| IL-7 | SI | 2,94 (0,5) | 3,22 (0,6) | 6,16 (1,8) | 6,62 (2,3) | 4,02 (0,9) |
| | NO | 2,70 (1,0) | 2,99 (0,7) | 5,57 (2,0) | 5,51 (2,1) | 3,91 (0,8) |
| | | 0,08 | 0,21 | 0,069 | 0,012 | 0,382 |
| IL-8 | SI | 1,00 (0,4) | 2,66 (1,3) | 42,1 (19,3) | 21,3 (9,8) | 2,64 (1,1) |
| | NO | 0,95 (0,4) | 2,94 (0,8) | 35,2 (20,3) | 14,5 (9,1) | 2,23 (1,1) |
| | | 0,518 | 0,028 | 0,031 | 0,001 | 0,088 |
| TNF/IL-10 | SI | 78,6 (21) | 95,4 (26) | 11 (45) | 112 (27) | 10 (21) |
| | NO | 8 (20) | 85,8 (24) | 10 (34) | 106 (35) | 92,7 (23) |
| | | 0,904 | 0,059 | 0,053 | 0,239 | 0,033 |
| IL-6/IL-10 | SI | 37,9 (17) | 40,2 (12) | 4 (14) | 51,5 (14) | 4 (10) |
| | NO | 35,2 (7) | 37,9 (12) | 4 (15) | 43,2 (14) | 40,6 (11) |
| | | 0,342 | 0,314 | 0,43 | 0,007 | 0,136 |

6. DISCUSIÓN

6.1 CONDICIONES PREOPERATORIAS

La mayor parte de los procedimientos de la cirugía de resección pulmonar tienen como objetivo el tratamiento definitivo de enfermedades oncológicas pulmonares primarias o secundarias (metástasis). Los pacientes que se someten a este tipo de intervenciones suelen presentar unas condiciones preoperatorias comunes, tales como el EPOC, el tabaquismo, la edad avanzada y la enfermedad tumoral, como las observadas en los pacientes de nuestro estudio. Estas condiciones pueden alterar el equilibrio entre citoquinas pro y antiinflamatorias y, consecuentemente, asociar un mayor riesgo de complicaciones postoperatorias. (Atwell D, 1998).

Sin embargo, el análisis estadístico de ambos grupos de estudio (sevoflurano y propofol) muestra homogeneidad en las características demográficas y comorbilidades, por lo que los resultados analizados posteriormente no estarán influenciados por los factores de riesgo preoperatorio.

6.2 INTRAOPERATORIO

6.2.1 PARÁMETROS HEMODINÁMICOS

Durante los procedimientos quirúrgicos mayores es habitual la existencia de variaciones de los parámetros hemodinámicos. Estas variaciones tienen un origen multifactorial, como el grado de agresividad y estrés quirúrgico, la pérdida de la volemia, los fármacos administrados para el mantenimiento anestésico, etc... Sin embargo, en los pacientes de nuestro estudio no se produjeron alteraciones relevantes de los parámetros hemodinámicos habitualmente monitorizados durante la intervención quirúrgica. Y tampoco observamos que el comportamiento hemodinámico fuera diferente dependiendo del fármaco anestésico utilizado.

Algunos autores, como Reid y cols, sí encuentran cambios hemodinámicos según el agente anestésico. Así, los pacientes anestesiados con propofol, muestran una menor FC durante la VUP comparada con la anestesia inhalatoria, aunque este hallazgo no lo relacionaron con cambios ni en la TAM ni en el GC. (Reid CW, 1996). Pero nuestros resultados están acorde con la mayoría de investigaciones previas, las cuales, no

encuentran diferencias hemodinámicas entre la anestesia con propofol y el sevoflurano en cirugía de resección pulmonar con VUP. (Abe K, 1998; Schwarzkopf K, 2009).

Un parámetro hemodinámico cuyo comportamiento está poco descrito durante la CRP con VUP, es la variación de volumen sistólico (VVS). La VVS es un parámetro dinámico que predice la respuesta a la administración de volumen en pacientes con ventilación mecánica, basándose en que la presión positiva intratorácica induce cambios en la precarga cardíaca que se reflejan por cambios en el volumen sistólico del VI. Este dato es de gran relevancia cuando se propone utilizar la VVS para el manejo de la fluidoterapia intraoperatoria, debido a que cada vez existe mayor evidencia de que una fluidoterapia dirigida por objetivos puede mejorar el resultado final de los pacientes quirúrgicos. Pero la influencia de los cambios fisiológicos producidos durante la VUP en la capacidad predictiva de la VVS no está del todo dilucidada.

Nosotros hemos observado un descenso de la VVS que se produce durante la VUP en los dos grupos de pacientes, y creemos que es debido a:

En primer lugar, durante la VUP, solo el pulmón ventilado contribuye al cambio cíclico que la ventilación provoca en la precarga cardíaca, por lo que el efecto de la presión intratorácica será menor que en ventilación bipulmonar. En segundo lugar, durante la VUP se produce un shunt intrapulmonar que genera un remanente de flujo sanguíneo en el pulmón no ventilado (20-30% del GC) que no contribuye a la generación de VVS porque no hay cambio cíclico de la presión intratorácica en el pulmón no ventilado. En tercer lugar, la reducción del volumen corriente durante la VUP también afecta al cálculo de la VVS por disminución de la presión intratorácica. Suehiro y cols han demostrado que solo la VVS predice la respuesta a volumen durante la VUP cuando se usan volúmenes corrientes de al menos 8 ml/Kg. (Suehiro K, 2011). Y por último, la apertura de la cavidad torácica provoca una disminución en la VVS debido a que gran parte de la presión intratorácica generada por la ventilación mecánica no se transmite al corazón, sino más bien a la atmósfera. (De Blasi R.A, 2007).

Por lo tanto, creemos que en estas condiciones específicas (VUP, tórax abierto y uso de bajos volúmenes corrientes) no se deberían emplear los valores de VVS usualmente aceptados para otras situaciones quirúrgicas con ventilación mecánica bipulmonar como guía de fluidoterapia.

6.2.2 RESPIRATORIO

6.2.1.a *índice de Oxigenación Arterial: PaO₂/FiO₂*

Una de las clásicas preocupaciones de los anestesiólogos durante las intervenciones de CRP, es la aparición de hipoxemia intraoperatoria durante el período de VUP. Para su prevención y tratamiento se han estudiado varias medidas, entre las cuales figura la técnica anestésica. El efecto de los fármacos anestésicos, inhalatorios e intravenosos, sobre la oxigenación arterial durante la VUP ha sido objeto de numerosas investigaciones. El descenso de la relación PaO₂/FiO₂ hallado durante la VUP es consecuencia del shunt intrapulmonar, que a su vez, depende del efecto de la VPH. Si un fármaco inhibe la VPH, se producirá mayor shunt y con ello mayor hipoxemia. El efecto supresor de la VPH por parte de los anestésicos inhalatorios no está del todo aceptado y comprobado en humanos. In vitro, todos los anestésicos inhalatorios inhiben la VPH, mientras que la mayoría de los anestésicos intravenosos no lo hacen. Sin embargo, en los estudios clínicos sigue existiendo controversia debido a los resultados contradictorios de los diferentes trabajos. Nuestros resultados están en la línea de trabajos previos como el de Schwarzkopf y cols, Pruszkowski y cols, o Beck y cols, en donde el sevofurano y el propofol tiene un efecto similar sobre la PaO₂/FiO₂ durante la VUP cuando se administran de forma titulada para mantener una similar profundidad anestésica, manteniendo los valores del BIS entre 40 y 60. (Schwarzkopf K, 2009; Pruszkowski O, 2007; Beck DH, 2001), Por el contrario, otros autores como Kellow y cols, o Abe y cols, han demostraron una menor fracción de shunt intrapulmonar y una mejor oxigenación arterial durante la VUP con el uso del propofol que con los anestésicos inhalatorios. (Kellow NH, 1995; Abe K, 1998).

Podríamos plantearnos que además del potencial efecto sobre la VPH de los fármacos anestésicos, también podría existir una diferente PaO₂/FiO₂ debido a la reacción inflamatoria en el alveolo pulmonar que cursaría con daño de la barrera alveolocapilar y por consiguiente, con un deterioro del intercambio de oxígeno. Sin embargo, esta respuesta inflamatoria alveolar no se detecta clínicamente en las primeras 2-3 horas, por lo que difícilmente pudimos detectar diferencias en nuestro estudio en las gasometrías arteriales obtenidas durante la intervención, a pesar de que los pacientes del grupo sevoflurano ya mostraban una diferente respuesta inflamatoria en ese periodo.

6.2.2.b Parámetros Ventilatorios

La ventilación mecánica es una condición necesaria para la realización de la mayoría de las intervenciones de CRP. El objetivo de la misma es que, dado que el paciente ha recibido fármacos bloqueantes de la unión neuromuscular e hipnóticos a dosis suficientes para anular la voluntaria ventilación pulmonar, el paciente mantenga una adecuada ventilación pulmonar durante el tiempo quirúrgico. Pero se sabe desde hace años que la ventilación mecánica no es inocua para los pulmones, ya que la propia ventilación mecánica es capaz de lesionar un pulmón sano o agravar la lesión de un pulmón enfermo. (Gajic O, 2004). En la CRP, además, habría que añadir el componente lesivo de la VUP, que se ha demostrado que produce microhemorragias, microatelectasias, destrucción tisular y reclutamiento de neutrófilos, generando cambios morfológicos del parénquima pulmonar característicos del daño alveolar difuso. (Kozian A, 2010).

Uno de los parámetros utilizados durante la ventilación mecánica implicados en la etiología de este daño pulmonar, son las presiones en la vía aérea. Van der Werff y cols observaron que más del 40% de los pacientes en los que se había utilizado presiones pico mayores de 40 cmH₂O durante la VUP desarrollaban DPA postoperatoria. (Van der Werff YD, 1997). Años más tarde, Licker y cols, definieron el “índice de hiperpresión ventilatoria” como el producto de la presión meseta mayor de 10 cmH₂O durante la VUP, multiplicado por los minutos que dura la misma. Estos autores observaron que los pacientes que desarrollaron DPA primario tras la CRP tenían un valor del índice de hiperpresión del doble, que los pacientes que no desarrollaron esta complicación. (Licker M, 2003).

Dado que la duración de la VUP no es fácilmente modificable, nosotros hemos utilizado una estrategia de “ventilación protectora” en todos nuestros pacientes, ya que se ha demostrado que previene el daño inducido por la ventilación mecánica durante la VUP en CRP. (Licker M, 2009). La ventilación protectora se basa en usar volúmenes corrientes bajos (6 ml/kg) para obtener bajas presiones en la vía aérea, FiO₂ lo más baja posible que no comprometan la oxigenación arterial, maniobras de reclutamiento alveolar antes y durante el periodo de VUP, hipercapnia permisiva, ajustar el nivel óptimo de PEEP y como resultado de todo ello evitar presiones alveolares superiores a 30 cmH₂O. Estas recomendaciones generales fueron seguidas en todos los pacientes de nuestro estudio.

Desde hace años se conoce que, tanto los agentes anestésicos inhalatorios, como el propofol, pueden afectar al tono de la musculatura bronquial. En este sentido, los agentes anestésicos inhalatorios han sido ampliamente utilizados para el tratamiento del broncoespasmo en los pacientes que se encuentran bajo ventilación mecánica. También el propofol ha sido relacionado con efectos similares, aunque su uso en estas situaciones críticas no ha sido ampliamente generalizado en la práctica clínica. Sin embargo hay muy poca evidencia en la literatura de que los fármacos anestésicos influyan en la mecánica ventilatoria. En nuestro trabajo hemos observado que los pacientes del grupo sevoflurano presentaron menores presiones alveolares y mayor complianza pulmonar durante la VUP. Estos hallazgos lo relacionamos con el potente efecto broncodilatador del fármaco y con la preservación de la integridad de la membrana alveolo-capilar, lo que confiere una mayor elasticidad al pulmón. Autores como Ferrando y cols y Voigtsberger y cols han demostrado que el sevoflurano reduce la hiperpermeabilidad de la membrana alveolo-capilar y el edema pulmonar en modelos experimentales de VILI, lo que sugiere efectos protectores del sevoflurano sobre las fuerzas mecánicas aplicadas al tejido pulmonar. (Ferrando C, 2013; Voigtsberger S, 2009).

Otro dato que hemos hallado en nuestro estudio que va a favor de la mejor mecánica ventilatoria del grupo sevoflurano, son los menores niveles de CO₂ en sangre durante la VUP en este grupo de pacientes, lo que implica un menor espacio muerto. Shilling et al, en 2005, fue el primer autor en demostrar mediante un estudio clínico, prospectivo y randomizado, la relación existente entre la respuesta inflamatoria pulmonar durante la VUP en CRP y la mecánica ventilatoria. Aquellos pacientes en los que durante la VUP utilizaban bajos volúmenes corrientes y bajas presiones en la vía aérea, presentaban una respuesta inflamatoria pulmonar menor, en comparación con el grupo ventilado con altos volúmenes corrientes y altas presiones ventilatorias. Nosotros también relacionamos esta mejor mecánica ventilatoria del grupo sevoflurano con la menor respuesta inflamatoria pulmonar asociada. (Shilling T, 2005).

Algunos autores han comparado la VUP con el SDRA en cuanto a ventilación mecánica. Ambas entidades poseen algunos puntos de confluencia como es la baja complianza y las altas presiones necesarias para administrar el flujo de gas a los pulmones. De estas similitudes provienen gran parte de las recomendaciones de la utilización de ventilación protectora durante la VUP.

La fisiopatología del SDRA ha sido estudiada de forma intensa y continua durante los últimos 50 años, dada la elevada tasa de mortalidad asociada a este síndrome. En 1998, Amato y cols definen el concepto de ventilación protectora y demuestran como su uso se asoció a una importante mejoría de la supervivencia en los pacientes con SDRA. (Amato MB, 1998). Esta estrategia ventilatoria se basa fundamentalmente en reducir el volumen corriente y emplear niveles de PEEP más elevados de los que se usaban previamente, aunque los resultados del acoplamiento entre estos dos parámetros no han sido del todo definitivos, lo que ha motivado que en la práctica clínica haya dos tendencias en la ventilación de estos pacientes: Una basada en reducir el volumen corriente en función del peso ideal y el ajuste de PEEP en función de una tabla acoplada a la FiO_2 , y otra basada en el ajuste de los parámetros ventilatorios a la mecánica respiratoria y situación clínica de cada paciente de forma individual, es decir, optimizando la ventilación en función de la complianza pulmonar.

En este mismo año, y el mismo autor, Amato y cols, publica un interesante artículo que nuevamente despierta la atención de la comunidad científica. Valora el efecto de cada componente de la ventilación protectora sobre la evolución de los pacientes con SDRA. Los resultado de este estudio indican que la ventilación en los pacientes con SDRA se debería de ajustar en base a la relación entre el V_c y la complianza, más que por el ajuste solo del V_c al peso ideal del paciente. La relación entre el V_c y la complianza se estima en base a la presión de distensión (*driving pressure*), que se calcula en base al cociente entre el volumen corriente y la complianza del sistema respiratorio. Pues bien, estos autores han señalado a la presión de distensión como el parámetro más útil para guiar los parámetros de la ventilación mecánica, ya que entre todas las variables ventilatorias analizadas, fue la que presentó mayor asociación con la supervivencia, de modo que un incremento de 7 cm H_2O se asoció a un incremento en la mortalidad. Sin embargo, los cambios en el V_c o en la PEEP sólo se asociaron con la supervivencia si producían una reducción significativa de la presión de distensión. (Amato MB, 2015). Este artículo ha generado numerosas críticas pese a su brillantez en el planteamiento y modelo estadístico, y su hipótesis deberá de ser testada en futuros ensayos clínicos. En nuestro trabajo hemos querido analizar la presión de distensión por la futura implicación de este parámetro, y en nuestro conocimiento, es el primero que evalúa este parámetro en VUP en CRP.

Los hallazgos son interesantes, ya que hemos encontrado que el grupo sevoflurano presenta una menor presión de distensión que el grupo propofol, sobre todo durante la ventilación unipulmonar. Esto refuerza aún más el hecho de que los pacientes anestesiados con sevoflurano presentan una mejor distensibilidad pulmonar y menores presiones en vía, es decir, mejor mecánica ventilatoria y menor daño asociado a la misma. Las implicaciones clínicas de estos resultados deberán de confirmarse con más estudios en CRP con VUP.

6.2.3 RESPUESTA INFLAMATORIA PULMONAR

La VUP se ha convertido en un procedimiento estándar para muchas intervenciones en cirugía torácica con el fin de facilitar la manipulación quirúrgica de las estructuras torácicas (pulmón, aorta torácica o esófago). Hemos visto que la ventilación mecánica provoca una respuesta inflamatoria pulmonar, pero las características especiales de la CRP con VUP hace que esta respuesta inflamatoria sea aún más exagerada que en otras cirugías. Por tanto, generalmente se considera que la VUP se asocia a daño pulmonar agudo, y que en los casos donde la siempre presente respuesta inflamatoria pulmonar es exagerada puede desencadenar una serie de respuestas biológicas que culminarán en la aparición clínica de un cuadro de insuficiencia respiratoria más o menos grave. Se han observado respuestas inflamatorias pulmonares de carácter agudo en todos los contextos quirúrgicos que implican VUP, que son cuantitativamente superiores a las observadas en otras cirugías similares que conllevan ventilación bipulmonar. (Sakamoto K, 1994). Es decir, la misma intervención quirúrgica realizada con colapso pulmonar produce mayor respuesta inflamatoria pulmonar que si esta es realizada en ausencia de VUP.

En nuestro estudio, constatamos como la VUP provocó un incremento en las concentraciones alveolares de las citoquinas proinflamatorias en ambos grupos de pacientes, lo cual deja patente que durante el tiempo que duró la VUP se produjo un estímulo que desencadenó una reacción inflamatoria a nivel pulmonar. Sin embargo, en el grupo anestesiado con sevoflurano, este incremento es menor en las mediciones realizadas en el LBA, comparadas con el grupo propofol, al término de la VUP. También los pacientes del grupo propofol mostraron menores concentraciones de la IL-10 (antiinflamatoria), lo que nos indica que la protección del sevoflurano no solamente es debido a la atenuación del componente proinflamatorio de la respuesta inflamatoria sino también a sus efectos protectores asociados sobre la respuesta antiinflamatoria.

Esta respuesta inflamatoria aguda representa un daño alveolar y una activación de la respuesta inmune a nivel local.

El efecto protector pulmonar del sevoflurano en estas específicas condiciones pudiera haber sido debido a diferentes mecanismos:

6.2.3.a Atenuación de la expresión de citoquinas proinflamatorias en el pulmón ventilado durante la ventilación unipulmonar

El TNF- α es una de las citoquinas proinflamatorias más ampliamente estudiadas en la inflamación pulmonar. Su elevación se ha relacionado con la mortalidad en el SDRA y el daño pulmonar inducido por la ventilación mecánica. (Parsons PE, 2005; Garutti I, 2014). Al igual que la mayoría de los estudios previos sobre este tema, nosotros observamos un incremento de esta citoquina en el BAL en ambos pulmones. (Sugasawa Y, 2012). Esta elevación refleja un incremento de la actividad de los monocitos y macrófagos alveolares, ya que son los principales productores de esta citoquina, además de intervenir en la propia activación de estas células para la secreción de otros mediadores inflamatorios. Anteriormente ya se había demostrado que la VUP aumenta la concentración de los macrófagos, granulocitos, proteínas y citoquinas alveolares (Schilling T 2005). La elevación de esta citoquina fue mayor en los pacientes del grupo propofol, tanto en el pulmón intervenido como en el contralateral. Lo cual nos lleva a pensar que la protección pulmonar que nos aportó la administración de sevoflurano actuó a diferentes niveles. Dado el papel que tiene esta citoquina para activar la expresión de otras citoquinas y su interacción inicial con el neutrófilo, creemos que su menor expresión a nivel alveolar fue una de las principales razones que justifica la menor expresión de otras citoquinas en nuestro estudio. El sevoflurano, tanto por permitirnos una ventilación más fisiológica durante la VUP, como por sus efectos sobre los monocitos o macrófagos, proporcionó protección en la puesta en marcha de toda la cadena de acontecimientos biológicos que supone la reacción inflamatoria pulmonar.

Como dato importante a destacar, y no antes descrito, hemos visto que los niveles al inicio de la intervención de TNF- α en los lavados bronquiales eran mayores en el pulmón quirúrgico que en el no quirúrgico, lo cual puede ser debido al propio proceso tumoral, que como ya hemos reflejado en apartados previos, la patología oncológica conlleva una respuesta inflamatoria propia.

Al final de la intervención los niveles de TNF- α se incrementan en ambos pulmones pero en mayor medida en el pulmón intervenido. Esto pone de manifiesto la exacerbación que produce la cirugía sobre un proceso inflamatorio basal.

Otras citoquinas proinflamatorias relacionadas con el DPA son IL-8, IL-1 e IL-6. (Baudouin SV, 2003) . En nuestro trabajo encontramos que la VUP produce un incremento de los niveles de estos mediadores. Trabajos previos, como el de Shilling y cols, recogían los mismos resultados. (Schilling T, 2011). Esta elevación de marcadores es secundaria a la activación de los monocitos y macrófagos alveolares en respuesta al TNF- α , y la función de las mismas es la de iniciar y amplificar la respuesta inflamatoria pulmonar.

La IL-8 y la MPC-1 promueven el reclutamiento de neutrófilos alveolares. Los hallazgos de las muestras histológicas y del LBA, han demostrado como los neutrófilos son fundamentales en el DPA. De hecho, los neutrófilos constituyen las principales células efectoras de la respuesta inflamatoria celular, constituyendo el 70-80% de las células en el LBA de los pacientes con DPA, respecto al 1-3% de los individuos sanos. (Zhang H, 2002). Por lo tanto, el incremento de los niveles de IL-8 refleja una activación del proceso inflamatorio.

La IL-1 también eleva sus niveles durante el proceso quirúrgico como consecuencia de la activación de las células alveolares, aunque también se ha visto que está implicada en el desarrollo de la lesión por IR y en la generación de radicales libres que afecta al pulmón no ventilado. (Krishnadasan B, 2003). Junto con el TNF- α , la IL-6 es la citoquina mas ampliamente estudiada, ya que se considera un buen marcador inflamatorio por la correlación existente entre sus niveles y el grado de agresión quirúrgica. (Chickshank AM, 1990). Los niveles de IL-6 circulantes han demostrado ser excelentes predictores de la gravedad del SDRA de diferentes etiologías (Oberholzer A, 2005). Su liberación está inducida por el TNF- α y la IL-1. La mayoría de los estudios en CRP que evalúan la respuesta inflamatoria pulmonar analizan este marcador y sus resultados son similares a los encontrados en nuestro trabajo, un ascenso de sus niveles al final de la cirugía. (Hammouda S, 2013; Sugawara Y, 2012; Shilling T, 2011; De Conno E, 2009).

Otras citoquinas analizadas en nuestro trabajo, aunque no han sido tan ampliamente estudiadas como las anteriores en CRP, son la IL-12, IL-2 y IL-7. Ejercen sus efectos fundamentalmente sobre las diferentes poblaciones de linfocitos responsables de la inmunidad celular de nuestro organismo, por lo que además de intervenir en la RI induciendo la liberación de otras citoquinas, están implicadas en procesos tumorales, ya que el sistema inmune se encarga de proteger al organismo frente al cáncer.

Estas citoquinas intervienen en mantener un equilibrio frente al estado inmunodeprimido que asocia la patología oncológica. De hecho, las citoquinas se han aplicado en la inmunoterapia del cáncer durante muchos años. Todas se han relacionado con diferentes estirpes tumorales. La IL-7 y la IL-12 analizadas a nivel tumoral, se han propuesto como predictores independientes de recurrencia tumoral en pacientes con adenocarcinoma de pulmón en estadio I. (Suzuki K 2013). También la IL-2 se ha propuesto para predecir la supervivencia de pacientes con cáncer de pulmón de células grandes con resección completa. (Tian C, 2015).

Por lo tanto, hemos considerado importante evaluar el comportamiento de estas citoquinas, dada la importancia biológica, y probablemente pronóstica, del microambiente inmune tumoral. Hemos encontrado que el proceso quirúrgico produce una elevación de estas citoquinas, lo que refleja una activación del sistema inmune celular mediada no solo por macrófagos o neutrófilos, sino también por linfocitos. El trabajo de Shilling y cols concuerda con nuestras observaciones, aunque probablemente por el menor tamaño muestral, a diferencia de nosotros, no encuentra diferencias en la expresión de IL-12 durante la intervención. (Shilling T, 2011)

Para un mejor reflejo del verdadero estado inflamatorio, también hemos analizado el comportamiento de las citoquinas antiinflamatorias, IL-4 e IL-10.

A diferencia de otros autores, como el anterior citado (Shilling T, 2011), que no observaron que la VUP y la cirugía afectase a la expresión alveolar de IL-10, nosotros sí hemos encontrado esta relación, reflejado por un incremento de sus niveles al finalizar la intervención, por lo que nuestros resultados concuerdan más con otros trabajos como el de Hu XL (2011). Por lo tanto, la CRP y la VUP también promueven una respuesta antiinflamatoria, y estas observaciones se refuerzan por el incremento de la IL-4 al término de la intervención quirúrgica. Pero para reflejar el equilibrio entre las citoquinas pro y antiinflamatorias hemos analizado la relación $TNF\alpha/IL-10$ y $IL-6/IL-10$ observando un desbalance a favor del estado proinflamatorio al final de la cirugía. Esta observación pudiera ser de gran importancia fisiopatológica, ya que estos hallazgos sugieren que no

es ningún mediador individual, sino el equilibrio entre los mediadores pro y antiinflamatorios los que pudieran estar relacionados con la aparición de complicaciones postoperatorias. (Dimopoulou I, 2007). Nosotros hemos elegido evaluar el cociente IL-6/IL-10 como un parámetro que nos proporcionara información sobre los dos brazos de la respuesta inflamatoria (pro- y anti-).

Además, este cociente está muy relacionado con la función inmune durante el periodo perioperatorio y algunos autores han hablado incluso de su relevancia en la predicción de complicaciones postoperatorias e incluso mortalidad. Investigaciones anteriores había revelado resultados contradictorios en cuanto al efecto de la técnica anestésica sobre este cociente, mostrando en algunos estudios mejores resultados para el propofol y en otros con la anestesia inhalatoria. En nuestro estudio, tanto a nivel local como sistémico, es quizá el marcador que más claramente demuestre como el desarreglo inflamatorio perioperatorio esta mejor controlado cuando utilizamos sevoflurano en vez de propofol durante la cirugía. Desde la primera toma de las muestras de los lavados broncoalveolares observamos las claras diferencias existentes en los dos grupos de pacientes en los valores de este cociente de citoquinas. Lo cual indica que sobre el pequeño grado de inflamación pulmonar producido únicamente por la ventilación mecánica (ventilación a dos pulmones) ya estaba actuando el sevoflurano. Posteriormente, tras el desencadenamiento de una exagerada respuesta inflamatoria producida por el colapso de un pulmón y por la administración de todo el volumen corriente al otro pulmón, los efectos protectores aún fueron más evidentes al utilizar anestesia inhalatoria con sevoflurano.

6.2.3.b Atenuación del daño de isquemia-reperfusión en el pulmón colapsado

Está bien reconocido el papel de la IR en el daño pulmonar en cirugía torácica. La VPH y ausencia de ventilación en el pulmón intervenido provoca una disminución de los niveles tisulares de O₂ en el parénquima pulmonar. Seguidamente, el reinicio de la ventilación y el aumento del aporte sanguíneo al pulmón intervenido hará que se desencadene un daño de IR.

El papel protector de este daño fue estudiado previamente por nuestro grupo en un modelo experimental de autotrasplante pulmonar, donde la isquemia fue completa y la reperfusión del injerto pasó de la nada al todo. (Casanova J, 2011). En aquel estudio

propusimos que la respuesta inflamatoria de las células epiteliales alveolares a la lesión por IR, está modulada por la exposición previa al gas anestésico sevoflurano (precondicionamiento anestésico). Se objetivó que el grupo sevoflurano presentaba una menor infiltración de neutrófilos alveolares y una menor respuesta inflamatoria determinada por niveles inferiores de IL-1 y TNF- α . El grado de edema pulmonar también resultó ser menor en este grupo de estudio. Estos resultados eran similares a los que habían obtenido otros autores en diferentes modelos de IR cuando se empleaba precondicionamiento con sevoflurano. En el presente estudio podemos confirmar que la traslación de los estudios experimentales a la clínica ha ido en la misma dirección: la administración de sevoflurano atenuó el daño de isquemia reperusión observado en el pulmón colapsado, donde no existía ningún efecto deletéreo de la ventilación mecánica. La activación y subsiguiente migración de los leucocitos debido a la IR provoca que los acudan a las zonas inflamadas, adhiriéndose al endotelio de los vasos dañados durante la isquemia y provocando la liberación del contenido enzimático de sus lisosomas, lo cual dañará la membrana endotelial y será responsable del edema pulmonar. Para este proceso es fundamental la acción del TNF- α y de la IL-1. La atenuación de estas citoquinas vista en las primeras muestras obtenidas en el LBA de los pacientes de nuestro estudio sería la responsable primaria de la atenuación del daño pulmonar observado en los pacientes que recibieron sevoflurano durante la intervención quirúrgica. Otros autores que han analizado la protección del sevoflurano en el daño de isquemia reperusión en corazón han propuesto que es el efecto del sevoflurano sobre el estrés oxidativo el principal responsable de la protección de los órganos que sufren isquemia y subsiguiente reperusión, a través de los resultados de la medición de la actividad de la LPS y el malondialdehído.

6.2.3.c Atenuación del proceso de reparación de la matriz extracelular

Además de medición de citoquinas, hemos analizado otros marcadores que por su relación con el proceso inflamatorio y por diferentes mecanismos, se han asociado con el DPA o SDRA. Así, en los últimos años, algunos estudios han demostrado el importante papel de las MMP en la lesión pulmonar inducida por el ventilador, así como en la supervivencia del SDRA. (Gonzalez Lopez A, 2011; Hergueter AH, 2011). Un estudio prospectivo realizado en 28 pacientes con SDRA comparados con voluntarios sanos, encontraron un incremento de los niveles de MMP-2, MMP-8, MMP-9 y TIMP-1 y TIMP-2

en el BAL del grupo de SDRA, aunque estos niveles no se correlacionaron de forma significativa con la duración de estancia en UCI, ni con el tiempo de ventilación mecánica, ni con la gravedad de la enfermedad según la escala APACHE. Aunque también midieron los niveles de MMP-1 y MMP-3, estos no eran elevados en la mayoría de los pacientes, pero los investigadores detectaron que en un subgrupo de pacientes con SDRA que tenían mayor mortalidad y mayor puntuación APACHE, los niveles de estas MMPs estaban elevados (Fligiel SE, 2006).

O'Kane CM y cols describen los cambios temporales en el perfil de las MMPs en el transcurso de la lesión pulmonar. En comparación con el BAL del grupo control de pacientes sanos, detectaron elevación de la mayoría de MMPs en las primeras 48 horas tras cumplir los criterios para DPA. La MMP-1 y la MMP-3, disminuyeron aproximadamente un tercio en el día 4, mientras que los niveles de MMP-2 mostraban una tendencia significativamente mas baja durante el mismo periodo de estudio. La MMP-9 fue la única MMP que tuvo una tendencia a incrementarse en los primeros 4 días, aunque no de forma significativa (O'Kane CM, 2009). Por lo tanto, los estudios presentados demuestran que las MMPs desempeñan un papel importante tanto como mediadores de la lesión de la membrana alveolo-capilar, como en el proceso de reparación en el SDRA/DPA. En nuestro conocimiento esta es la primera investigación que analiza el comportamiento de este grupo de proteínas en cirugía de resección pulmonar. Hemos observado un aumento de la expresión de la MMP-2, MMP-3 y MMP-7, al final de la cirugía, lo que nos indica de la presencia de un daño alveolar que desencadena mecanismos reparadores y también podemos pensar que la atenuación de este daño pulmonar inducido por la administración de sevoflurano fue la responsable de los menores niveles de estas proteínas en las muestras del LBA. La ausencia de modificaciones de la MMP-9 puede ser debida al corto periodo de estudio en el BAL y en una fase aguda de lesión, ya que los estudios en SDRA que si encuentran elevación de esta MMP, lo relacionan con fases mas avanzadas de la enfermedad. (Lanchou J, 2003).

6.2.3.d Atenuación del estrés oxidativo

El estrés oxidativo se genera por una alteración en el balance de la producción de radicales libres de oxígeno (ROS) y su eliminación. Aunque las ROS son esenciales para el metabolismo celular y para la eliminación de agentes externos nocivos y para el

mantenimiento de las vías de señalización intercelulares, su sobreproducción puede producir una disfunción celular. El estrés oxidativo ha sido propuesto por diferentes autores como una de las principales causas de daño pulmonar en CRP y algunas investigaciones experimentales han observado como un adecuado control puede atenuar el daño pulmonar.

El papel del sevoflurano para atenuar el estrés oxidativo pulmonar está actualmente ampliamente demostrado tanto en investigaciones experimentales como clínicas y ha sido objeto reciente de una amplia revisión. (Yoon-Mi L, 2015).

En la presente investigación, nosotros no hemos analizado las principales vías de control molecular de este fenómeno (NF- κ B y MAP-quinasas), sin embargo previamente habíamos comprobado como estas dos vías de señalización molecular estaban atenuadas cuando se administraba sevoflurano en animales sometidos a algún tipo de CRP. Estas vías de señalización promueven la expresión de citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α) y enzimas proinflamatorias (iNOS, ciclo-oxigenasa). La expresión de estas vías agravará cualquier respuesta inflamatoria y producirá ROS. Casanova y cols observaron un aumento en LPO y MDA en ambos grupos tras la reperfusión del injerto pulmonar, aunque significativamente menor en el grupo sevoflurano. El óxido nítrico disminuye drásticamente tras la instauración de la isquemia en el grupo propofol, mientras que en el preconditionado con sevoflurano, los niveles permanecieron inalterados. Esta disminución del ON en el grupo propofol tras la isquemia, podría estar relacionada con una disminución de las formas constitutivas (eNOS y nNOS) y un aumento de la expresión de iNOS, provocando una rápida destrucción del ON endógeno por parte de las ROS tras la reperfusión (De Perrot, 2003). Por lo tanto, el mantenimiento de la homeostasis del metabolismo del ON por parte del sevoflurano podría constituir un mecanismo de protección celular. Además, el ON, aunque presenta efectos de protección del pulmón frente a situaciones proinflamatorias y al daño por isquemia-reperfusión, el aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno y de especies reactivas de nitrógeno derivados de un exceso de producción de NO, han sido implicados en el desarrollo y progresión del DPA. (Haddad I, 1996). Además comprobaron como los animales del grupo que recibió sevoflurano tenían una mejor oxigenación del lóbulo pulmonar implantado probablemente como consecuencia de una mejor función del tejido pulmonar en relación con la menor respuesta inflamatoria, menor estrés oxidativo y menor edema intersticial. (Casanova J, 2011). En nuestro estudio comprobamos como la expresión de ON en el LBA era similar al inicio de la intervención en ambos grupos de

pacientes. Sin embargo el desencadenamiento del conocido estímulo para la aparición del estrés oxidativo, como es la VUP del pulmón no intervenido y la IR del pulmón intervenido, provocó un incremento en la expresión de esta molécula en el LBA obtenidos al final de la intervención.

Sin embargo este incremento fue menor en los pacientes anestesiados con sevoflurano, por lo que creemos que una de las vías de protección pulmonar del sevoflurano está en relación con la atenuación del estrés oxidativo. Previamente Engin Erturk y cols compararon el efecto de la anestesia con sevoflurano versus propofol sobre el estrés oxidativo inducido por la VUP. En sus resultado encontraron que no hubo diferencias significativas en ambos grupos en los niveles de MDA (malondialdehído), pero los niveles de IMA (*ischemia-modified albumin*) en el grupo sevoflurano a las 6 horas postoperatorias, eran significativamente menores comparado con el grupo propofol y concluyeron que el sevoflurano puede ofrecer protección contra la lesión por reperfusión después de la VUP en cirugía torácica. Los autores explican el efecto protector del sevoflurano debido al efecto del mismo sobre la VPH. (Erturk E, 2014). Los anestésicos inhalatorios pueden inhibir la VPH, sin embargo el propofol no afecta a la VPH. Por lo tanto, el pulmón no ventilado del grupo sevoflurano puede no estar tan hipoperfundido como en el del grupo propofol, y por ello la lesión por reperfusión estar mas atenuada. Actualmente, el efecto del sevoflurano sobre la VPH, a concentraciones utilizadas en la clínica, se considera neutro. (Lohser J, 2008). Una reciente revisión de estudios in vivo sobre el efecto en la oxigenación arterial durante la VUP no demuestran diferencias significativas entre el mantenimiento anestésico con sevoflurano comparado con el propofol. (Módolo NSP, 2013). La atenuación de la VPH implicaría un menor grado de isquemia/reperfusión en el pulmón colapsado durante la intervención quirúrgica y por tanto una menor expresión de citoquinas relacionadas con este fenómeno. A la luz de los resultados obtenidos en nuestro estudio, no creemos que este hecho contribuyera a la menor reacción inflamatoria vista en los pacientes a los que administramos sevoflurano, ya que tanto el gasto cardíaco como la oxigenación arterial fueron similares en ambos grupos.

6.2.3.d Otros potenciales mecanismos

Además de los agentes anestésicos administrados durante la intervención quirúrgica existen más factores que podrían haber alterado la respuesta inflamatoria pulmonar. Por ejemplo, la intensidad del trauma quirúrgico y la duración del mismo, así como la el tiempo durante el cual empleamos VUP. En nuestro trabajo, estos factores pueden ser excluidos porque no había diferencias en estas variables en los dos grupos de estudio, por lo que los resultados encontrados los relacionamos exclusivamente con el efecto del fármaco anestésico utilizado.

Existen otras potenciales mecanismos de acción no analizados en este estudio que podrían explicar los resultados protectores del sevoflurano sobre la respuesta inflamatoria pulmonar. Protección del glicocalix endotelial y preservación de su integridad tras episodios de isquemia reperfusión. (Chappell D, 2011) o la activación de los receptores tipo A del gamma-amino-butírico (GABA(A)) que expresan propiedades antiinflamatorias en las células epiteliales pulmonares. (Fortis S, 2012).

En resumen, la atenuación de la respuesta inflamatoria pulmonar con el anestésico inhalatorio sevoflurano lo relacionamos con dos mecanismos: La ya comentada mejor mecánica ventilatoria, expresado por una disminución de las presiones alveolares y mejor complianza pulmonar del grupo sevoflurano comparado con el grupo propofol, con lo que el daño asociado a la ventilación mecánica es menor y al propio efecto antiinflamatorio del fármaco sevoflurano al actuar sobre diferentes mecanismos: inflamación, isquemia/reperfusión, estrés oxidativo y reparación de la matriz extracelular del tejido pulmonar dañado.

Ahora bien, la siguiente pregunta que a los profesionales encargados de estos pacientes nos planteamos es: ¿Cuál es la implicación clínica que puede tener estos resultados?. Lo intentaremos analizar en el próximo apartado.

6.2.4 RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA

Los procedimientos quirúrgicos se asocian a una respuesta inflamatoria sistémica cuya intensidad se relaciona directamente con el grado de invasividad, y los fármacos anestésicos, pueden actuar modulando esta respuesta. En general se acepta que este efecto es modesto en comparación con los efectos inducidos por la cirugía mayor o el trauma. Por lo tanto, los fármacos anestésicos pueden no tener ningún efecto clínicamente significativo sobre la función inmune en pacientes sanos anestesiados para procedimientos poco invasivos y de corta duración. Sin embargo, cada vez es mayor el número de pacientes de edad avanzada con patología tumoral que se someten a procedimientos quirúrgicos mas invasivos, que requieren ingreso en UCI y que asocian comorbilidades. En estos casos, el efecto de los fármacos anestésicos sobre el proceso inflamatorio puede tener mayor relevancia clínica.

Hasta el momento no hay una evidencia sólida para poder recomendar un tipo de anestesia en favor de otro en relación con su efecto sobre la respuesta inflamatoria sistémica.

Uno de los primeros resultados a destacar en nuestro trabajo, es que hemos detectado que durante la CRP se produce una respuesta inflamatoria sistémica. Esto es importante, porque aunque los resultados de los estudios coinciden en demostrar que durante la CRP se produce una respuesta inflamatoria pulmonar, existe, sin embargo, discrepancia sobre si esta respuesta inflamatoria es solo a nivel pulmonar o bien se asocia a una respuesta inflamatoria sistémica. E. De Conno y cols únicamente encontraron elevación de las concentraciones plasmáticas de IL-6 y MCP-1 después de la VUP mientras que el resto de mediadores analizados (TNF- α , IL-1, IL-8) fueron indetectables (De Conno E, 2009). Thomas Shilling y cols también encuentran que la respuesta postoperatoria a la VUP y a la cirugía torácica son diferentes en el pulmón y en la sangre periférica, ya que los niveles plasmáticos de TNF- α , IL-1, IL-8 no fueron significativos (Schilling T, 2011). Yusuke Sugasawa y cols tampoco encuentra una respuesta inflamatoria sistémica, ya que los niveles plasmáticos de TNF- α , IL-1b, IL-6, IL-8, IL-10 e IL-12 fueron indetectables.(Sugasawa Y, 2012).

En contraste con estos resultados, nosotros hemos encontrado que la respuesta inflamatoria pulmonar no es un solo un proceso local, sino que también puede

desencadenar o amplificar una respuesta inflamatoria sistémica. Esta discrepancia puede ser debida a: por un lado, nuestros pacientes presentan tiempos de cirugía y de ventilación mecánica unipulmonar mas elevados que los estudios previos, por otra parte, nuestro estudio presenta un tamaño muestral mucho mayor que los anteriores como para poder encontrar diferencias estadísticamente significativas en los marcadores plasmáticos, y por último, nuestro tiempo de estudio postoperatorio también es mayor que los estudios anteriores. Está demostrado que los procedimientos torácicos no cardíacos que asocian VUP (como esofagectomías o CRP) asocian una respuesta inflamatoria pulmonar mucho mayor que la observada en otras cirugías abdominales mayores, (Sakamoto K,1994), pues bien, consideramos que la respuesta inflamatoria sistémica en CRP es consecuencia y secundaria a este proceso inflamatorio pulmonar.

Existe evidencia experimental y clínica que indica que el pulmón no sólo es un órgano diana de la respuesta inflamatoria sistémica, sino que también puede actuar como generador de la misma.

Cuando la respuesta inflamatoria localizada en el pulmón se desregula, resulta en una amplificación excesiva de la cascada inflamatoria y sobreproducción de mediadores humorales que conducen a la descompartmentalización de la inflamación, es decir, el paso a la circulación sistémica, la afectación de órganos a distancia y la generación del síndrome de disfunción multiorgánica. (Piacentini E, 2004; Haitsma JJ, 2000, Dos Santos CC, 2000)

En este sentido, Haitsma y cols demostraron que la ventilación mecánica lesiva produce pérdida de la compartimentalización de la respuesta inmune en un doble sentido: tanto si la respuesta comienza en el pulmón como si comienza en el abdomen, al aplicar una ventilación lesiva los mediadores inflamatorios aumentan en la circulación. Esta respuesta disminuye al agregar PEEP. Imai y cols mostraron en un estudio experimental que una estrategia ventilatoria agresiva puede conducir a la apoptosis de células epiteliales renales y del intestino delgado, acompañada de una elevación anormal de marcadores bioquímicos de disfunción de órganos, comparándola con una estrategia ventilatoria protectora. (Imai Y, 2014) Por otra parte, Rainieri y cols hallaron que los enfermos con distrés respiratorio agudo ventilados con alto volumen corriente y baja PEEP presentaron altos niveles de citoquinas proinflamatorias en el lavado broncoalveolar y en el plasma, a diferencia de los enfermos ventilados con volumen corriente bajo y PEEP alta. (Rainieri VM, 1999). Estos hallazgos han sido reforzados por Stüver y cols. Estos investigadores examinaron el perfil de los mediadores pro y

antiinflamatorios presentes en el líquido de lavado alveolar y en plasma de pacientes con lesión pulmonar aguda ventilados con una estrategia protectora (alta PEEP y bajo volumen corriente) cambiando de forma transitoria a una ventilación lesiva con baja PEEP y alto volumen corriente. Como conclusión obtuvieron que en los pacientes con lesión pulmonar aguda ventilados con baja PEEP y alto volumen corriente la liberación de citoquinas a la circulación ocurría dentro de la primera hora y que podía ser revertido una vez restituida la ventilación protectora. (Stüver F, 2002).

Otro resultado interesante de nuestro trabajo es que esta respuesta inflamatoria sistémica era menor en el grupo de pacientes anestesiados con sevoflurano.

Investigaciones previas en cirugía no cardiorácica han descrito resultados opuestos a los nuestros. Así, Ionescu y cols en pacientes sometidos a colecistectomía no observan grandes diferencias entre los dos grupos respecto a la respuesta inflamatoria sistémica y únicamente observan que la expresión plasmática de IL-6 fue ligeramente menor en los pacientes anestesiados con isoflurano. (Ionescu DC, 2013).

Igualmente, Kvarnström y cols. en pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor anestesiados con propofol o sevoflurano no encuentran diferencias entre los dos grupos en la activación del complemento y en la liberación de citoquinas pro o antiinflamatorias. (Kvarnström AL, 2012). Tampoco Schneemilch y cols en pacientes intervenidos de discectomía refieren que haya diferencias en esta respuesta sistémica dependiendo del manejo anestésico y las pequeñas diferencias existentes en alguna citoquina plasmática entre los dos grupos fueron más pronunciadas en los pacientes que reciben anestesia inhalatoria durante el intraoperatorio. Ellos concluyen que aunque estos cambios son de poca importancia en pacientes con función inmune normal, podrían alcanzar relevancia en pacientes con un estado inflamatorio previamente alterado. (Schneemilch CE, 2005). En la misma línea, José Eduardo B. Orosz y cols tampoco encuentran diferencias entre ambas técnicas en pacientes sometidos a cirugía menor de otorrinolaringología. La expresión de citoquinas fue mínima en ambos grupos a excepción de la IL-6 y este incremento fue similar en ambos grupos de pacientes. (Orosz JE, 2012). Sofra y cols en pacientes sometidos a cistectomía anestesiados con sevoflurano vs propofol encuentran que en las primeras 24 horas la respuesta inflamatoria fue similar en ambos grupos, sin embargo al 5º día de postoperatorio los pacientes del grupo sevoflurano mostraron unos menores niveles plasmáticos del TNF- α y del IFN- γ . (Sofra M, 2013). En otra cirugía con mayor grado de similitud a la nuestra, como puede ser la cirugía oncológica colorectal, Margarit SC y cols comparan la expresión de citocinas en el perioperatorio sin encontrar

diferencias en la expresión plasmática de citocinas pro o antiinflamatorias en el postoperatorio de esta cirugía. (Margarit SC, 2014).

Pese a esta contradicción, creemos que no son comparables los resultados de estos trabajos con el resultado del nuestro, porque el manejo anestésico y la técnica quirúrgica durante la resección pulmonar difiere mucho del resto de cirugías, por lo que la magnitud de la respuesta inflamatoria también es diferente y eso podría condicionar el efecto del fármaco anestésico.

Sin embargo, nuestros resultados concuerdan con los estudios que analizan la respuesta inflamatoria sistémica en CRP, a favor de una atenuación por parte de los anestésicos inhalatorios. Por ejemplo, Khaled Mahmoud y cols encuentran menores niveles plasmáticos de IL-8 y TNF en el grupo anestesiado con Isoflurano que con propofol. (Mahmoud K, 2011). Iztok y cols analizan IL-6, IL-8, IL-10, proteína C reactiva y procalcitonina plasmáticas. Observan un aumento de la IL10 mayor en el grupo sevoflurano, aunque no significativamente. El resto de marcadores presentaban menores niveles en el grupo sevoflurano que en el propofol. En cuanto a la Proteína C reactiva y la procalcitonina como parámetros adicionales de inflamación, la proteína C tuvo valores significativamente menores a las 24h postoperatorias en el grupo sevoflurano comparado con el grupo propofol. No encontraron diferencias en los niveles de procalcitonina. (Iztok P, 2014).

La causa de esta discrepancia con otras cirugías la relacionamos fundamentalmente con que durante la CRP es el daño pulmonar la principal fuente de producción de mediadores inflamatorios y la subsiguiente descompartimentalización de la expresión de citoquinas desde el alveolo al torrente sanguíneo, y como el sevoflurano atenúa esta respuesta pulmonar, secundariamente disminuye también la inflamación sistémica. De hecho, los valores de las citoquinas analizadas en plasma son prácticamente la mitad de su valor en el LBA.

Al igual que a nivel pulmonar, para reflejar el verdadero equilibrio del estado inflamatorio, hemos analizado la relación IL-10/TNF α , y IL-6/IL-10 a nivel plasmático, y de forma paralela, también hemos visto que el sevoflurano atenúa la respuesta proinflamatoria. En nuestro conocimiento, no hay estudios en CRP que evalúen este equilibrio ni a nivel pulmonar ni a nivel sistémico.

La Respuesta inflamatoria también puede estar relacionado con la hipoxia tisular. Sin embargo, en este estudio no hubo diferencias en la oxigenación intraoperatoria, ni inestabilidad hemodinámica, ni hubo diferencias en los fluidos ni agentes vasoactivos

administrados. El dolor es otro factor de respuesta inflamatoria sistémica y del aumento de los niveles de citoquinas en suero. En este estudio excluimos este factor ya que no hubo diferencias en la calidad analgesia, ni en los rescates recibidos en el postoperatorio, ni en el VAS en ambos grupos, debido a los estrictos protocolos que siguen la Unidad del Dolor Agudo de nuestro centro. Como también habíamos excluido los pacientes que habían recibido transfusión sanguínea perioperatoria, este no puede ser otro factor causante de inflamación perioperatoria.

6.3 COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS

La aparición de complicaciones postoperatorias se ha relacionado clásicamente con la comorbilidad de los pacientes que son intervenidos quirúrgicamente. Pero también se ha dado gran importancia al manejo quirúrgico/anestésico, lo que ha permitido incrementar el número de pacientes que pueden ser intervenidos en unas relativas condiciones de seguridad. Actualmente se reconoce que los eventos en el período postoperatorio son más importantes que los factores de riesgo preoperatorio del paciente en la determinación de la supervivencia después de una cirugía mayor. (Shukri F.K, 2005).

Alrededor del 10% de los pacientes sometidos a cirugía se encuentran en alto riesgo de desarrollar complicaciones postoperatorias, lo que representa el 80% del total de las muertes postoperatorias. Si esta tasa se aplica en todo el mundo, hasta 25 millones de pacientes se someten a procedimientos quirúrgicos de alto riesgo cada año, de los cuales, 3 millones no sobreviven hasta el alta hospitalaria. Y de los pacientes que desarrollan complicaciones, pero que sobreviven tras el alta hospitalaria, a menudo han reducido la independencia funcional y la supervivencia a largo plazo. (Rupert M Pearse, 2012). Se ha observado que aquellos pacientes que presentan una complicación postoperatoria tiene 3,4 veces mas posibilidades de morir en los siguientes 60 días después de la cirugía. (Silber JH, 2005). La aparición de una complicación dentro de los primeros 30 días después de la cirugía, independientemente del riesgo preoperatorio del paciente, reduce la mediana de supervivencia del paciente en un 69%.

6.3.1 COMPLICACIONES PULMONARES

A pesar de la creencia común de que las complicaciones cardíacas son las más frecuentes tras la realización de un procedimiento quirúrgico, se ha demostrado ampliamente que las complicaciones pulmonares postoperatorias son igual o incluso más frecuentes que las cardiovasculares. Es bien conocido que la cirugía y la anestesia provocan cambios en la función respiratoria que conllevan un aumento del riesgo de desarrollar complicaciones pulmonares postoperatorias (CPP). Estas complicaciones son la causa más frecuente de ingreso en unidades de cuidados críticos y de reingreso hospitalario, por lo que se asocian a un aumento de la estancia hospitalaria.

En cuanto a la mortalidad, puede decirse que una de cada cuatro muertes ocurridas durante los seis primeros días del postoperatorio se debe a una complicación respiratoria, y que el 25% de los pacientes que sufren CPP fallecen dentro de los 30 primeros días. (Canet J, 2013). En conjunto, las CPP presentan una elevada morbilidad y mortalidad que, además, repercuten en un elevado coste sanitario.

A la hora de valorar la incidencia global de CPP en nuestro estudio y compararla con la descrita por otros autores en la CRP existe un problema añadido que es la falta de una definición estandarizada. La clásica y amplia definición de CPP como “cualquier anomalía pulmonar que ocurra durante el periodo postoperatorio que produzca una enfermedad o disfunción identificable y clínicamente significativa como para alterar el curso clínico” incorpora un amplio espectro de procesos como: neumonía, atelectasia, fallo respiratorio, TEP, derrame pleural, neumotórax y edema pulmonar. Esta falta de criterios dificulta el poder comparar los resultados con otros estudios, además de que unos trabajos se focalizan en valorar una complicación específica, y otros, en un conjunto de ellas.

En cirugía de resección pulmonar, se asume una incidencia global de CPP en torno al 19 – 59%, resultando comparativamente mucho mayor que en otras cirugías, como la abdominal alta (16-17%) o la cirugía abdominal baja (0-5%). (Agostini P. 2010). Esta elevada incidencia de CPP en CRP se debe a una confluencia de factores, por un lado, factores quirúrgicos como la lesión directa sobre la caja torácica y el pulmón, por otro, factores preoperatorios como la alteración de la función pulmonar previa y la patología pulmonar basal de estos pacientes y por último, factores anestésicos, como la disfunción diafragmática, las atelectasias, la ventilación mecánica o el dolor postoperatorio.

En nuestro trabajo hemos incluido aquellas complicaciones mas relevantes por su frecuencia, y sobre todo, por su morbimortalidad, como son, neumonía, atelectasia, SDRA, e insuficiencia respiratoria definida por una $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ por debajo de 300 mm Hg a las 24 horas de la intervención. La incidencia de CPP encontrada en nuestro trabajo (24,1%) está dentro de los rangos publicados.

Numerosas investigaciones han mostrado previamente como el uso de ciertas medidas aplicadas durante el periodo pre, intra o postoperatorio inmediato se asocian a una mejor función respiratoria postoperatoria y a una disminución de la aparición de CPP. (Etephan F, 2000). En este sentido, con los resultados hallados en nuestro trabajo, la elección del fármaco de mantenimiento anestésico para cirugía de resección pulmonar, mostramos otra herramienta más para atenuar la aparición de este tipo de temidas complicaciones. En nuestro trabajo hemos encontrado que los pacientes que han sido anestesiados con sevoflurano presentan menos complicaciones pulmonares postoperatorias y mayor supervivencia a largo plazo. Estos resultados lo relacionamos con: 1) la atenuación de la respuesta inflamatoria pulmonar y 2) con la mejor ventilación proporcionada a los pacientes de este grupo comparados con aquellos anestesiados con propofol.

A continuación discutiremos estos dos puntos:

1) Por atenuación de la respuesta inflamatoria: Un parámetro muy importante en la valoración de la función respiratoria es la relación pO_2/FiO_2 , ya que refleja la capacidad del pulmón para ejercer su función de intercambio gaseoso. De hecho, se utiliza para diagnosticar y estratificar la gravedad de los pacientes con SDRA. Nuestros pacientes del grupo sevoflurano presentaron un mayor índice de oxigenación (pO_2/FiO_2) a las 24 horas de la cirugía que el grupo propofol, lo que puede significar una mayor integridad de la membrana alveolo-capilar. Creemos que el sevoflurano, por su efecto antiinflamatorio, protege la estructura alveolo-capilar frente a mecanismos lesivos como los que se producen durante la CRP. Nos basamos en los resultados de estudios en animales en modelos de SDRA, donde el sevoflurano se asoció a una mejor oxigenación postoperatoria (pO_2/FiO_2) debido a un menor edema alveolar. (Ferrando C, 2013). El edema pulmonar es definido por la excesiva acumulación de líquido en el espacio extravascular pulmonar. La clásica secuencia de formación de edema pulmonar sigue el patrón de acumulación inicial de fluido en el espacio intersticial perimicrovascular seguido por la inundación del espacio alveolar, lo cual produce deterioro del intercambio gaseoso por trastorno de la relación V/Q, disminución de la distensibilidad pulmonar y aumento del trabajo respiratorio. Diversos mediadores de la inflamación, leucotrienos, sustancia P,

factor activador de plaquetas, citoquinas, radicales libres de oxígeno, factor de necrosis tumoral... pueden inducir edema pulmonar por daño del endotelio capilar, provocando pérdida de la capacidad de la barrera de restringir el movimiento del agua y solutos en la microcirculación pulmonar, a pesar de que los gradientes de presión hidrostática y oncótica no se han modificado, es el llamado edema pulmonar no cardiogénico por aumento de la permeabilidad de la barrera alvéolo-capilar, como ocurre en el SDRA. (Sáenz-Valiente A, 2005). El resultado clínico final es la hipoxemia, y la hipoxemia se ha relacionado con mayor incidencia de complicaciones pulmonares. Se ha demostrado la relación existente entre los niveles de IL-6 y la pO_2/FiO_2 en el primer día después de la cirugía, poniéndose de manifiesto la relación existente entre respuesta inflamatoria y el intercambio gaseoso, así como una menor tasa de complicaciones postoperatorias. (Nakazawa K. et al 2004).

Aunque no son muchos los estudios clínicos que evalúan las complicaciones postoperatorias en CRP en relación con el fármaco para el mantenimiento anestésico, un metaanálisis recientemente publicado apoya que el sevoflurano es mejor técnica anestésica que el propofol en la CRP por los efectos protectores sobre la atenuación de la respuesta inflamatoria pulmonar. (Sun B, 2015). Se han encontrado menos incidencia de complicaciones pulmonares en general, y en particular, de neumonías y de atelectasias, con la anestesia inhalatoria con sevoflurano. Nuestros resultados también coinciden con este resultado. Nuestros pacientes del grupo sevoflurano presentaron la mitad de complicaciones pulmonares que los pacientes del grupo propofol (11,6% frente a 23,9% respectivamente), coincidiendo también con los resultados del estudio de Elisea de Conno y cols, donde los pacientes del grupo propofol presentaban un 50% más de complicaciones postoperatorias. (De Conno E, 2009).

El propofol también presenta propiedades antiinflamatorias, pero en base a la literatura revisada, este efecto beneficioso es solo visto en situaciones donde predomina la respuesta inflamatoria sistémica sobre la pulmonar. (Wakabayashi S. 2014). Durante la CRP el entorno inflamatorio es diferente, ya que lo que predomina es la inflamación local pulmonar, y la respuesta inflamatoria sistémica es de menor intensidad. En estas circunstancias, como ocurre en los pacientes con SDRA o en el VALI, el sevoflurano parece ser mejor fármaco antiinflamatorio que el propofol. Creemos que la forma de administración del fármaco puede ser una condición importante. La administración del sevoflurano por vía inhalatoria a través de las vías respiratorias, facilita la accesibilidad del anestésico, ejerciendo un impacto inmediato en la funcionalidad y la morfología de los

alveolos, por eso es mejor fármaco para atenuar la inflamación pulmonar. Sin embargo, la administración intravenosa del propofol no afecta tan directamente al pulmón, sino que implica a más órganos y de una forma más homogénea, por eso es mejor fármaco antiinflamatorio en cirugías que asocien una mayor respuesta sistémica que pulmonar. (Sun B, 2015).

2) Mejor mecánica ventilatoria: Además creemos que el sevoflurano presenta otras ventajas frente al propofol a nivel pulmonar y que apoyan el que los pacientes oxigenen mejor y tengan menos complicaciones postoperatorias. Previamente algunas investigaciones mostraron como los pacientes anestesiados con sevoflurano presentaron una función pulmonar postoperatoria, valorado por espirometría, mejor que los pacientes anestesiados con propofol en situaciones con una reducida distensibilidad pulmonar, como es la cirugía en pacientes obesos o en posición en prono, circunstancia que también se produce en nuestros pacientes. (Tiefenthaler W, 2011; Zoremba M, 2011). La reducción del volumen espirado forzado del primer segundo (FEV_1) o de la capacidad vital forzada (CVF) postoperatoria refleja una función pulmonar restrictiva y se ha relacionado con la incidencia de atelectasias postoperatorias, por lo que el alcance de la atelectasia, a su vez, influye en la medida en que se reduce FVC o FEV_1 . Estas atelectasias están relacionadas con la disminución de la contractilidad de los músculos respiratorios, especialmente por una pérdida del tono diafrágico. Los anestésicos inhalatorios a concentraciones terapéuticas no modifican significativamente las propiedades mecánicas y cinéticas del diafragma. (Langeron O, 2003).

Sin embargo, en una publicación más reciente, Zhang y cols encontraron una disminución de la contracción diafrágica después de un solo bolo de propofol de 2 mg/kg. (Zhang XJ, 2009). Secundariamente a lo anterior, se ha visto que los pacientes con anestesia inhalatoria tienen una capacidad para toser mayor que con la anestesia intravenosa. Debido a que el acto de toser es similar a la realización de una maniobra de CVF y que se ha demostrado que es una técnica eficaz para reducir la aparición de atelectasias, consideramos que este efecto secundario también podría haber contribuido a los mejores resultados postoperatorios que hemos encontrado en los pacientes de nuestro estudio. (Magnusson L, 2000).

Un dato importante que debemos de resaltar de nuestro trabajo es que más de la mitad de nuestros pacientes son EPOC. Esta condición es habitual en la CRP, pero a la hora de comparar el efecto de los anestésicos en los resultados postoperatorios con otras

poblaciones de pacientes y otras cirugías, creemos que debe de tenerse en cuenta esta diferencia. Los pacientes EPOC tienen un proceso inflamatorio crónico pulmonar y por lo tanto, mas riesgo de complicaciones postoperatorias que los pacientes con pulmones sanos. Los anestésicos inhalados ejercerían una doble acción beneficiosa en estos pacientes, por un lado y mas importante, atenuar la exacerbación de la inflamación pulmonar que produciría la cirugía, y por otro, el efecto broncodilatador que contribuye a disminuir el grado de hiperinsuflación y por lo tanto a reducir las presiones intratorácicas y el daño asociado a la ventilación mecánica. (Volta CA, 2005). Actualmente, se recomienda la anestesia inhalatoria con agentes como el sevoflurano para el mantenimiento anestésico de pacientes con importante reactividad de las vías respiratorias especialmente en pacientes con obstrucción significativa del flujo aéreo (volumen espiratorio forzado en 1 s (FEV1) <50% de lo esperado y FEV1 / FVC <70%. Esto se debe a que el atrapamiento de aire también atrapa a los agentes inhalatorios, que inundan el compartimento pulmonar y ejercen de forma mas prolongada su efecto broncodilatador. (Thomas Edrich, 2010) El sevoflurano, a diferencia de otros inhalatorios como el desflurano , mantiene su efecto broncodilatador (disminuye la presión pico, la resistencias respiratorias y mejora la complianza pulmonar) aún cuando se aumenta la concentración de 1 MAC a 2 MAC. (Dikmen Y, 2003). Por todo esto, pensamos que esta población de pacientes, que por un lado son los de mayor riesgo a desarrollar CPP, también serían los mas beneficiados de la anestesia inhalatoria con sevoflurano.

En base a nuestros resultados sobre la respuesta inflamatoria pulmonar y las complicaciones postoperatorias pulmonares, creemos que el sevoflurano es el fármaco mas indicado para el mantenimiento anestésico de los pacientes durante la cirugía de resección pulmonar con VUP.

6.3.2 COMPLICACIONES NO PULMONARES

Muchos estudios han sugerido que la inflamación sistémica después de la cirugía tiene un impacto negativo sobre el pronóstico de los pacientes, pero no es tan sencillo de demostrar por la cantidad de diferentes mecanismos celulares y biomoleculares implicados. Por ejemplo, el estudio de Thijs CD Rettig y cols valora, en pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor, los niveles de IL-6, TNF, PCR tras la inducción anestésica, en el 1º, 3º y 7º día postoperatorio y la incidencia de complicaciones.

Encuentran que los niveles elevados de IL-6 en el primer y tercer día incrementan el riesgo de complicaciones postoperatorias y la estancia hospitalaria. Los niveles de IL-6 permiten diferenciar entre los pacientes de alto y bajo riesgo de sufrir complicaciones de forma más precoz que los niveles de PCR. Cuando se combinan los altos niveles de IL-6 en el día 1, con la elevación de la PCR en el día 3, mejora esta predicción. Observaron también que los pacientes que desarrollaron SIRS tenían mayores niveles de IL-6 y PCR en el día 1 y 3, confirmando que la combinación de síntomas clínicos inespecíficos como taquicardia, fiebre o taquipnea son la expresión de un estado inflamatorio.

Pero pese a que hay muchos estudios que asocian la IL-6 con la respuesta inflamatoria sistémica, son menos los que investigan el valor diagnóstico de la IL-6 en predecir las complicaciones postoperatorias, por lo que no hay un punto de corte específico recogido en la literatura para distinguir a los pacientes con alto riesgo de complicaciones. En este trabajo sugirieron que el punto de corte óptimo para predecir complicaciones postoperatorias en cirugía abdominal mayor está entre los 300 y 400 pg/ml. (Thijs CD, 2015). En CRP, aún no hay aproximaciones que establezcan puntos de corte ni a nivel sistémico ni pulmonar, y probablemente sean muy diferentes, ya que los valores plasmáticos de IL-6 son muy inferiores a las encontradas en cirugía abdominal.

Nosotros, para valorar el impacto de la respuesta inflamatoria sistémica en la evolución clínica de nuestros pacientes, hemos recogido las complicaciones no pulmonares, fundamentalmente complicaciones cardíacas y renales, ya que son las de mayor impacto en términos de morbilidad.

6.3.2.a Complicaciones Cardíacas

La aparición de complicaciones cardíacas postoperatorias, al igual que en otras cirugías, es de particular relevancia para el pronóstico postoperatorio. Para la detección de estas complicaciones se requiere una monitorización específica, tanto por la medición de biomarcadores de daño miocárdico (postoperatorio) como para la detección de alteraciones del ritmo cardíaco mediante registro continuo electrocardiográfico. Así únicamente recogemos las complicaciones que o bien fueron detectadas durante la estancia en la unidad de cuidados críticos postoperatorios o bien en aquellos casos donde existió una alteración del curso normal postoperatorio y el médico encargado de los cuidados en la planta de hospitalización sospechó la presencia de alguna anomalía de

la función cardíaca, por lo que probablemente estemos subestimando la verdadera incidencia de estas complicaciones en nuestro estudio.

A nivel cardíaco la complicación cardíaca más común fue la presencia de fibrilación auricular. Sabemos que la aparición de FA durante el postoperatorio de la cirugía torácica es frecuente, y su incidencia se estima entre el 3 y el 30%, dependiendo de la edad del paciente y del tipo de resección quirúrgica.

La FA es una importante causa de morbilidad, porque supone un riesgo elevado de accidente cerebrovascular o embolia periférica, además de aumentar el ingreso hospitalario y alargar la estancia en unidades de cuidados críticos. (Raman T, 2012).

La inflamación sistémica y el estrés oxidativo es uno de los mecanismos implicados en la etiopatogenia de la FA postquirúrgica. Por ejemplo, se ha demostrado que los niveles séricos de TNF- α fueron elevados en pacientes con historia de FA y fallo cardíaco con disfunción diastólica. (Putko BN, 2014), o que los niveles plasmáticos de IL-6 se asocian al riesgo de FA en una cohorte de pacientes con cardiopatía isquémica, o que la HTA también se ha visto que incrementa el riesgo de FA cuando se asocia a una respuesta inflamatoria sistémica. (Marcus GM, 2013). Un reciente metaanálisis ha demostrado que los altos niveles de IL-6 se han asociado con un alto riesgo de FA en la población general y con un incremento de la recurrencia después de cardioversión eléctrica y ablación. (Wu N, 2013).

Con esta evidencia, en nuestro estudio, sería esperable encontrar una menor incidencia de FA en los pacientes del grupo sevoflurano, ya que estos presentan una menor respuesta inflamatoria sistémica. Sin embargo, nuestros resultados nos dicen que no hubo entre el grupo sevoflurano y propofol en la frecuencia de FA. Creemos que esto puede ser debido a dos causas: Por un lado, el mecanismo de producción de la FA postoperatoria en cirugía torácica está muy relacionada con la anatomía quirúrgica, y por otro lado, a que la respuesta sistémica en CRP es muy inferior comparado con otras cirugías mayores. Se sabe que las resecciones pulmonares que conlleven la manipulación de estructuras periauriculares, pericárdicas y/o la disección mediastínica (por lesión de las ramas vagales) se han relacionado con una alta incidencia de FA, como son las bilobectomías y las neumonectomías. Esto explica la gran diferencia de incidencia de FA entre las resecciones pulmonares anatómicas y no anatómicas, en las que normalmente no existe manipulación de estas estructuras.

El mecanismo de producción podría estar relacionado con una estimulación del área auricular en la zona de la sutura de resección en la vena pulmonar, zona que se ha identificado en varios estudios como “zona de gatillo”. (Rena O, 2001).

6.3.2.b Complicaciones Renales

Los pacientes sometidos a cirugía mayor están especialmente predispuestos a desarrollar lesión renal postoperatoria (LRP) debido a la respuesta a la agresión de la cirugía, la comorbilidad, complicaciones y iatrogenia. El 90% de los casos de LRP son de causa prerrenal y el 25% aparecen en el periodo postoperatorio inmediato.

En cirugía torácica, su incidencia se estima en torno al 7% (muy similar a la incidencia de nuestro estudio, 6,9%), y se ha asociado con mayor estancia en UCI, incremento de la mortalidad y de complicaciones cardiopulmonares. A pesar de los avances en Reanimación y Cuidados Intensivos y en los tratamientos de sustitución renal, la mortalidad de la LRP permanece relativamente alta en esta cirugía, entre el 3% y el 20%. Además se ha visto que los pacientes que se recuperan completamente de un episodio de LRP tienen menor supervivencia que aquellos pacientes que no presentaron LRP. (Licker M, 2011).

En cirugía torácica, la LRP ha sido objeto de estudio en los últimos años por su relación con la fluidoterapia intraoperatoria. Por un lado, el exceso de líquidos se ha relacionado como factor de riesgo de lesión pulmonar aguda, pero por otro lado, una política de restringir flúidos intraoperatorios puede conducir a hipovolemia e hipoperfusión, y desencadenar lesión renal. Lo aconsejable para un correcto manejo de los líquidos perioperatorios en CRP, es una monitorización del gasto cardiaco y realizar una fluidoterapia guiada por objetivos hemodinámicos, como así hemos hecho en nuestro trabajo. Como no hemos encontrado diferencias hemodinámicas, ni en la cantidad de líquidos administrados durante el intraoperatorio entre los dos grupo de nuestro estudio, la hipovolemia o la hipotensión no han sido factores que consideremos implicados en la aparición de lesión renal aguda postoperatoria. El hecho de que los pacientes anestesiados con sevoflurano presenten menos incidencia de lesión renal aguda lo ponemos en relación con dos causas: Por un lado, la mejor oxigenación postoperatoria de los pacientes del grupo sevoflurano. Se ha demostrado que la hipoxia provoca disfunción endotelial, vasoconstricción de las arteriolas aferentes, inflamación local y consecuentemente daño glomerular (Tanaka T, 2010). De hecho, en los pacientes con

EPOC, se ha visto que presentan una elevada prevalencia de lesión renal crónica comparada con la población general, atribuida a la inflamación y a la hipoxemia. (Incalzi RA, 2010).

Y en segundo lugar, a la mejor mecánica ventilatoria de los pacientes del grupo sevoflurano y por lo tanto una menor respuesta inflamatoria pulmonar y menor efecto citotóxico de la inflamación sistémica. Es evidente, según la literatura publicada, que existe una estrecha relación entre la lesión renal y el daño pulmonar inducido por la ventilación mecánica, demostrando que pese a ser dos órganos distantes, la lesión de un órgano puede iniciar y agravar la lesión del otro. Datos recientes muestran que los riñones desempeñan un papel importante en la producción y eliminación de mediadores de la inflamación y, por el contrario, que la exposición al medio inflamatorio del daño pulmonar inducido por el ventilador puede precipitar la aparición de LRP. (Koyner JL 2008, 2010)

Douillet y cols mostró en estudios en ratas, que los efectos proinflamatorios de la ventilación mecánica pueden ser una fuente de lesión renal, incluso en presencia de las estrategias de ventilación mecánica de protección pulmonar. (Douillet CD, 2005). Del mismo modo, los estudios en humanos también sugieren que la ventilación y la lesión pulmonar asociada juegan un papel importante en el desarrollo de la lesión renal. Ranieri y cols mostró en un ensayo aleatorizado controlado de 44 pacientes con SDRA, que una estrategia de ventilación mecánica de protección pulmonar induce una respuesta inflamatoria sistémica e intrapulmonar menor (medida por los niveles en suero y LBA de TNF- α , IL-6, y IL-8) que la ventilación convencional, y además, fueron capaces de demostrar que esta misma estrategia de protección pulmonar llevó a un menor número de pacientes con fallo multiorgánico, con una mayor disminución en la incidencia de insuficiencia renal que cualquier otra disfunción de órganos. (Ranieri VM, 2000).

Las vías y los mediadores precisos responsables de esta lesión renal y de otros órganos aún no se ha dilucidado. Además de una variedad de citoquinas inflamatorias, el óxido nítrico también ha sido implicado, demostrándose que ejerce efectos citotóxicos sistémicos y renales por su acción oxidativa alterando la permeabilidad vascular e induciendo apoptosis celular a nivel renal. (Koyner JL, 2008)

Choi y cols mostraron que la ventilación con altos volúmenes corrientes induce la expresión de la enzima NOS, tanto en el pulmón como en el riñón, provocando un aumento de la fuga microvascular en ambos órganos y la consiguiente disfunción. La función renal mejoró utilizando un inhibidor de esta enzima. Por lo tanto, aunque no conozcamos los mecanismos exactos, parece que la disminución de citoquinas

proinflamatorias sistémicas y del ON que produce el sevoflurano en nuestros pacientes, podría ser una de las causas principales de la menor incidencia de lesión renal. (Choi WI, 2003).

6.3.3 COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS POSTOPERATORIAS

En nuestro estudio comprobamos que la aparición de complicaciones quirúrgicas (CQ) postoperatorias en cirugía de resección pulmonar es similar a la descrita en otras series. (Simón Adiego C, 2011).

El análisis de nuestros resultados no muestra que ninguna de las complicaciones aparecidas fuera más frecuente en un grupo respecto al otro. Sin embargo, cuando analizamos el número de pacientes que presentó alguna CQ comprobamos que hubo más pacientes en el grupo que recibió propofol respecto al grupo anestesiado con sevoflurano. Con los resultados de nuestro estudio podemos decir que aproximadamente un 50% más de pacientes desarrollaran alguna de estas CQ si se emplea intraoperatoriamente propofol para el mantenimiento de la hipnosis.

En nuestro conocimiento no ha habido con anterioridad ningún estudio que fuera diseñado específicamente para estudiar la posible relación entre CQ y agente hipnótico utilizado, aunque alguna investigación haya mostrado una mayor, pero no significativa, incidencia de las mismas con el uso de propofol en comparación con la anestesia inhalatoria. Por otro lado hay que subrayar que a pesar de estos resultados y como ya hemos dicho con anterioridad, la estancia media hospitalaria de los dos grupos fue similar.

Observamos como la fuga aérea prolongada (FAP) fue la complicación quirúrgica más frecuente después de la CRP. Clásicamente se ha definido por la salida de aire desde los drenajes torácicos más allá del 5º día de postoperatorio. La FAP postoperatoria se observa hasta en un 70% de los pacientes en el momento del cierre de la toracotomía. En los días siguientes va desapareciendo excepto en el 8-10 % de los pacientes. Se reconoce a esta complicación como una de las causas más claras para alargar la estancia hospitalaria postoperatoria. En los pacientes del presente estudio que tuvieron FAP, la estancia media se alargó en algo más de 3 días. A pesar de que casi el doble de pacientes del grupo propofol presentó FAP, el análisis estadístico no reveló que hubiera diferencias significativas.

La aparición de esta complicación quirúrgica es más frecuente en pacientes fumadores, EPOC o con bajos valores en la espirometría preoperatoria, relacionándose fundamentalmente con los cambios en la arquitectura del parénquima pulmonar y también con el aumento de la resistencia a la vía aérea.

Dado que el sevoflurano proporcionó mejores condiciones respiratorias intraoperatorias y que otras investigaciones han mostrado unas mejores pruebas funcionales respiratorias postoperatorias asociadas al uso de sevoflurano, podríamos justificar los hallazgos de un menor número de pacientes en los que aparecieron CQ.

Por otro lado, otro de los factores que pueden tener relación con la aparición de CQ son las condiciones de oxigenación tisular de los tejidos manipulados y que deben iniciar rápidamente una fase de reparación en el postoperatorio inmediato. Los pacientes del grupo en el que empleamos sevoflurano presentaban a las 24 horas de la intervención un mejor intercambio gaseoso que los pacientes del grupo propofol, por lo que la probable peor oxigenación tisular de los pacientes con propofol pudo favorecer la existencia de un mayor número de complicaciones relacionadas con los tejidos escindidos.

Finalmente, la inflamación es un proceso fisiológico necesario para que se produzca la reparación de los tejidos tras la cirugía. Así se ha visto como los pacientes inmunocomprometidos tienen una mayor tendencia a desarrollar complicaciones quirúrgicas postoperatorias. Sin embargo, situaciones de excesiva respuesta inflamatoria también se han relacionado con un aumento de las complicaciones quirúrgicas (dehiscencia de heridas, mala cicatrización, infecciones, etc). Se ha observado con anterioridad que en estados de hiperinflamación sistémica, existía una disminución de las necesarias citoquinas (TNF- α , IL-1) en el tejido dañado con la consiguiente peor cicatrización. También en pacientes con mayor grado de estrés la cicatrización de las heridas es más tórpida que cuando se atenúa la respuesta al estrés (Glaser R, 2005). En base a estas investigaciones podríamos deducir que la mayor respuesta inflamatoria vista en nuestros pacientes anestesiados con propofol pudo ser uno de los factores asociados con la mayor incidencia de CQ en comparación con la atenuada respuesta inflamatoria que mostraron los pacientes en los que se empleó sevoflurano.

6.3.4 DURACIÓN DE LA ESTANCIA HOSPITALARIA, REINGRESO EN UNIDAD DE CRÍTICOS Y MORTALIDAD.

Las complicaciones pulmonares, cardíacas y renales son causa de prolongación de la estancia hospitalaria. Los pacientes del grupo sevoflurano presentaron menor incidencia de complicaciones postoperatorias, en general, en comparación con el grupo propofol, sin embargo, esto no se refleja en la duración del ingreso hospitalario. Esta discrepancia puede ser debida a varios factores: Por un lado, hemos visto, pero no incluido en nuestro trabajo por no tener una relación directa con el estado inflamatorio, otra serie de complicaciones menores que si afectan al tiempo de ingreso hospitalario, como pueden ser las infecciones urinarias, retenciones urinarias, anemia postoperatoria...y por lo tanto no sabemos a que proporción de pacientes del grupo sevoflurano o propofol afecta. Por otro lado, el momento del alta hospitalaria está relacionado con otras serie de factores no clínicos y que dependen de la gestión del servicio y de la organización de la planta de hospitalización. Y por último, el tiempo de ingreso también depende de la evolución clínica de los pacientes que han presentado complicaciones mayores y que han precisado ingreso en unidad de cuidados críticos (UCI). La principal causa de reingreso ha sido por insuficiencia respiratoria que ha precisado de asistencia ventilatoria. En este punto si hay diferencias, ya que los pacientes del grupo propofol reingresaron mas en la UCI que los pacientes del grupo sevoflurano, lo cual es lógico ya que presentaron mayor tasas de complicaciones pulmonares. Pero los pacientes del grupo sevoflurano sobrevivieron mas a las complicaciones presentadas que los del grupo propofol, que presentaron mayor tasa de fallecimiento en los primeros 30 días. Así, de los dos pacientes que desarrollaron SDRA, el paciente del grupo propofol falleció en los primeros 30 días, y el pacientes del grupo sevoflurano sobrevivió, pero con un tiempo de ingreso en UCI muy elevado (> 3 meses). Esto nos hace pensar si los pacientes del grupo sevoflurano tenían menor gravedad en el momento del reingreso, quizás por tener una menor respuesta inflamatoria, y eso influir en una mejor evolución y menor mortalidad.

Los pacientes del grupo sevoflurano presentaron además una mejor supervivencia a largo plazo que los pacientes del grupo propofol determinado por una reducción significativa de la mortalidad al año. La persistencia de los estados inflamatorios a largo plazo después de un proceso quirúrgico puede ser un factor en la reducción de las supervivencia postoperatoria, aunque los mecanismos precisos aún quedan por determinar.

Por ejemplo, la elevación continua de las troponinas cardíacas después de cirugía vascular mayor en pacientes asintomáticos, se ha asociado con una disminución de la supervivencia durante un período de 6 años. (Kertai MD, 2004). En parte nos parece lógico que, si los pacientes del grupo sevoflurano han presentado menos complicaciones postoperatorias y mejor evolución en la resolución de las mismas, esto haya influido en una menor mortalidad al año. Pero por otro lado, nuestros pacientes son oncológicos, y sabemos que la supervivencia a largo plazo depende también de la evolución tumoral. Aunque no hemos encontrado diferencias entre los grupos analizados en el estadiaje tumoral y en el tipo de tumor pulmonar, creemos, que en este punto del análisis, debemos de ser prudentes a la hora de interpretar los resultados, ya que es estudio no está diseñado para el estudio de mortalidad.

En nuestro conocimiento no existen investigaciones previas que hayan comparado los efectos de la anestesia inhalatoria con la intravenosa sobre la mortalidad postoperatoria en cirugía no cardíaca. Sin embargo si que hay evidencia sobre este tema en cirugía cardíaca. Previamente Landoni G y cols realizaron un meta-análisis sobre 38 estudios aleatorizados controlados que compararon este fatal desenlace postoperatorio durante los años 1991-2012 y encontraron que la mortalidad en el más largo plazo analizado en cada estudio fue el doble en los pacientes que habían sido anestesiados con propofol (Odds ratio de 0,51 y un IC 95% de 0,33-0,81) (Landoni G, 2013). Estos autores relacionan estos efectos beneficiosos de la anestesia inhalatoria con los efectos cardioprotectores descritos para este grupo de agentes anestésicos. Ellos también opinan que el efecto antiinflamatorio/antioxidante de la anestesia inhalatoria podría ser la responsable de la menor mortalidad observada en esos pacientes.

En nuestro estudio nos inclinamos a pensar que la reducción de la mortalidad en el primer año pudo estar más relacionada con la atenuación de la respuesta inflamatoria observada.

Ahora bien, otros autores han observado un incremento de la mortalidad a largo plazo (mayor de 2 años) en los pacientes que habían sufrido algún tipo de complicación postoperatoria. (Khuri SF, 2005). No pudiéndose determinar si la aparición de las complicaciones postoperatorias significan un previo mal estado del paciente o bien son la causa de acortar la esperanza de vida en su domicilio. Reforzando los hallazgos de este estudio, recientemente se ha publicado un metaanálisis en el que se incluyeron 18 estudios aleatorizados con mas de 130.000 pacientes en el que se observa que los

pacientes que sufren alguna complicación en el postoperatorio inmediato tienen una mayor probabilidad de fallecimiento en los siguientes años. (Pucher PH, 2014). Además la aparición de CPP es una de las que más consistentemente se ha relacionado con un acortamiento de la esperanza de vida. Así se ha observado que los pacientes que presentaron fallo respiratorio postoperatorio tuvieron una mortalidad tanto intrahospitalaria como en el seguimiento a largo plazo de hasta 10 veces más que los pacientes que no las desarrollan (Ghaferi AA, 2009; Thompson DA, 2006). En base a estos resultados, pensamos que la mayor mortalidad al año de los pacientes de nuestro estudio anestesiados con propofol también pudo estar relacionada con el peor curso postoperatorio que mostraron.

7. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. En comparación con propofol, la utilización de sevoflurano para proporcionar hipnosis durante la anestesia general, atenúa la respuesta inflamatoria pulmonar y sistémica en los pacientes sometidos a cirugía de resección pulmonar con ventilación unipulmonar.
2. La menor respuesta proinflamatoria pulmonar es consecuencia de los conocidos efectos antiinflamatorios de sevoflurano y/o de los efectos broncodilatadores que permiten atenuar el daño pulmonar relacionado con la ventilación mecánica.
3. La menor respuesta inflamatoria sistémica perioperatoria en los pacientes anestesiados con sevoflurano y sometidos a cirugía de resección pulmonar, probablemente sea debido a la menor respuesta inflamatoria pulmonar, y por lo tanto, a una menor descompartmentalización de citoquinas desde el árbol bronquial a la circulación sistémica.
4. El uso de propofol o sevoflurano, proporciona unas similares condiciones hemodinámicas y de oxigenación durante el intraoperatorio.
5. El uso de un agente anestésico como sevoflurano, en comparación con propofol, mejora el intercambio gaseoso al día siguiente de la intervención, probablemente por el menor daño inflamatorio de la membrana alveolocapilar durante la intervención quirúrgica.
6. En comparación con el uso de propofol, la utilización de sevoflurano se asocia con una reducción de casi el 50% de aparición de complicaciones pulmonares postoperatorias, lo que relacionamos con la mejor mecánica ventilatoria intraoperatoria y/o la atenuación de la respuesta inflamatoria pulmonar y sistémica en este grupo de pacientes.
7. El agente anestésico utilizado no modificó la incidencia de otras complicaciones médicas postoperatorias.

8. La menor incidencia de complicaciones quirúrgicas en los pacientes del grupo sevoflurano probablemente sea debido a la menor respuesta inflamatoria pulmonar y sistémica.
9. A pesar del mejor curso postoperatorio de los pacientes anestesiados con sevoflurano, la duración de la estancia hospitalaria y la mortalidad a los 30 días no se vio afectada por el agente anestésico utilizado.
10. La menor tasa de mortalidad al año de los pacientes anestesiados con sevoflurano, puede ser justificada por el mejor curso postoperatorio que presentaron estos pacientes, confirmando los resultados similares obtenidos en otros estudios en cirugía cardíaca.

8. *BIBLIOGRAFÍA*

1. Abe K, Shimizu T, Takashina M, et al. The effects of propofol, isoflurane, and sevoflurane on oxygenation and shunt fraction during one-lung ventilation. *Anesth Analg* 1998; 87:1164–9.
2. Agostini P, Cieslik H, Rathinam S, et al. Postoperative pulmonary complications following thoracic surgery: are there any modifiable risk factors?. *Thorax* 2010; 65:815-8.
3. Al-Mehdi A.B, Shuman H, Fisher A.B. Intracellular generation of reactive oxygen species during nonhypoxic lung ischemia. *Am J Physiol* 1997; 272: 294-300.
4. Alleva R, M. Tomasetti, M. D. Solenghi et al. Lymphocyte DNA damage precedes DNA repair or cell death after orthopaedic surgery under general anaesthesia. *Mutagenesis* 2003; 8:423–8.
5. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al. Effect of a protective ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1998; 338:347-54.
6. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl Med* 2015; 372: 747-55.
7. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171:388
8. An K, Shu H, Huang W, et al. Effects of propofol on pulmonary inflammatory response and dysfunction induced by cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia* 2008; 63:1187-92.
9. Ansley DM, Lee JU, Godin DV, et al. Propofol enhances red cell antioxidant capacity in swine and humans. *Can J Anaesth* 1998; 45: 233–9.
10. Antunes G, Evans SA, Lordan JL, Frew AJ. Systemic cytokine levels in community-acquired pneumonia and their association with disease severity. *Eur Respir J* 2002; 20:990-5.
11. Artigas A, Bernard GR, Carlet J, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS, part 2: Ventilatory, pharmacologic, supportive therapy, study design strategies, and issues related to recovery and remodeling. *Acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1332-47.
12. Atwell DM, Grichnik KP, Newman MF, et al. Balance of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines at thoracic cancer operation. *Ann Thorac Surg* 1998; 66:1145-50.
13. Baudouin SV. Lung injury after thoracotomy. *British Journal of Anaesthesia* 2003; 91:132-42.
14. Bauer TT, Monton C, Torres A, et al. Comparison of systemic cytokine levels in patients with acute respiratory distress syndrome, severe pneumonia, and controls. *Thorax* 2000; 55:46-52.
15. Beck DH, Doepfmer UR, Sinemus C, et al. Effects of sevoflurane and propofol on pulmonary shunt fraction during one-lung ventilation for thoracic surgery. *Br J Anaesth* 2001; 86:38-43.
16. Beck-Schimmer B, et al. A randomized controlled trial on pharmacological preconditioning in liver surgery using a volatile anesthetic. *Ann Surg* 2008; 248: 909-18.
17. Bedirli N, Bagriacik EU, Emmez H, et al. Sevoflurane and isoflurane preconditioning provides neuroprotection by inhibition of apoptosis-related mRNA expression in a rat model of focal cerebral ischemia. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology* 2012; 24:336-44.
18. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 818-24.
19. Bone RC. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med* 1996; 24: 1125–8.
20. Bonten MJ, Froom AH, Gaillard CA, et al. The systemic inflammatory response in the development of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1105-13.
21. Canet J, Gallart L, Predicting. Postoperative pulmonary complications in the general population. *Current opinion Anaesthesiology* 2013; 26:107-15.
22. Casanova J, Garutti I, Simon C, et al. The effects of anesthetic preconditioning with sevoflurane in an experimental lung autotransplant model in pigs *Anesthesia & Analgesia*

- 2011; 113:742–8.
23. Cavalca V, Colli S, Veglia F, et al. Anesthetic propofol enhances plasma γ -tocopherol levels in patients undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology* 2008; 108:988-97.
 24. Chappell D, Heindl B, Jacob M et al. Sevoflurane reduces leukocyte and platelet adhesion after ischemia-reperfusion by protecting endothelial glycocalyx. *Anesthesiology* 2011; 115:483-91.
 25. Chiumello D, Pristine G, Slutsky AS. Mechanical ventilation affects local and systemic cytokines in an animal model of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:109-16.
 26. Cho EJ, Yoon JH, Hong SJ, et al. The effects of sevoflurane on systemic and pulmonary inflammatory responses after cardiopulmonary bypass. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 2009; 23:639-45.
 27. Choi WI, Quinn DA, Park KM, et al. Systemic microvascular leak in an in vivo rat model of ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 627-1632.
 28. Chuickshank AM, Fraser WD, Burns HJG, et al. Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. *Clinic Science* 1990; 79:161-5.
 29. Clark BD, Bedrosian I, Schindler R, et al. Detection of interleukin 1 alpha and 1 beta in rabbit tissues during endotoxemia using sensitive radioimmunoassays. *Journal of applied physiology* 1991; 71:2412-8.
 30. Court O, Kumar A, Parrillo JE, Kumar A. Clinical review: Myocardial depression in sepsis and septic shock. *Crit Care* 2002; 6:500-8.
 31. Cross LJM, Matthay MA. Biomarkers in Acute Lung Injury: Insights into the Pathogenesis of Acute Lung Injury. *Critical Care Clinics* 2011; 27:355-77.
 32. De Blasi R.A, Palmisani S, Cigognetti L, et al. Effects of sternotomy on heart-lung interaction in patients undergoing cardiac surgery receiving pressure-controlled mechanical ventilation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51:441-446.
 33. De Conno E, Steurer M, Wittlinger M, et al. Anesthetic induced improvement of the inflammatory response to one-lung ventilation. *Anesthesiology* 2009; 110:1316–26.
 34. De La Cruz JP, Paez MV, Carmona JA, De La Cuesta FS. Antiplatelet effect of the anaesthetic drug propofol: influence of red blood cells and leucocytes. *Br J Pharmacol* 1999; 128:1538–44.
 35. De La Cruz JP, Sedeño G, Carmona JA, Sánchez de la Cuesta F. The in vitro effects of propofol on tissular oxidative stress in the rat. *Anesth Analg* 1998; 87:1141–6.
 36. De la Gala F, Piñeiro P, Garutti I, et al. Systemic and alveolar inflammatory response in the dependent and nondependent lung in patients undergoing lung resection surgery. A prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol* 2015; 32:1–9.
 37. De Perrot, M. Ischemia-Reperfusion-induced Lung Injury. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2003; 167:490–511.
 38. Della Rocca G, Coccia C. Acute lung injury in thoracic surgery. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2013; 26:40-46.
 39. Delugo G, Famularo G, Luzzi S et al. General anesthesia mode does not influence endocrine or immunologic profile after open or laparoscopic cholecystectomy. *Surgical Laparoscopy Endoscopy and Percutaneous Techniques* 1999; 9:326–32.
 40. Dermitzaki E, Staikou C, Petropoulos G, et al. A randomized study of maternal serum cytokine levels following cesarean section under general or neuraxial anesthesia. *Int J Obstet Anesth* 2009; 18:33-7.
 41. Dikmen Y, Eminoglu E, Salihoglu Z, Demiroglu S. Pulmonary mechanics during isoflurane, sevoflurane and desflurane anaesthesia. *Anaesthesia* 2003; 58:745-8.
 42. Dimopoulou I, Armaganidis A, Douka E, et al. Tumour necrosis factor-alpha and interleukin-10 are crucial mediators in post-operative systemic inflammatory response and determine the occurrence of complications after major abdominal surgery. *Cytokine* 2007; 37:55-61.
 43. Dos Santos CC, Slutsky AS, The contribution of biophysical lung injury to the development of biotrauma. *Annu Rev Physiol* 2006; 68:585-618.
 44. Dos Santos CC, Slutsky AS. Invited review: mechanisms of ventilator-induced lung injury: a perspective. *J Appl Physiol (1985)* 2000; 89:1645-55.

45. Doughty L, Carcillo JA, Kaplan S, et al. The compensatory anti-inflammatory cytokine interleukin10 response in pediatric sepsis-induced multiple organ failure. *Chest* 1998; 113:1625-31.
46. Doughty LA, Kaplan SS, Carcillo JA. Inflammatory and nitric oxide responses in pediatric sepsis and organ failure. *Crit Care Med* 1996; 24: 1137-43.
47. Douillet CD, Robinson WP, Zarzaur BL, et al. Mechanical ventilation alters airway nucleotides and purinoceptors in lung and extra-pulmonary organs. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005; 32:52–58.
48. Dreyfuss D, Soler P, Basset G. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 1988; 1159-64.
49. Dulu A, Pastores SM, Park B, et al. Prevalence and mortality of acute lung injury and ARDS after lung resection. *Chest* 2006; 130: 73-8.
50. Eason MJ, Wyatt R. Paravertebral thoracic block-a reappraisal. *Anaesthesia* 1979; 34:638-42.
51. Edrich T, Sadovnikoff N. Anesthesia for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2010; 23:18-24.
52. Egeblad M, Werb Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. *Nat Rev Cancer* 2002; 2:161-74.
53. El Azab SR, Rossel PM, DeLange JJ et al. Effect of VIMA with sevoflurane versus TIVA with propofol or midazolam-sufentanil on the cytokine response during CABG surgery. *European Journal of Anaesthesiology* 2002; 9:276-82.
54. Erturk E, Topaloglu S, Dohman D, et al. The comparison of the effects of sevoflurane inhalation anesthesia and intravenous propofol anesthesia on oxidative stress in one lung ventilation. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 360936
55. Etephan F, Boucheseiche S, Hollande J et al. Pulmonary complications following lung resection: a comprehensive analysis of incidence and possible risk factors. *Chest*, 2000; 118:1263-70.
56. Fernandez-Perez ER, Keegan MT, Brown DR, et al. Intraoperative tidal volume as a risk factor for respiratory failure after pneumonectomy. *Anesthesiology* 2006; 105:14-8.
57. Ferrando C, Aguilar G, Piqueras L, et al. Sevoflurane, but not propofol, reduces the lung inflammatory response and improves oxygenation in an acute respiratory distress syndrome model: a randomised laboratory study. *Eur J Anaesthesiol* 2013; 30:455-63.
58. Finlay GA, O'Driscoll LR, Russell KJ, et al. Matrix metalloproteinase expression and production by alveolar macrophages in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:240-7.
59. Fligiel SE, Standiford T, Fligiel HM, et al. Matrix metalloproteinases and matrix metalloproteinase inhibitors in acute lung injury. *Hum Pathol* 2006; 37: 422–30.
60. Force ADT, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012; 307:2526-33.
61. Fortis S, Spieth PM, Lu WY, et al. Effects of anesthetic regimes on inflammatory responses in a rat model of acute lung injury. *Intensive Care Med* 2012; 38:1548-55.
62. Gajic O, Dara SI, Mendez JL, et al. Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2004, 32:1817-1824.
63. Gama de Abreu M, Heintz M, Heller A, et al. One-lung ventilation with high tidal volumes and zero positive end-expiratory pressure is injurious in the isolated rabbit lung model. *Anesth Analg* 2003; 96:220-8.
64. Garutti I, Rancan L, Simon C, et al. Intravenous Lidocaine Decreases Tumor Necrosis Factor Alpha Expression Both Locally and Systemically in Pigs Undergoing Lung Resection Surgery. *Anesthesia & Analgesia* 2014; 119:815-28.
65. Gessner C, Hammerschmidt S, Kuhn H, et al. Exhaled breath condensate nitrite and its relation to tidal volume in acute lung injury. *Chest* 2003; 124:1046–52.
66. Ghaferi AA, Birkmeyer JD, Dimick JB: Variation in hospital mortality associated with inpatient surgery. *N Engl J Med* 2009; 361:1368-75.
67. Gilliland HE, Armstrong MA, Carabine U, McMurray TJ. The choice of anaesthetic

- maintenance technique influences the anti-inflammatory cytokine response to abdominal surgery. *Anesthesia and Analgesia* 1997; 85: 1394-8.
68. Glaser R, Kiecolt-Glaser JK. Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nat Rev Immunol* 2005; 5:243- 251.
 69. Gonzalez Lopez A, Astudillo A, Garcia-Prieto E, et al. Inflammation and matrix remodeling during repair of ventilator-induced lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2011; 301:500–509.
 70. Gonzalez-Correa JA, Cruz-Andreotti E, Arrebola MM, et al. Effects of propofol on the leukocyte nitric oxide pathway: in vitro and ex vivo studies in surgical patients. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2008; 376:331-9.
 71. Goodman RB, Strieter RM, Martin DP, et al. Inflammatory cytokines in patients with persistence of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:602-11.
 72. Green TR, Bennett SR, Nelson VM. Specificity and properties of propofol as an antioxidant free radical scavenger. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994; 129: 163-9.
 73. Gushima Y, Ichikado K, Suga M, et al. Expression of matrix metalloproteinases in pigs with hiperoxia induced acute lung injury. *Eur Respir J* 2001; 18: 827-37.
 74. Haddad I, Pitt B, Matalon S. Nitric oxide and lung injury. In: Fishman AP, ed. *Pulmonary diseases and disorders*. New York, NY: McGraw-Hill, 1996; 337–346
 75. Haitsma JJ, Uhlig S, Goggel R, et al. Ventilator-induced lung injury leads to loss of alveolar and systemic compartmentalization of tumor necrosis factor-alpha. *Intensive Care Med* 2000; 26:1515-22.
 76. Hammouda S, Abd Rabbih A, AlGanady A, et al. Immunomodulatory effect of propofol versus sevoflurane in patients undergoing thoracic surgery using one lung ventilation technique. *Egypt J Chest Dis Tuberc* 2013; 62:731-43.
 77. Hatakeyama N, Matsuda N. Alert cell strategy: mechanisms of inflammatory response and organ protection. *Curr Pharm Des* 2014; 20:5766-78.
 78. Hay DW, Sarau HM. Interleukin-8 receptor antagonists in pulmonary diseases. *Curr Opin Pharmacol* 2001; 1:242-7.
 79. Helmy SA, Al-Attayah RJ. The effect of halothane and isoflurane on plasma cytokine levels. *Anaesthesia* 2000; 55:904-10.
 80. Hengstenberg W, Gielis JF, Lin JY, et al. Lung ischemia-reperfusion injury: a molecular and clinical view on a complex pathophysiological process. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010; 299:1283-99.
 81. Hergueter AH, Nguyen K, Owen CA. Matrix metalloproteinases: all the RAGE in the acute respiratory distress syndrome. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2011; 300:512-15.
 82. Herrmann I, Castellon M, Schwartz DE, et al. Volatile anesthetics improve survival after cecal ligation and puncture. *Anesthesiology* 2013; 119:901-6.
 83. Hofstetter C, Boost K, Flondor M, et al. Anti-inflammatory effects of sevoflurane and mild hypothermia in endotoxemic rats. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2007; 51:893-99.
 84. Hu XL, Tang HH, Zhou ZG, et al. The effect of sevoflurane inhalation anesthesia only propofol total intravenous anesthesia on perioperative cytokine balance in lung cancer patients. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi* 2011; 27:659-61.
 85. Huang CH, Wang YP, Wu PY, et al. Propofol infusion shortens and attenuates oxidative stress during one lung ventilation. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2008; 46:160-5.
 86. Imai Y, Kawano T, Miyasaka K, et al. Inflammatory chemical mediators during conventional ventilation and during high frequency oscillatory ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:1550-4.
 87. Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, et al. Injurious mechanical ventilation and end organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2003; 289:2104-12.
 88. Incalzi RA, Corsonello A, Pedone C, Battaglia S. Chronic renal failure: a neglected comorbidity of COPD. *Chest* 2010; 137:831-7.
 89. Ionescu DC, Margarit SC, Hadade AN, et al. Choice of anesthetic technique on plasma concentrations of interleukins and cell adhesion molecules. *Perioper Med* 2013; 2;2(1):8.

90. Iztok Potočnik, Vesna Novak Janković, Maja Šostarič ,et al. Antiinflammatory effect of sevoflurane in open lung surgery with one-lung ventilation. *Croat Med J.* 2014; 55:628-37.
91. James A. Frank, MD, Polly E. Pathogenetic Significance of Biological Markers of Ventilator-Associated Lung Injury in Experimental and Clinical Studies. *Chest* 2006; 130:1906-14.
92. Jamnicki-Abegg M, Weihrauch D, Pagel PS et al. Isoflurane inhibits cardiac myocyte apoptosis during oxidative and inflammatory stress by activating Akt and enhancing Bcl-2 expression. *Anesthesiology* 2005; 103:1006-14.
93. Kahraman S, Demiryurek AT. Propofol is a peroxynitrite scavenger. *Anesth Analg* 1997; 84: 1127-9.
94. Kalimeris K, Christodoulaki K, Karakitsos P, et al. Influence of propofol and volatile anaesthetics on the inflammatory response in the ventilated lung. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; 55:740-8.
95. Kallet RH, Matthay MA. Hyperoxic acute lung injury. *Respir Care* 2013; 58:123-41.
96. Kato R, Foex P: Myocardial protection by anesthetic agents against ischemia-reperfusion injury: An update for anesthesiologists. *Can J Anaesth* 2002; 49:777-91.
97. Katzenstein AL, Bloor CM, Leibow AA. Diffuse alveolar damage: the role of oxygen, shock, and related factors. A review. *Am J Pathol* 1976; 85:209-28.
98. Kaufman P, Tilz GP, Lueger A, Demel U. Elevated plasma levels of soluble tumor necrosis factor (sTNFRp60) reflect severity of acute pancreatitis. *Intensive Care Med* 1997; 23: 841-8.
99. Ke JJ, Zhan J, Feng XB, et al. A comparison of the effect of total intravenous anaesthesia with propofol and remifentanyl and inhalational anaesthesia with isoflurane on the release of pro- and antiinflammatory cytokines in patients undergoing open cholecystectomy. *Anaesthesia and Intensive Care* 2008; 36:74-78.
100. Keegan A, Morecroft I, Smillie D, et al. Contribution of the 5-HT(1B) receptor to hypoxia induced pulmonary hypertension: converging evidence using 5-HT(1B)-receptor knockout mice and the 5-HT(1B/1D)-receptor antagonist GR127935. *Circ Res* 2001; 89:1231-9.
101. Kellow NH, Scott AD, White SA, Feneck RO. Comparison of the effects of propofol and isoflurane anaesthesia on right ventricular function and shunt fraction during thoracic surgery. *Br J Anaesth* 1995; 75:578-82.
102. Kertai MD, Boersma E, Westerhout CM, et al. A combination of statins and beta blockers is independently associated with a reduction in the incidence of postoperative and nonfatal myocardial infarction in patients undergoing abdominal aortic aneurysm surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2004; 28:343-52.
103. Kessenbrock K, Plaks V, Werb Z. Matrix metalloproteinases: regulators of the tumor microenvironment. *Cell* 2010; 141:52-67.
104. Khuri SF, Henderson WG, DePalma RG, et al. Determinants of long-term survival after major surgery and the adverse effect of postoperative complications. *Ann Surg* 2005; 242:326-41.
105. Kolobow T, Moretti MP, Fumagalli R, et al. Severe impairment in lung function induced by high peak airway pressure during mechanical ventilation. An experimental study. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:312-5.
106. Kotani I, Takahashi S, Sessler DI, et al. Volatile anesthetics augment expression of proinflammatory cytokines in rat alveolar macrophages during mechanical ventilation. *Anesthesiology* 1999; 91: 187-97.
107. Koyner JL, Murray PT Mechanical ventilation and lung-kidney interactions. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:562-70.
108. Koyner JL, Murray PT: Mechanical ventilation and the kidney. *Blood Purif.* 2010; 29:52-68.
109. Kozian A, Schilling Th, Röcken Chr, et al. Increased alveolar damage after mechanical ventilation in a porcine model of thoracic surgery. *J Cardiothorac and Vasc Anesth* 2010; 24:617-23.
110. Kozian A, T. Schilling et al. One-lung ventilation induces hyperperfusion and alveolar damage in the ventilated lung: an experimental study. *Br J Anaesth* 2008; 100: 549-59.
111. Krishnadasan B, Naidu BV, Byrne K. The role of proinflammatory cytokines in lung

- ischemia-reperfusion injury. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2003; 125:261-72.
112. Kristian Thygesen, Joseph S. Alpert, Allan S. Jaffe, et al.: the Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation* 2012; 126:2020-35.
 113. Kvarnström AL, Sarbinowski RT, Bengtson JP, et al. Complement activation and interleukin response in major abdominal surgery. *Scand J Immunol* 2012; 75:510-6.
 114. Lanchou J, Corbel M, Tanguy M, et al. Imbalance between matrix metalloproteinases (MMP-9 and MMP-2) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP-1 and TIMP-2) in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 2003; 31:536-42.
 115. Landoni G, Greco T, Biondi-Zoccai G, et al. Anaesthetic drugs and survival: a Bayesian network meta-analysis of randomized trials in cardiac surgery *Br J Anaesth* 2013; 111:886-96.
 116. Langeron O, Bouhemad B, Orliaguet G, et al. Coriat P. Effects of halogenated anaesthetics on diaphragmatic actin-myosin cross-bridge kinetics. *Br J Anaesth* 2003; 90:759-65.
 117. Lases EC, Durkens VAM, Gerritsen WBM, Haas FJLM. Oxidative stress after lung resection therapy. A pilot study. *Chest* 2000; 117:999-1003.
 118. Lee HT, Kim M, Jan M, Emala CW: Antiinflammatory and antinecrotic effects of the volatile anesthetic sevoflurane in kidney proximal tubule cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 291:F67-78.
 119. Li JT, Wang H, Li W et al. Anesthetic isoflurane posttreatment attenuates experimental lung injury by inhibiting inflammation and apoptosis. *Mediators of Inflammation* 2013; Article ID108928, 16 pages.
 120. Licker M, Cartier V, Robert J, et al. Risk factors of acute kidney injury according to RIFLE criteria after lung cancer surgery. *Ann Thorac Surg* 2011; 91:844-50.
 121. Licker M, de Perrot M, Spiliopoulos A, et al. Risk factors for acute lung injury after thoracic surgery for lung cancer. *Anesth Analg* 2003; 97:1558–65.
 122. Licker M, Diaper J, Villiger Y, et al. Impact of intraoperative lung-protective interventions in patients undergoing lung cancer surgery. *Critical Care* 2009; 13: R41.
 123. Lin HF, Zhu ZR, Hu ZY. Protective effects of sevoflurane preconditioning on cerebral ischemia reperfusion injury in rats. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2009; 89:2943-5.
 124. Liu R, Ishibe Y, Ueda M, Hang Y. Isoflurane administration before ischemia and during reperfusion attenuates ischemia/reperfusion-induced injury of isolated rabbit lungs *Anesth Analg* 1999; 89:561-65.
 125. Liu R, Ishibe Y, Ueda M. Isoflurane-sevoflurane administration before ischemia attenuates ischemia reperfusion induced injury in isolated rat lungs *Anesthesiology* 2000; 92: 833-40.
 126. Lohser J. Evidence-based management of one-lung ventilation. *Anesthesiology clinics* 2008; 26:241-72.
 127. Ma L, Wu X, Chen W, Fujino Y. Propofol has anti-inflammatory effects on alveolar type II epithelial cells. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; 54:362-69.
 128. Magnusson L, Tenling A, Lemoine R, et al. The safety of one, or repeated, vital capacity maneuvers during general anesthesia. *Anesth Analg* 2000; 91:702-7.
 129. Mahmoud K, Ammar A. Immunomodulatory effects of anesthetics during thoracic surgery. *Anesthesiol Res Pract* 2011; 2011:317410.
 130. Manicone AM, Mc Guire JK. Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation. *Semin Cell Dev Biol* 2008; 19: 34-41.
 131. Marchand A, Deviere J, Byl B, et al. Interleukin-10 production during septicemia. *Lancet* 1994; 343:707-8.
 132. Marcus GM, Whooley MA, Glidden DV, et al. Interleukin-6 and atrial fibrillation in patients with coronary artery disease: Data from the Heart and Soul Study. *Am Heart J* 2008; 155:303 -309.
 133. Margarit SC, Vasian HN, Balla E, et al. The influence of total intravenous anaesthesia and isoflurane anaesthesia on plasma interleukin-6 and interleukin-10 concentrations after

- colorectal surgery for cáncer: a reandomised sontrolled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2014; 31:678-84.
134. Marini JJ, Gattinoni L. Ventilatory management of acute respiratory distress syndrome: a consensus of two. *Crit Care Med* 2004; 32:250-5.
 135. Mathy-Hartert M, Mouithys-Mickalad A, Kohnen S, et al. Effects of propofol on endothelial cells subjected to a peroxyxynitrite donor (SIN-1). *Anaesthesia* 2000; 55:1066-71.
 136. Matuschak GM, Henry KA, Johanns CA, Lechner AJ. Liver lung interactions following *Escherichia coli* bacteremic sepsis and secondary hepatic ischemia/reperfusion injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1002-9.
 137. Mazo V, Sabaté S, Canet J, et al. Prospective external vañidation of a predictive score for postoperative pulmonary complications. *Anesthesiology* 2014; 121:219-31.
 138. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network (AKIN): Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11: R31.
 139. Michelet P, D'Journo X, Roch A, et al. Protective ventilation influences systemic inflammation after esophagectomy: a randomized controlled study. *Anesthesiology* 2006; 105:911-9.
 140. Misthos P, Katsaragakis S, Milingos N, et al. Postresectional pulmonary oxidative stress in lung cancer patients: the role of one lung ventilation. *Eur J Cardio-thoracic Surg* 2005; 27:379-83.
 141. Misthos P, Katsaragakis S, Theodorou D, et al. The degree of oxidative stress is associated with major adverse effects after lung resection: a prospective study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29:591-5.
 142. Módolo NSP, Módolo MP, Marton MA, et al. Intravenous versus inhalation anaesthesia for one lung ventilation. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013; 7:CD006313.
 143. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Biosynthesis of nitric oxide from l-arginine: a pathway for the regulation of cell funtion and communication. *Biochem Pharmacol* 1989; 38:1709-15.
 144. Moore FA, Moore EE. Evolving concepts in the pathogenesis of postinjury multiple organ failure. *Horizons in Trauma Surgery. Surg Clin North Amer* 1995; 75:257-277.
 145. Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol* 2001;19 683-765.
 146. Murphy NC, Tremblay L, Engelberts JG, et al. Adverse ventilatory strategy causes pulmonary to systemic translocation of endotoxin. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:27-33.
 147. Murphy PG, Myers DS, Davies MJ, et al. The antioxidant potential of propofol (2,6-diisopropylphenol). *Br J Anaesth* 1992; 68:613-8.
 148. Murphy PG, Ogilvy AJ, Whiteley SM: The effect of propofol on the neutrophil respiratory burst. *Eur J Anaesthesiol* 1996; 13:471-3.
 149. Musch G, Venegas JG, Bellani G, et al Regional gas exchange and cellular metabolic activity in ventilator-induced lung injury. *Anesthesiology* 2007; 106:723-735.
 150. Nakazawa K, Y. Narumi, S. Ishikawa, K. et al. Effect of prostaglandin E1 on inflammatory responses and gas exchange in patients undergoing surgery for oesophageal cáncer. *British Journal of Anaesthesia* 2004; 93: 199-203.
 151. Neoptolemos JP, Wood P, Everson NW, Bell PRF. Monocyte function following surgery in man. Increased number ans stimulation of migration, phagocytosis and chemiluminescence following abdominal surgery. *Eur Surg Res* 1985; 17:215-20.
 152. O'Kane CM, McKeown SW, Perkins GD, et al. Salbutamol upregulates matrix metalloproteinase-9 in the alveolar space in the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2009; 37:2242-9.
 153. Oberholzer A, Souza SM, Tschoeke SK, et al. Plasma cytokine measurements augment prognostic scores as indicators of outcome in patients with severe sepsis. *Shock* 2005; 23:488-93.
 154. Offner P, Moore E. Lung injury severity scoring in the era of lung protective mechanical ventilation: the PaO₂/FiO₂ ratio. *J Trauma*. 2003; 55:285-9.
 155. Olivant Fisher A, Husain K, Wolfson MR, et al. Hyperoxia during one lung ventilation:

- inflammatory and oxidative responses. *Pediatr Pulmonol* 2012; 47:979-86.
156. Orfanos SE, Mavrommati I, Korovesi I, Roussos C. Pulmonary endothelium in acute lung injury: from basic science to the critically ill. *Intensive Care Med* 2004; 30:1702-14.
 157. Orosz JE, Braz MG, Golim MA, et al. Cytokine profile in patients undergoing minimally invasive surgery with balanced anesthesia. *Inflammation* 2012; 35:1807-13.
 158. Parsons PE, Eisner MD, Thompson BT, et al. NHLBI Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials Network. Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2005; 33:1-6.
 159. Patel RT, Deen KI, Youngs D, et al. Interleukin 6 is a prognostic indicator of outcome in severe intra- abdominal sepsis. *Br J Surg* 1994; 81:1306-8.
 160. Pearse RM, Moreno RP, Bauer P, et al. Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study. *Lancet* 2012; 380:1059-65.
 161. Perrot de M, Liu M, Waddell TK, Keshavjee S. Ischemia reperfusion induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:490-511.
 162. Piacentini E, Villagra A, López-Aguilar J, Blanch L. Clinical review: The implications of experimental and clinical studies of recruitment maneuvers in acute lung injury. *Crit Care* 2004; 8:115-21.
 163. Pruszkowski O, Dalibon N, Moutafis M, et al. Effects of propofol vs sevoflurane on arterial oxygenation during one lung ventilation. *Br J Anaesth* 2007; 98:539-44.
 164. Pucher PH, Aggarwal R, Qurashi M, Darzi A. Meta-analysis of the effect of postoperative in-hospital morbidity on long-term patient survival *Br J Surg* 2014; 101:1499-508.
 165. Pugin J, Ricou B, Steinberg KP. Proinflammatory activity in bronchoalveolar lavage fluids from patients with ARDS, a prominent role for interleukin-1. *American journal of respiratory and critical care medicine*. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1850-6.
 166. Putko BN, Wang Z, Lo J, et al. Circulating levels of tumor necrosis factor-alpha receptor 2 are increased in heart failure with preserved ejection fraction relative to heart failure with reduced ejection fraction: Evidence for a divergence in pathophysiology. *PLoS One* 2014; 9:e99495.
 167. Raman T, Roistacher N, Liu J, et al. Preoperative left atrial dysfunction and risk of postoperative atrial fibrillation complicating thoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;1 43:482-7
 168. Ranieri VM, Giunta F, Suter PM, Slutsky AS: Mechanical ventilation as a mediator of multisystem organ failure in acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2000; 284:43-4.
 169. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282:54-61.
 170. Reid CW, Slinger PD, Lenis S. A comparison of the effects of propofol-alfentanil versus isoflurane anesthesia on arterial oxygenation during one-lung ventilation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1996; 10:860-3.
 171. Rena O, Papalia E, Oliaro A, et al. Supraventricular arrhythmias after resection surgery of the lung. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001; 20:688-93.
 172. Rettig TC, Verwijmeren L, Dijkstra IM, et al. Postoperative Interleukin-6 Level and Early Detection of Complications After Elective Major. Abdominal Surgery. *Ann Surg*. 2015 Jul 1.
 173. Reutershan A, Chang D., Hayes JK, Ley K. Protective effects of isoflurane pretreatment in endotoxin induced lung injury. *Anesthesiology* 2006; 104:511-7.
 174. Ricard JD, Dreyfuss D, Saumon G: Production of inflammatory cytokines in ventilator-induced lung injury: a reappraisal. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1176-80.
 175. Rich EA, Panuska JR, Wallis RS, et al. Dyscoordinate expression of tumor necrosis factor alpha by human blood monocytes and alveolar macrophages. *Am Rev Respi Dis* 1989; 139:1010-6.
 176. Ricou B, Nicod L, Lacraz S, et al. Matrix metalloproteinases and TIMP in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:346-52.
 177. Rodriguez-Gonzalez R, Baluja A, del Ralio SV. et al. Effects of sevoflurane postconditioning on cell death, inflammation and TLR expression in human endothelial

- cells exposed to LPS. *J Transl Med* 2013; 11 article 87.
178. Sáenz-Valiente A, E. Piacentini, A. Villagra García, et al. Papel de la microcirculación en el desarrollo de la lesión pulmonar aguda inducida por la ventilación mecánica. *Med Intensiva*. 2005; 29:226-35.
 179. Sakamoto K, Arakawa H, Mita S, et al. Elevation of circulating interleukin 6 after surgery: factors influencing the serum level. *Cytokine* 1994; 6:181-6.
 180. Sato N, Koeda K, Kimura Y, et al. Cytokine profile of serum and bronchoalveolar lavage fluids following thoracic esophageal cancer surgery. *Eur Surg Res* 2001; 33:279-84.
 181. Schallner N, Ulbrich F, Engelstaedter H, et al. Isoflurane but not sevoflurane or desflurane aggravates injury to neurons in vitro and in vivo via p75NTR-NF- κ B activation. *Anesth Analg* 2014; 119:1429-41.
 182. Schilling T, Kozian A, Huth C, et al. The pulmonary immune effects of mechanical ventilation in patients undergoing thoracic surgery. *Anesth Analg* 2005; 101:957-65.
 183. Schilling T, Kozian A, Kretschmar M, et al. Effects of propofol and desflurane anaesthesia on the alveolar inflammatory response to one lung ventilation. *Br J Anaesth*. 2007; 99:368-75.
 184. Schilling T, Kozian A, Senturk M, et al. Effects of volatile and intravenous anesthesia on the alveolar and systemic inflammatory response in thoracic surgical patients. *Anesthesiology* 2011; 115:65-74.
 185. Schmidt HH, Nau H, Wittfoht W, et al. Arginine is the physiological precursor of endothelium-derived nitric oxide. *Eur J Pharmacol* 1988; 154:213-6.
 186. Schneemilch CE, Ittenson A, Ansorge S, et al. Effect of 2 anesthetic techniques on the postoperative proinflammatory and anti-inflammatory cytokine response and cellular immune function to minor surgery. *J Clin Anesth* 2005; 17:517-27.
 187. Schwarzkopf K, Hueter L, Schreiber T, et al. Oxygenation during one-lung ventilation with propofol or sevoflurane. *Middle East J Anesthesiol*. 2009; 20:397-400.
 188. Senturk M. New concepts of the management of one-lung ventilation. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006; 19:1-4.
 189. Shen X, Bhatt N, Xu J et al. Effect of isoflurane on myocardial energetic and oxidative stress in cardiac muscle from Zucker diabetic fatty rat. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2014; 349:21-28.
 190. Shukri F, Khuri, William G. et al. Determinants of Long-Term Survival After Major Surgery and the Adverse Effect of Postoperative Complications *Ann Surg* 2005; 242:326 -43.
 191. Sido B, Teklote JR, Hartel M, et al. Inflammatory response after abdominal surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2004; 18:439-54.
 192. Silber JH, Rosenbaum PR, Trudeau ME, et al. Changes in prognosis after the first postoperative complication. *Med Care*. 2005; 43:122-31.
 193. Simmons EM, Himmelfarb J, Sezer MT, et al. Plasma cytokine levels predict mortality in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 2004; 65:1357-65.
 194. Simón Adiego C, Amor Alonso S, Cladellas Gutiérrez E, Pastor Martínez E. Complicaciones quirúrgicas de la resección pulmonar. *Arch Bronconeumol*. 2011; 47:26-31.
 195. Slinger PD. Postpneumonectomy pulmonary edema: good news, bad news. *Anesthesiology*. 2006; 105:2-5.
 196. Sofra M, Fei PC, Fabrizi L, et al. Immunomodulatory effects of total intravenous and balanced inhalation anesthesia in patients with bladder cancer undergoing elective radical cystectomy: preliminary results. *J Exp Clin Cancer Res*. 2013; 3:32-6.
 197. Stüber F, Wrigge H, Shoroeder S, Wetegrove S, Zinserling J, Hoefft A, et al. Kinetic and reversibility of mechanical ventilation-associated pulmonary and systemic inflammatory response in patients with acute lung injury. *Intensive Care Med*. 2002; 28:834-41.
 198. Suehiro K, Okutani R: Influence of tidal volumen for stroke volume variation to predict fluid responsiveness in patients undergoing one-lung ventilation. *J Anesth* 2011; 25:777-80.
 199. Sugasawa Y, Yamaguchi K, Kumakura S, et al: Effects of sevoflurane and propofol on pulmonary inflammatory responses during lung resection. *J Anesth* 2012; 26:62-69.
 200. Sugasawa Y, Yamaguchi K, Kumakura S, et al: The effect of one-lung ventilation upon

- pulmonary inflammatory responses during lung resection. *J Anesth* 2011; 25:170-77.
201. Sugiura M, McCulloch PR, Wren S, et al. Ventilator pattern influences neutrophil influx and activation in atelectasis-prone rabbit lung. *J Appl Physiol* 1994; 77:1355-65.
 202. Sun B, Wang J, Bo L, et al. Effects of volatile vs. propofol-based intravenous anesthetics on the alveolar inflammatory responses to one-lung ventilation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Anesth* 2015; Feb 26.
 203. Suter DR, Spahn S, Blumenthal S, et al. The immunomodulatory effect of sevoflurane in endotoxin injured alveolar epithelial cells. *Anesth Analg* 2007; 104:638-45.
 204. Suzuki K, Kadota K, Sima CS, et al. Clinical impact of immune microenvironment in stage I lung adenocarcinoma: Tumor interleukin-12 receptor β 2 (IL-12R β 2), IL-7R, and stromal Foxp3/CD3 ratio are independent predictors of recurrence. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31:490-98.
 205. Takala RS, Soukka H, Salo MS, et al. Gene expression of pulmonary cytokines after sevoflurane or thiopentone anaesthesia in pigs. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2006; 50:163-67.
 206. Tanaka K, Ludwig LM, Kersten JR, et al. Mechanisms of cardioprotection by volatile anesthetics. *Anesthesiology* 2004; 100:707-21.
 207. Tanaka T, Nangaku M. The role of hypoxia, increased oxygen consumption, and hypoxia-inducible factor-1 alpha in progression of chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010; 19:43-50.
 208. Taniguchi T, Yamamoto K, Ohmoto N, et al. Effects of propofol on hemodynamic and inflammatory responses to endotoxemia In rats. *Crit Care Med* 2000; 28:1101-6.
 209. Tanurkan H, Aydin A, Sayal A, Karahalil B. The effect of sevoflurane and desflurane on markers of oxidative status in erythrocyte. *Toxicology and Industrial Health* 2011; 27: 181-6.
 210. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2004; 351:327-36.
 211. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000; 342:1301-8.
 212. The ARDS Definition Task Force. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA* 2012; 23:2526-33.
 213. Thompson DA, Makary MA, Dorman T, et al. Clinical and economic outcomes of hospital acquired pneumonia in intra-abdominal surgery patients. *Ann Surg* 2006; 243:547-52.
 214. Tian C, Lu S, Fan Q, et al. Prognostic significance of tumor-infiltrating CD8⁺ or CD3⁺ T lymphocytes and interleukin-2 expression in radically resected non-small cell lung cancer. *Chin Med J Engl* 2015; 5:105-10.
 215. Tiefenthaler W, Pehboeck D, Hammerle E, et al. Lung function after total intravenous anaesthesia or balanced anaesthesia with sevoflurane. *British Journal of Anaesthesia* 2011; 106:272-6.
 216. Tremblay L, Valenza F, Ribero P, et al. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fosm- RNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest.* 1997; 99:944-52.
 217. Tsimogiannis KE, Tellis CC, Tselepis AD, et al. Toll-like receptors in the inflammatory response during open and laparoscopic colectomy for colorectal cancer. *Surg Endosc.* 2012; 26:330-6.
 218. Van der Werff YD, van der Houwen HK, Heijmans PJ, et al. Postpneumonectomy pulmonary edema. A retrospective analysis of incidence and possible risk factors. *Chest* 1997; 111:1278-84.
 219. Vilma Oliveira Frick, Christoph Justinger, Claudia Rubie, et al. Thoracotomy procedures effect cytokine levels after thoracoabdominal oncology reports 2012; 27:258-64.
 220. Voigtsberger S, Lachmann R, Leutert A, et al. Sevoflurane ameliorates gas exchange and attenuates lung damage in experimental lipopolysaccharide-induced lung injury. *Anesthesiology* 2009; 111:1238-48.
 221. Volta CA, Alvisi V, Petrini S, et al. The effect of volatile anesthetics on respiratory system

- resistance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Anesth Analg*. 2005; 100:348-53.
222. Wakabayashi S, Yamaguchi K, Kumakura S, et al. Effects of anesthesia with sevoflurane and propofol on the cytokine/chemokine production at the airway epithelium during esophagectomy. *Int J Mol Med*. 2014; 34:137-44.
223. Wang H, Wang L, Li NL, et al. Subanesthetic isoflurane reduces zymosan-induced inflammation in murine Kupffer cells by inhibiting ROS-activated p38 MAPK/NF- κ B signaling. *Oxid Med and Cell Long* 2014; 2014: Article ID 851692.
224. Ward NS, Casserly B, Ayala A. The compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS) in critically ill patients. *Clin Chest Med* 2008; 29:617-25.
225. Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis*. 2003; 1974:556-65.
226. Wei H, Liang G, Yang H, et al: The common inhalational anesthetic isoflurane induces apoptosis via activation of inositol 1,4,5-trisphosphate receptors. *Anesthesiology* 2008; 108:251-60.
227. Williams EA, Quinlan GJ, Goldstraw P, et al. Postoperative lung injury and oxidative damage in patients undergoing pulmonary resection. *Eur Respir J* 1998; 11:1028-34.
228. Wu N, Xiang Y, Wu L, et al. Association of inflammatory factors with occurrence and recurrence of atrial fibrillation: A meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013; 169: 62-72.
229. Yim AP, Wan S, Lee TW, Arifi AA: VATS lobectomy reduces cytokine responses compared with conventional surgery. *Ann Thorac Surg* 2000; 70:243-47.
230. Yin K, Gribbin E, Emanuel S, et al. Histochemical alterations in one lung ventilation. *J Surg Res* 2007; 137:16–20.
231. Yoon-Mi Lee, Byeng Chun Song. Impact of Volatile Anesthetics on Oxidative Stress and Inflammation. *BioMed Research International* 2015; 2015:242709.
232. Yue T, Roth Z'graggen B, Blumenthal S, et al. Postconditioning with a volatile anaesthetic in alveolar epithelial cells in vitro. *European Respiratory Journal*, 2008; 31:118-25.
233. Zhang H, Downey GP, Suter PM, et al. Conventional mechanical ventilation is associated with bronchoalveolar lavage-induced activation of polymorphonuclear leukocytes: a possible mechanism to explain the systemic consequences of ventilator-induced lung injury in patients with ARDS. *Anesthesiology* 2002; 97:1426-33.
234. Zhang XJ, Yu G, Wen XH, et al. Effect of propofol on twitch diaphragmatic pressure evoked by cervical magnetic stimulation in patients. *Br J Anaesth* 2009; 102:61-4.
235. Zoremba M, Dette F, Hunecke T, et al. A Comparison of Desflurane Versus Propofol: The Effects on Early Postoperative Lung Function in Overweight Patients. *Anesth Analg* 2011; 113:63-9.

