



ARTÍCULO CIENTÍFICO

Comparación del efecto de sevoflurano y propofol en la oxigenación durante la transición gradual para la ventilación monopulmonar

Ayşe Karci^{a,*}, Seden Duru^a, Hasan Hepağuşlar^a, Lügen Çiftçi^b y Osman Yılmaz^c

^a Departamento de Anestesiología y Reanimación, Facultad de Medicina, Dokuz Eylul University, İzmir, Turquía

^b Departamento de Anestesiología, State Hospital, Denizli, Turquía

^c Departamento del Laboratorio de Ciencia Animal, Facultad de Medicina, Dokuz Eylul University, Inciralti, İzmir, Turquía

Recibido el 16 de enero de 2013; aceptado el 22 de marzo de 2013

Disponible en Internet el 10 de febrero de 2014

PALABRAS CLAVE

Ventilación monopulmonar;
Transición gradual;
Sevoflurano;
Propofol

Resumen

Justificación y objetivo: se conoce que la vasoconstricción pulmonar hipóxica aumenta como resultado de los retos hipóxicos regionales intermitentes. El objetivo de este estudio fue comparar los efectos del sevoflurano y del propofol en la oxigenación y fracción de *shunt* durante la ventilación monopulmonar, en un nuevo modelo de hipoxia preacondicionado antes de la ventilación monopulmonar.

Métodos: dieciséis ratones albinos Wistar fueron anestesiados intraperitonealmente antes de las canalizaciones venosa y arterial, y fueron traqueostomizados. Los animales fueron aleatoriamente distribuidos para recibir una perfusión de sevoflurano al 2% o 10 mg/kg/h de propofol y ventilados con oxígeno al 100%, a una tasa inspiratoria de 80 rpm durante 30 min. Se realizaron 3 ciclos de ventilación monopulmonar y ventilación de ambos pulmones y la ventilación monopulmonar se continuó durante 15 min. Se obtuvieron muestras de gasometría arterial de la siguiente forma: posteriormente a la punción y a la traqueotomía, y después de 30 min de tratamiento con sevoflurano o propofol, y a los 5 y 15 min de ventilación monopulmonar.

Resultados: los niveles de PaO₂ fueron más elevados y las fracciones de *shunt* menores en los ratones que recibieron propofol en comparación con los ratones tratados con sevoflurano, pero la diferencia no fue significativa, ya que los 2 grupos fueron comparables en términos de PaCO₂.

Conclusiones: los efectos similares de sevoflurano y propofol en la PaO₂ durante la ventilación monopulmonar después del preacondicionamiento hipóxico pueden deberse a otras causas además de por la inhibición de la vasoconstricción pulmonar hipóxica. La transición gradual hacia la ventilación monopulmonar es una técnica nueva de preacondicionamiento de experimentos para la ventilación monopulmonar.

© 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ayse.karci@deu.edu.tr (A. Karci).

Introducción

Durante la ventilación monopulmonar (VMP), el pulmón operado no solo permanece atelectásico, sino que también queda hipoperfundido debido a la vasoconstricción pulmonar hipóxica (VPH), un mecanismo de protección que desvía el flujo de sangre pulmonar de las regiones del pulmón con bajas tensiones alveolares de oxígeno hacia las áreas mejor ventiladas del pulmón, reduciendo así el *shunt* intrapulmonar y la hipoxia sistémica¹⁻³. Para maximizar la VPH en el pulmón no ventilado, se recomiendan ciclos intermitentes repetidos de deflación-inflación hacia el pulmón (preacondicionamiento hipóxico [PCH]) durante el comienzo de una ventilación monopulmonar⁴⁻⁶.

Aunque generalmente se acepta que los anestésicos volátiles inhiben la VPH y puedan promover la hipoxemia de forma dependiente de la dosis durante la VMP^{2,7,8}, los anestésicos intravenosos, incluyendo el propofol, poseen una pequeña actividad inhibidora de la VPH^{8,9}.

El objetivo principal del presente estudio fue determinar la eficacia del PCH usando un nuevo modelo de «transición gradual» para la VMP, conforme a lo definido en un estudio anterior⁷, antes de iniciar la VMP, y comparar los efectos del sevoflurano y el propofol durante el procedimiento.

Materiales y métodos

Los animales fueron tratados de acuerdo con los principios de cuidados para los animales de laboratorio y todos los procedimientos experimentales fueron aprobados por el Comité de Ética en Investigación y Tratamiento de Animales de la Facultad de Medicina de la Universidad Dokuz Eylül.

Dieciséis ratones albinos Wistar (con un peso de 312-382 g) fueron anestesiados con una inyección intraperitoneal de cetamina (40 mg/kg) y xilazina (5 mg/kg) antes de las canalizaciones venosa y arterial.

La canalización de la vena femoral se hizo con un tubo de polietileno para la perfusión de los agentes; la misma cánula también se usó para perfundir el suero fisiológico continuamente a una tasa de 3 mL/kg⁻¹h⁻¹. La arteria femoral del otro lado también se canalizó para medir la presión sanguínea y monitorizar con gasometría arterial. Después de la traqueotomía, se insertó en la tráquea una cánula de calibre 16 y quedó conectada inmediatamente al ventilador mecánico (*Kent Scientific Pressure-controlled Ventilator*), y los animales fueron ventilados en modo de presión controlada con una fracción de oxígeno inspirada (FiO₂) del 100% y una tasa respiratoria de 60 rpm. Para eliminar los artefactos causados por movimientos respiratorios espontáneos, se indujo parálisis con 0,1 mg/kg de bromuro de rocuronio.

Después de un período de estabilización de 15 min, las muestras de sangre fueron recogidas para la gasometría arterial. Los animales fueron aleatoriamente distribuidos para recibir perfusión de sevoflurano al 2% a través de un vaporizador calibrado (grupo S: n=8) o 10 mg/kg/h de propofol (grupo P: n=8) durante 30 min después del período de estabilización. Al final de los 30 min, la cánula traqueal avanzó y se confirmó que la punta estaba en el bronquio; el pulmón fue ventilado durante 1 min, y la cánula se retrajo para la ventilación de los 2 pulmones (VAP). Los animales fueron ventilados con una fracción inspirada de oxígeno

(FiO₂) del 100%, y una tasa respiratoria de 80 rpm durante ese período. Los ratones fueron sometidos a la VMP después de aplicar 3 ciclos de 1 min de VMP y 1 min de VAP. Ese procedimiento fue realizado en todos los animales antes del inicio de las investigaciones. Se recogieron muestras de sangre para la gasometría arterial a los 5 y 15 min de VMP y se calculó la fracción de *shunt*.

La fracción de *shunt* se calculó usando la siguiente fórmula:

$$\frac{Q_s}{Q_t} (\text{fracción de shunt}) = (5,8 \times IR) + 6,7,$$

donde IR fue el índice respiratorio.

$$IR = \frac{PAO_2 - PaO_2}{PaO_2} \quad (a)$$

$$PAO_2 = ([PB - PH_2O] \times FIO_2) - PaCO_2 \quad (b)$$

Donde PB = presión barométrica (760 mmHg al nivel del mar); PH₂O = presión parcial de agua (47 mmHg); PAO₂ = presión parcial alveolar de oxígeno; PaO₂ = presión parcial de oxígeno; PaCO₂ = presión parcial arterial de dióxido de carbono; FIO₂ = fracción arterial inspirada de oxígeno.

Usamos el método propuesto por Koessler et al. y Peyton et al.^{10,11}. El cálculo se hizo con la fórmula donde IR (índice respiratorio) = {[(PB - PH₂O) × FIO₂] - PaCO₂ - PaO₂} / PaO₂

Análisis estadístico

Todos los resultados se expresaron en media ± desviación estándar (DE). Los parámetros dispersos se expresaron por los valores SE. El SPSS 11.0 para Windows fue usado para los análisis estadísticos. El test de Kolmogorov-Smirnov fue utilizado para calcular las diferencias entre los grupos.

Los test estadísticos se hicieron con el nivel de significación establecido en p < 0,05.

Resultados

Los ciclos intermitentes de deflación-inflación antes de la VMP se calcularon en 16 ratones ubicados aleatoriamente para el tratamiento con la inhalación de sevoflurano o propofol.

No hubo diferencias significativas en la gasometría y fracción de *shunt* entre los grupos del protocolo, tanto al final del período de estabilización como después del tratamiento con sevoflurano o propofol.

Después de 30 min de anestesia, se observaron caídas acentuadas en las tensiones de oxígeno arterial (media ± DE) en los grupos de propofol y sevoflurano 5 min después del inicio de la VMP (101,48 ± 12,37 y 77,08 ± 6,17, respectivamente). La reducción fue de un 29% y de un 38% en los grupos propofol y sevoflurano, respectivamente, y esa reducción no fue significativa entre los grupos (p=0,074). Después de 15 min, la caída de oxigenación fue más acentuada (media de 71,65 ± 5,39 [57,90-103,10] y 66,01 ± 4,19 [56,50-100,08]). Consistentemente, los valores de la PaO₂ fueron más elevados en el grupo propofol para la duración de la VMP (fig. 1.).

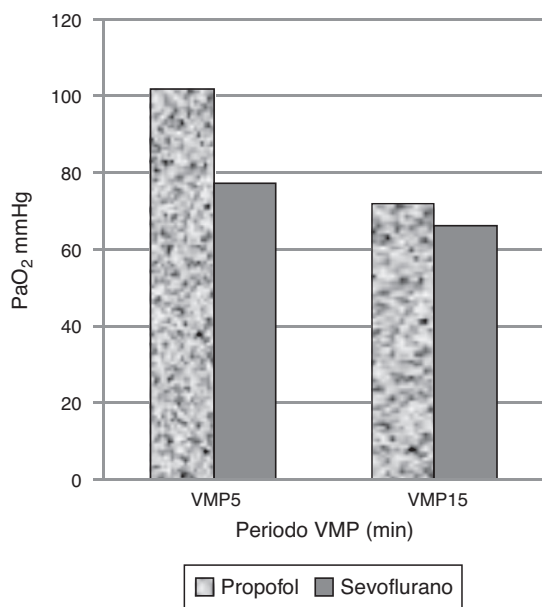


Figura 1 Cambios relacionados con el tiempo de la presión parcial arterial de oxígeno durante la ventilación monopulmonar.

Igualmente, los niveles arteriales de dióxido de carbono arrojaron un aumento en el inicio de la VMP en los ratones tratados tanto con propofol como con sevoflurano a los 5 min ($35,44 \pm 2,9$; $41,62 \pm 2,05$ respectivamente) y a los 15 min ($38,27 \pm 2,36$; $47,54 \pm 2,54$ respectivamente). Consecuentemente, los valores del pH se redujeron y la diferencia entre los 2 grupos fue significativa a los 5 min ($7,41 \pm 0,3$ y $7,34 \pm 0,02$; $p=0,022$ respectivamente) (fig. 2). La diferencia no fue evidente al final de 15 min ($7,38 \pm 0,2$ y $7,31 \pm 0,02$; $p=0,052$).

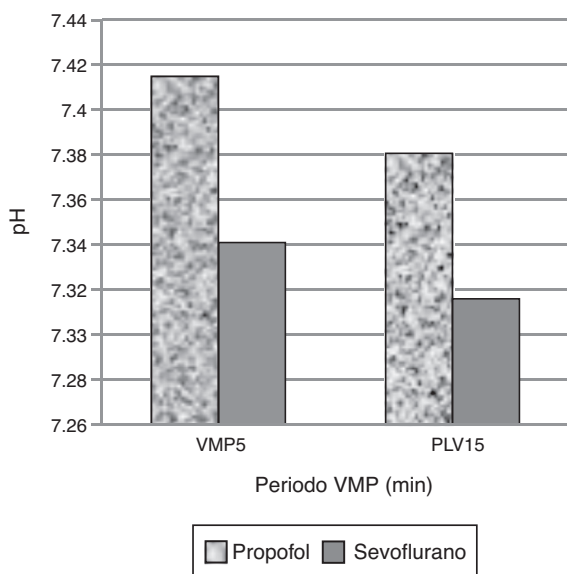


Figura 2 Cambios relacionados con el tiempo de la presión parcial arterial de pH arterial durante la ventilación monopulmonar. * $p < 0,05$ anestesia con propofol comparado con la anestesia con sevoflurano.

Después de la transición gradual para VMP, Q_s/Q_t no mostraron una diferencia significativa con relación al agente anestésico. La fracción de *shunt* pulmonar (Q_s/Q_t) aumentó de $28,53 \pm 1,91$ a $42,67 \pm 3,87$ en el grupo propofol y de $40,61 \pm 7,25$ a $53,72 \pm 4,20$ en el grupo sevoflurano a los 5 min de VMP. La alteración en la fracción de Q_s/Q_t de 5 a 15 min de VMP ($57,31 \pm 3,53$ y $61,18 \pm 4,20$ en los grupos propofol y sevoflurano, respectivamente) no fue significativa entre los 2 regímenes anestésicos.

Discusión

El presente estudio mostró que el sevoflurano y el propofol, en las dosis administradas, tuvieron efectos similares en la oxigenación arterial y fracción de *shunt* durante VMP en modelo de ratón de PCH.

En estudios anteriores con el uso de animales, se concluye que la hipoxia intermitente aumenta la VPH y que los resultados tienen implicaciones importantes para la realización de experimentos de VPH y para la interpretación de las alteraciones gasométricas durante la VMP⁴⁻⁶. De forma similar, Singh et al.¹² demostraron por primera vez que el precondicionamiento con una dosis baja de cobalto era beneficioso para proteger los pulmones y el cerebro al atenuar la lesión oxidativa inducida por la hipoxia hipobárica. En el intento de aumentar la tolerancia a la hipoxemia que se desarrolla durante la VMP, evaluamos el efecto en un modelo singular para el precondicionamiento; o sea, «transición gradual» para VMP.

El PCH queda definido como una respuesta proadaptativa rápida y reversible a la exposición a la hipoxia leve que protege las células del daño hipóxico o isquémico subsecuente, y se ha relatado que se da en 2 fases temporalmente distintas: rápida y tardía. La prevención de hipoxia por medio del precondicionamiento rápido ocurre en pocos minutos, alcanza el pico en cerca de 1 h y dura cerca de 4 h¹³. Por tanto, por primera vez, usamos 3 ciclos consecutivos de 1 min de VMP y de VAP antes de un período más largo de VMP para permitir la adaptación de los tejidos a la próxima hipoxemia. En un modelo animal de PCH, Shukla et al.¹⁴ demostraron que la exposición aguda a la hipoxia hipobárica conllevó el aumento de agua en los pulmones y el escape de proteína total y albumina en un líquido de lavado. Sin embargo, cuando los animales estuvieron expuestos a la hipoxia después del PCH, se observó una reducción significativa del contenido de agua en los pulmones, como también del escape de proteína total y albumina sérica. La adaptación previa inducida por el PCH resultó en el aumento de la tolerancia a la hipoxia letal.

También se calculó el efecto del sevoflurano y del propofol con relación a la oxigenación y a la fracción de *shunt* durante la VMP inmediatamente después del precondicionamiento. A pesar de los relatos^{15,16} sobre la disminución de la oxigenación y del aumento de la fracción de *shunt* debido a la inhibición de la VPH con agentes anestésicos inhalatorios, algunos trabajos¹⁷⁻¹⁹ indicaron lo contrario. Glasser et al.² Llegaron a la conclusión de que la atenuación de la VPH no es una característica general de todos los anestésicos inhalatorios. Además de eso, Abe et al.⁹ demostraron en su investigación clínica que el propofol mejoró la oxigenación y la fracción de *shunt* durante la VMP en comparación con

los anestésicos volátiles. De acuerdo con nuestros resultados en los ratones que recibieron propofol o sevoflurano, la disminución de la oxigenación arterial fue paralela al aumento de la fracción de *shunt* entre la transición para VMP, pero los grupos no fueron diferentes en ese sentido. Aunque los valores de la PaO₂ (fig. 1), hayan sido más elevados y los de las fracciones de *shunt* menores en el grupo propofol en comparación con el grupo sevoflurano, la diferencia entre los grupos no alcanzó un nivel significativo. La VMP causó un aumento en la PaCO₂, que fue seguido por una disminución adecuada del pH, significativo solamente para 5 min. Creemos que la elección de la anestesia no afectó el aumento de los niveles de dióxido de carbono y la reducción del pH observados.

Proponemos 2 motivos para los resultados de nuestro estudio. Primero, como De Conno et al.²⁰ describieron recientemente, el anestésico volátil sevoflurano posee un papel inmunomodulador en pacientes sometidos a la VMP con una reducción significativa de los niveles de mediadores inflamatorios. El análisis de los autores mostró un aumento casi exponencial de mediadores inflamatorios correlacionado con el tiempo de VMP en el grupo propofol. Curiosamente, una correlación significativa fue observada entre la PCR y el tiempo de VMP en el grupo propofol, que fue claramente atenuada en el grupo sevoflurano. Segundo, ya que la prevención de la hipoxia con el preacondicionamiento ocurre en pocos minutos¹³, nosotros usamos ciclos de 1 min de deflación-inflación. Sin embargo, recientemente, Duan et al.²¹ usaron un protocolo en el cual los ratones inhalaban una mezcla de aire hipóxico durante 5 min seguido de 10 min de inhalación de aire. Las diferencias metodológicas entre los 2 estudios pueden explicar la discrepancia entre los resultados.

El inicio de la VMP se caracteriza por el desarrollo de un *shunt* intrapulmonar significativo a través del colapso del pulmón, con el potencial de hipoxemia intraoperatoria. La ausencia de una disminución mayor de la oxigenación o el aumento en la fracción de *shunt* entre 5 y 15 min de VMP puede indicar que la VPH máxima se alcanzó en 5 min. Esos resultados están a tono con las observaciones hechas por Chen et al.⁴, relatando que la VPH máxima se alcanzó al inicio de la hipoxia y que no hubo aumento adicional con episodios repetidos de hipoxia. Al contrario, Marshall y Marshall¹⁵ mostraron que en presencia de azul de metileno existe una respuesta vasoconstrictora pulmonar hipóxica, que se potencia con el tiempo. Pirlo et al.⁵ descubrieron que retos hipóxicos intermitentes, repetidos 2-4 veces, a un lóbulo del pulmón potencia y finalmente maximiza la VPH lobular. Así, dejando a un lado la cuestión aislada del factor tiempo, existe un dato de que la hipoxia intermitente aumenta la VPH de forma cuantitativa.

Abe et al.⁹ concluyeron que el propofol mejoró la oxigenación durante la VMP, en comparación con los anestésicos volátiles. Existe la posibilidad, sin embargo, de que la oxigenación durante la VMP mejore con el tiempo. Ishikawa et al.²² demostraron que, después del inicio de la VMP, el promedio de la PaO₂ se redujo rápidamente, y enseguida, aumentó gradualmente.

La técnica de ventilación es importante si queremos reducir la incidencia de hipoxemia durante la VMP. Así, en este estudio se adoptó una estrategia ventilatoria cuidadosa para evitar factores de estrés adicionales a la

respuesta inflamatoria desencadenada por la VMP. Existen informes de que la ventilación con presión controlada en ratones proporciona un estándar de flujo de desaceleración (trayendo como resultado una distribución más homogénea de volumen corriente), recluta las regiones pulmonares mal ventiladas y mejora la oxigenación^{3,23}. Además, el trauma pulmonar se atenúa cuando el pico y la meseta de las presiones transalveolares son controlados^{3,24}.

Resumiendo, el sevoflurano administrado a una concentración del 2% trajo alteraciones comparables con el propofol en la fracción de *shunt* en ratones durante la «transición gradual» para VMP. Igualmente, la PaO₂ y la PaCO₂ no fueron diferentes entre los grupos. Las alteraciones en la fracción de *shunt* durante la VMP tal vez puedan resultar de fuentes diferentes de la atenuación de la respuesta de la VPH. Alteraciones hemodinámicas, perfusión pulmonar, y en particular, las estrategias ventilatorias apropiadas que impiden el colapso alveolar, pueden ser más importantes para obtener una oxigenación arterial ideal durante la VMP que cualquier agente anestésico de elección o maniobras de preacondicionamiento. La «transición gradual» para VMP en ratones es un modelo singular de PCH y nuestros resultados indican que pueden ser necesarios períodos más largos de VMP.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Beck DH, Doepfmer UR, Sinemus C, Bloch A, Schenk MR, Kox WJ. Effects of sevoflurane and propofol on pulmonary shunt fraction during one-lung ventilation for thoracic surgery. *Br J Anaesth*. 2001;86:38-43.
2. Glasser SA, Domino KB, Lindgren L, Parcella P, Marshall C, Marshall BE. Pulmonary blood pressure and flow during atelectasis in the dog. *Anesthesiology*. 1983;58:225-31.
3. Leite CF, Calixto MC, Toro IF, Antunes E, Mussi RK. Characterization of pulmonary and systemic inflammatory responses produced by lung re-expansion after one-lung ventilation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2012;26:427-32.
4. Chen L, Miller FL, Williams JJ, Alexander CM, Domino KB, Marshall C, et al. Hypoxic pulmonary vasoconstriction is not potentiated by repeated intermittent hypoxia in closed chest dogs. *Anesthesiology*. 1985;63:608-10.
5. Pirlo AF, Benumof JL, Trousdale FR. Potentiation of lobar hypoxic pulmonary vasoconstriction by intermittent hypoxia in dogs. *Anesthesiology*. 1981;55:226-30.
6. Benumof JL. Intermittent hypoxia increases lobar hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Anesthesiology*. 1983;58:399-404.
7. Çiftç L, Hepağuşlar H, Doğan A, Yılmaz O, Elar Z. The effect of gradual transition to one lung ventilation on oxygenation in rats. *Türkiye Klinikleri J Anesth Reanim*. 2010;8:6-13.
8. Von Dossow V, Welte M, Zaune U, Martin E, Walter M, Rückert J, et al. Thoracic epidural anesthesia combined with general anesthesia: the preferred anesthetic technique for thoracic surgery. *Anesth Analg*. 2001;92:848-54.
9. Abe K, Shimizu T, Takashina M, Shiozaki H, Yoshiya I. The effects of propofol, isoflurane, and sevoflurane on oxygenation and shunt fraction during one-lung ventilation. *Anesth Analg*. 1998;87:1164-9.
10. Koessler MJ, Fabiani R, Hamer H, Pitto RP. The clinical relevance of embolic events detected by transesophageal

- echocardiography during cemented total hip arthroplasty: a randomized clinical trial. *Anesth Analg*. 2001;92:49–55.
11. Peyton PJ, Robinson GJB, McCall PR, Thompson B. Noninvasive measurement of intrapulmonary shunting. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2004;18:47–52.
 12. Singh M, Shukla D, Thomas P, Saxena S, Bansal A. Hypoxic preconditioning facilitates acclimatization to hypobaric hypoxia in rat heart. *J Pharm Pharmacol*. 2010;62:1729–39.
 13. Dasgupta N, Patel AM, Scott BA, Crowder CM. Hypoxic preconditioning requires the apoptosis protein CED-4 in *C. elegans*. *Curr Biol*. 2007;17:1954–9.
 14. Shukla D, Saxena S, Purushothaman J, Shrivastava K, Singh M, Shukla S, et al. Hypoxic preconditioning with cobalt ameliorates hypobaric hypoxia induced pulmonary edema in rat. *Eur J Pharmacol*. 2011;656:101–9.
 15. Marshall C, Marshall BE. Endothelium-derived relaxing factor is not responsible for inhibition of hypoxic pulmonary vasoconstriction by inhalational anesthetics. *Anesthesiology*. 1990;73:441–8.
 16. 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.
 17. Pruszkowski O, Dalibon N, Moutafis M, Jugan E, Law-Koune JD, Laloë PA, et al. Effects of propofol vs sevoflurane on arterial oxygenation during one-lung ventilation. *Br J Anaesth*. 2007;98:539–44.
 18. Lesitsky MA, Davis S, Murray PA. Preservation of hypoxic pulmonary vasoconstriction during sevoflurane and desflurane anesthesia compared to the conscious state in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology*. 1998;89:1501–8.
 19. Schilling T, Kozian A, Kretzschmar M, Huth C, Welte T, Bühling F, et al. Effects of propofol and desflurane anaesthesia on the alveolar inflammatory response to one-lung ventilation. *Br J Anaesth*. 2007;99:368–75. Publicación electrónica 9 Jul 2007.
 20. De Conno E, Steurer MP, Wittlinger M, Zalunardo MP, Weder W, Schneiter D, et al. Anesthetic-induced improvement of the inflammatory response to one-lung ventilation. *Anesthesiology*. 2009;110:1316–26.
 21. Duan Z, Zhang L, Liu J, Xiang X, Lin H. Early protective effect of total hypoxic preconditioning on rats against systemic injury from hemorrhagic shock and resuscitation. *J Surg Res*. 2012;12.
 22. Ishikawa S, Ohmi S, Nakazawa K, Makita K. Continuous intra-arterial blood gas monitoring during thoracic surgery. *J Anesth*. 2000;14:119–23.
 23. Arnold TC, Zhang S, Xiao F, Conrad SA, Carden DL. Pressure controlled ventilation attenuates lung microvascular injury in a rat model of activated charcoal aspiration. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2003;41:119–24.
 24. Ordodi VL, Paunescu V, Mic AA, Gabor L, Ionac M, Toma O, et al. A pressure-controlled rat ventilator with electronically preset respirations. *Artif Organs*. 2006;30:965–8.