



Universitat Autònoma  
de Barcelona

**EFFECTOS DE LA ALMITRINA DURANTE LA VENTILACIÓN  
UNIPULMONAR EN PACIENTES ANESTESIADOS CON  
SEVOFLURANO EN CIRUGIA TORÁCICA**

Memoria presentada por **Silvia Bermejo Martínez**  
para optar al grado de Doctora en Medicina en el trabajo dirigido por el  
Dr. Lluís Gallart i Gallego.

Departament de Cirurgia  
Universitat Autònoma de Barcelona  
Barcelona, mayo 2015

“No camines delante de mí, puede que no te siga.  
No camines detrás de mí, puede que no te guíe.  
Camina junto a mí y sé mi amigo”

*Albert Camus*

“Es mejor equivocarse siguiendo tu propio camino  
que tener razón siguiendo el camino de otro”

*Fiodor Dostoievski*

Esta tesis está dedicada con mucho amor a mi padre, José Luís, por su cariño, por todos los buenos momentos que compartimos y por haberme inculcado la importancia y necesidad del estudio. Aunque no está aquí para compartir la finalización de este trabajo de investigación sé que estaría enormemente orgulloso de que haya llegado hasta aquí.

También se la dedico a mi tía Maite que durante mi infancia y adolescencia procuró hacerme feliz disfrutando de la vida.

## **AGRADECIMIENTOS**

Gracias Roger y Emma, porque aparecisteis en el mejor momento y sois un aliciente para seguir día a día. Os debo mucho tiempo pequeñines y espero poder compensaros. Gracias David por concederme tantas horas para este proyecto sin condiciones y a cambio de nada. Por tu sonrisa y alegría, eres el mejor compañero de viaje.

Agradecer a mi madre su amor, su positivismo y su energía inacabable que me ha transmitido en todos los momentos ya fueran tristes o felices. Gracias a Eva, Diana y Noé por la compañía que me habéis hecho todos estos años y que me ha hecho posible llegar hasta aquí.

Un especial agradecimiento a Lluís Gallart porque ha sido el principal impulsor de este proyecto y muchos más, por ayudar a formarme como anestesióloga e investigadora, porque nunca se cansa de seguir y sobre todo, por la paciencia que ha tenido hasta el último momento. A Fernando Escolano por su optimismo y por facilitarme las cosas a la hora de trabajar, estudiar e investigar y a Rafel Aguiló y Albert Rodríguez por su paciencia y constante colaboración durante la realización de los casos.

Gracias también a Enric Samsó por todo lo que me ha enseñado, por ser un libro abierto y no cerrarlo nunca. A Susana Fernández y Joana García por su gran sensibilidad, comprensión y apoyo en los momentos difíciles. A Jordi Vallés, Teresa Silva, Anna Mases, Saida Sánchez, Amelia Rojo y Eduard Soler porque me han acompañado en este duro viaje de la anestesia combinado con la investigación y me han hecho mejor persona.

Muchas gracias a Susagna, Ana, Isa, Silvia, Ester y Dani por los momentos tan divertidos que hemos pasado juntos y que han hecho más llevadera la realización del proyecto.

Finalmente agradecer a Lali que siempre haya estado cerca para echar una mano cuando la he necesitado y sobretodo por querer tanto a mis hijos.

## ABREVIATURAS

AAS	Ácido acetilsalicílico
AL	Anestésico local
ALM	Almitrina
AMPc	Adenosínmonofosfato cíclico
ATP	Adenosín trifosfato
BIS	Índice biespectral
CaO <sub>2</sub>	Contenido arterial de oxígeno
Cc'O <sub>2</sub>	Contenido de oxígeno al final del capilar pulmonar
CO <sub>2</sub>	Dióxido de carbono
COX	Ciclooxygenasa
CAM	Concentración alveolar mínima
CPAP	Presión positiva continua en la vía aérea
CPT	Capacidad pulmonar total
CRF	Capacidad residual funcional
CvO <sub>2</sub>	Contenido venoso mixto de oxígeno
CVF	Capacidad vital forzada
DO <sub>2</sub>	Transporte de oxígeno
E <sub>T</sub> CO <sub>2</sub>	Dióxido de carbono al final de la espiración
EPOC	Enfermedad pulmonar crónica obstructiva
EDRF	Factor relajante derivado del endotelio
FC	Frecuencia cardíaca
FiO <sub>2</sub>	Fracción inspirada de oxígeno
FSP	Flujo sanguíneo pulmonar
GC	Gasto cardíaco
GMPc	Guanosínmonofosfato cíclico
GTP	Guanosíntrifosfato
Hb	Hemoglobina
HTP	Hipertensión arterial pulmonar
L-NAME	N <sup>G</sup> -nitro-L-arginina metil éster
L-NMMA	N <sup>G</sup> -monometil-L-arginina
LPA	Lesión Pulmonar Aguda
MetaHb	Metahemoglobina
NO	Óxido nítrico

NO <sub>i</sub>	Óxido nítrico inhalado
NO <sub>2</sub>	Dióxido de nitrógeno
NO <sub>3</sub>	Trióxido de nitrógeno
NOS	Óxido nítrico sintestasa
O <sub>2</sub>	Oxígeno
Paw	Presión de vías aéreas
PaCO <sub>2</sub>	Presión arterial de dióxido de carbono
PAD	Presión de aurícula derecha
P <sub>A</sub>	Presión alveolar
P <sub>A</sub> O <sub>2</sub>	Presión alveolar de oxígeno
PaO <sub>2</sub>	Presión parcial de oxígeno arterial
PvO <sub>2</sub>	Presión venosa mixta de oxígeno
PAM	Presión arterial media
PAP	Presión arterial pulmonar
PAPM	Presión arterial pulmonar media
PCP	Presión capilar pulmonar
PEEP	Presión positiva espiratoria final
ppm	Partes por millón
Q <sub>S</sub> /Q <sub>T</sub>	Fracción de <i>shunt</i> intrapulmonar
IRVP	Índice de resistencias vasculares pulmonares
IRVS	Índice de resistencias vasculares sistémicas
SpO <sub>2</sub>	Saturación arterial de oxígeno de la Hb medida por pulsioximetría
SDRA	Síndrome de distrés respiratorio agudo
VC	Volumen corriente
VEF <sub>1</sub>	Volumen espiratorio forzado en el primer segundo
VEF <sub>1</sub> /CVF	Cociente volumen espiratorio forzado en el primer segundo/capacidad vital forzada
VPH	Vasoconstricción pulmonar hipóxica
V/Q	Cociente ventilación/perfusión
VUP	Ventilación unipulmonar

# TABLA DE CONTENIDO

<b>1</b>	<b>JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO</b>	<b>1-10</b>
<b>2</b>	<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>4</b>
2.1	VENTILACIÓN UNIPULMONAR	5
2.1.1	Fisiología y particularidades de la ventilación unipulmonar	7
2.1.2	Vasoconstricción pulmonar hipóxica	14
2.2	HIPOXEMIA DURANTE LA VENTILACIÓN UNIPULMONAR	32
2.2.1	Prevención de la hipoxemia	33
2.2.2	Tratamiento no farmacológico de la hipoxemia	36
2.2.3	Tratamiento farmacológico de la hipoxemia	40
<b>3</b>	<b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO</b>	<b>67</b>
3.1	HIPÓTESIS	68
3.2	OBJETIVOS	68
3.2.1	Objetivo principal	68
3.2.2	Objetivos secundarios	68
<b>4</b>	<b>PACIENTES Y MÉTODOS</b>	<b>69</b>
4.1	DISEÑO DEL ESTUDIO	70
4.2	PARTICIPANTES	70
4.3	PROTOCOLO DE ESTUDIO	71
4.3.1	Valoración y preparación preoperatorias	71
4.3.2	Preparación del protocolo de estudio	72
4.3.3	Monitorización de los pacientes	73
4.3.4	Técnica anestésica	74
4.3.5	Tiempos de evaluación del estudio	76
4.4	VARIABLES ESTUDIADAS	78
4.4.1	Variable principal	78
4.4.2	Variables secundarias respiratorias	78
4.4.3	Variables secundarias hemodinámicas	79
4.4.4	Otras variables secundarias	79
4.5	CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA	80
4.6	ALEATORIZACIÓN	80
4.6.1	Criterios de retirada tras la aleatorización	81

4.6.2	Recogida y análisis de los datos .....	82
4.7	ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	83
<b>5</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>85</b>
5.1	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y PREOPERATORIAS DE LOS PACIENTES .....	87
5.2	LADO DE LA CIRUGÍA.....	88
5.3	VARIABLES BASALES .....	88
5.3.1	Respiratorias.....	88
5.3.2	Hemodinámicas.....	89
5.4	VARIABLES EN VENTILACIÓN BIPULMONAR .....	90
5.4.1	Respiratorias.....	90
5.4.2	Hemodinámicas.....	90
5.5	EVOLUCIÓN DE LAS VARIABLES DURANTE LA VUP Y EFECTOS DEL TRATAMIENTO .....	90
5.5.1	Variables respiratorias .....	90
5.5.2	Variables hemodinámicas .....	94
5.6	ANÁLISIS SUPLEMENTARIO .....	96
5.6.1	Concentración de hemoglobina .....	96
5.6.2	Ácido láctico y aspartato aminotransferasa.....	97
5.6.3	Concentración espirada de sevoflurano .....	97
5.6.4	Efectos adversos y complicaciones relacionadas con el tratamiento .....	98
5.7	MORBI-MORTALIDAD DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS.....	98
5.8	LADO DE LA CIRUGÍA.....	98
<b>6</b>	<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>99</b>
6.1	CONSIDERACIONES METODOLÓGICAS .....	100
6.2	CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA.....	105
6.2.1	Características demográficas .....	105
6.2.2	Características preoperatorias .....	105
6.2.3	Lado de la cirugía.....	106
6.3	VARIABLES BASALES .....	106
6.3.1	Variables respiratorias basales.....	106
6.3.2	Variables hemodinámicas basales .....	107
6.1	OBJETIVO PRINCIPAL DEL ESTUDIO.....	108
6.2	OBJETIVOS SECUNDARIOS DEL ESTUDIO .....	111
6.2.1	Efectos del tratamiento sobre la hemodinámica pulmonar .....	111

6.2.2	Necesidad de CPAP.....	112
6.2.3	Otras variables secundarias respiratorias y hemodinámicas.....	113
6.2.4	Concentración de sevoflurano espirada .....	115
6.2.5	Concentración arterial de hemoglobina .....	117
6.2.6	Efectos adversos de la almitrina .....	117
6.3	LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO.....	118
6.4	SITUACIÓN ACTUAL Y RECOMENDACIONES DE INVESTIGACIÓN FUTURA .....	120
<b>7</b>	<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>122</b>
<b>8</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>124</b>
<b>9</b>	<b>ANEXO .....</b>	<b>142</b>

# **1 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**



La ventilación de un solo pulmón o ventilación unipulmonar (VUP) durante la resección pulmonar ha contribuido enormemente al desarrollo de la cirugía torácica gracias a la mejor exposición del campo quirúrgico facilitando el trabajo del cirujano, disminuyendo el tiempo quirúrgico, mejorando los resultados de la cirugía y reduciendo las complicaciones postoperatorias. Por todos estos motivos, actualmente la VUP está considerada como un requisito primordial y necesario en este tipo de intervenciones.

Durante la VUP se utilizan dispositivos de vía aérea especiales que permiten ventilar indistintamente uno de los dos pulmones, de este modo el pulmón que se interviene es el que no se ventila quedando colapsado. Este colapso o atelectasia masiva conlleva que el pulmón no reciba oxígeno pero continúe parcialmente perfundido, produciéndose una alteración severa del cociente ventilación/perfusión (V/Q) y consecuentemente la aparición de un cortocircuito o *shunt* intrapulmonar que disminuye la oxigenación del paciente. Sin embargo, existe un mecanismo fisiológico llamado vasoconstricción pulmonar hipóxica (VPH) que permite compensar, en parte, los cambios en el cociente V/Q. En presencia de hipoxia alveolar se produce vasoconstricción arterial pulmonar que deriva parte del flujo sanguíneo del pulmón no ventilado al pulmón ventilado disminuyendo el *shunt* intrapulmonar responsable de la hipoxemia. Sin embargo, la VPH puede ser deficiente en un porcentaje alto de pacientes por lo que persistirá la hipoxemia.

Existen varias estrategias que el anestesiólogo puede aplicar con el fin de mejorar la hipoxemia: administración de concentraciones altas de oxígeno al pulmón ventilado, maniobras de reclutamiento alveolar en el pulmón ventilado seguidas de instauración de presión positiva telespiratoria (PEEP), presión positiva continua (CPAP) en el pulmón colapsado, reinsuflaciones intermitentes del pulmón colapsado, etc. Todas estas maniobras pueden no ser efectivas, o bien pueden entorpecer el trabajo del cirujano o incluso puede ser necesario tener que interrumpir la cirugía en un momento crítico con las consecuencias que esto supone.

En estos casos pueden ser útiles alternativas terapéuticas que mejoren la oxigenación mediante tratamientos farmacológicos basados en la redistribución del flujo sanguíneo pulmonar. Si se puede inducir de forma selectiva una vasodilatación

pulmonar de las zonas bien ventiladas con óxido nítrico inhalado (NOi), una vasoconstricción pulmonar de las zonas no ventiladas con almitrina intravenosa o ambos efectos al mismo tiempo, se puede mejorar el cociente V/Q y por tanto la oxigenación arterial. Durante las dos últimas décadas se han investigado estos fármacos en el campo de la cirugía torácica y la ventilación unipulmonar, respondiendo a cuestiones importantes como que la almitrina previene, limita y mejora la hipoxemia inducida por la ventilación unipulmonar<sup>1, 2</sup> y que cuando se asociada a NOi este potencia sus efectos permitiendo una reducción de la dosis de almitrina sin aparición de hipertensión pulmonar<sup>3</sup>. Sin embargo, cuando el NOi se administra como fármaco único durante la ventilación unipulmonar, no se observan efectos beneficiosos claros sobre la oxigenación en humanos<sup>4</sup>.

Todos estos estudios<sup>1-4</sup> se realizaron con anestesia general intravenosa (propofol) evitando los anestésicos halogenados por su efecto vasodilatador. Esta vasodilatación podría contrarrestar el efecto de la almitrina sobre la VPH limitando por tanto la mejora de la oxigenación. El propofol no afecta el mecanismo fisiológico de VPH<sup>5-8</sup> y en cambio, los anestésicos halogenados podrían disminuir la respuesta de VPH por su efecto vasodilatador sistémico y pulmonar<sup>6, 7, 9</sup>. A pesar de este inconveniente, los anestésicos halogenados como el sevoflurano aportan importantes ventajas clínicas frente al propofol en el marco de la cirugía torácica. Principalmente, estos agentes son potentes broncodilatadores<sup>10-12</sup> y además atenúan la respuesta inflamatoria alveolar a la ventilación mecánica y a la propia cirugía<sup>13-17</sup>. Por estas razones cuesta renunciar al uso de los agentes halogenados en cirugía torácica.

Ante lo expuesto, creemos necesario investigar cuál es el efecto de la almitrina sobre la hipoxemia intraoperatoria secundaria a ventilación unipulmonar cuando se administra sevoflurano como agente anestésico. Los resultados pueden ir en sentidos opuestos: 1/ que pueda recomendarse su asociación porque la almitrina mejore la hipoxemia y a la vez el sevoflurano atenúe el aumento de presión arterial pulmonar secundario a la misma; 2/ que deba evitarse su asociación si la almitrina no mejora la oxigenación. Hasta el momento, no existe ningún estudio clínico o experimental publicado que evalúe la asociación de almitrina y anestésicos halogenados, lo que refuerza el interés de este tema.

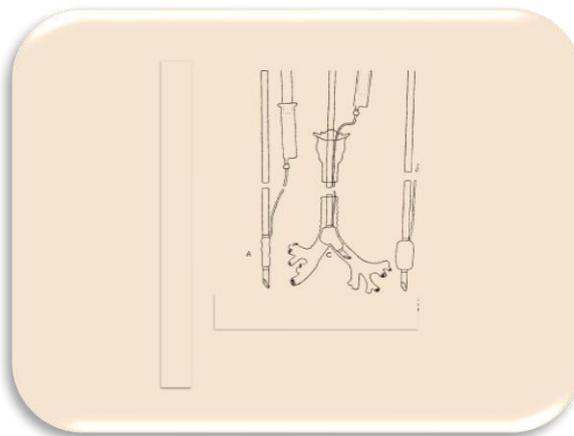
## **2 INTRODUCCIÓN**

## 2.1 VENTILACIÓN UNIPULMONAR

La mayoría de intervenciones de cirugía torácica se realizan con el paciente en decúbito lateral, por tanto, podemos hablar de un pulmón en posición superior denominado proclive y otro en posición inferior llamado pulmón declive.

La ventilación unipulmonar consiste en ventilar selectivamente uno de los dos pulmones mediante dispositivos especiales situados en la vía aérea que pueden ser un tubo de doble luz o un bloqueador bronquial. El pulmón que no se ventila se colapsa de forma pasiva facilitando la resección quirúrgica, reduciendo el tiempo operatorio y las complicaciones derivadas del traumatismo pulmonar durante la cirugía. Otras indicaciones no quirúrgicas de la ventilación unipulmonar son la hemorragia pulmonar masiva, la infección unipulmonar grave, la fístula broncopleural y la necesidad de un lavado broncopulmonar unilateral.

La primera vez que se describió este tipo de ventilación fue en 1931 cuando Gale J.W. y Waters R.M. utilizaron un tubo endotraqueal convencional para colapsar uno de los pulmones mediante el neumotaponamiento<sup>18</sup> (Fig. 1). Posteriormente, Archibald E. describió el bloqueador bronquial utilizando un catéter con un balón inflable distal que se introducía a través del tubo endotraqueal hasta el bronquio del pulmón a intervenir<sup>19</sup>.



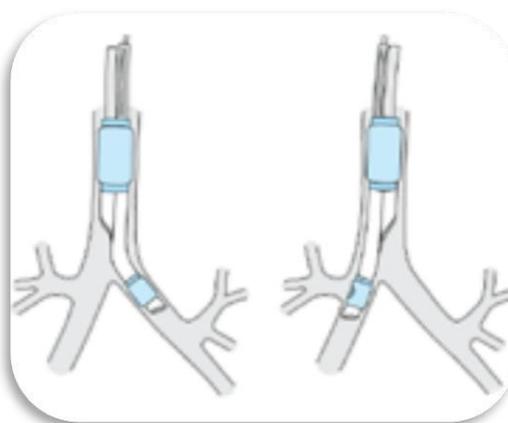
**Figura 1.** Modelo del primer tubo endotraqueal utilizado para colapsar el pulmón. El pulmón izquierdo ventilaría y el derecho quedaría aislado mediante el neumotaponamiento. De Gale J.W. and Waters R.M.<sup>18</sup>

En 1949, Carlens E. desarrolló el primer tubo de doble luz para la ventilación selectiva durante la cirugía torácica<sup>20</sup> y más tarde, Robertshaw F.L. diseñó los tubos de doble luz que se utilizan actualmente<sup>21</sup> (Fig 2 y 3).

El tubo de doble luz dispone de dos orificios distales, uno que queda situada en la tráquea y el otro en el bronquio principal. Tras el inflado de los dos neumotaponamientos correspondientes y el clampaje de la luz del pulmón proclive, únicamente se ventilará el pulmón declive. El pulmón proclive se irá colapsando de forma pasiva debido a la tendencia natural a retraerse por la desaparición de la presión negativa pleural cuando la pared torácica y la cavidad pleural estén abiertas. (Fig. 2 y 3).



**Figura 2.** Tubo de doble luz para bronquio principal izquierdo



**Figura 3.** Tubo de doble luz para bronquio principal izquierdo (izquierda) y derecho (derecha)<sup>22</sup>

Otro dispositivo para conseguir la ventilación de un solo pulmón es el bloqueador bronquial. Se trata de un catéter que lleva un balón inflable en su extremo distal y que se introduce a través de un tubo endotraqueal convencional que previamente se ha colocado al paciente. El bloqueador se avanza hasta el bronquio principal del pulmón que interesa aislar de la ventilación y una vez inflado el balón se colapsará el pulmón (Fig. 4 y 5).

La correcta colocación de ambos dispositivos se comprueba mediante fibrobroncoscopia.



**Figura 4.** Bloqueador bronquial deslizado a través de un tubo endotraqueal



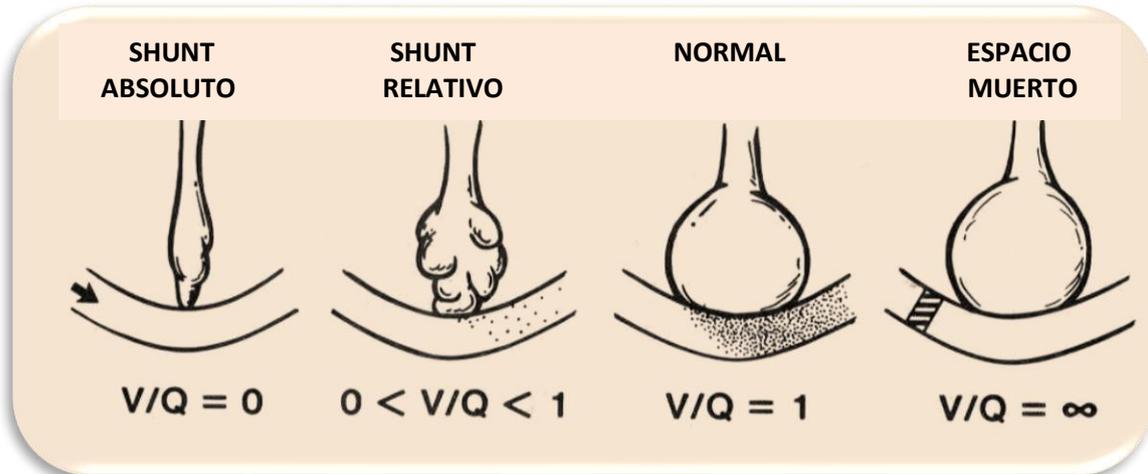
**Figura 5.** Imagen fibrobronoscópica del bloqueador colocado en el bronquio principal derecho

### 2.1.1 Fisiología y particularidades de la ventilación unipulmonar

En el sistema respiratorio, la ventilación y perfusión globales son aproximadamente de unos 5 L/min, por tanto la relación V/Q equivale a 1. Sin embargo, a nivel regional las unidades de intercambio alveolar puede presentar varios estados con diferentes cocientes V/Q<sup>23</sup> (Fig. 6):

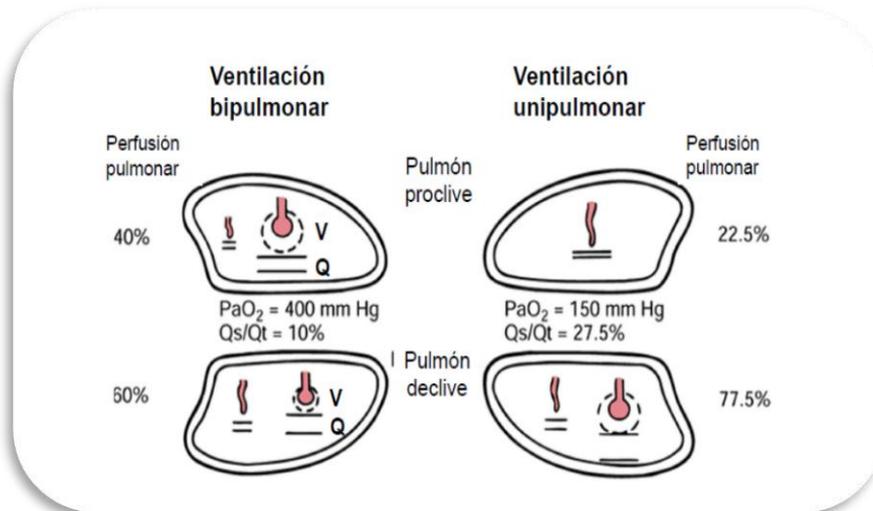
- V/Q = 1. Corresponde a las unidades alveolares **normales** donde el intercambio de oxígeno es máximo.
- V/Q = 0. Corresponde a las unidades alveolares con **shunt absoluto** donde no hay intercambio gaseoso porque los alveolos están totalmente colapsados pero siguen perfundidos.
- V/Q = ∞. Corresponde a las unidades alveolares con **espacio muerto** donde no hay intercambio gaseoso porque los alveolos no están perfundidos, solo ventilados.

- $0 < V/Q < 1$ . Corresponde a las unidades alveolares con **shunt relativo** donde el intercambio de oxígeno es deficiente porque hay algunos alveolos parcialmente colapsados y perfundidos.
- $V/Q = 0/0$ . Corresponde a las **unidades silentes** donde no hay intercambio gaseoso porque las unidades no están ventiladas ni perfundidas.



**Figura 6.** Diferentes tipos de unidades alveolares y su cociente ventilación/perfusión (V/Q). Modificado de Barash, P.G.<sup>24</sup>.

En condiciones normales, en las zonas pulmonares mal ventiladas (hipoxia local) se produce una vasoconstricción de los capilares pulmonares que deriva el flujo sanguíneo hacia áreas mejor ventiladas mejorando el cociente V/Q y el *shunt* intrapulmonar ( $Q_S/Q_T$ ). La fracción de *shunt* en individuos sanos respirando espontáneamente es alrededor del 5%<sup>25</sup> debido al drenaje de sangre no oxigenada directamente a la aurícula izquierda (circulación bronquial, pleural y venas de Tebesio). En decúbito lateral y ventilación bipulmonar, el efecto de la gravedad hace que el pulmón proclive reciba un 40% y el declive un 60% de la perfusión pulmonar total. Si realizáramos una gasometría arterial en estas condiciones y respirando una fracción inspirada de oxígeno ( $F_{iO_2}$ ) de 1, la presión parcial de oxígeno arterial ( $PaO_2$ ) sería de unos 400 mmHg (Fig. 7).

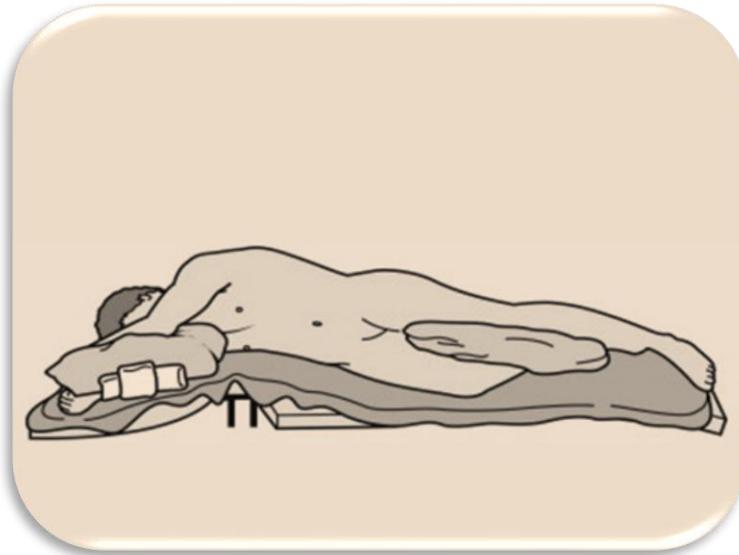


**Figura 7.** Efectos del colapso pulmonar sobre la relación V/Q durante la ventilación unipulmonar con FiO<sub>2</sub> 1. Modificado de Benumof, J.L.<sup>26</sup>

Durante la VUP en cirugía torácica aparecen cambios fisiológicos sobre la ventilación y la perfusión pulmonares que están provocados por los siguientes motivos<sup>23, 27</sup>:

**1/ La anestesia general con relajación muscular** produce una parálisis flácida del diafragma que se desplaza cefálicamente debido al peso de las vísceras abdominales. Este hecho dificulta la excursión diafragmática normal durante la ventilación mecánica. Como resultado aparece una pérdida del volumen pulmonar y de la capacidad residual funcional (CRF) de alrededor del 20%. La perfusión pulmonar es mayor en las zonas declives de ambos pulmones por el efecto de la gravedad.

**2/ La posición de decúbito lateral** en el paciente anestesiado hace que la ventilación sea más favorable en el pulmón proclive ya que las vísceras abdominales y las estructuras mediastínicas comprimen principalmente al pulmón declive. Esta posición también hace que la pared torácica declive sea menos compliante y esto impida la expansión pulmonar correcta (Fig. 8). Las consecuencias son disminución de la complianza pulmonar y por tanto de la ventilación. En cambio, el pulmón proclive presenta mayor complianza y por ello recibe mayor ventilación. La distribución de la perfusión pulmonar depende principalmente de la fuerza de la gravedad; aproximadamente el 40% del gasto cardíaco se dirige al pulmón proclive y el 60% al pulmón declive.



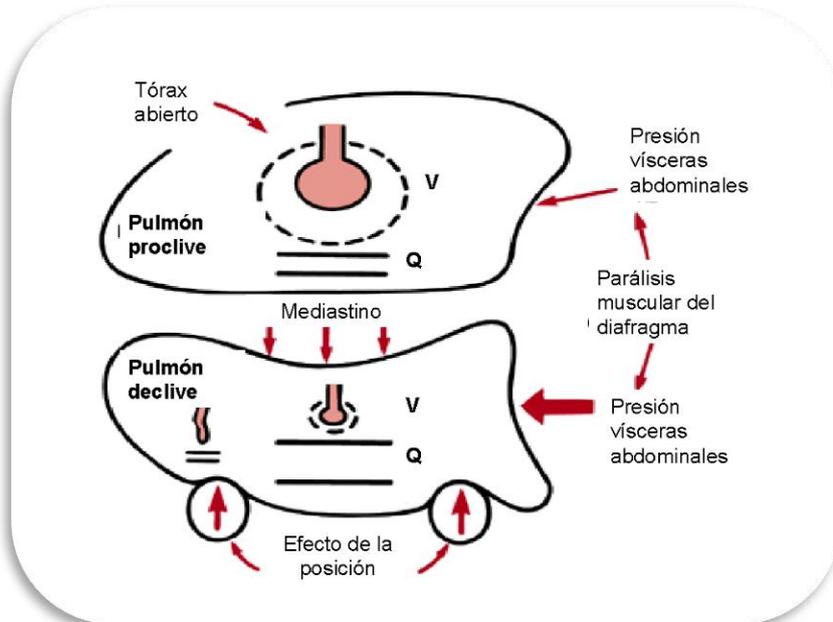
**Figura 8.** Posición lateral de toracotomía. De Gothard, J.W.W<sup>28</sup>.

En un paciente en decúbito lateral, anestesiado y en ventilación mecánica habrá una alteración del cociente V/Q. El pulmón declive estará hipoventilado e hiperperfundido con aparición de zonas del pulmón con *shunt* absoluto ( $V/Q=0$ ), mientras que el pulmón proclive estará hiperventilado e hipoperfundido con zonas del pulmón con espacio muerto ( $V/Q=\infty$ ). Estos dos fenómenos darán lugar a una alteración en la gasometría arterial en forma de hipoxemia e hipercapnia.

**3/ La apertura del hemitórax superior.** En las mismas circunstancias pero con el hemitórax superior y la pleura abiertos, la distensibilidad del pulmón proclive aumenta ya que deja de estar confinado por la pared torácica, favoreciendo aún más su ventilación. En el pulmón declive este cambio altera poco la ventilación. La distribución de la perfusión pulmonar se altera poco tras la apertura del tórax (Fig. 9 y 10).



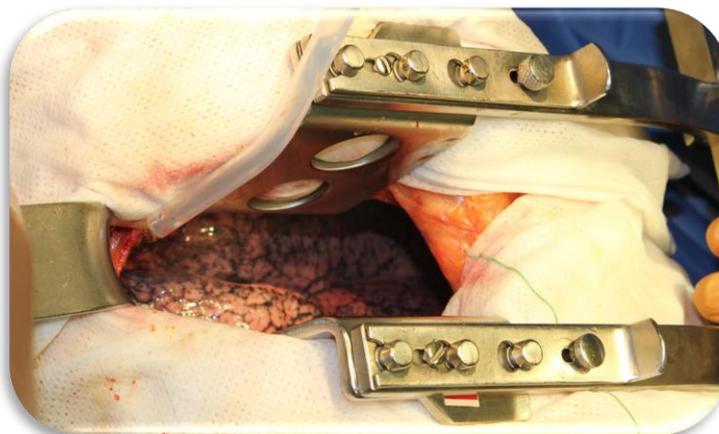
**Figura 9.** Apertura del tórax de un paciente en decúbito lateral durante una cirugía torácica.



**Figura 10.** Efectos de la anestesia, la parálisis diafrágica, la ventilación mecánica, la posición y la apertura del tórax sobre la distribución de la ventilación y la perfusión pulmonares. Modificado de Benumof, J.L.<sup>26</sup>

**4/ El colapso del pulmón proclive.** Durante la VUP aparece una alteración severa del cociente V/Q ya que el pulmón colapsado no está ventilado pero está parcialmente perfundido. Esta situación causa un aumento importante del *shunt* intrapulmonar y secundariamente la aparición de hipoxemia. Este problema queda compensado en parte por la VPH. Esta respuesta fisiológica aumenta la resistencia

vascular en el pulmón proclive reduciendo el aporte de sangre un 50% aproximadamente. Con esta reducción de flujo el *shunt* intrapulmonar debería ser el 20-30% del gasto cardíaco y la PaO<sub>2</sub> de unos 150-280 mmHg, respirando F<sub>i</sub>O de 1 (Fig. 7 y 11). Si no se desencadenara la VPH, el *shunt* esperable sería del 40-50%<sup>23, 27, 29-32</sup>.



**Figura 11.** Paciente con el tórax y pleura abiertos. Se puede observar el pulmón proclive colapsado.

Durante la cirugía pueden aparecer otros factores que también contribuyen al empeoramiento de la oxigenación durante la VUP<sup>23, 27, 33</sup>.

#### **5/ Problemas mecánicos con el tubo de doble luz o el bloqueador bronquial.**

Obstrucción por secreciones, sangre o mala posición del dispositivo. El tubo puede desplazarse durante el cambio de posición del paciente o durante la manipulación quirúrgica del pulmón. Por este motivo, se recomienda la comprobación de la posición del tubo mediante fibroscopia<sup>34</sup>.

**6/ Factores sistémicos.** La disminución de la presión venosa mixta de oxígeno (PvO<sub>2</sub>) puede inhibir la vasoconstricción pulmonar hipóxica empeorando la oxigenación. La PvO<sub>2</sub> depende del gasto cardíaco, la hemoglobina, la PaO<sub>2</sub> y el consumo de oxígeno. La disminución de los tres primeros y el aumento del consumo de oxígeno pueden empeorar la oxigenación.

**7/ Las concentraciones de oxígeno elevadas** (FiO<sub>2</sub> 0,8-1) que se utilizan durante la VUP para compensar la hipoxemia provocada por el *shunt* absoluto, favorecen las atelectasias por reabsorción por ausencia de nitrógeno alveolar. En el pulmón, el oxígeno difunde principalmente del alvéolo al capilar pulmonar, mientras

que el dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) lo hace a la inversa. El nitrógeno está en equilibrio ya que el flujo es igual en los dos sentidos. De esta forma, el nitrógeno contribuye a mantener el alvéolo distendido. Si se administra oxígeno a altas concentraciones, éste desplaza el nitrógeno del alvéolo, el oxígeno pasa rápidamente a la sangre y el alvéolo tiende a colapsarse.

**8/ Las secreciones bronquiales** que taponan la entrada del alvéolo e impiden la llegada de gas, favoreciendo la atelectasia alveolar.

**9/** Durante los procedimientos de larga duración puede aparecer cierto grado de **edema pulmonar** por aumento de la presión hidrostática en el pulmón declive impidiendo, en parte, la derivación de la sangre por parte del pulmón proclive.

En su mayoría, estos factores dan lugar a una pérdida importante de volumen del pulmón declive con una disminución de la CRF, presencia de áreas con bajo cociente V/Q y aumento del *shunt* intrapulmonar. Sin embargo, existen mecanismos compensatorios que reducen la cantidad de flujo sanguíneo que perfunde el pulmón no ventilado, disminuyendo el *shunt* intrapulmonar y atenuando la hipoxemia:

### **Mecanismos compensatorios pasivos**

**1/ La fuerza de gravedad** genera un gradiente vertical de flujo sanguíneo de forma que en decúbito lateral el pulmón declive (ventilado) recibe más sangre que el proclive (no ventilado) (Fig. 7). Durante la VUP en decúbito lateral hay mejor oxigenación que durante la VUP en decúbito supino porque en esta posición ambos pulmones se perfunden igual<sup>35</sup>.

**2/ La manipulación quirúrgica** puede producir compresión y retracción de los vasos pulmonares reduciendo el flujo sanguíneo en el pulmón colapsado y mejorando la oxigenación arterial<sup>36</sup>.

**3/ La gravedad de la enfermedad pulmonar** puede reducir de forma fija la perfusión del pulmón proclive. Se sabe que los pacientes con menos volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF<sub>1</sub>) preoperatorio toleran la VUP mejor de lo esperable<sup>37</sup>. Esta paradoja se explicaría por la presencia de auto-PEEP en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) más avanzada. Este

remanente de aire atrapado contribuiría a disminuir el *shunt* en ambos pulmones. Otra explicación plausible sería que los pacientes con EPOC tienen un lecho vascular pulmonar reducido que causa un mayor *shunt* intrapulmonar que no aumenta más con el colapso<sup>38</sup>. Sin embargo, en estos pacientes también se pueden dar situaciones contradictorias<sup>39</sup>.

### **Mecanismo compensatorio activo**

Se trata del mecanismo que reduce de forma más importante el flujo del pulmón colapsado y se denomina vasoconstricción pulmonar hipóxica.

## **2.1.2 Vasoconstricción pulmonar hipóxica**

### **2.1.2.1 Generalidades<sup>40, 41</sup>**

La VPH fue descrita por primera vez por Von Euler y Liljestrand en 1946<sup>42</sup>. Se trata de un mecanismo compensatorio que se genera como respuesta a la hipoxia alveolar para disminuir el flujo sanguíneo en aquellas zonas del pulmón con baja V/Q o *shunt*. Se consigue que la mayoría de la perfusión pulmonar se derive a zonas mejor oxigenadas haciendo más favorable el intercambio gaseoso. Es lo opuesto a lo que ocurre en la circulación sistémica donde se produce vasodilatación ante una hipoxia local. Cuando la zona de VPH es pequeña, apenas existe aumento de las resistencias vasculares pulmonares (RVP). Pero cuando la zona de VPH es grande, como sucede en el pulmón colapsado durante la ventilación unipulmonar se dobla la presión de arteria pulmonar media y se triplican las RVP. Este hecho reduce el flujo sanguíneo pulmonar de las zonas afectadas<sup>43</sup>. La VPH representa el factor autorregulador del flujo sanguíneo pulmonar más importante durante la VUP. Aproximadamente, el 80% del flujo sanguíneo que pasa del pulmón colapsado hacia el pulmón ventilado es debido a este mecanismo activo y el 20% restante corresponde a los mecanismos compensatorios pasivos previamente descritos<sup>27</sup>.

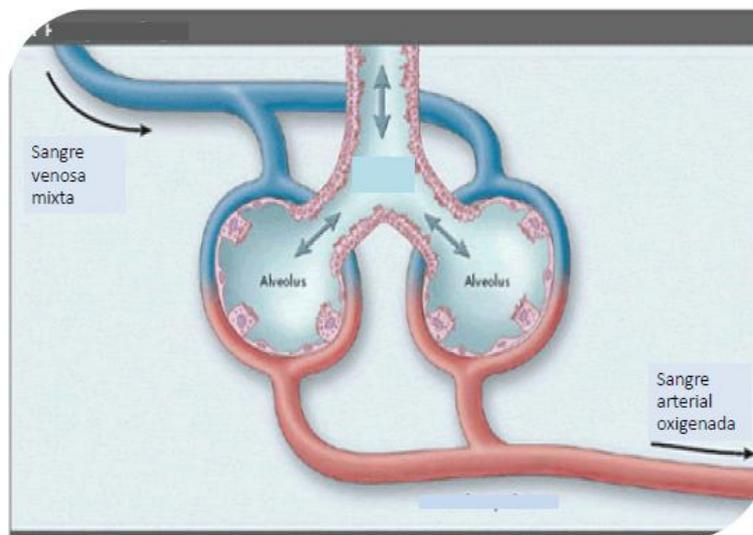
### **2.1.2.2 Fisiología de la VPH**

La zona vascular pulmonar donde se produce la VPH es a nivel de las arteriolas perialveolares y peribronquiales<sup>44</sup> y, en menor grado, en la vénulas postcapilares<sup>45</sup> (Fig.

12). La pared de estos vasos está en contacto con el gas alveolar por un lado y con la sangre venosa mixta por el otro. De esta forma, la respuesta de VPH va a depender de la presión de oxígeno sensado ( $P_{sO_2}$ ) en estos dos lugares pero principalmente de la presión alveolar de oxígeno ( $P_{AO_2}$ ) y en menor grado de la presión venosa mixta de oxígeno  $P_{vO_2}$ . La ecuación es la siguiente:

$$P_{sO_2} = P_{AO_2}^{0,6} + P_{vO_2}^{0,4}$$

La VPH se activa en el rango fisiológico de  $P_{AO_2}$  entre 40 y 100 mmHg pero es más efectiva en situación de baja presión de oxígeno alveolar (por ejemplo,  $P_{AO_2} = 30$  mmHg) o cuando la cantidad de pulmón hipóxico es del 30% al 70%. En cambio, cuando la  $P_{AO_2}$  es muy baja como ocurre en el pulmón atelectásico durante la VUP, el estímulo capaz de iniciar la VPH no será la  $P_{AO_2}$  sino la  $P_{vO_2}$  (en esta situación puede asumirse que la  $P_{AO_2}$  se equilibra con la  $P_{vO_2}$ <sup>46, 47</sup>). El estímulo es máximo en un rango de  $P_{vO_2}$  entre 25-46 mmHg, situación en la que alrededor del 40-50% del flujo sanguíneo que recibe el pulmón atelectasiado es derivado hacia el pulmón ventilado<sup>47</sup> (Fig. 7). La VPH se inhibe con valores de  $P_{vO_2}$  entre 100 y 140 mmHg<sup>48</sup>.



**Figura 12.** Arteriolas perialveolares y peribronquiales donde se produce la vasoconstricción pulmonar hipóxica.

En humanos, se ha observado que la respuesta máxima de vasoconstricción pulmonar ocurre a los 15 min de iniciada la hipoxia alveolar<sup>49, 50</sup> y su efecto desaparece tras unos minutos de iniciada la ventilación normóxica<sup>51</sup>.

En general, la circulación pulmonar está regulada por factores neurohumorales y locales, pero la VPH es independiente de los mismos<sup>52</sup>. Los mecanismos celulares implicados en la respuesta de VPH aún no han sido del todo dilucidados. Se desconoce qué parte de la célula detecta el nivel de oxígeno y cómo se transmite esta señal para que la musculatura lisa de los vasos se contraiga. Diversos estudios experimentales sugieren que la hipoxemia inhibe la síntesis de óxido nítrico (factor relajante derivado del endotelio) a nivel local y se desencadena la VPH<sup>53, 54</sup>. Además, también estarían implicados los canales de K<sup>+</sup> dependientes de voltaje encargados de mantener el potencial de membrana en reposo en la célula muscular lisa del vaso. La presencia de hipoxia alveolar bloquearía estos canales produciéndose un cambio en el potencial de membrana que favorecería el flujo de calcio dentro del miocito, dando lugar a la fosforilación de las cadenas de miosina y la consiguiente contracción muscular y aparición de la vasoconstricción pulmonar<sup>41, 55, 56</sup>.

### 2.1.2.3 Factores que influyen en la intensidad de la VPH

Existen múltiples factores que interfieren sobre la magnitud de la VPH, especialmente durante procedimientos quirúrgicos bajo anestesia general y en particular durante la ventilación unipulmonar<sup>41, 50, 57</sup>. Si estos factores consiguen inhibir el efecto de VPH, el *shunt* intrapulmonar aumentará y consecuentemente la oxigenación arterial disminuirá (Tabla 1):

**1/ La distribución de la hipoxia alveolar:** el tamaño del compartimento hipóxico afecta la eficacia de la VPH ya que ésta es máxima cuando el territorio pulmonar afectado por hipoxia es del 30-70%. Si el compartimento hipóxico supera el 70%, la vasoconstricción conlleva un aumento de las resistencias vasculares en ambos pulmones sin que sea posible la redistribución de flujo sanguíneo, observándose un aumento de la presión de la arteria pulmonar como única respuesta<sup>23, 27</sup>.

**2/ Los fármacos vasodilatadores sistémicos** (nitroglicerina, nitroprusiato, bloqueadores de los canales del calcio, dobutamina, β-agonistas) pueden inhibir de forma directa la VPH regional o inhibirla de forma indirecta debido a sus efectos sistémicos<sup>27, 57</sup>.

**3/ Los fármacos vasoconstrictores sistémicos** (adrenalina, efedrina, fenilefrina, dopamina) producen una vasoconstricción más marcada de los vasos pulmonares normóxicos del pulmón declive. El aumento de la resistencia vascular pulmonar del pulmón bien ventilado puede desviar el flujo sanguíneo hacia el pulmón no ventilado, aumentando el *shunt* intrapulmonar<sup>58-60</sup>.

**4/ El descenso de fracción inspirada de oxígeno** de 1 a 0,3-0,5 en el pulmón ventilado produce vasoconstricción con la consiguiente derivación de flujo sanguíneo al pulmón colapsado<sup>23, 27</sup>.

**5/ La presión arterial pulmonar (PAP)** tiene que ser normal para que la respuesta de VPH sea máxima, debido a las propiedades del circuito vascular. Si la PAP es alta, se inhibe la VPH ya que los vasos pulmonares tienen poca dotación de músculo liso y la vasoconstricción puede desaparecer en el caso de presiones pulmonares altas a pesar del estímulo hipóxico<sup>61</sup>. Si la PAP es baja, puede verse superada por la presión alveolar ( $P_A > P_a > P_v$ ), deja de haber flujo sanguíneo en estas zonas y la sangre se desplaza de nuevo hacia el pulmón colapsado<sup>27</sup>.

**6/ La  $P_vO_2$**  ha de ser normal (40-46 mmHg) o baja (21-28 mmHg) para que la respuesta de VPH sea máxima. Cuando la  $P_vO_2$  es baja (descenso del gasto cardíaco, aumento del consumo de  $O_2$ , anemia, hipoxemia) resulta beneficioso para pulmón colapsado, ya que estimula la VPH localmente. En cambio, si la  $P_vO_2$  es muy baja, la  $P_sO_2$  también será baja estimulándose la VPH en zonas del pulmón ventilado y generándose una competición para derivar el flujo sanguíneo hacia un pulmón u otro<sup>62-64</sup>. Cuando la  $P_vO_2$  es alta, la difusión del oxígeno puede ser en sentido contrario hacia vasos, intersticio y alveolos, aumentando la presión de oxígeno en estas zonas (área arteriolo-capilar-alveolar) e inhibiendo la VPH<sup>27</sup>. Recientemente, se ha discutido la verdadera relevancia clínica de este factor y parece que el estímulo principal para la VPH es la concentración alveolar de oxígeno sensada en los receptores de  $O_2$  situados en las arterias pulmonares<sup>50</sup>.

**7/ El efecto de la  $PaCO_2$ :** la VPH es máxima en normocapnia, tanto la hipocapnia como la hipercapnia la inhiben<sup>61</sup>. Durante la VUP, la hipercapnia permisiva que se genera a menudo por la ventilación protectora pulmonar, tiene un efecto vasoconstrictor en el pulmón declive aumentando la resistencia vascular y

produciendo paso de flujo sanguíneo al pulmón colapsado que inhibe la VPH. La hipocapnia durante la VUP aparece si se hiperventila el pulmón. La hiperventilación puede aumentar la presión de vía aérea que a su vez incrementa las RVP del pulmón con la consiguiente derivación del flujo sanguíneo hacia el pulmón no ventilado, inhibiendo la VPH.

**8/ La presión positiva al final de la espiración (PEEP)**, que habitualmente se añade a la ventilación del pulmón declive para tratar zonas atelectásicas o con baja relación V/Q, produce un aumento de la resistencia vascular pulmonar que hace derivar la sangre hacia el pulmón colapsado<sup>64</sup>. Sin embargo, la PEEP puede ser beneficiosa para mejorar la hipoxemia en casos concretos durante la OLV, como veremos más adelante.

**9/ El pH sanguíneo** bajo aumenta la VPH, mientras que el pH alto la inhibe<sup>50</sup>.

**10/ Las variaciones del gasto cardíaco (GC) o índice cardíaco (IC)** pueden influenciar la VPH a través de cambios en la presión arterial pulmonar o de la PvO<sub>2</sub>. Un aumento del gasto cardíaco implica un aumento de flujo sanguíneo pulmonar, que a su vez puede llevar a un aumento de la presión arterial pulmonar con inhibición de la VPH<sup>61</sup>. Una elevación del gasto cardíaco también aumenta la PvO<sub>2</sub>, que causaría inhibición de la VPH<sup>47, 65</sup>. En general, el GC es inversamente proporcional a la respuesta de VPH<sup>46, 47, 66</sup>.

**11/ Los efectos de los fármacos anestésicos** sobre la VPH han sido muy estudiados y son objeto de algunas revisiones<sup>41, 66</sup>. Dado que el presente trabajo de investigación tiene en cuenta la presencia de los anestésicos halogenados y su posible efecto sobre la vasoconstricción pulmonar provocada por la almitrina durante la VUP, desarrollaremos el tema más ampliamente.

	VPH
Vasodilatadores sistémicos	↓
Vasoconstrictores sistémicos	↓
PAP alta	↓
PAP baja	↓
GC alto	↓
GC bajo	↑
PvO <sub>2</sub> alta	↓
PvO <sub>2</sub> baja	↑
FiO <sub>2</sub> baja	↓
Hipercapnia	↓
Hipocapnia	↓
Acidosis	↑
Alcalosis	↓
PEEP	↓
Propofol	=
Anestésicos halogenados	↓
Anestésico local epidural	=

**Tabla 1.** Factores fisiológicos y farmacológicos que pueden alterar la intensidad de la VPH durante la ventilación unipulmonar.

#### 2.1.2.4 Efectos de los fármacos anestésicos sobre la VPH

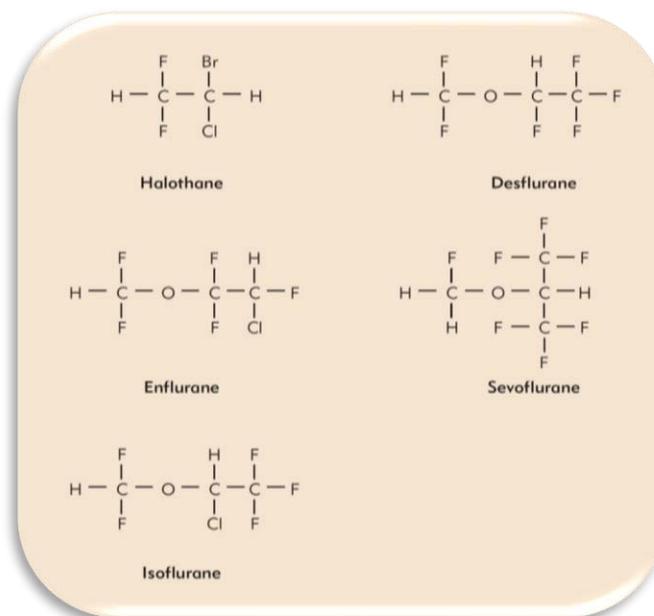
##### A) Anestésicos intravenosos:

El propofol es el agente anestésico intravenoso más utilizado para la inducción anestésica y también se emplea como fármaco de mantenimiento durante la anestesia general. Teóricamente, el propofol no inhibe la VPH ni en animales<sup>8</sup> ni en humanos<sup>5-7</sup> y por este motivo es muy empleado como anestésico de mantenimiento durante la cirugía de resección pulmonar. En animales se ha podido demostrar que el propofol puede potenciar la VPH porque inhibe los canales de K<sup>+</sup> sensibles a la adenosin-trifosfato que modulan la vasodilatación pulmonar<sup>67</sup>.

Otros estudios han mostrado que el fentanilo, la ketamina, el tiopental y el pentobarbital no afectan la VPH<sup>68</sup>.

**B) Anestésicos halogenados:****Generalidades**<sup>69</sup>

Los anestésicos inhalatorios modernos son hidrocarburos halogenados con flúor menos inflamables y menos tóxicos que los anestésicos inhalatorios anteriores (dietil éter y cloroformo) que fueron desplazados a partir de los años 50. La introducción de los nuevos agentes inhalatorios en la práctica clínica fue progresiva desde el fluroxeno hasta el desflurano y sevoflurano (Fig. 13). Excepcionalmente, el óxido nitroso (N<sub>2</sub>O) es un anestésico inhalatorio no halogenado que se continúa utilizando a pesar de que se descubrió a finales del siglo XVIII.



**Figura 13.** Formulación química de los anestésicos halogenados. De Hemmings, H.C.<sup>70</sup>

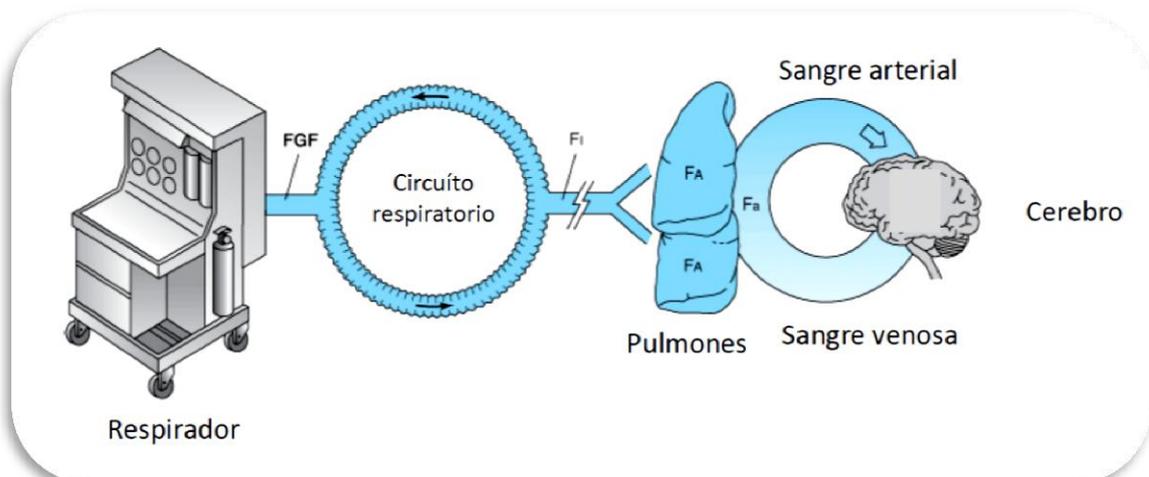
Los agentes halogenados se presentan en forma de líquidos orgánicos volátiles pero se administran por vía inhalatoria en forma de gas a través del respirador. Su dosificación se regula mediante un vaporizador que se halla intercalado en el circuito respiratorio conectado al paciente. Los vaporizadores permiten administrar una concentración de gas deseada con mucha precisión (Fig. 14).



**Figura 14.** Respirador de anestesia con vaporizadores instalados (izquierda). Varios vaporizadores de diferentes anestésicos halogenados (derecha).

### Farmacocinética de los anestésicos inhalatorios<sup>71</sup>

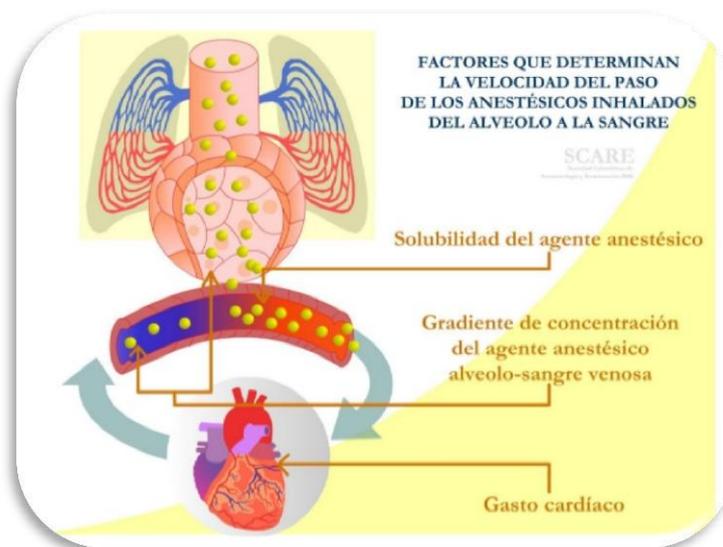
Los anestésicos inhalatorios alcanzan el alveolo mediante el circuito respiratorio, atraviesan la membrana alveolo-capilar por difusión pasiva y pasan a la circulación sistémica. Una vez en la sangre, se distribuyen por diferentes tejidos del organismo realizando su acción en el sistema nervioso central (Fig. 15).



**Figura 15.** Esquema de la distribución del anestésico inhalatorio en el organismo. FGF: flujo gas fresco;  $F_i$ : concentración inspirada de anestésico;  $F_A$ : concentración alveolar de anestésico;  $F_a$ : concentración arterial de anestésico. Modificado de Morgan and Mikhail's<sup>71</sup>.

Mediante una determinada concentración inspirada del anestésico ( $P_i$ ) se consigue una concentración de gas en el alveolo ( $P_A$ ) suficiente como para equilibrarse con la concentración de sangre ( $P_a$ ) y a su vez con la del cerebro ( $P_C$ ). De este modo, se obtiene una concentración de anestésico constante en el cerebro que es lo que permite mantener al paciente inconsciente. El control de la  $P_i$  a través del vaporizador permite al anestesiólogo regular la  $P_A$  ya que ésta es el reflejo de la  $P_C$  cuando se equilibran las concentraciones.

Existen una serie de factores que determinan la  $P_A$  y por ende la  $P_C$ . Estos son: la  $P_i$  del gas, la ventilación alveolar, características del sistema de ventilación, la solubilidad del inhalatorio, el gasto cardíaco y el gradiente de presión parcial alveolo-arterial (Fig. 16). De todos estos factores vamos a resaltar la solubilidad del agente anestésico ya que de ella radica la diferencia principal entre los anestésicos halogenados.



**Figura 16.** Factores que determinan la velocidad de paso de los anestésicos inhalados del alveolo a la sangre<sup>72</sup>.

La solubilidad de los anestésicos inhalatorios viene determinada por su capacidad para disolverse en la sangre y en los tejidos. El coeficiente de partición ( $\lambda$ ) es la afinidad relativa que tienen estos gases por la sangre y la grasa. El  $\lambda$  de cada

inhalatorio es específico del mismo y se determina por la ratio de concentración del anestésico en dos tejidos cuando se ha alcanzado el equilibrio.

Una mayor afinidad por el tejido graso (nervioso) define la potencia anestésica, de forma que un  $\lambda_{\text{grasa/sangre}}$  más alto indica mayor potencia. Una menor afinidad por la sangre define la velocidad de acción. Un  $\lambda_{\text{sangre/gas}}$  más alto indica menor velocidad de acción del anestésico. El sevoflurano tiene una solubilidad muy baja en sangre que hace que la concentración alveolar inspirada aumente rápidamente durante la inducción y también disminuya rápidamente al cesar la administración del agente (eliminación). El sevoflurano tiene un  $\lambda$  bajo ( $\lambda_{\text{sangre/gas}}$  0,69) en comparación con otros halogenados más solubles en sangre como el halotano ( $\lambda_{\text{sangre/gas}}$  2,36). Este último precisa gran cantidad de moléculas disueltas antes de que se alcance el estado de equilibrio entre el alveolo y la sangre, siendo el inicio de acción más lento (Tabla 2). En cambio, la potencia anestésica del halotano es mayor.

$\lambda$	Isoflurano	Desflurano	Sevoflurano	Halotano
<b>Sangre/gas</b>	1,4	0,42	0,69	2,4
<b>Cerebro/sangre</b>	1,6	1,3	1,7	2,9
<b>Músculo/sangre</b>	2,9	2	3,1	3,5
<b>Grasa/sangre</b>	45	27	48	60
<b>MAC</b>	1,15	7,25	2,05	0,75

**Tabla 2.** Coeficientes de partición de algunos anestésicos halogenados a 37°C según los tejidos en los que se encuentran. MAC: concentración alveolar mínima.

El metabolismo y la pérdida insensible transcutánea no influyen significativamente la  $P_A$  durante la inducción y el mantenimiento de la anestesia.

Los anestésicos halogenados se eliminan principalmente por vía respiratoria en más de un 95%. Sólo una pequeña proporción (<5%) se metaboliza a través del citocromo P<sub>450</sub> hepático a compuestos desfluorinados como flúor inorgánico (F<sup>-</sup>) y

hexafluoro-isopropanol. Este último es rápidamente conjugado a ácido glucorónico y eliminado por orina.

### **Dosificación de los anestésicos halogenados<sup>71</sup>**

La potencia de los anestésicos halogenados se mide a través de la CAM (concentración alveolar mínima) que se define como la concentración alveolar de un anestésico, medido a la presión atmosférica normal, que suprime la respuesta motora en el 50% de los individuos sometidos a un estímulo doloroso como la incisión cutánea<sup>73</sup>. La CAM corresponde a la concentración al final de la espiración del anestésico inhalatorio, tras el período de equilibrio, en adultos de 30 a 55 años, y lógicamente está influenciada por la edad, la presión atmosférica y las alteraciones de los iones plasmáticos. La anestesia con halogenados se considera que se ha alcanzado cuando la  $P_A$  se iguala a la CAM del anestésico utilizado, ya que en equilibrio, la  $P_A$  equivale a la  $P_C$ . Los múltiplos de la CAM son útiles en la clínica si las curvas dosis-respuesta de los anestésicos a comparar son paralelas y continuas para el efecto que se pretende predecir. Por ejemplo: 1,3 CAM de cualquier anestésico halogenado previene el movimiento tras la incisión quirúrgica en el 95% de los pacientes; 0,3-0,4 CAM de un anestésico corresponde a la concentración que suprime la respuesta a una orden verbal durante la recuperación de la anestesia en el 50% de los pacientes<sup>73</sup>.

Con los anestésicos poco solubles, la rapidez de recuperación de la conciencia tras la suspensión de los mismos es un espejo de lo que ocurre en la inducción, independientemente de la duración de la anestesia. Con los anestésicos halogenados más solubles la educación dependerá de la duración de la administración, ya que el tejido adiposo se convierte en un reservorio para estos agentes.

Un paciente podrá ser susceptible de despertar cuando la  $P_A$  alcance la  $CAM_{awake}$  que se define como la concentración alveolar de anestésico inhalatorio que evita la respuesta apropiada del paciente a órdenes verbales (p.e. “abra los ojos”). La  $CAM_{awake}$  de un agente halogenado se puede calcular a partir de la siguiente fórmula:  $CAM_{awake} = 0,870 - (0,00581 \times \text{edad en años})^{74}$  y siempre es menor que la CAM. Por ejemplo, la  $CAM_{awake}$  del sevoflurano es de 0,6 mientras que su CAM es de 2,0 (Tabla 2).

## **Farmacodinamia de los anestésicos halogenados<sup>71, 75</sup>**

En general, los anestésicos inhalatorios producen interrupción de la transmisión sináptica, alteración de la recaptación de neurotransmisores, de receptores postsinápticos y del flujo iónico. A nivel encefálico actúan en el sistema reticular, corteza cerebral, núcleo cuneiforme, corteza olfatoria e hipocampo produciendo amnesia e inconsciencia. A nivel de la médula espinal ejercen su efecto sobre las neuronas del asta posterior y las neuronas motoras produciendo analgesia e inmovilidad ante un estímulo doloroso.

De forma específica, los anestésicos halogenados producen los siguientes cambios fisiológicos:

- Sistema nervioso central (SNC): producen depresión dosis-dependiente de las funciones cerebrales comentadas anteriormente. Producen depresión del centro respiratorio y del centro vasomotor. Dado que causan vasodilatación cerebral aumentan discretamente el flujo sanguíneo cerebral y la presión intracraneal. En el caso del sevoflurano, prácticamente no altera la autorregulación cerebral mientras que todos los agentes halogenados reducen el consumo metabólico de oxígeno. Pueden producir náuseas y vómitos de origen central que suelen ser más frecuentes durante el despertar.

- Sistema nervioso autónomo: al inicio se produce estimulación pero posteriormente cierta inhibición del sistema donde puede predominar el efecto parasimpaticomimético o simpaticomimético. Disminución de la motilidad y secreción gastro-intestinal.

- Sistema cardiovascular: en general, los anestésicos halogenados producen depresión miocárdica directa que es dosis-dependiente, además de inhibición del centro vasomotor. Esto da lugar a descenso del gasto cardíaco, la presión arterial y las resistencias vasculares sistémicas (RVS). Además, disminuyen la contractilidad miocárdica por alteración de la utilización de calcio en la célula cardíaca. Inicialmente los halogenados disminuyen el consumo de oxígeno miocárdico por su acción sobre la contractilidad, el gasto cardíaco y las resistencias periféricas, pero por otra parte modifican la autorregulación coronaria, de forma que el flujo sanguíneo coronario

depende de la presión arterial media. Los anestésicos halogenados tienen un cierto efecto protector ante la isquemia y la reperfusión miocárdica, relacionado con los canales de potasio dependientes de la ATPasa. En el caso concreto del sevoflurano, la disminución de la contractilidad, la presión arterial y las RVS, es menor que con el resto de halogenados. Sobre la circulación pulmonar los agentes halogenados causan vasodilatación que puede inhibir el reflejo de vasoconstricción pulmonar hipóxica.

- Sistema respiratorio: producen depresión del centro respiratorio y disminución de la función de la musculatura intercostal y diafragmática. Todo esto provoca disminución del volumen corriente y aumento de la frecuencia respiratoria que no compensa la hipoventilación alveolar. Además, disminuyen la sensibilidad del centro respiratorio a la estimulación hipercápnica. Los anestésicos halogenados son potentes broncodilatadores capaces de revertir el broncoespasmo inducido por un estímulo tóxico o colinérgico. El mecanismo parece ser doble: relajación directa de la musculatura lisa e inhibición de reflejos neurales mediados por el nervio vago.

- Sistema renal y hepático: debido a la vasodilatación sistémica que producen y al descenso del gasto cardíaco, disminuyen de forma discreta el flujo sanguíneo renal y hepático.

- Sistema neuromuscular: producen relajación del músculo esquelético y potencian la acción de los relajantes musculares no despolarizantes. Este efecto podría deberse a la depresión del SNC y a algún efecto postsináptico sobre la unión neuromuscular.

### **Toxicidad de los anestésicos halogenados**<sup>75</sup>

Existe cierta preocupación en relación al metabolismo de los anestésicos halogenados ya que se genera flúor inorgánico ( $F^-$ ) considerado una nefrotoxina. El mecanismo de acción no está claro pero podrían intervenir los siguientes procesos: daño del túbulo contorneado proximal; inhibición de la bomba de  $Na^+$  y  $K^+$ , y otras enzimas relacionadas con el transporte de iones en la rama ascendente del asa de Henle; vasodilatación excesiva de la *vasa recta* (capilares sanguíneos que recogen la sangre filtrada de la arteriola aferente) ya que el  $F^-$  es un potente vasodilatador. Estas alteraciones se manifiestan en forma de insuficiencia renal poliúrica por la incapacidad del riñón para concentrar la orina. Se consideran tóxicas las concentraciones de flúor

>50  $\mu\text{mol/L}$  ya que pueden generar fallo renal agudo. En el caso del sevoflurano se trata de un gas poco soluble ( $\lambda_{\text{sangre/gas}}$  bajo) con una rápida eliminación por pulmones y poco tiempo disponible para su metabolización hepática. Esto implica que tras una hora de exposición a 1 MAC de sevoflurano se detecten niveles plasmáticos entre 15-25  $\mu\text{mol/L}$ . No existe sin evidencia clínica de disfunción renal postoperatoria con estos agentes.

Adicionalmente, el absorbedor de dióxido de carbono intercalado en el circuito respiratorio degrada el sevoflurano en cinco compuestos (A, B, C, D y E). En estudios experimentales se ha observado que el compuesto A puede causar lesión tubular renal en ratas pero no se ha demostrado en humanos. En la práctica clínica se ha comprobado que la cantidad de compuesto A que se produce es menor que la que causa toxicidad en animales.

### **Uso de los anestésicos halogenados en cirugía torácica**

Como ya se ha descrito, los anestésicos halogenados son fármacos vasodilatadores generales. En estudios experimentales se ha demostrado que la inhibición de la VPH provocada por los anestésicos halogenados se debe a una acción directa sobre la musculatura lisa de los vasos pulmonares<sup>76, 77</sup>. También son depresores miocárdicos directos por lo que disminuyen el GC y de forma indirecta mejorarían la eficacia de la VPH<sup>66</sup>. Además, los anestésicos halogenados resultan de gran utilidad durante la cirugía torácica por su efecto broncodilatador tanto en pacientes con EPOC<sup>10</sup> como en las exacerbaciones asmáticas graves<sup>11, 12</sup> y por la atenuación de la respuesta inflamatoria alveolar a la ventilación mecánica y a la propia cirugía.

Las propiedades antiinflamatorias de estos fármacos sobre el pulmón han suscitado mucho interés en la comunidad científica últimamente, por lo que contamos con diversas publicaciones recientes<sup>13-17</sup>. Sabemos que durante y después de la cirugía torácica con resección pulmonar aparecen reacciones inflamatorias en ambos pulmones que pueden aumentar la tasa de morbimortalidad en estos pacientes<sup>14, 78-80</sup>. Este proceso inflamatorio puede desencadenarse por varios factores: el daño alveolar por la ventilación mecánica relacionado con presiones inspiratorias altas, el daño secundario a la manipulación quirúrgica, el efecto de atelectasia-reinsuflación inducido

por la ventilación unipulmonar y las altas concentraciones de oxígeno<sup>14, 17, 79, 81-83</sup>. Tanto a nivel bronquial<sup>84, 85</sup> como alveolar<sup>86-88</sup> aparecen moléculas relacionadas con el proceso inflamatorio que se relacionan con la lesión pulmonar aguda e incluso con el SDRA. De Conno y cols<sup>14</sup> analizaron la respuesta inflamatoria provocada por la atelectasia-reinsuflación del pulmón operado y la influencia de la técnica anestésica sobre esta lesión. En todos los pacientes estudiados hubo respuesta inflamatoria, medida principalmente con citoquinas en lavado alveolar y plasma. Y lo más interesante, los pacientes anestesiados con sevoflurano presentaban menor respuesta inflamatoria y menos complicaciones postoperatorias que los pacientes anestesiados con propofol. Estos resultados son coherentes con estudios de laboratorio sobre la respuesta inflamatoria provocada por la atelectasia y posterior reexpansión<sup>89, 90</sup>, y con los efectos similares del anestésico desflurane también comparado con propofol<sup>13-17</sup>.

Finalmente, los anestésicos halogenados son de fácil administración mediante vaporizadores a través del respirador de anestesia y el coste total de su uso durante el proceso intraoperatorio es bajo.

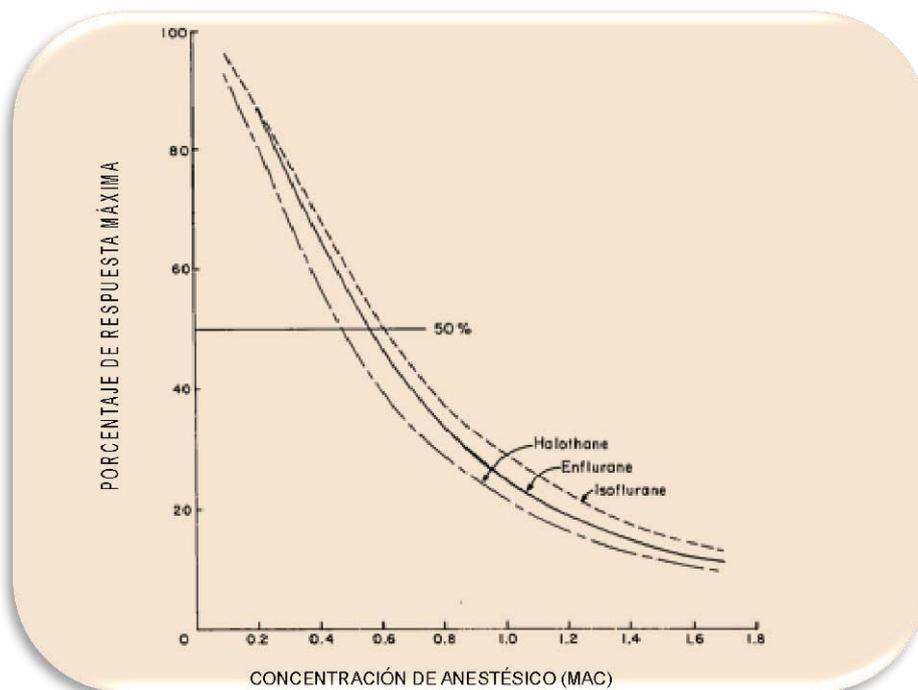
### **Efectos de los anestésicos halogenados sobre la VPH**

Existen diversos estudios tanto experimentales como en humanos donde se han investigado los efectos de los agentes halogenados sobre la VPH.

Clasificaremos los estudios experimentales en varias categorías en función de los modelos utilizados: *in vitro*; *in vivo*-no intacto (circulación pulmonar artificial) e *in vivo*-intacto (circulación sistémica y pulmonar normal):

- La mayoría de los **estudios *in vitro* e *in vivo*-no intacto** han demostrado que los anestésicos halogenados inhiben la VPH de forma dosis dependiente<sup>77, 91-93</sup>. Esta inhibición tiene una curva dosis-respuesta sigmoidea donde la dosis efectiva (ED<sub>50</sub>) corresponde a la concentración de anestésico halogenado que inhibe el 50% de la VPH (Fig. 17). Los estudios *in vitro* permiten observar la inhibición directa sobre la VPH ya que se mantiene de forma artificial un flujo sanguíneo pulmonar constante sin las influencias de las variables que afectan el tono vascular pulmonar. Marshall y col. demostraron que el halotano, el

enflurano y el isoflurano inhibían la VPH de forma equipotencial sobre en pulmones de rata con flujo constante. La  $ED_{50}$  de cada anestésico fue aproximadamente de 0,5 CAM<sup>75</sup>. Otro estudio realizado con preparaciones de pulmones de conejo confirma la hipótesis de que todos halogenados inhiben la VPH de forma similar<sup>92</sup>. La  $ED_{50}$  del sevoflurano resultó ser de 1 CAM y la del isoflurano de 0,85 CAM. Esta discrepancia en la  $ED_{50}$  de los anestésicos halogenados entre los estudios pudo deberse a las diferentes especies animales utilizadas o al diferente sitio de medición de la concentración del halogenado.



**Figura 17.** Curvas dosis-respuesta para la inhibición de la VPH por halotano, isoflurano y enflurano. Adaptado de Marshall y col.<sup>77</sup>

- En los **modelos animales** más fisiológicos, **in vivo-intacto**, se ha observado una inhibición discreta o bien ningún efecto sobre la VPH<sup>8, 94-97</sup>. Se postula que las diferencias en los resultados con halotano entre las preparaciones in vitro/in vivo-no intacto y los modelos in-vivo intactos, radica en que en estos últimos los mecanismos fisiológicos compensatorios (PAP, CG,  $PvO_2$ ,  $PaCO_2$ , temperatura) contrarrestarían de alguna forma el efecto inhibitorio del halotano sobre la VPH<sup>23</sup>. Otra causa de estas diferencias podrían ser las

desigualdades metodológicas existentes entre los modelos experimentales y los más fisiológicos, como el uso de diferentes especies animales, así como el uso de circulación extracorpórea con ausencia de circulación bronquial. También los factores humorales, químicos, de los barorreceptores y de la circulación linfoidea estarían abolidas en los estudios experimentales<sup>27, 50, 57</sup>. Domino et al, demostraron en perros (in vivo-intacto), que el isoflurano inhibe la VPH de forma dosis-dependiente cuando todas las variables no relacionadas con los fármacos anestésicos que podían alterar la VPH se mantenían constantes<sup>94</sup>. Este estudio permite una mayor extrapolación de sus resultados al controlar diferentes variables de confusión. Los autores concluyeron que a pesar de esta inhibición directa de la VPH que aumentaba el *shunt*, el isoflurano producía cambios importantes en otras variables fisiológicas (GC, PAP, PvO<sub>2</sub> y PAO<sub>2</sub>). Estos cambios podrían aumentar la VPH regional y contrarrestar la inhibición producida.

Los estudios realizados en **humanos** durante la VUP se han llevado a cabo en la situación clínica real. Sin embargo, los resultados también son contradictorios en cuanto al efecto de los anestésicos halogenados sobre la VPH. En los años 80, Benumof y cols. demostraron que los agentes halogenados contribuían aumentando el *shunt* intrapulmonar entre un 4-5% durante la VUP, considerándolo como un efecto clínicamente marginal y biológicamente insignificante<sup>98,99</sup>. En la práctica, este aumento del *shunt* es menor durante la VUP debido a que las moléculas de los anestésicos halogenados llegan al pulmón no ventilado a través de la sangre venosa mixta y no se encuentran en los alveolos. El efecto de estos gases sobre la VPH es más potente cuando estos actúan desde el alveolo<sup>76</sup>. Sin embargo, varios trabajos han demostrado diferencias en la oxigenación y/o el *shunt* intrapulmonar cuando se comparan los anestésicos halogenados y los anestésicos intravenosos<sup>6, 7, 9</sup>. Por el contrario, en otros estudios no hubo diferencias en la oxigenación arterial ni en el *shunt* en los pacientes que recibían anestésicos halogenados vs anestésicos intravenosos, o bien se observó una disminución mínima de la PaO<sub>2</sub> considerada por los autores clínicamente no relevante<sup>100-107</sup>. Beck y cols, no hallaron diferencias en la oxigenación ni en el *shunt*

intrapulmonar cuando compararon sevoflurano vs propofol durante la VUP, sugiriendo que la estabilidad hemodinámica y las maniobras ventilatorias son factores que contribuyen más a la mejora de la oxigenación que la elección del agente anestésico<sup>106</sup>. Recientemente, Pruszkowski y cols., contrastaron los efectos de la anestesia inhalatoria con sevoflurano frente a la anestesia intravenosa con propofol, ajustando las dosis de los anestésicos para mantener un índice biespectral (BIS) entre 40 y 60 durante la ventilación unipulmonar. Los autores observaron una PaO<sub>2</sub> similar en ambos grupos y concluyeron que cuando se ajustan las dosis de anestésicos en función del BIS, que es el monitor de profundidad de la anestesia de referencia, no aparecen diferencias en la oxigenación<sup>107</sup>.

Varias revisiones narrativas recientes sugieren que los anestésicos halogenados podrían inhibir la VPH de forma constante pero con un efecto tan pequeño que la relevancia clínica sería despreciable<sup>33, 50, 57</sup>. Incluso el efecto de los halogenados sobre la VPH podría quedar enmascarado por sus efectos sobre la hemodinámica global<sup>33</sup>. En una editorial que hace referencia a las causas de inhibición de la VPH durante la VUP, se sugiere que la principal causa es la hipoventilación del pulmón declive que está ventilado a través de una de las luces de un tubo de doble luz de larga longitud y estrecho diámetro. Una simple modificación de la ventilación en términos de frecuencia respiratoria, volumen corriente, tiempos inspiratorios y espiratorios, así como la instauración de PEEP, podrían solucionar la hipoxemia en la mayoría de los casos<sup>108</sup>. Para este autor, la hipótesis de la hipoventilación del pulmón ventilado como causa principal de la hipoxemia cobra más fuerza que la inhibición de la VPH provocada por los agentes halogenados.

En resumen, los anestésicos halogenados inhiben de forma directa la VPH aumentando el *shunt* pero también disminuyen el gasto cardíaco aumentando la eficacia de la VPH. De esta forma, el efecto de los halogenados sobre la VPH es doble y opuesto y podría ser una de las causas de los resultados contradictorios observados en humanos<sup>6, 106</sup>.

### **C) Anestésicos locales:**

El bloqueo epidural con anestésico local (AL) a nivel torácico se emplea frecuentemente junto con la anestesia general (anestesia combinada) para disminuir la dosis intraoperatoria de opioides y como técnica analgésica en el postoperatorio de cirugía torácica. Una revisión reciente sugiere que la analgesia epidural torácica es de elección para el tratamiento del dolor post-toracotomía porque mejora la mecánica ventilatoria y el intercambio gaseoso y disminuye la incidencia de atelectasias, de neumonía y de dolor crónico postoperatorio<sup>109</sup>.

Los AL administrados por vía epidural, además de bloquear las fibras motoras y sensitivas de forma metamérica, bloquean el sistema nervioso simpático al mismo nivel produciendo vasodilatación. Teóricamente, cabría esperar una inhibición de la VPH causada por la vasodilatación a nivel torácico pero los AL producen vasodilatación pulmonar que podría causar derivación del flujo sanguíneo del pulmón colapsado al pulmón ventilado, mejorando el cociente V/Q y la hipoxemia<sup>109, 110</sup>. Diversos autores han estudiado la oxigenación durante la VUP comparando grupos de pacientes con o sin anestesia epidural combinada con anestesia general. Los resultados de estos estudios han sido contradictorios<sup>111</sup>. Un autor observó que en el grupo con anestesia epidural la PaO<sub>2</sub> fue superior<sup>112</sup>, mientras que otros observaron que la anestesia epidural empeoraba la oxigenación<sup>113, 114</sup>. Finalmente, otros autores no hallaron diferencias<sup>115-118</sup>. Actualmente, se cree que la anestesia epidural no tiene efectos sobre la oxigenación durante la VUP si el gasto cardíaco se mantiene dentro de la normalidad pero faltan estudios que lo confirmen<sup>119</sup>.

## 2.2 HIPOXEMIA DURANTE LA VENTILACIÓN UNIPULMONAR

La hipoxemia grave se puede definir como una saturación arterial de la hemoglobina medida por pulsioximetría (SpO<sub>2</sub>) menor de 90%. La incidencia y la magnitud de la misma durante la VUP varían considerablemente según los estudios publicados, pero suele aparecer entre el 4 y el 10% de los casos<sup>33, 120-123</sup>. Otros datos informan de que entre un 6-11% de los pacientes en decúbito lateral precisan discontinuación de la VUP por desaturación <90%, a pesar de la ventilación con oxígeno al 100%<sup>35, 124</sup>. La importancia de la hipoxemia intraoperatoria radica en que se ha correlacionado con el aumento de complicaciones postoperatorias como disfunción

cognitiva, fibrilación auricular, fallo renal e hipertensión pulmonar en pacientes de cirugía torácica<sup>125</sup>.

### **2.2.1 Prevención de la hipoxemia**

#### **Optimización de la función pulmonar y otros factores en el preoperatorio:**

La fisioterapia respiratoria y la terapia broncodilatadora antes de la cirugía se realizan en la mayoría de los pacientes con la finalidad de mejorar la función pulmonar. Sin embargo, no existen estudios controlados que demuestren que estas medidas mejoren la hipoxemia intraoperatoria ni las complicaciones pulmonares postoperatorias<sup>33</sup>. En un estudio multicéntrico reciente, Canet y cols. han relacionado siete factores de riesgo independientes con la aparición de complicaciones pulmonares postoperatorias en la población quirúrgica que son: SpO<sub>2</sub> preoperatoria baja, infección respiratoria tratada con antibióticos en el último mes, edad, hemoglobina < 10 g/dL preoperatoria, cirugía torácica o abdominal alta, duración de la cirugía de > 2 horas y cirugía urgente<sup>126</sup>. Por ejemplo, un paciente programado para cirugía torácica de 70 años de edad, con una saturación de oxígeno preoperatoria de 94% y una duración de la intervención de más de 2 horas, tiene un riesgo aproximado del 45% de presentar complicaciones pulmonares postoperatorias. Las intervenciones sobre alguno de los factores de riesgo modificables podría disminuir la probabilidad de complicaciones.

#### **Monitorización de la ventilación selectiva:**

Tanto si la VUP se hace mediante un tubo de doble luz (Fig.2) como con un bloqueador bronquial (Fig.4), la comprobación de la correcta posición del dispositivo mediante fibrobroncoscopia es mandatoria en todos los casos<sup>34</sup>. En un estudio retrospectivo se detectó que el 3% de los pacientes presentaron hipoxemia durante la cirugía torácica y en la mayoría de los casos la hipoxemia se solucionó tras la recolocación del tubo. Además, la inspección mediante un fibrobroncoscopio permite limpiar secreciones y restos de sangre que pueden impedir la correcta ventilación del pulmón declive<sup>33, 123</sup>.

#### **Ventilación óptima del pulmón declive:**

El pulmón declive tiende a presentar zonas de atelectasia y colapso alveolar durante la cirugía por las razones comentadas en el apartado 2.1.1. Esta situación activa la VPH en las zonas con bajo V/Q, aumentando la resistencia vascular pulmonar, derivando parte del flujo sanguíneo del pulmón ventilado al pulmón colapsado y aumentando el *shunt*. Además, para evitar la aparición de las atelectasias se tiende a ventilar el pulmón con volúmenes altos que pueden causar un aumento de la P<sub>A</sub> o hiperinsuflación. Esta situación incrementa las resistencias vasculares pulmonares y desvía el flujo sanguíneo pulmonar del pulmón ventilado al colapsado, incrementando el *shunt*.

La estrategia ventilatoria va a depender de las características de base del paciente y hoy en día continúa siendo tema de debate. Además, los estudios no son del todo concluyentes en cuanto a la combinación óptima de volumen corriente (VC), frecuencia respiratoria (FR) y PEEP. En definitiva, se desconoce la estrategia ventilatoria óptima para que el pulmón declive esté bien ventilado evitando la aparición de atelectasias, el aumento de las RVP y la lesión pulmonar aguda por la ventilación mecánica. La estrategia ventilatoria que más se acerca a cumplir todos los requisitos sería la ventilación protectora pulmonar que se consigue con volúmenes corrientes bajos y PEEP.

El VC normal en mamíferos es de unos 6,3 mL/kg<sup>123</sup>. Durante la ventilación unipulmonar, los VC entre 6-8 mL/kg permiten que los alveolos se abran y se mantengan abiertos si simultáneamente se aplican unos 3-5 cmH<sub>2</sub>O de PEEP<sup>123</sup>. De otra forma, si no se añadiera PEEP aumentarían las zonas de atelectasias del pulmón declive (aumento del *shunt*). Con esta estrategia ventilatoria se reduce la posibilidad de que una hiperinsuflación alveolar por VC altos (> 8 ml/kg) impida una buena perfusión sanguínea del pulmón ventilado. No obstante, hay autores que consideran VC altos a aquellos superiores a 6,7 ml/Kg<sup>82</sup>, muy cercanos al VC normal en mamíferos.

En pulmones sanos, la hiperinsuflación por VC altos durante un corto periodo de tiempo no parece producir lesión pulmonar aguda por volumen (volutrauma). En cambio, durante la cirugía torácica la agresión quirúrgica sobre el pulmón es un buen sustrato para que se produzca lesión pulmonar durante la ventilación con VC altos<sup>82, 127</sup>. Sin embargo, aunque la ventilación protectora con VC bajos y PEEP parece ser la

estrategia más apropiada, no se ha podido demostrar que ésta mejore la oxigenación en comparación con los VC altos sin PEEP durante la VUP en humanos<sup>33</sup>. Recientemente, un estudio realizado en cerdos mostró que el reclutamiento alveolar de todo el pulmón seguida de una ventilación unipulmonar con VC de 5 ml/kg<sup>128</sup>, disminuye el daño alveolar inducido por la ventilación mecánica<sup>129</sup>.

En la actualidad, la tendencia es conseguir una ventilación protectora que evite el daño alveolar a la vez que se mantiene el pulmón abierto sin reducir la perfusión pulmonar<sup>123</sup>.

En cuanto al nivel de PEEP óptimo, se ha observado que una PEEP demasiado alta puede causar un aumento de las RVP y aumento del *shunt* por derivación del flujo sanguíneo al pulmón proclive. De esta forma, ocasionaría un empeoramiento paradójico de la hipoxemia. En los pacientes con CRF baja y alteración de la relación V/Q, con hipoxemia marcada, el efecto positivo de la PEEP en el pulmón declive puede ser superior al efecto negativo sobre la resistencia vascular pulmonar. Estos pacientes son los que se benefician de la PEEP sin sufrir hipoxemia paradójica, ya que la PEEP aumentaría su CRF<sup>130-132</sup>. Sin embargo, en los pacientes con una CRF normal o elevada (con hiperinsuflación), los efectos negativos pueden superar a los positivos y la PEEP produciría hipoxemia paradójica. Se desconoce la dosis-respuesta de la PEEP sobre la oxigenación, pero se postula que el margen terapéutico de la PEEP en el pulmón declive para el aumento de la PaO<sub>2</sub> es muy estrecho<sup>23, 27, 132</sup>.

En cuanto al tipo de ventilación mecánica, en la actualidad, no se ha podido demostrar si es mejor la ventilación controlada por volumen (VCV) o la ventilación controlada por presión (VCP) en términos de oxigenación y morbi-mortalidad. Los estudios más recientes que comparan las dos estrategias ventilatorias no encuentran diferencias en la oxigenación durante la VUP<sup>133, 134</sup> ni a las 24 h del postoperatorio<sup>134</sup>. A pesar de esto, existen revisiones descriptivas<sup>33, 135</sup> y algún estudio<sup>136</sup> que destacan la VCP como la más fisiológica en términos de menores P<sub>A</sub> y mejor distribución de la ventilación que permite reclutar áreas poco ventiladas.

En relación a la frecuencia respiratoria durante la VUP, actualmente se recomienda aumentarla para mantener la normocapnia y evitar que la PaCO<sub>2</sub> influya negativamente sobre la VPH. Hay que tener en cuenta que FR demasiado altas

favorecen el aumento del espacio muerto y además provocan la aparición de PEEP intrínseca que contribuye a la lesión pulmonar aguda por la ventilación<sup>137</sup>.

### **Tipo de anestesia, índice cardíaco y concentración de hemoglobina:**

Se ha descrito ampliamente el efecto de los anestésicos generales (intravenosos vs halogenados), así como los anestésicos locales (epidural vs no epidural) sobre la oxigenación durante la VUP. Como conclusión y según las últimas revisiones descriptivas, el tipo de anestesia tiene escasa relevancia clínica sobre la oxigenación durante la VUP<sup>33</sup>.

Tanto el GC como la Hb intervienen en el transporte de oxígeno a los tejidos ( $DO_2$ ), según la fórmula;  $DO_2 = CaO_2 \times GC$ . Ambos factores son de gran importancia para conservar una buena perfusión tisular en estados de hipoxemia<sup>111, 137</sup>. Los cambios en la Hb afectan teóricamente al contenido arterial de oxígeno. Una cifra de Hb normal o alta ayuda a mantener una correcta oxigenación de los tejidos durante la VUP a diferencia de lo que ocurre en el paciente anémico<sup>138</sup>. La presencia de anemia afecta de forma más intensa a aquellos paciente con un *shunt* intrapulmonar importante, como ocurre en los pacientes con EPOC<sup>128</sup>. El aumento del GC es un mecanismo compensatorio ante la situación de hipoxia<sup>139</sup> de cara a preservar la perfusión tisular normal a través del aumento del  $DO_2$ , y con el beneficio añadido de reducción del espacio muerto alveolar. En humanos se ha demostrado una relación lineal entre el aumento del GC y la  $PaO_2$ <sup>140</sup>. El aumento de GC va acompañado de un aumento del contenido venoso mixto de oxígeno ( $CvO_2$ )<sup>141</sup>. Se sabe que el mayor aumento del  $CvO_2$  ocurre cuando el GC aumenta desde valores bajos, pero que aumentos del GC muy importantes causan un deterioro de la  $PaO_2$  por inhibición de la VPH<sup>142, 143</sup>.

## **2.2.2 Tratamiento no farmacológico de la hipoxemia**

La mayoría de las causas tratables de hipoxemia durante la VUP son la malposición del tubo de doble luz o bloqueador bronquial, la aparición de atelectasias en el pulmón ventilado por una estrategia ventilatoria poco adecuada y la oclusión bronquial del pulmón ventilado por secreciones o sangre<sup>33</sup>. Existen varias maniobras para tratar la hipoxemia resultante de la ventilación unipulmonar<sup>23, 27</sup>. La primera actuación

consistirá en mejorar la hipoxemia cuando aparezca y posteriormente buscar la causa y corregirla, si es posible (Fig.18).

### **Fracción inspirada de oxígeno en el pulmón declive:**

Durante la VUP se administra O<sub>2</sub> entre el 80-100% (FiO<sub>2</sub> 0,8-1) para compensar el *shunt* intrapulmonar. De forma adicional, esta FiO<sub>2</sub> elevada causa una cierta vasodilatación en el pulmón ventilado aumentando su capacidad de aceptar flujo sanguíneo procedente del pulmón proclive, resultante de la redistribución causada por la VPH<sup>135, 144</sup>. Sin embargo, existen desventajas derivadas de las altas concentraciones de oxígeno como son la aparición de atelectasias por reabsorción y la toxicidad del O<sub>2</sub> sobre el parénquima pulmonar. La primera se puede solucionar con una buena estrategia ventilatoria (reclutamiento alveolar y PEEP). La toxicidad por O<sub>2</sub> se puede producir durante exposiciones prolongadas a altas concentraciones de O<sub>2</sub>. La toxicidad comporta una lesión tipo isquemia-reperusión y estrés oxidativo que genera cambios histopatológicos similares a la lesión pulmonar aguda<sup>145, 146</sup>. Esta complicación es poco frecuente que aparezca debido al tiempo limitado de la VUP en la cirugía torácica<sup>147</sup>. La tendencia actual es la de utilizar concentraciones de oxígenos por debajo de 1 (p.e FiO<sub>2</sub> 0,8) para evitar estas complicaciones y para garantizar un sistema de alarma. Es decir, cuanto más baja sea la FiO<sub>2</sub> durante la VUP, antes se podrá detectar una disminución de la SpO<sub>2</sub>. Esto permitirá tratar la hipoxemia aumentando la FiO<sub>2</sub> hasta 1 mientras se gana un poco de tiempo para averiguar la causa de la hipoxemia y tratarla. Existen grupos que administran FiO<sub>2</sub> 0,5 durante la VUP para detectar de forma muy precoz la hipoxemia<sup>33</sup>, incluso FiO<sub>2</sub> 0,4 se han mostrado seguras en algún estudio<sup>148</sup>. Recientemente los autores de una revisión sobre el tema abogan por el uso de FiO<sub>2</sub> altas para compensar el *shunt* que se genera en el pulmón declive por la hipoventilación moderada secundaria a la estrategia de ventilación protectora ampliamente reconocida<sup>137</sup>. Sin embargo, a pesar de la administración de FiO<sub>2</sub> de 1, puede persistir una hipoxemia grave o crítica<sup>23, 27</sup>.

### **Monitorización de la ventilación selectiva:**

Como se ha comentado anteriormente, la comprobación de la correcta posición del tubo o el bloqueador mediante fibroscopia es necesaria tanto para prevenir como para tratar la hipoxemia<sup>149</sup>.

### **Reclutamiento alveolar del pulmón declive y aplicación de PEEP:**

Con las maniobras de reclutamiento se consigue que los alveolos colapsados se abran. Éstas consisten en mantener presiones de vías aéreas elevadas durante un cierto tiempo (p.e. presiones alveolares de 30 cmH<sub>2</sub>O durante 30 seg.) para abrir los alveolos y mantenerlos abiertos seguidamente con la instauración de PEEP, impidiendo que vuelvan a colapsarse. Ambas maniobras deben ser consecutivas, y se basan en el principio de Lachmann “abrir el pulmón y mantenerlo abierto”<sup>23, 150, 151</sup>.

El efecto final de la PEEP sobre la oxigenación es un balance entre su efecto positivo (aumento de la CRF y V/Q) y su efecto negativo (aumento de las RVP). Así, en los distintos estudios sobre la PEEP en ventilación unipulmonar, se observan resultados aparentemente contradictorios, con mejoría de la oxigenación, ningún cambio o empeoramiento.

### **Aplicación de presión positiva continua (CPAP) en el pulmón proclive:**

En la práctica clínica habitual el uso de CPAP se reserva para casos de hipoxemia severa (SpO<sub>2</sub> < 90%) que no responden a otras estrategias. Consiste en instaurar una presión continua de bajo nivel (entre 3-10 cmH<sub>2</sub>O) mediante un flujo constante de oxígeno al 100% en el pulmón no ventilado. Esto produce una cierta insuflación dependiendo del nivel de presión. Se considera que es la estrategia más efectiva para mejorar la oxigenación durante la ventilación unipulmonar<sup>33, 123</sup>. La principal desventaja de la CPAP es que impide el colapso total del pulmón, necesario para minimizar el trauma pulmonar y facilitar el procedimiento quirúrgico. Esto podría aumentar las complicaciones intra y postoperatorias y prolongar el tiempo quirúrgico<sup>23, 27</sup>. Además, no siempre es bien aceptada por todos los cirujanos<sup>152</sup>. Por otro lado, la CPAP no es efectiva en un 5% de los casos, persistiendo una hipoxemia crítica<sup>29</sup>.

### **Aplicación simultánea de PEEP y CPAP:**

Cuando se aplica PEEP en pulmón declive a un paciente con CPAP en el pulmón proclive, se observa una mejoría adicional de la PaO<sub>2</sub>. Sin embargo no siempre se ha podido demostrar el beneficio con respecto a la aplicación única de CPAP<sup>27</sup>. En la práctica clínica habitual, el pulmón declive se ventila con PEEP desde el inicio de la VUP, ya que esta estrategia previene la aparición de hipoxemia. Posteriormente, si aparece una hipoxemia crítica se añade CPAP.

### **Ventilación intermitente del pulmón colapsado:**

Consiste en reinstaurar la ventilación bipulmonar durante un período de tiempo a intervalos de 3-5 min. Esta maniobra, aunque mejora la oxigenación, dificulta y alarga el procedimiento quirúrgico, por lo que se reserva habitualmente para los casos en que se produce una hipoxemia grave y persistente, que represente un riesgo para el paciente y que sea refractaria a las otras medidas terapéuticas<sup>33</sup>.

### **Ventilación con alta frecuencia del pulmón colapsado:**

Se consigue mediante la administración de VC bajos (por debajo del espacio muerto) a altas frecuencias (100-150 pm) y baja presión de la vía aérea. El pulmón permanece ventilado pero poco insuflado y casi inmóvil, interfiriendo mínimamente con la cirugía. Su uso no está muy extendido debido a la necesidad de un material costoso, la complejidad técnica, las dificultades para monitorizar la ventilación y el riesgo de barotrauma<sup>153</sup>. En algunos estudios los efectos sobre la oxigenación son similares a los obtenidos con la CPAP y en otros no se encuentran diferencias significativas<sup>23, 27, 33, 154, 155</sup>.

### **Ligadura o clampaje de los vasos arteriales del pulmón colapsado:**

Con esta maniobra se consigue eliminar el flujo sanguíneo del pulmón colapsado, desapareciendo el *shunt* intrapulmonar y mejorando la oxigenación. Esta maniobra sólo se puede aplicar durante la neumonectomía ya que todo el parénquima pulmonar será resecado.

### Mejora del índice cardíaco y la concentración de Hb:

Consiste en aplicar las medidas necesarias para el mantenimiento de un gasto cardíaco normal y corregir la anemia.

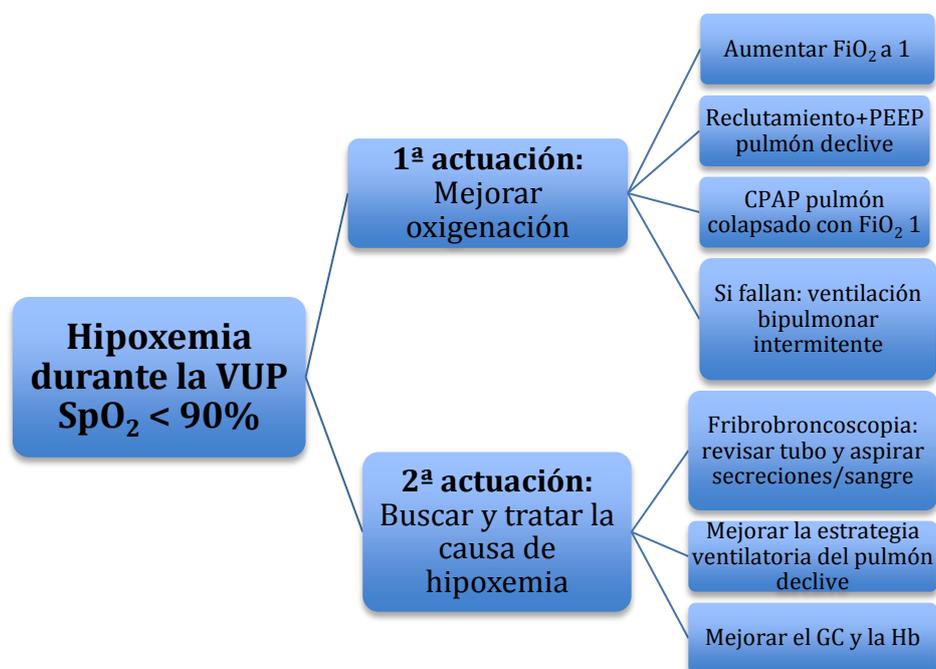


Figura 18. Tratamiento no farmacológico de la hipoxemia durante la VUP.

### 2.2.3 Tratamiento farmacológico de la hipoxemia

La hipoxemia intraoperatoria durante la VUP habitualmente se resuelve aplicando las maniobras descritas anteriormente<sup>33, 119, 123, 137</sup> (Fig. 18). Cuando estas estrategias fallan, ya sea por deterioro de la función pulmonar de base o por una VPH deficitaria<sup>156</sup>, o bien no se pueden aplicar porque interfieren con la cirugía, estarían indicados los fármacos que modulan el flujo sanguíneo pulmonar<sup>33, 123</sup>. Si se puede inducir de forma selectiva una vasodilatación de las zonas bien ventiladas (óxido nítrico inhalado, prostaciclina inhalada), una vasoconstricción de las zonas no ventiladas (almitrina, inhibidores de la ciclooxigenasa) o ambos efectos al mismo tiempo, se puede mejorar la relación V/Q y por tanto la oxigenación arterial<sup>157, 158</sup>.

La manipulación farmacológica selectiva del flujo pulmonar fue descrita por primera vez en 1985 utilizando la prostaglandina F<sub>2α</sub> durante la ventilación

unipulmonar en perros. Este potente vasoconstrictor pulmonar se administró en la arteria pulmonar del pulmón colapsado y se observó un aumento de la PaO<sub>2</sub> dosis dependiente<sup>159</sup>. Posteriormente, la mayoría de estudios en humanos, así como la experiencia clínica con estos tratamientos, se ha obtenido principalmente en pacientes con SDRA (síndrome de distrés respiratorio agudo). Aunque la ventilación unipulmonar es fisiopatológicamente diferente al SDRA, algunos aspectos son similares: a) la presencia de zonas con trastorno severo de la relación ventilación/perfusión (V/Q=0) que ocasionan *shunt* intrapulmonar e hipoxemia; b) el fracaso de la VPH para contrarrestar este problema. Por tanto, aunque los mecanismos fisiopatológicos sean distintos, el tratamiento farmacológico de la hipoxemia puede tener puntos en común en ambas situaciones.

### **2.2.3.1 BISMESILATO DE ALMITRINA**

El bismesilato de almitrina (Vectarion®) es un agonista de los quimiorreceptores periféricos aórticos y principalmente carotídeos<sup>160</sup>, que posiblemente modula la concentración de catecolaminas y especialmente la de dopamina<sup>161</sup>. Inicialmente, se utilizó como estimulante respiratorio en pacientes con EPOC ya que aumentaba el volumen corriente, la frecuencia respiratoria<sup>162</sup> y la capacidad vital forzada<sup>163</sup>. Sin embargo, la almitrina no es un estimulante del sistema nervioso central ya que no actúa tras la denervación carotídea bilateral en humanos<sup>161</sup>. Pronto se observó que la almitrina mejoraba la PaO<sub>2</sub> mientras que el descenso de la PaCO<sub>2</sub> era escaso. Esto implicaba que el efecto beneficioso de la almitrina no era sólo atribuible a la estimulación respiratoria, sino también a la potenciación de la VPH<sup>164-168</sup> que en ocasiones podía triplicar su intensidad<sup>169</sup>.

La almitrina no está comercializada en el Estado Español, sin embargo en algunos países se encuentra comercializada y dispone de indicación aprobada para su uso en el tratamiento de la hipoxia en pacientes con EPOC.

### **Características fisicoquímicas de la almitrina**

La almitrina es un derivado de la difenilmetilpiperazina que se presenta en forma de bismesilato de almitrina siendo una molécula con alto peso molecular (667,8

g/mol). La almitrina tiene una baja solubilidad acuosa pero es muy liposoluble, lo que le permite atravesar rápidamente las membranas celulares y le confiere estabilidad en los medios biológicos<sup>170, 171</sup>.

### **Farmacocinética de la almitrina<sup>170, 172</sup>**

La farmacocinética de la almitrina intravenosa se conoce a partir de estudios realizados en paciente con EPOC a los que se administró el fármaco en bolus o en perfusión continua.

La tasa de fijación de la almitrina a proteínas es muy elevada (> 99,5%) a dosis terapéuticas, tanto en animales como en el hombre. Probablemente, la albúmina sea la principal proteína implicada. Considerando esta fijación proteica tan importante se han investigado las posibles interacciones. La concentración de almitrina no se modifica significativamente con el salbutamol, efedrina, carboxicisteína, warfarina, isoprenalina, codeína, amionofilina o fenilbutazona. La almitrina prácticamente no se fija a los hematíes de forma que la relación de concentración hematíes/plasma es de 0,2. El volumen aparente de distribución de la almitrina varía entre 12-17 L/Kg, lo que refleja su gran distribución por los tejidos y órganos.

El metabolismo de la almitrina es fundamentalmente hepático pero no provoca inducción enzimática. Se han detectado diversos metabolitos inactivos de la almitrina que se forman rápidamente a las primeras 2-4 horas de la administración y cuya eliminación es más lenta que la de la almitrina<sup>173</sup>. El clearance hepático y plasmático son similares y relativamente bajos, alrededor de 4 ml/min/Kg. Los metabolitos se eliminan por vía biliar y en menor grado por vía urinaria (10%). La combinación del gran volumen de distribución y bajo clearance plasmático, implican una lenta eliminación. En pacientes con insuficiencia hepática grave la almitrina está contrindicada ya que la eliminación está muy enlentecida<sup>171</sup>.

La cinética plasmática de eliminación de la almitrina sigue un modelo tricompartmental, presentando una primera fase de semivida de 3 min, correspondiente a la distribución del fármaco en el organismo. A esta fase le siguen dos fases de eliminación con semividas de 1,25 h y 27,5 h.

### Farmacodinamia de la almitrina

El efecto vasoconstrictor de la almitrina sobre la circulación pulmonar es predominante en las zonas pulmonares no ventiladas, potenciando la VPH cuando es deficiente y desviando el flujo sanguíneo pulmonar hacia zonas ventiladas con buena relación V/Q<sup>164-168</sup>. Su mecanismo de acción no está claro, pero el hecho de que los inhibidores de los canales de calcio impidan la acción de la almitrina sobre la VPH sugiere un mecanismo de acción en el que estén implicados los canales de calcio tipo L<sup>157, 174</sup>.

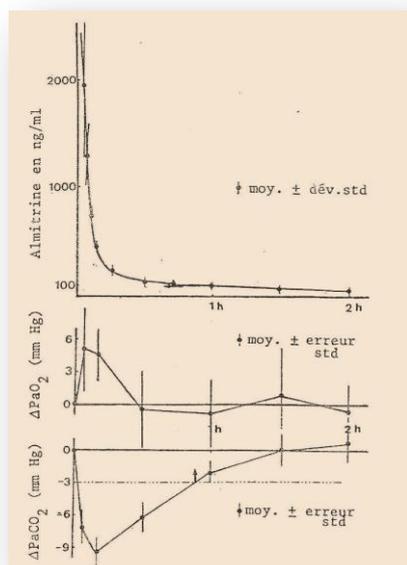
El efecto de la almitrina sobre la oxigenación arterial depende de varios factores:

- Del grado de vasoconstricción pulmonar: la almitrina solamente potencia la VPH cuando ésta es deficiente. En las zonas donde la VPH es efectiva, la almitrina no induce vasoconstricción adicional<sup>175</sup>.
- De la dosis administrada<sup>176</sup>.

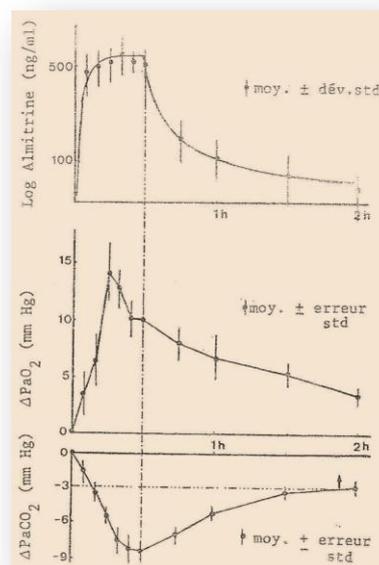
La almitrina administrada en bolo i.v. (0,5 mg/Kg) inicia su acción sobre los gases sanguíneos a los dos minutos. El efecto máximo sobre la PaO<sub>2</sub> y la PaCO<sub>2</sub> se observa a los 4 y 10 minutos, respectivamente. A los 30 minutos aproximadamente el efecto que ejerce sobre la P<sub>a</sub>O<sub>2</sub> ( $\Delta$ PaO<sub>2</sub>) desaparece (Fig. 19).

La almitrina administrada en perfusión continua (0,5 mg/Kg/30 min) alcanza una concentración máxima a los 20 min manteniéndose estable a partir de entonces. El efecto máximo sobre la PaO<sub>2</sub> coincide en el tiempo con la concentración máxima (Fig. 20). Mientras se mantenga la concentración máxima persiste el efecto sobre la P<sub>a</sub>O<sub>2</sub> ( $\Delta$ PaO<sub>2</sub>) (Fig. 20).

Se requieren niveles plasmáticos de almitrina por encima de 100 ng/ml para obtener efecto clínico.



**Figura 19.** Concentraciones plasmáticas de almitrina administrada en bolo i.v. (gráfico superior). Evolución media de la  $\Delta PaO_2$  y  $\Delta PaCO_2$  en el tiempo (gráfico inferior)<sup>158</sup>.



**Figura 20.** Concentraciones plasmáticas de almitrina administrada en perfusión continua i.v. durante 30 minutos (gráfico superior). Evolución media de la  $\Delta PaO_2$  y  $\Delta PaCO_2$  en el tiempo (gráfico inferior)<sup>158</sup>.

## Utilización terapéutica de la almitrina

### a) Almitrina en la EPOC:

La almitrina se utilizó por primera vez en el tratamiento de la hipoxemia de los pacientes con EPOC. En un estudio clínico aleatorizado y multicéntrico (N = 701) se comparó el bismesilato de almitrina por v.o. frente a placebo durante 12 meses<sup>177</sup>. Se observó que la almitrina aumentaba la  $PaO_2$  en comparación con el grupo placebo y también reducía la  $PaCO_2$  escasamente pero de forma significativa. Hubo una relación entre la respuesta y los niveles plasmáticos de almitrina entre 200-300 ng/ml. Los pacientes no respondedores tampoco lo hicieron con el aumento de la dosis y no se hallaron los posibles factores que indicaran qué pacientes responderían. Sin embargo, no se observó diferencia en la mortalidad entre los dos grupos.

Posteriormente se publicaron múltiples estudios en pacientes con EPOC pero no se dispone de evidencia reciente. Las últimas publicaciones al respecto datan

del 2003 y los resultados son contradictorios en cuanto a la mejoría de la PaO<sub>2</sub><sup>178</sup>,<sup>179</sup>. En un estudio multicéntrico realizado en pacientes con EPOC severo se observó un aumento discreto pero significativo de la PaO<sub>2</sub> en el grupo tratado con almitrina con respecto al placebo. Sin embargo, la mortalidad entre los grupos fue similar a los 12 meses y en el grupo almitrina aparecieron más casos de polineuropatía y pérdida de peso<sup>179</sup>.

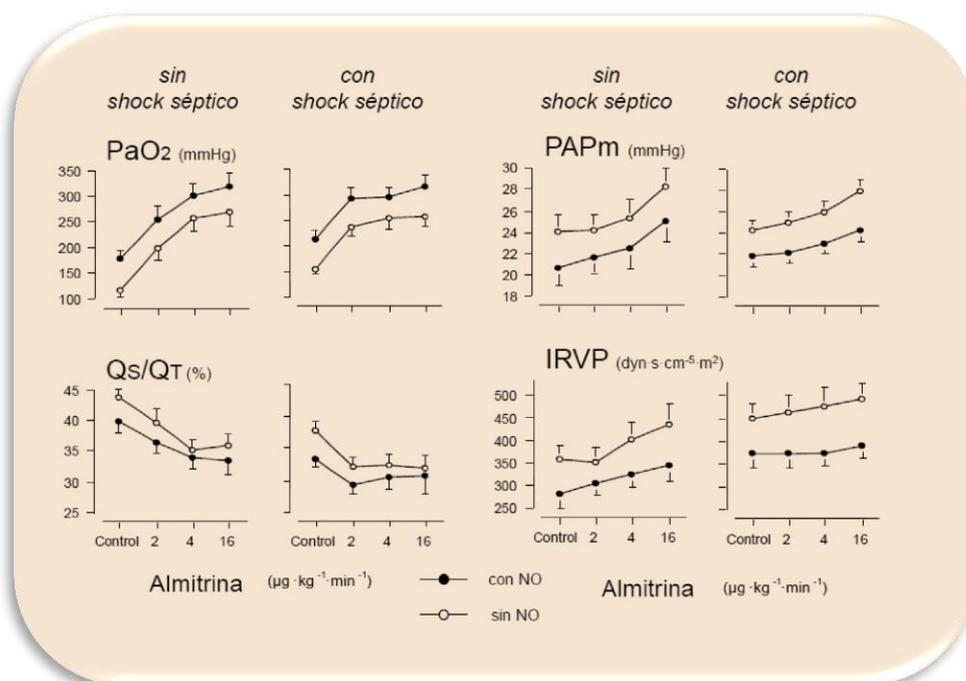
#### **b) Almitrina en el SDRA:**

La almitrina a dosis bajas ( $\leq 4 \mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ ) puede potenciar la VPH, tal como se ha demostrado en estudios experimentales<sup>164-166, 168</sup> y en individuos sanos<sup>180</sup>. Por el contrario, varios estudios en animales muestran que la almitrina a dosis altas ( $\geq 5 \mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ ) puede causar vasoconstricción pulmonar global e inespecífica. Este efecto puede desviar el flujo sanguíneo pulmonar desde zonas bien ventiladas hacia zonas mal ventiladas, oponiéndose al efecto de la VPH y por tanto empeorando el intercambio gaseoso<sup>166, 168, 181, 182</sup>. Esto contrasta con la mejora en la oxigenación arterial observada en estudios clínicos con dosis elevadas de almitrina ( $16 \mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ )<sup>183, 184</sup>.

Los efectos de la almitrina sobre la oxigenación en pacientes con SDRA muestran resultados dispares, de forma que se han observado varias situaciones: 1/ que es efectiva<sup>183-187</sup>; 2/ que su efecto es inconstante, de forma que sólo responden algunos pacientes<sup>183, 184</sup>; 3/ que no hay respuesta<sup>188, 189</sup>. Esta disparidad de resultados podría deberse a las distintas dosis utilizadas en los diferentes estudios.

Para dar respuesta a esta controversia, se estudió la curva dosis-respuesta de la almitrina en 30 pacientes con SDRA<sup>185</sup> sola o combinada con NOi (5 ppm). Se observó que el aumento máximo de la PaO<sub>2</sub> y el descenso máximo del *shunt* intrapulmonar fueron con almitrina a  $2 \mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$  en pacientes con shock séptico y a  $4 \mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$  en pacientes sin *shock* séptico. Esta respuesta podría explicarse por dos razones; primera, porque propio *shock* séptico puede disminuir la VPH<sup>190</sup>, siendo los vasos sanguíneos pulmonares más reactivos a la almitrina. Segunda, porque los pacientes con *shock* séptico fueron tratados con noradrenalina, fármaco que podría potenciar el efecto vasoconstrictor de la almitrina<sup>157</sup>. En cambio, este efecto máximo sobre la oxigenación

no se observó en la presión de arteria pulmonar ni en el índice de resistencia vascular pulmonar, que aumentaron de forma dosis-dependiente (Fig. 21).



**Figura 21.** Curva dosis-respuesta de la almitrina sola o combinada con una dosis fija de NOi (5 ppm) en pacientes con SDRA. Se observa que la almitrina presenta un efecto máximo a 4  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$  en pacientes sin *shock séptico* y a 2  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$  en pacientes con *shock séptico*. A dosis superiores (16  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ ) se observa un efecto terapéutico similar, pero con más efectos adversos (hipertensión pulmonar)<sup>185</sup>.

Hasta el momento no se conocen los factores predictivos de la respuesta al tratamiento con almitrina, ya que no siempre es efectiva para mejorar la oxigenación en el SDRA. En el estudio de Gallart y cols. se analizaron varios factores pero ninguno predijo la respuesta a la almitrina<sup>185</sup>.

### c) Almitrina en ventilación unipulmonar para cirugía torácica

Los efectos de la almitrina en cirugía torácica se evaluaron inicialmente en animales. En un estudio realizado con perros anestesiados a los que se les ventilaba un pulmón con oxígeno al 100% y el otro con una mezcla hipóxica con el tórax cerrado, se estudió la curva dosis-respuesta de la almitrina sobre la oxigenación y el porcentaje de flujo sanguíneo en el pulmón hipóxico. Se observó que la almitrina a 3  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$  produjo un aumento de la PaO<sub>2</sub> y un descenso del flujo sanguíneo del pulmón

hipóxico<sup>167</sup>. En un modelo similar, dosis de 2 µg/Kg/min de almitrina aumentó la PaO<sub>2</sub> mientras que una dosis de 14,3 µg/Kg/min desvió el flujo sanguíneo desde el pulmón hiperóxico hacia el pulmón hipóxico, con una inhibición de la VPH<sup>182</sup>. Otros estudios en animales también encuentran resultados parecidos<sup>191</sup>.

En humanos, existen cuatro trabajos publicados que evalúan los efectos de la almitrina durante la VUP en cirugía torácica como único fármaco<sup>1, 2</sup>, o bien en combinación con NOi<sup>3,4</sup>.

En su primer trabajo, Moutafis y cols, realizaron un estudio que constaba de dos partes. En la primera parte del estudio se comparó un grupo placebo con un grupo que recibió NOi a dosis de 20 ppm y no se hallaron diferencias significativas en la oxigenación arterial. En la segunda parte, un grupo recibió placebo y otro almitrina (16 µg/kg/min) asociada a NOi a 20 ppm, hallándose diferencias significativas en la oxigenación<sup>4</sup> (Tabla 2). Posteriormente, Moutafis y cols estudiaron nuevamente el efecto de la almitrina en pacientes sometidos a cirugía torácica que requerían VUP. Observaron que la hipoxemia fue menor en el grupo que recibió almitrina a dosis de 8 µg/Kg/min en comparación con el grupo placebo. El *shunt* intrapulmonar aumentó de forma significativa en los dos grupos durante la VUP pero en menor proporción en el grupo que recibió almitrina. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en los parámetros hemodinámicos pulmonares ni sistémicos<sup>1</sup> (Tabla 3).

El mismo grupo realizó otro ensayo clínico en cirugía torácica en el que incluyeron 28 pacientes. De estos, 18 presentaron una SpO<sub>2</sub> inferior o igual al 95% durante la ventilación selectiva y fueron aleatorizados para recibir placebo o almitrina a 12 µg/Kg/min durante 10 min, seguida de 4 µg/Kg/min. Los autores observaron una mejora significativa de la oxigenación arterial en los pacientes tratados con almitrina pero no realizaron monitorización de la hemodinámica pulmonar<sup>2</sup> (Tabla 3). A diferencia de los dos estudios anteriores que utilizaron la almitrina para prevenir la hipoxemia durante la VUP, este último trabajo empleó la almitrina como tratamiento una vez había aparecido la hipoxemia.

Este grupo de investigadores, que hasta el momento era el único que había publicado datos sobre el efecto beneficioso de la almitrina durante la VUP en cirugía torácica, asumieron dos puntos importantes que no demostraron: 1/ que la dosis de

almitrina utilizada en uno de los estudios y considerada por los autores como dosis intermedia ( $8 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )<sup>1</sup> podría ser tan efectiva como la dosis alta para mejorar la oxigenación arterial. En este estudio no se observó aumento de la presión de arteria pulmonar media (PAPM) respecto al placebo<sup>1</sup>, hecho que indica que la dosis intermedia de almitrina no actúa con la misma intensidad que las dosis altas; 2/ en dos de sus estudios, Moutafis y cols asumieron que la dosis alta de almitrina asociada o no a NOi no producía hipertensión pulmonar sin monitorizar este parámetro<sup>2, 4</sup>. Posteriormente, se ha demostrado que el aumento de la PAPM es dosis-dependiente tanto en los pacientes con SDRA<sup>185</sup> como aquellos durante la VUP en cirugía torácica<sup>3</sup>.

	N	PaO <sub>2</sub> (mmHg)	Shunt (%)	PAPM (mmHg)	Aumento PaO <sub>2</sub> vs placebo	Anestésico	Tórax
<b>Moutafis y cols.<sup>4</sup></b>							Cerrado
Placebo	20	132 ± 14	-	-		propofol	
NOi	20	149 ± 27 <sup>NS</sup>	-	-		propofol	
Placebo	20	146 ± 16	-	-		propofol	
Alm16+NO	20	408 ± 33*	-	-	> 150%	propofol	
<b>Moutafis y cols.<sup>1</sup></b>							Cerrado
Placebo	8	178 ± 18	26	19 ± 2		propofol	
Alm8	8	325 ± 17*	13*	19 ± 2 <sup>NS</sup>	> 80%	propofol	
<b>Dalibon y cols.<sup>2</sup></b>							Cerrado
Placebo	9	63 ± 6	-	-		propofol	
Alm12	9	132 ± 26*	-	-	> 100%	propofol	
<b>Silva y cols.<sup>3</sup></b>							Abierto
Placebo	14	120 ± 52	42 ± 10	20 ± 4		propofol	
Alm4+NOi	14	195 ± 75*	31 ± 7*	23 ± 5 <sup>NS</sup>	> 50%	propofol	
Alm16+NOi	14	270 ± 97**	30 ± 8*	28 ± 8**	> 100%	propofol	

**Tabla 3.** Resultados principales de los estudios que han comparado almitrina con o sin óxido nítrico inhalado y placebo durante la ventilación unipulmonar en cirugía torácica. N: número de pacientes por grupo; Alm4, Alm8 y Alm16: almitrina a 4, 8 y 16  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ; NOi: óxido nítrico inhalado; NS: no diferencia significativa vs placebo; \*Diferencia significativa vs placebo; \*\*Diferencia significativa vs placebo y Alm4.

El trabajo publicado por Silva y cols<sup>3</sup> fue un estudio a doble ciego, con tórax abierto y con monitorización de la presión de arteria pulmonar. Se analizaron tres brazos de tratamiento; placebo, almitrina a dosis bajas (4 µg/Kg/min) y a dosis altas (16 µg/Kg/min), los dos últimos en asociación con óxido nítrico a dosis de 10 ppm. Se observó que las dosis bajas de almitrina asociada a NOi aumentaron significativamente la oxigenación durante la ventilación unipulmonar, sin modificar la hemodinamia pulmonar. Las dosis altas de almitrina aumentaron aún más la oxigenación pero junto a un aumento de la presión de arteria pulmonar (Tabla 3). Por tanto, los autores concluyeron que el efecto de la almitrina sobre la PaO<sub>2</sub> era dosis-dependiente durante la VUP, a diferencia de lo que ocurría en el SDRA<sup>185</sup>.

No se conocen los factores predictivos del efecto de la almitrina sola o combinada con NO sobre la oxigenación y la circulación pulmonar durante la VUP. En pacientes intervenidos de cirugía torácica se analizó si los valores basales de PaO<sub>2</sub>, PAPM o FEV<sub>1</sub> (indicadores de severidad de enfermedad pulmonar) podían ser predictivos de la respuesta al tratamiento, pero ninguno de ellos resultó serlo. Únicamente, la hipercapnia generada durante la VUP fue un factor que favoreció el aumento de la PAPM causado por la almitrina+NOi<sup>192</sup>.

La almitrina también puede reducir el espacio muerto alveolar mejorando la eliminación de CO<sub>2</sub> en los pacientes de cirugía torácica durante la VUP<sup>4</sup>.

A partir de estos estudios podemos concluir que la administración de almitrina mejora la hipoxemia secundaria a la ventilación unipulmonar en pacientes anestesiados con propofol. Por tanto, puede ser un recurso útil para el tratamiento o prevención de la hipoxemia durante la ventilación unipulmonar cuando las estrategias no farmacológicas no son efectivas o no pueden aplicarse.

### **Efectos adversos de la almitrina**

El principal efecto adverso de la almitrina derivado de su mecanismo de acción es el aumento de las resistencias vasculares pulmonares y presión arterial pulmonar. En pacientes con SDRA<sup>183, 185</sup> y en cirugía torácica durante la VUP<sup>3</sup>, este efecto es dosis-dependiente sin observarse efecto máximo como sucede con la oxigenación arterial. La almitrina provoca vasoconstricción arterial pulmonar pero no venosa así que no

empeora el edema pulmonar. A dosis bajas la almitrina prácticamente no modifica el valor basal de PAP y RVP<sup>1, 3, 185</sup>. Este hecho refuerza la recomendación de utilizar dosis bajas de almitrina en el SDRA, ya que las dosis altas no mejoran más la oxigenación y, sin embargo, agravan la hipertensión pulmonar ya presente en estos pacientes, pudiendo deteriorar la función del ventrículo derecho.

Un efecto adverso importante es la neuropatía periférica<sup>157</sup>. Se trata de una neuropatía sensitiva, con afectación distal y localizada en las extremidades inferiores. El estudio histopatológico y electromiográfico indica degeneración axonal<sup>193</sup>. Este efecto adverso se ha observado durante tratamientos prolongados con almitrina en pacientes con EPOC y estaría probablemente favorecido por la larga vida media de eliminación de la almitrina, que condicionaría niveles plasmáticos elevados<sup>170</sup>. La alteración fue reversible en todos los casos después de la suspensión del tratamiento, pero en algunos casos alargó la estancia hospitalaria<sup>177, 193-197</sup>. También se ha descrito una alteración de la conducción de los nervios motores periféricos, asintomática, después de la administración prolongada de almitrina, igualmente reversible después de la suspensión del tratamiento<sup>163</sup>.

En algunos pacientes con SDRA a los que se administró almitrina se observó un aumento de los niveles plasmáticos de ácido láctico principalmente en mujeres con disfunción hepática previa<sup>198</sup>. La causa de este trastorno sería la inhibición de la cadena respiratoria mitocondrial provocada por dicho fármaco. Aunque no ha sido corroborado por otros autores, se recomienda la monitorización de los niveles de transaminasas y ácido láctico durante el tratamiento con almitrina<sup>157</sup>.

Otros efectos adversos descritos son náuseas, vómitos, diarrea y pérdida de peso en tratamiento prolongado con almitrina en pacientes con EPOC<sup>177, 193, 199</sup>.

### **2.2.3.2 ÓXIDO NÍTRICO (NO)**

De todos los fármacos capaces de modular la circulación pulmonar, el NO es el más ampliamente estudiado.

## **NO endógeno**

En 1987 se descubrió que el factor relajante derivado del endotelio (EDRF) era el NO<sup>200</sup>. El NO endógeno ejerce un importante papel en la modulación de numerosos procesos biológicos, estando también involucrado en la fisiopatología de muchas enfermedades.

El NO es una molécula con un electrón no apareado por lo que se considera un radical libre y como tal reacciona rápidamente con otros radicales libres, pudiendo ser oxidado o reducido dependiendo del medio en que se encuentre. Cuando reacciona con el O<sub>2</sub> en fase gaseosa, sufre una oxidación rápida formando dióxido de nitrógeno (NO<sub>2</sub>) y en medio acuoso da origen a nitritos (NO<sub>2</sub><sup>-</sup> y NO<sub>3</sub><sup>-</sup>)<sup>157</sup>. En soluciones biológicas, el NO se estabiliza formando complejos con biomoléculas y proteínas que contienen metales de transición, por ejemplo tioles, aminas y hemoproteínas<sup>201</sup>.

El NO es sintetizado por la óxido nítrico sintetasa (NOS) de la que se conocen tres isoformas; la NOS neuronal (NOSn), la NOS endotelial (NOSe) y la NOS inducible (NOSi). La NOSn actúa a nivel del sistema nervioso central, periférico y terminaciones nerviosas de diferentes tejidos. La NOSe interviene en la circulación sistémica y pulmonar. Finalmente, la NOSi se haya en muchos tipos de células que contribuyen en la respuesta inmunitaria<sup>157</sup>.

El mecanismo de acción se basa en que el NO activa la enzima guanilato ciclasa, que cataliza la transformación de GTP en GMPc. El GMPc actúa sobre protein-quinasas específicas que dan lugar a relajación del músculo liso vascular. Las fosfodiesterasas, en cambio, provocan la hidrólisis rápida del GMPc a GMP, contrarrestando de esta forma los efectos del NO. De la actividad de la guanilato ciclasa y de la fosfodiesterasa, a través de la inhibición de la primera y de la activación de esta última, depende la regulación en cada momento de los niveles de NO endógeno<sup>157, 201</sup>.

Los órganos o sistemas en los que el NO ejerce sus principales acciones fisiológicas son el sistema cardiovascular, el sistema nervioso, las plaquetas, el sistema inmunológico, el riñón y las glándulas endocrinas<sup>157</sup>:

Los vasos sanguíneos mantienen un estado de vasodilatación debido a la síntesis continua de NO a partir del endotelio vascular, jugando un papel fundamental en la regulación de la presión arterial. El NO también está implicado en la regulación

de la circulación coronaria y de la contractilidad miocárdica<sup>157</sup>. En la circulación pulmonar el NO modula la VPH y también se ha demostrado que desempeña un papel importante en el mantenimiento del tono vascular a nivel cerebral.

En el *shock* séptico, la síntesis mantenida de concentraciones elevadas de NO por la NOSi estimulada por las endotoxinas bacterianas y citoquinas, causa vasodilatación arterial con hipotensión, hiporreactividad a los fármacos vasoconstrictores y disminución de la contractilidad miocárdica<sup>157</sup>.

A nivel de las plaquetas, el NO ejerce un efecto antitrombótico por inhibición de la agregación y adhesión plaquetarias<sup>157</sup>.

En el sistema respiratorio, a parte de las fibras nerviosas no-colinérgicas, no-adrenérgicas, el NO se sintetiza también en el epitelio de la vía aérea superior, el endotelio vascular y en las células inmunitarias pulmonares (mastocitos y neutrófilos). A nivel bronquial ejerce un efecto broncodilatador leve. En el aire espirado se detecta NO en pequeñas cantidades que están aumentadas durante los procesos inflamatorios e infecciosos de las vías respiratorias<sup>157</sup>.

En relación al metabolismo y eliminación, el NO es rápidamente inactivado mediante la unión a determinadas moléculas en la sangre. La principal vía de eliminación es la unión a la hemoglobina. La molécula de NO al reaccionar con el hierro del grupo hemo forma nitrosilhemoglobina. La reacción del NO con la oxihemoglobina da origen a la formación de metahemoglobina y nitratos. Los nitratos son excretados por vía urinaria en 48 horas<sup>201</sup>.

### **Óxido Nítrico inhalado (NOi)**

El NO administrado por vía inhalatoria produce un efecto doblemente selectivo, ya que actúa sobre la circulación pulmonar y no sistémica, y además vasodilata únicamente las zonas bien ventiladas. De esta forma mejora la relación V/Q y el *shunt* intrapulmonar<sup>157</sup>. Sin embargo, no se ha demostrado que la utilización de NOi pueda mejorar la supervivencia en los pacientes con SDR<sup>202</sup>, pero tampoco que empeore el pronóstico<sup>203</sup>. Debido a lo anterior, a su estrecho margen terapéutico y a sus potenciales efectos tóxicos, el NO debe administrarse con precaución.

Actualmente, el NOi está comercializado como gas medicinal (INOMax®, INO Therapeutics, NJ, EE.UU.).

**a) Mecanismo de acción del NOi:**

El NO administrado por vía inhalatoria llega a los alveolos y produce una dilatación de los vasos pulmonares que tienen un tono basal aumentado. El NOi disminuye la resistencia vascular pulmonar (RVP), la presión arterial pulmonar (PAP) y la poscarga del ventrículo derecho<sup>201</sup>. Así, en la mayoría de pacientes, el NOi produce una vasodilatación pulmonar selectiva en presencia de vasoconstricción pulmonar en las zonas del pulmón ventiladas, aumentando el flujo sanguíneo en las mismas. Esta redistribución del flujo sanguíneo pulmonar mejora la relación (V/Q) y el intercambio gaseoso<sup>201, 204</sup>. El NOi no puede actuar sobre zonas no ventiladas debido a que su administración es por vía inhalatoria. En la clínica, el efecto beneficioso del NOi dependerá del grado de vasoconstricción pulmonar y de la importancia en la alteración de la oxigenación en cada caso<sup>201</sup>.

Los efectos del NOi sobre el sistema respiratorio han sido estudiados en modelos animales y en humanos. Con respecto a los últimos, el NOi también produce broncodilatación pero discreta<sup>201, 204</sup> y disminución de la presión capilar, las resistencias venosas pulmonares y la extravasación de albúmina en la lesión pulmonar aguda<sup>157</sup>.

Cuando el NOi entra en contacto con la hemoglobina es rápidamente inactivado y, teóricamente, no alcanza la circulación sistémica<sup>201, 205</sup>. Sin embargo, existe alguna evidencia en modelos animales y en humanos de que el NOi posee efectos sistémicos aunque probablemente sin relevancia clínica<sup>157</sup>.

El metabolismo y la eliminación del NOi siguen las mismas vías que el NO endógeno.

**b) Utilización terapéutica del NOi:**

En el año 2004, la *European Society of Intensive Care Medicine* y la *European Association of Cardiothoracic Anaesthesiologists* reunió a un grupo de expertos europeos en la Conferencia Europea de Consenso sobre la terapia con NOi en adultos. Tras la reunión se publicaron las recomendaciones para el uso del NOi<sup>204</sup> en las

siguientes situaciones: en el test diagnóstico de vasorreactividad pulmonar, en la hipertensión arterial pulmonar, en cirugía cardíaca y como uso compasivo en el SDRA y en la hipoxemia refractaria a maniobras convencionales durante la ventilación unipulmonar. Si se considera el uso compasivo del NOi debe hacerse siempre por debajo de 20 ppm y con sistemas de administración y monitorización adecuados.

Describiremos de forma más detallada el uso del NOi en el SDRA/Lesión pulmonar aguda y durante la VUP en cirugía torácica.

#### - **NOi en el SDRA y la lesión pulmonar aguda**

El NOi apareció como un posible tratamiento para los pacientes con SDRA a principios de los años 90. Basándose en el hecho de que la hipoxemia en el SDRA está causada por la perfusión de áreas de pulmón no ventiladas, el NOi produce vasodilatación de vasos pulmonares mejorando la relación V/Q y la hipoxemia<sup>204</sup>.

A partir de entonces, el NOi generó una gran expectativa para el tratamiento de la hipoxemia en pacientes críticos y empezó a extenderse su uso en unidades de críticos. Estudios clínicos posteriores demostraron que la asociación de NOi con técnicas de reclutamiento alveolar aumentaba el efecto beneficioso del NOi sobre la oxigenación arterial, ya que estas técnicas amplían la zona de pulmón donde actúa el NOi<sup>204, 206</sup>. Sin embargo, otros estudios publicados no observaron que el NOi mejorase el pronóstico de los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda<sup>202, 207-209</sup>. Varios estudios multicéntricos<sup>202, 209, 210</sup> y dos metanálisis<sup>206, 211</sup> tampoco demostraron aumento de la supervivencia en pacientes con SDRA o lesión pulmonar aguda tratados con NOi. En resumen, el NOi aumenta la oxigenación arterial en estos pacientes pero de forma limitada y sin una mejoría en el pronóstico. Este hecho puede explicarse principalmente por: 1/ problemas médicos graves asociados frecuentemente a los paciente con SDRA que empeoran el pronóstico, 2/ variabilidad interindividual en la respuesta al NOi. Los pacientes pueden ser “respondedores” o “no respondedores”, considerando como respuesta positiva un aumento del 20% en la oxigenación. Los factores predictivos de esta respuesta al tratamiento con NOi son los valores de las PAPM y RVP<sup>185</sup> (cuanto mayor grado de vasoconstricción pulmonar mayor efecto sobre la oxigenación arterial<sup>201, 212, 213</sup>) y la severidad de la hipoxemia aunque no todos los

estudios han observado correlación entre la gravedad de la hipoxemia y el efecto del NOi sobre la oxigenación arterial.

Las curvas dosis-respuesta pueden mostrar variaciones interindividuales y están influenciadas por factores como la presencia o no de foramen oval permeable o *shock* séptico. En los pacientes con foramen oval permeable que presentan hipertensión pulmonar (HTP) con *shunt* derecha-izquierda, ya sea por SDRA o embolismo pulmonar, la administración de NOi puede producir una mejoría notable de la oxigenación arterial. El NOi mejora por un lado la relación V/Q disminuyendo el *shunt* intrapulmonar y el *shunt* interauricular derecha-izquierda al disminuir las resistencias vasculares pulmonares, la poscarga del ventrículo derecho y la presión de llenado de las cavidades derechas<sup>157</sup>. En pacientes con SDRA y sin *shock* séptico, el efecto máximo sobre la oxigenación arterial se observa con concentraciones inspiratorias de NOi entre 1 y 5 ppm, con efecto máximo en 5 ppm. En cambio, en pacientes con *shock* séptico y tratados con perfusión de noradrenalina no se observa efecto meseta a dosis bajas y el efecto sobre la oxigenación parece ser dosis-dependiente entre 0,1-150 ppm. El efecto sobre las resistencias vasculares pulmonares es máximo a 5 ppm<sup>214</sup>.

En la práctica clínica es aconsejable individualizar el tratamiento, evaluando la eficacia y la respuesta o no al tratamiento mediante controles gasométricos<sup>157</sup>. En los pacientes “respondedores” generalmente se utilizan dosis de NOi estables sin necesidad de aumentarlas ya que la taquifilaxia al NOi es infrecuente. Sin embargo algunos pacientes pueden dejar de responder al tratamiento convirtiéndose en “no respondedores”. Esto se puede explicar porque la HTP en las fases iniciales del SDRA está fundamentalmente causada por vasoconstricción arterial, mientras que en fases tardías es principalmente debida a cambios anatómicos. También porque las resistencias vasculares pulmonares vuelven a la normalidad dentro del proceso de recuperación del SDRA<sup>157</sup>. Por otra parte, es frecuente la HTP de “rebote” al retirar el NOi después de su administración prolongada. En la práctica clínica puede obligar a la reinstauración del NOi y a su retirada de forma gradual<sup>157</sup>.

En algunos pacientes se observa una disminución de la  $P_aCO_2$ , que puede llegar a ser significativa. Esto se explicaría porque el NOi mejora la perfusión de áreas previamente mal perfundidas pero bien ventiladas, disminuyendo el espacio muerto

alveolar y aumentando la eliminación de CO<sub>2</sub><sup>215</sup>. Este efecto también presenta una alta variabilidad interindividual<sup>157</sup>.

En algunos casos se ha observado una disminución de la presión capilar pulmonar (PCP) y del flujo transcilar de la albúmina por la disminución de las resistencias venosas, que en la clínica se traduce en una mejoría del edema pulmonar<sup>157</sup>.

A partir de la Conferencia Europea de Consenso y la publicación de sus guías<sup>204</sup>, se considera razonable el uso de NOi en casos de hipoxemia severa y refractaria como un tratamiento de rescate en los pacientes con SDRA y lesión pulmonar aguda.

#### - **NOi en ventilación unipulmonar para cirugía torácica**

La administración de NOi durante la VUP puede mejorar la oxigenación ya que disminuye el *shunt* intrapulmonar al incrementar el flujo sanguíneo del pulmón ventilado. Sin embargo, los efectos del NOi en este contexto han sido evaluados en numerosos estudios clínicos con resultados contradictorios. Algunos autores han observado una mejoría de la hipoxemia secundaria a la ventilación unipulmonar<sup>216-218</sup> mientras que otros no han observado este efecto<sup>4, 120, 219</sup>. Se ha observado que durante la VUP el NOi (40 ppm) mejora la oxigenación arterial solamente en los pacientes con hipoxemia severa, *shunt* intrapulmonar muy importante e hipertensión arterial pulmonar<sup>220</sup>. En ausencia de hipoxemia o HTP, el NOi es eficaz sólo si se combina con vasoconstrictores pulmonares como la almitrina<sup>3, 4</sup>. Existen varias razones que pueden explicar la falta de efecto del NOi: 1/ una síntesis muy importante de NO endógeno en el endotelio vascular del pulmón ventilado con la consecuente saturación del sistema de mensajero intracelular dependiente de NO; 2/ el paso de NO al pulmón no ventilado; 3/ la incapacidad del NOi para aumentar más el flujo sanguíneo pulmonar en el pulmón ventilado donde la perfusión ya está muy incrementada<sup>221</sup>.

#### **c) Efectos adversos del NOi**

El NO es una molécula potencialmente tóxica, debido a su alta reactividad. Los efectos tóxicos pueden ser inducidos por las moléculas reactivas del NO y por la metahemoglobina o bien pueden ser efectos tóxicos directos:

- La toxicidad por dióxido de nitrógeno ( $\text{NO}_2$ ), ácido nitroso ( $\text{HNO}_2$ ) o anión peroxinitrito ( $\text{ONOO}^-$ ) pueden dar lugar a edema pulmonar, alteraciones de la mucosa respiratoria y lesión pulmonar aguda, respectivamente<sup>157, 201</sup>.

- La reacción del NOi con la oxihemoglobina forma metahemoglobina (metaHb). La formación de metaHb depende de la dosis de NOi administrado y de la duración del tratamiento y es infrecuente durante la inhalación de NO a las dosis habitualmente utilizadas en la clínica<sup>205, 209, 210, 212, 222-224</sup>.

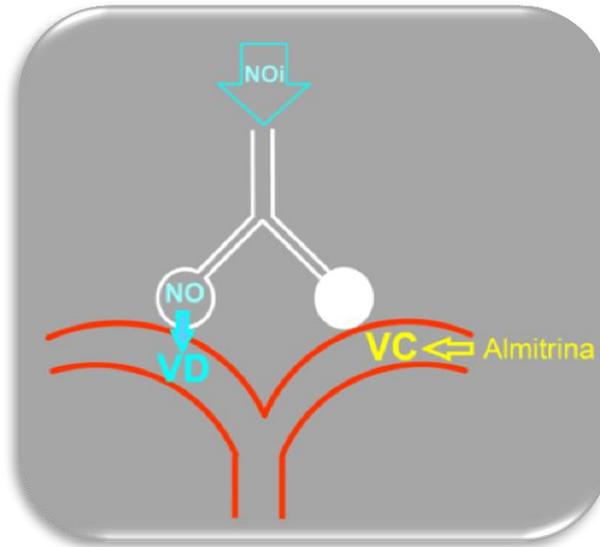
La concentración plasmática de metaHb debe monitorizarse periódicamente, siendo aceptables concentraciones inferiores al 5%. Su tratamiento consiste en suspender la administración de NOi y administrar azul de metileno para disminuir los niveles de metaHb de forma rápida<sup>157</sup>.

Las guías publicadas en base a la conferencia europea de consenso consideran que es un fármaco seguro y que no hay evidencia de toxicidad directa a las dosis utilizadas habitualmente. Sin embargo, recomiendan tomar precauciones y regular la administración, sobre todo por el riesgo de exposición al dióxido de nitrógeno. Las dosis recomendadas oscilan entre las 10-20 ppm<sup>204</sup>.

- Teóricamente, el NOi inhibe la adhesión y la agregación plaquetar produciendo un alargamiento del tiempo de sangría que se ha podido demostrar in vitro. En animales y en humanos los resultados son contradictorios<sup>157, 225</sup>. En cualquier caso el NOi no parece aumentar el riesgo de hemorragia a las dosis utilizadas en clínica.

### **2.2.3.3 ASOCIACIÓN DE ALMITRINA Y ÓXIDO NÍTRICO INHALADO**

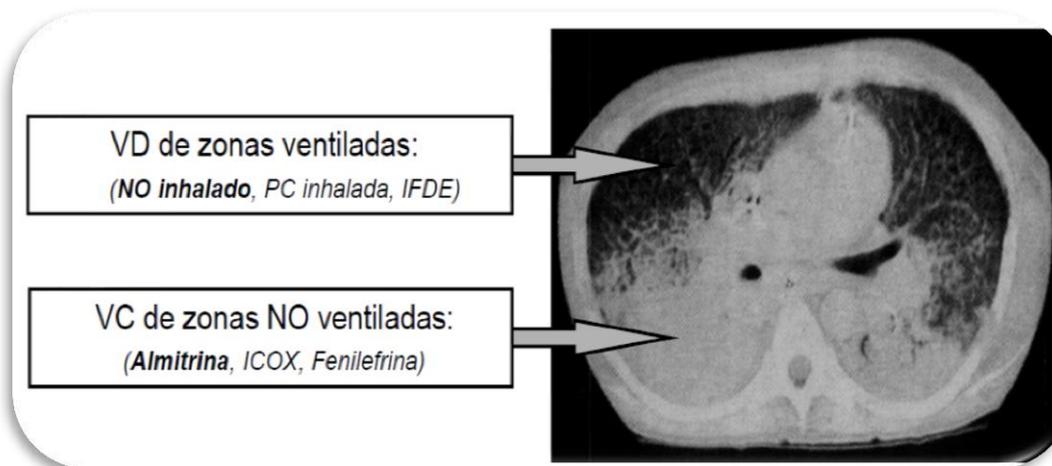
El tratamiento farmacológico óptimo de la hipoxemia probablemente consiste en la administración de la asociación de almitrina y NOi. El NOi aumenta la perfusión en las zonas bien ventiladas mientras que la almitrina disminuye la perfusión de las zonas pulmonares mal ventiladas, utilizando mecanismos distintos y complementarios (Fig. 22).



**Figura 22.** Esquema de los efectos del NOi y almitrina sobre la circulación pulmonar. VC: vasoconstricción; VD: vasodilatación; NOi: óxido nítrico inhalado.

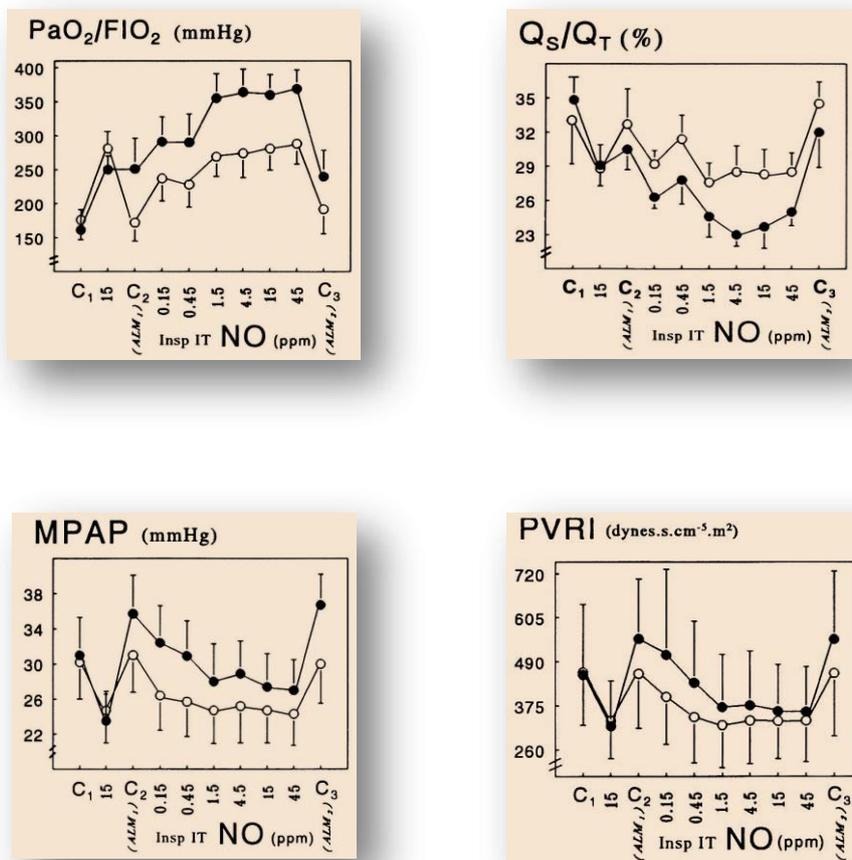
### Asociación de almitrina y NOi en el SDRA

En pacientes con SDRA/lesión pulmonar aguda, la redistribución del flujo sanguíneo pulmonar mediante fármacos puede mejorar la hipoxemia a través de la optimización del cociente V/Q (Fig. 23)



**Figura 23.** Tomografía axial del tórax de un paciente con SDRA que muestra esquemáticamente las posibilidades de tratamiento farmacológico de la hipoxemia. El NO inhalado produce vasodilatación selectiva de las zonas bien ventiladas y la almitrina induce vasoconstricción selectiva de las zonas no ventiladas potenciando la vasoconstricción pulmonar hipóxica. NO: óxido nítrico; PC: prostaciclina; IFDE: inhibidores fosfodiesterasa; ICOX: inhibidores ciclooxigenasa<sup>158</sup>.

La administración única de NOi presenta una gran variabilidad interindividual con una alta proporción de “no respondedores”. En cambio, cuando el NOi se asocia a almitrina los resultados son favorables en términos de mejoría de la oxigenación y reducción del *shunt* intrapulmonar. Además, la proporción de “respondedores” es mayor con esta combinación siendo una buena estrategia para tratar la hipoxemia severa en estos pacientes<sup>226</sup>. La almitrina aumenta el efecto del NOi, desplazando la curva dosis-respuesta del NOi, pero sin modificar su forma. Es decir, las curvas dosis-respuesta de NOi con o sin almitrina son paralelas<sup>183, 186</sup> (Fig. 24).



**Figura 24.** Curva dosis-respuesta del NOi con (●) y sin (○) almitrina sobre la oxigenación y la circulación pulmonar en pacientes con SDRA respondedores al NOi. PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: relación entre P<sub>a</sub>O<sub>2</sub> y FiO<sub>2</sub>; Q<sub>S</sub>/Q<sub>T</sub>: *shunt* intrapulmonar; MPAP: Presión arterial pulmonar media; PVRI: Índice de resistencias vasculares pulmonares<sup>183</sup>.

En el SDRA suele haber hipertensión pulmonar que puede agravarse con la almitrina. La presión arterial pulmonar y las resistencias vasculares pulmonares pueden ser menores si se administra almitrina a dosis bajas y NOi<sup>185 186</sup> (Fig. 21 y 24).

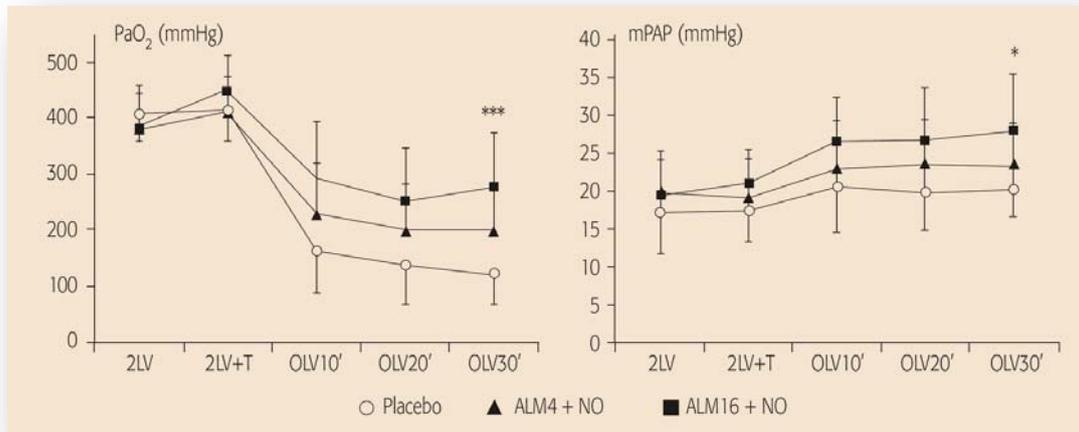
### **Asociación de almitrina y NOi durante la VUP**

Durante la VUP en cirugía torácica, el tratamiento farmacológico de la hipoxemia probablemente también pasa por la asociación de NOi y almitrina. Actualmente, existen dos publicaciones en la literatura que han estudiado esta asociación<sup>3,4</sup>.

En el estudio de Moutafis y cols.<sup>4</sup> se incluyeron pacientes intervenidos mediante videotoracoscopia en decúbito lateral. En la primera parte del estudio se administraron 20 ppm de NOi y los autores no hallaron diferencias significativas en la oxigenación durante la VUP en comparación con el grupo placebo ( $149 \pm 27$  vs  $132 \pm 14$  mmHg). En la segunda parte del estudio, la administración de NOi (20 ppm) asociado con almitrina ( $16 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) aumentó la PaO<sub>2</sub> de forma significativa respecto al grupo placebo ( $408 \pm 33$  vs  $146 \pm 16$  mmHg) (Tabla 2). Sin embargo, este estudio presenta importantes limitaciones: 1/ no se efectuó monitorización hemodinámica pulmonar, por lo que no se pudieron demostrar los efectos sobre el *shunt* intrapulmonar, la PAP, las RVP o el GC, obviando el principal efecto adverso de la almitrina que es la hipertensión pulmonar; 2/ se realizó con el tórax cerrado, situación en la que el colapso pulmonar, la mecánica respiratoria y la circulación pulmonar son diferentes que con el tórax abierto; 3/ el estudio no fue a doble ciego.

Posteriormente, Silva y col. realizaron un estudio salvando las limitaciones comentadas y demostraron que la mejoría de la oxigenación era dosis-dependiente a diferencia de lo que ocurría en el SDRA<sup>185</sup>, es decir, no existía un efecto máximo con dosis bajas de almitrina. El NOi (10 ppm) combinado con dosis altas de almitrina ( $16 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) proporcionó mejor oxigenación que combinado con dosis bajas ( $4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ). El NOi potenció el efecto de la almitrina sobre la oxigenación, pero no fue capaz de neutralizar el aumento de la presión de arteria pulmonar causado por dosis altas de almitrina<sup>3</sup> (Fig. 25). Se escogió una dosis de NOi de 10 ppm en vez de altas dosis porque se ha demostrado que son las dosis más efectivas tanto en estudios

experimentales durante la ventilación unipulmonar<sup>216</sup> como en pacientes con SDRA<sup>183, 215, 227</sup>, sin aumentar de forma significativa la metahemoglobina ni el  $\text{NO}_2$ <sup>185, 224</sup>.



**Figura 25.** Efectos del tratamiento con óxido nítrico combinado con almitrina a dosis altas (ALM16+NO) o bajas (ALM4+NO) sobre la oxigenación arterial (PaO<sub>2</sub>) y la presión de arteria pulmonar (mPAP) durante la VUP. Puede apreciarse como el tratamiento con almitrina+NO mejora la oxigenación de forma dosis-dependiente, pero las dosis altas pueden provocar un aumento de la PAMP que no se contrarresta con el NOi. \*\*\* todos los grupos son diferentes ( $p < 0,0001$ ); \* ALM16+NO es diferente de los demás ( $p < 0,05$ )<sup>3</sup>.

#### 2.2.3.4 OTROS FÁRMACOS VASOACTIVOS

Varios fármacos reguladores del flujo sanguíneo pulmonar han sido utilizados en el tratamiento de la hipoxemia, con resultados diversos<sup>157</sup>.

##### Fenilefrina

La fenilefrina es un simpaticomimético con efecto selectivo alfa adrenérgico que puede potenciar de forma moderada el efecto del NOi sobre la oxigenación al producir vasoconstricción pulmonar de zonas no ventiladas en pacientes con SDRA<sup>228</sup>. Sin embargo, la vasoconstricción es global a nivel de todo el pulmón y también a nivel de la circulación sistémica, a diferencia de lo que ocurre con la asociación de almitrina y NOi.

## Noradrenalina

La noradrenalina es una amina vasoactiva que produce vasoconstricción pulmonar y sistémica. Un estudio concluye que su asociación a NOi no es efectiva para mejorar la oxigenación en pacientes con SDRA<sup>186</sup>.

## Prostaglandinas

Las prostaglandinas son sintetizadas y liberadas fundamentalmente por las células endoteliales vasculares. Tienen un efecto vasodilatador potente no selectivo y contribuyen a mantener normales las resistencias vasculares. La más relevante es la prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), capaz de inducir un aumento de la concentración del AMPc, con disminución del calcio intracelular y relajación del músculo liso vascular. La PGI<sub>2</sub> se sintetiza de forma continua en condiciones fisiológicas y se cree que en una situación de hipoxia su producción aumenta.

La PGI<sub>2</sub> administrada por vía i.v. disminuye tanto las RVP como las RVS y aumenta el *shunt* debido a una vasodilatación pulmonar no selectiva.

La PGI<sub>2</sub> administrada por vía inhalatoria produce una vasodilatación casi selectiva de zonas pulmonares bien ventiladas, disminuyendo el *shunt* intrapulmonar y aumentando la oxigenación<sup>157</sup>, además de disminuir las RVP y la PAP en el SDRA<sup>229</sup>. La PGI<sub>2</sub> inhalada parece ser tan efectiva como el NOi sobre la oxigenación y sus efectos sobre la PAP también son similares<sup>229, 230</sup>. Sin embargo, existe un cierto riesgo de vasodilatación pulmonar no selectiva, lo que implica la pérdida del efecto beneficioso de la PGI<sub>2</sub> y el empeoramiento de la hipoxemia al inducir vasodilatación en zonas no ventiladas<sup>157</sup>.

La PGI<sub>2</sub> tiene una vida media corta de 2-3 min ya que se metaboliza rápidamente por hidrólisis espontánea y su metabolito es inactivo<sup>157</sup>.

Las principales ventajas de la PGI<sub>2</sub> inhalada frente al NOi son la facilidad de administración mediante nebulizadores, el menor coste y la escasa toxicidad intrínseca, sin aparición de metabolitos tóxicos, por lo que no es necesaria la monitorización estricta de las dosis administradas.

Se desconoce la dosis óptima de PGI<sub>2</sub> inhalada. A concentración de 2 ng/Kg/min puede inducir vasodilatación pulmonar selectiva en niños<sup>230</sup> y adultos con SDRA<sup>215</sup>. Sin

embargo, el efecto beneficioso de la PGI<sub>2</sub> inhalada no siempre se observa con concentraciones mayores. Existe una discrepancia en cuanto a la dosis administrada y la concentración efectiva de fármaco en el alveolo que en ocasiones puede ser muy inferior a la administrada. Esto puede deberse a que sólo una pequeña parte del aerosol alcanza los alveolos y dependerá tanto de factores mecánicos como de las características del paciente (fibrosis pulmonar, neumonía, hipertensión arterial pulmonar, etc). En la práctica clínica es difícil saber qué dosis de PGI<sub>2</sub> y, por tanto, qué concentraciones alveolares proporcionarán vasodilatación pulmonar selectiva en pacientes con SDRA<sup>157</sup>.

Los principales efectos indeseables de la PGI<sub>2</sub> son la broncoconstricción, la hipotensión arterial y la disminución de la agregación plaquetaria, ya que existe una absorción sistémica<sup>157</sup>. En el rango de dosis de 5-50 ng/kg/min, parece no observarse hipotensión<sup>229</sup>. Como ocurre con el NO<sub>i</sub>, la discontinuación brusca de la PGI<sub>2</sub> inhalada produce vasoconstricción pulmonar de rebote que se evita retirándola progresivamente.

A pesar de los estudios publicados, una revisión sistemática reciente afirma que no hay evidencia suficiente para indicar el tratamiento con PGI<sub>2</sub> inhalada de forma rutinaria en pacientes con LPA/SRDA<sup>231</sup>. Tampoco se disponen de estudios que evalúen la PGI<sub>2</sub> inhalada en paciente sometidos a VUP para cirugía torácica<sup>119</sup>.

### **Inhibidores de la síntesis de prostaglandinas**

A nivel pulmonar, la cicloxigenasa (COX) sintetiza prostaglandinas a partir de ácido araquidónico, siendo la prostaciclina el principal producto de esta vía. Como se ha expuesto en el apartado anterior la PGI<sub>2</sub> es un potente vasodilatador, que en condiciones normales se sintetiza de forma continua. Los fármacos que inhiben la COX poseen un mecanismo de acción doble. Por una parte, disminuyen la síntesis de prostaglandinas, que tienen un efecto vasodilatador y como consecuencia aparece vasoconstricción pulmonar. Por otra parte, la disminución de la síntesis de prostaglandinas lleva a un predominio de su sustrato, el ácido araquidónico, que también es el sustrato para la síntesis de leucotrienos mediante la lipooxigenasa, sustancias que son vasoconstrictoras pulmonares y cuya síntesis se vería aumentada

de forma indirecta<sup>232</sup>. El efecto global de vasoconstricción parece ser más marcado en las zonas hipóxicas potenciando la VPH.

Los resultados de numerosos estudios sobre el efecto de la inhibición de la COX con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) muestran una disminución del *shunt* intrapulmonar y mejoría de la oxigenación arterial<sup>157</sup>. El ácido acetilsalicílico potencia la VPH cuando es normal y también cuando es deficitaria<sup>233</sup>. Por su parte, la indometacina puede mejorar la oxigenación arterial en pacientes con SDRA y neumonía grave<sup>232, 234</sup>. En modelos experimentales de ventilación unipulmonar en animales, se ha estudiado el efecto de la asociación de indometacina con NOi, así como con inhibidores de la NOS (L-NAME). Los resultados demuestran que la asociación de L-NAME y NOi mejora notablemente el intercambio gaseoso, sin observarse un efecto beneficioso cuando se asocian indometacina y NOi<sup>235</sup>.

#### **Inhibidores de la síntesis de NO: L-NMMA y L-NAME**

En condiciones fisiológicas las enzimas NOS constitutivas sintetizan el NO endógeno. En determinadas situaciones patológicas aumenta la expresión de las NOSi y se produce un aumento de la producción de NO endógeno de forma global en la circulación pulmonar. Los fármacos inhibidores de la NOS producen una vasoconstricción pulmonar global no selectiva. El aumento de la VPH que producen esos fármacos se ha podido demostrar en modelos experimentales de hipoxia regional pero no en la insuficiencia respiratoria aguda provocada experimentalmente, ni en pacientes con SDRA secundario a *shock* séptico. Dado que pueden causar una disminución de la perfusión tisular, están contraindicados en pacientes con *shock* séptico<sup>157</sup>.

En el laboratorio se ha ensayado en modelos de ventilación unipulmonar la asociación de NO inhalado con inhibidores de la NO-sintetasa (L-NAME) y de la ciclooxigenasa (indometacina). En el primer caso hay una mejora de la oxigenación, pero el efecto no selectivo de L-NAME provoca efectos sistémicos indeseables. En el segundo caso también hay mejora de la oxigenación, pero de menor relevancia clínica. Se necesitan más estudios para conocer mejor la eficacia terapéutica de estas combinaciones

A nivel clínico, los inhibidores de la NOS se han utilizado ocasionalmente en el tratamiento de la hipotensión secundaria a la liberación masiva de NO, como es el caso del *shock* refractario<sup>157</sup>.

Los efectos adversos tras la administración de dosis altas de inhibidores de la NOS son vasoconstricción y depresión miocárdica. También se ha descrito aumento de la permeabilidad capilar con la consiguiente disminución del volumen plasmático y de la precarga cardíaca, una disminución del flujo sanguíneo renal, así como un efecto inotrópico negativo y vasoconstricción coronaria<sup>235</sup>.

### **Inhibidores de la fosfodiesterasa**

La fosfodiesterasa es un enzima que degrada el GMPc, mediador de los efectos vasodilatadores del NO. Los fármacos inhibidores de la fosfodiesterasa (zaprinast, dipiridamol), al aumentar los niveles de GMPc, aumentan también los efectos vasodilatadores del NO. El zaprinast es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa V que administrado por vía inhalatoria prolonga el efecto vasodilatador pulmonar del NO en modelos experimentales. Cuando se administra solo (sin NOi) produce vasodilatación pulmonar selectiva<sup>157</sup>. El dipiridamol incrementa la respuesta vasodilatadora del NOi en el distrés respiratorio neonatal y puede evitar el efecto rebote sobre la PAP tras la retirada del NOi<sup>157</sup>.

En resumen, este grupo de fármacos pueden ser de utilidad para potenciar los efectos del NOi y evitar el efecto rebote de la retirada del mismo<sup>157</sup>.

### **Dadores de NO o Nitrovasodilatadores**

Existen fármacos que liberan moléculas de NO después de ser administrados. Entre ellos encontramos la nitroglicerina, el nitroprusiato sódico, nitratos y nitritos, la molsidomina, la linsidomina, la N-penicilamina y los S-nitrosotioles. La administración de nitroglicerina, nitroprusiato sódico, molsidomina y linsidomina mediante aerosol producen efecto vasodilatador pulmonar dosis-dependiente en modelos experimentales de hipertensión pulmonar. Hay estudios que demuestran que la

administración de nitroprusiato sódico en aerosol tiene un efecto vasodilatador pulmonar selectivo<sup>157</sup>.

### **3 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

### **3.1 HIPÓTESIS**

En pacientes anestesiados con sevoflurano, la almitrina (a dosis altas) mejorará la oxigenación arterial durante la ventilación unipulmonar. El efecto vasodilatador del sevoflurano no contrarrestará el efecto vasoconstrictor selectivo pulmonar de la almitrina pudiéndose asociar ambos fármacos.

### **3.2 OBJETIVOS**

#### **3.2.1 Objetivo principal**

Evaluar los efectos de la almitrina sobre la oxigenación arterial en pacientes anestesiados con sevoflurano durante la ventilación unipulmonar mediante un ensayo clínico controlado con placebo.

#### **3.2.2 Objetivos secundarios**

1. Determinar si la hipertensión pulmonar y el aumento de resistencias vasculares pulmonares causados por la almitrina a dosis altas puede ser contrarrestada por el sevoflurano.
2. Valorar la necesidad de utilizar rescate con CPAP para tratar la hipoxemia refractaria.
3. Evaluar la influencia de las variables hemodinámicas (IC) y respiratorias ( $\text{PaCO}_2$ ,  $\text{PvO}_2$ ) sobre la oxigenación arterial.
4. Evaluar la influencia del sevoflurano y la concentración de hemoglobina sobre la oxigenación arterial.
5. Evaluar los efectos adversos y posibles complicaciones del uso de almitrina a dosis altas durante la ventilación unipulmonar.

## **4 PACIENTES Y MÉTODOS**

## 4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo. El estudio fue aprobado por el comité ético de investigación del Parc de Salut Mar (CEIC-IMAS) y por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Se siguieron las normas de buena práctica clínica y las directrices del Real Decreto 223/2004 y se respetaron las normas éticas internacionalmente aceptadas en la declaración de Helsinki y sus posteriores actualizaciones.

Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado antes de participar en el estudio y todos estaban cubiertos por un seguro de responsabilidad civil (póliza 5521141, Zurich España).

El ensayo clínico fue financiado por una beca del Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS 01/1586).

Los Laboratorios Servier proporcionaron gratuitamente las muestras de almitrina intravenosa.

No hubo ningún conflicto de interés entre los miembros del equipo investigador.

## 4.2 PARTICIPANTES

En el estudio se incluyeron hombres y mujeres, con edades comprendidas entre los 18 y 76 años, programados consecutivamente para toracotomía electiva en decúbito lateral y que precisaran ventilación unipulmonar y colapso del pulmón a intervenir con el tórax abierto.

El estudio se realizó íntegramente en los quirófanos del Hospital del Mar.

Se excluyeron los pacientes con los siguientes criterios:

- Insuficiencia cardíaca conocida previamente. Se pretendía con ello descartar causas no pulmonares de insuficiencia respiratoria.
- Arritmias que impidieran la correcta determinación de los parámetros hemodinámicos.

- Inestabilidad hemodinámica preoperatoria, definida como la necesidad de tratamiento farmacológico para mantener cifras de presión arterial  $\pm$  30% del valor medido en la sala de hospitalización. El uso de fármacos vasoconstrictores generales podría alterar los resultados en un estudio donde se utilizan fármacos vasoactivos como la almitrina.
- Fiebre, leucocitosis y/o sospecha de sepsis o síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), porque estos pacientes presentan alteraciones circulatorias y necesidad de fármacos vasoactivos.
- Antecedentes de cirugía torácica previa, porque el parénquima y la circulación pulmonar pueden estar alterados. Asimismo, el colapso pulmonar puede verse dificultado por las adherencias pleurales.
- Alteraciones anatómicas del parénquima pulmonar en forma de atelectasias que pudiesen provocar zonas importantes de *shunt* intrapulmonar.
- Presencia o sospecha de hepatopatía previa.
- Presencia de insuficiencia renal moderada o grave, para evitar la influencia de dicho trastorno sobre el volumen de distribución y/o el estado circulatorio de los pacientes.
- Presencia o sospecha de polineuropatía.
- Alergia a alguno de los fármacos empleados en el estudio.
- Embarazadas.
- Negativa del paciente a participar en el estudio.

## 4.3 PROTOCOLO DE ESTUDIO

### 4.3.1 Valoración y preparación preoperatorias

Se registraron los datos preoperatorios de los pacientes incluidos que son habituales en la valoración previa a la cirugía de tórax<sup>27, 236</sup>:

- Historia clínica, valorando especialmente la presencia de EPOC, hipersecreción bronquial, disnea y clase funcional, antecedentes de ingresos hospitalarios y medicación habitual.

- Pruebas pulmonares globales: radiografía de tórax posteroanterior y lateral, TC torácica, gasometría arterial, flujos y volúmenes pulmonares, espirometría forzada.
- Pruebas complementarias al estudio de la función pulmonar global: gammagrafía de perfusión pulmonar cuantificada y prueba de esfuerzo incremental.
- Otras pruebas: electrocardiograma y analítica.
- Solicitud al paciente del consentimiento informado para la anestesia.
- Pauta de premedicación: diazepam 5 mg sublingual la noche antes y diazepam 10 mg sublingual y ranitidina 150 mg vía oral 2 h antes del traslado a quirófano.

### **4.3.2 Preparación del protocolo de estudio**

Previo a la llegada del paciente a quirófano se realizó lo siguiente:

- Preparación del sistema poligráfico BIOPAC (BiopacSystems, Inc, Santa Barbara, California) formado por módulos que recogen variables directamente del paciente a través de conexiones que captan las señales digitales o analógicas de los monitores de quirófano. Las variables fisiológicas y sus variaciones a lo largo del tiempo fueron recogidas y almacenadas en el programa informático AcqKnowledge® and MP100® (BiopacSystems, Inc, Santa Barbara, California), que permite la visualización poligráfica de las variables en la pantalla de un ordenador y la medida del valor de la variable en cualquier punto de la curva. Asimismo, permite efectuar cálculos automáticamente y transferir los valores deseados a una hoja de cálculo.
- Preparación del registro informático con los datos del paciente a partir de una plantilla.
- Preparación del monitor Capnomac Ultima™ (Datex-Ohmeda, Finlandia), para análisis y registro de los gases inspirados y espirados y presiones de vía aérea.
- Comprobación del correcto funcionamiento del respirador, programación de todos los parámetros respiratorios que se especifican en el apartado 4.3.4.
- Revisión del monitor de anestesia (Tramscope, Marquette electronics, Wi, USA) admisión de nuevo paciente, conexión de los cables de PAI, PAP, gasto cardíaco/temperatura central y programación del ECG en las derivaciones DII y V5

con analizador de ST. Comprobación las alarmas y colocación de papel en la impresora programada para registrar el ECG, PAI y PAP.

- Preparación de las líneas arteriales.
- Solicitud de las peticiones de las analíticas a realizar.
- Preparación de los tubos para las analíticas y de las jeringas de gasometrías.
- Preparación de las bombas de infusión continua con placebo (cloruro sódico 0,9%) o almitrina.
- Preparación de los fármacos anestésicos.

### **4.3.3 Monitorización de los pacientes**

Una vez en quirófano, se procedió a la monitorización básica de los pacientes con ECG de cinco derivaciones, pulsioximetría y presión arterial no invasiva. Se colocó un catéter venoso periférico de calibre 16 o 14 G en la extremidad superior y un catéter epidural torácico (apartado 4.3.4.).

Posteriormente, a cada paciente se le introdujo un catéter de termodilución de 7F en la arteria pulmonar accediendo por vía subclavia del lado ipsilateral a la cirugía, para muestras de sangre venosa mixta y monitorización de las presiones pulmonares de forma continua, el gasto cardíaco y la temperatura central. La correcta posición del catéter se comprobó mediante la aparición consecutiva de las curvas de presión auricular derecha, ventrículo derecho, arteria pulmonar y finalmente capilar pulmonar según se iba avanzando el catéter. Se utilizó un protector del catéter para permitir su movilización con posterioridad a su introducción en caso necesario. Tras finalizar la cirugía, la posición del catéter se comprobó mediante una radiografía de tórax anteroposterior.

También se introdujo a todos los pacientes un catéter intrarterial de 4F en la arteria radial contralateral a la cirugía, para obtención de sangre arterial y monitorización de la presión arterial sistémica continua.

De esta forma, todos los pacientes disponían de la siguiente monitorización previamente a la inducción anestésica:

- ECG con análisis automático del segmento ST y grabación automática de arritmias.

- Presión arterial no invasiva automática (PANI)
- Pulsioximetría.
- Presión arterial invasiva (PAI) continua.
- Presión arterial pulmonar (PAP) continua y presión capilar pulmonar (PCP).
- Gasto cardíaco medido mediante termodilución a partir de la inyección de 10 ml de suero fisiológico a temperatura ambiente por el acceso proximal del catéter de la arteria pulmonar. Se realizaron un mínimo de tres determinaciones y se escogió la media de los tres valores más similares.
- Temperatura central continua.
- Índice biespectral de profundidad anestésica (BIS<sup>®</sup>, Aspect Medical Systems, Newton, Massachusetts, EE.UU.).

Tras la inducción anestésica se completó la monitorización con:

- Flujo inspiratorio y espiratorio, volumen corriente, capnografía, presión de vías aéreas, medición de gases inspirados y espirados por infrarrojos mediante el monitor Capnomac Ultima<sup>™</sup>.
- Relajación muscular mediante un monitor de acelerometría modelo TOF-Watch SX<sup>®</sup> (Organon Teknika, The Netherlands).

#### 4.3.4 Técnica anestésica

A todos los pacientes se les colocó un catéter epidural torácico entre las vértebras torácicas 4<sup>a</sup> y 7<sup>a</sup> mediante la técnica de pérdida de resistencia. Mediante la dosis de prueba (3 ml de bupivacaína al 0,5% con adrenalina 1:200.000) se descartó la posición intravascular o subaracnoidea del catéter. La finalidad del catéter epidural era la administración de anestésicos locales y opioides para analgesia postoperatoria, por lo que éste no fue utilizado hasta la finalización del protocolo para evitar posibles efectos sobre la VPH<sup>109-114</sup>.

Para la inducción anestésica se utilizó propofol 1 mg/kg i.v., remifentanilo 0,5 µg/kg/min i.v. y atracurio 0,5 mg/kg i.v. Una vez comprobado que el índice biespectral (BIS) estaba entre 40-60 y que el paciente no tenía ninguna respuesta muscular en el

tren de cuatro, se procedió a la intubación endobronquial con un tubo de doble luz izquierdo, tipo Robertshaw de nº 35, 37 o 39 Fr, en función de la envergadura de cada paciente. La comprobación de la colocación correcta de tubo se realizó mediante fibrobroncoscopia.

Para el mantenimiento de la anestesia se utilizó sevoflurano a una concentración de gas espirado de dos veces la  $MAC_{awake}$  corregida según edad de acuerdo con la fórmula:  $MAC_{awake} = 0,870 - (0,00581 \times \text{edad en años})^{74}$  (Tabla 4), remifentanilo en perfusión continua a dosis variables entre 0,25-0,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  i.v. para mantener una presión arterial media en  $\pm 30\%$  de los valores basales y un BIS entre 40-60, y atracurio en perfusión continua a 0,4  $\text{mg}/\text{kg}/\text{h}$  i.v.

Años	$MAC_{awake}$	Años	$MAC_{awake}$	Años	$MAC_{awake}$	Años	$MAC_{awake}$
18	0,76	33	0,68	48	0,59	63	0,50
19	0,76	34	0,67	49	0,59	64	0,50
20	0,75	35	0,67	50	0,58	65	0,49
21	0,75	36	0,66	51	0,57	66	0,48
22	0,74	37	0,66	52	0,57	67	0,48
23	0,74	38	0,65	53	0,56	68	0,47
24	0,73	39	0,64	54	0,56	69	0,47
25	0,72	40	0,64	55	0,55	70	0,47
26	0,72	41	0,63	56	0,54	71	0,46
27	0,71	42	0,63	57	0,54	72	0,45
28	0,71	43	0,62	58	0,53	73	0,45
29	0,70	44	0,61	59	0,53	74	0,44
30	0,69	45	0,61	60	0,52	75	0,43
31	0,69	46	0,60	61	0,51	76	0,43
32	0,68	47	0,60	62	0,51		

**Tabla 4.**  $MAC_{awake}$  del sevoflurano calculada a partir de la fórmula de Katoh, T<sup>74</sup>:  $MAC_{awake} = 0,870 - (0,00581 \times \text{edad en años})$ .

Los pacientes fueron ventilados mecánicamente mediante un respirador Aestiva/5 (Datex Ohmeda ventilator, General Electric Healthcare, CT, USA) usando una ventilación controlada por volumen, con  $FiO_2$  de 1 y circuito abierto, volumen corriente de 6-8  $\text{ml}/\text{kg}$ , frecuencia respiratoria entre 10-16 ciclos/minuto para mantener la normocapnia, pausa inspiratoria del 20%, relación inspiratoria:espiratoria de 1:2 y presión espiratoria final positiva de 3  $\text{cmH}_2\text{O}$ . La presión plateau máxima fue

limitada a 30 cmH<sub>2</sub>O para evitar el riesgo de lesión alveolar<sup>57, 237</sup>. En caso de superar este valor el volumen corriente era reducido y se permitía la aparición de hipercapnia.

El volumen de líquidos administrados fue de 6 mL/kg/h mediante infusión continua de suero lactato de Ringer.



**Figura 26:** Ejemplo de un paciente incluido en el estudio una vez iniciado el protocolo

#### 4.3.5 Tiempos de evaluación del estudio

Tras la monitorización de los pacientes se registraron las variables del estudio en distintos tiempos (Tabla 5):

- **Basal:** Paciente despierto, en decúbito supino, respiración espontánea, respirando aire ambiente (FiO<sub>2</sub> 0,21) y después de 5 min sin estimulación. Posteriormente, se procedió a la inducción anestésica y se colocó al paciente en decúbito lateral.
- **Control V2P:** Paciente anestesiado y relajado, en ventilación mecánica controlada bipulmonar y FiO<sub>2</sub> 1, en decúbito lateral y antes del inicio de la intervención quirúrgica.

Tras la recogida de los datos se inició el tratamiento de acuerdo con el grupo asignado y tras 20 min se procedió al colapso del pulmón a intervenir y la ventilación unipulmonar. Seguidamente los cirujanos abrieron la cavidad pleural y el procedimiento quirúrgico prosiguió sin efectuarse ligaduras vasculares hasta la finalización del protocolo para evitar la modificación del *shunt* intrapulmonar.

- **Control VUP10:** 10 minutos después del inicio de la ventilación unipulmonar.
- **Control VUP20:** 20 minutos después del inicio de la ventilación unipulmonar.
- **Control VUP30:** 30 minutos después del inicio de la ventilación unipulmonar.

Control	Decúbito	FiO <sub>2</sub>	Ventilación	Tórax	Tratamiento
Basal	Supino	0,21	Espontánea Bipulmonar	Cerrado	No
V2P	Lateral	1	Controlada Bipulmonar	Cerrado	No
VUP10	Lateral	1	Controlada Unipulmonar	Abierto	Sí
VUP20	Lateral	1	Controlada Unipulmonar	Abierto	Sí
VUP30	Lateral	1	Controlada Unipulmonar	Abierto	Sí

**Tabla 5.** Tiempos del estudio en los que se registraron las variables

En cada control se determinaban primero las variables hemodinámicas e inmediatamente después se extraían la gasometría arterial y venosa mixta. También se valoraba en cada punto la efectividad de la ventilación unipulmonar solicitando al cirujano una calificación del colapso del pulmón proclive:

- Excelente (inmejorable)
- Bueno
- Regular (inadecuado pero permite trabajar)
- Deficiente (dificulta el trabajo del cirujano)
- Fracaso

Se determinaron la Hb, la AST y el AL antes del inicio de la perfusión de almitrina (control V2P) y al final del estudio (VUP30).

Si en algún momento del protocolo se observaba un valor de la SpO<sub>2</sub> igual o inferior a 90%, se realizaba un control gasométrico y se consideraba la situación como crítica, instaurándose CPAP de 5-10 cmH<sub>2</sub>O en el pulmón proclive, como tratamiento de rescate de la hipoxemia. En estos casos, los valores de las variables observados en el último control previo al tratamiento con CPAP se repetían en los siguientes controles hasta el final del estudio para poder completar el análisis estadístico (*last value carried forward*).

El ensayo clínico finalizaba a los 30 minutos de ventilación selectiva o al instaurar rescate con CPAP. Posteriormente, el procedimiento quirúrgico proseguía de forma habitual.

## 4.4 VARIABLES ESTUDIADAS

### 4.4.1 Variable principal

- **Presión arterial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>)**, determinada mediante gasometría arterial.

### 4.4.2 Variables secundarias respiratorias

- **Shunt intrapulmonar (Q<sub>s</sub>/Q<sub>t</sub>)**<sup>238</sup>

Calculado a partir de:

$$Q_s/Q_t = \frac{(Cc'O_2 - CaO_2)}{(Cc'O_2 - CvO_2)}$$

Siendo,

$Cc'O_2 = (Hb \times Sat_aO_2 \times 1,34) + (P_AO_2 \times 0,0031)$ , contenido de O<sub>2</sub> al final del capilar pulmonar.

$P_AO_2 = [(P_{atm} - P_{H_2O}) \times FiO_2] - (P_aCO_2 \times 1,25)$ , presión parcial de O<sub>2</sub> alveolar.

$CaO_2 = (Hb \times Sat_aO_2 \times 1,34) + (P_aO_2 \times 0,0031)$ , contenido arterial de O<sub>2</sub>

$CvO_2 = (Hb \times Sat_vO_2 \times 1,34) + (P_vO_2 \times 0,0031)$ , contenido venoso mixto de O<sub>2</sub>

$P_{atm} = 760$  mmHg, presión atmosférica.

$P_{H_2O} = 47$  mmHg, presión de vapor de agua.

- **Necesidad de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP)**, en caso de hipoxemia grave ( $SpO_2 < 90\%$ ).

#### 4.4.3 Variables secundarias hemodinámicas

- **Presión arterial pulmonar media (PAPM)**, medida a través de un catéter de arteria pulmonar.
- **Índice de resistencia vascular pulmonar (IRVP)**.  
Calculada a partir de  $IRVP = (PAPM - PCP) \times 80 / IC$

#### 4.4.4 Otras variables secundarias

- Presión parcial de dióxido de carbono arterial ( $PaCO_2$ ), determinada mediante gasometría arterial.
- pH arterial, determinada mediante gasometría arterial.
- Presión parcial de oxígeno venoso mixto ( $PvO_2$ ), medida mediante gasometría de la arteria pulmonar.
- Frecuencia Cardíaca (FC).
- Presión arterial media (PAM).  
Gasto cardíaco (GC), determinado mediante la técnica de termodilución a través del catéter de arteria pulmonar.
- Índice Cardíaco (IC), calculado a partir de:  $IC = GC / SC$   
Siendo,  
 $SC_{SUPERFICIE\ CORPORAL} (m^2) = 0.007184 \times peso (kg)^{0.425} \times Altura (cm)^{0.725}$
- Índice de resistencia vascular sistémica (IRVS), calculado a partir de  $IRVS = (PAM - PVC) \times 80 / IC$   
Siendo PVC la presión venosa central.
- Índice de volumen sistólico (IVS), calculado a partir de:  $IVS = VS / SC$   
Siendo,  
 $VS_{VOLUMEN\ SISTOLICO} = GC \times 1000 / FC$

- Presión capilar pulmonar (PCP).
- Concentración espirada de sevoflurano.
- Concentración arterial de hemoglobina (g/dL).
- Aspartato aminotransferasa (AST).
- Ácido láctico (AL).
- Presión de vías aéreas:  $Paw_{pico}$  y  $Paw_{plateau}$
- $CO_2$  al final de la espiración ( $EtCO_2$ ).
- Fracción inspirada de oxígeno ( $FiO_2$ ).
- Signos clínicos sugestivos de polineuropatía.
- Otras morbilidades.
- Mortalidad intrahospitalaria.

## 4.5 CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

La variable principal escogida fue la presión parcial de oxígeno en sangre arterial ( $PaO_2$ ). El cálculo del tamaño de la muestra se determinó en base a un estudio previo publicado que combinaba almitrina y óxido nítrico en pacientes durante la VUP en cirugía torácica donde el aumento de la  $PaO_2$  fue de al menos un 50% con respecto al placebo<sup>3</sup>. Mediante un programa informático diseñado para el cálculo del tamaño muestral (C4SPD, Glaxo-Wellcome), se estableció que 15 pacientes por grupo sería suficiente para poder detectar una diferencia en la  $PaO_2$  del 50%, con un nivel de significancia del 5% y un poder del 90%. Esta diferencia en la  $PaO_2$  sería inferior a aquella obtenida en estudios previos que también evaluaron los efectos de la almitrina durante la VUP<sup>1, 2</sup>.

## 4.6 ALEATORIZACIÓN

La lista de aleatorización fue generada por ordenador por una persona del Servicio de Anestesiología ajena a la investigación. La aleatorización fue balanceada (1:1) y sin estratificación. La asignación se realizó en el Servicio de Anestesiología a través de sobres cerrados y opacos que contenían un código que coincidía con el envase de la intervención asignada. En caso de pérdida post aleatorización, se añadía un nuevo

sobre con la intervención del paciente retirado. La misma persona del servicio también se encargó de preparar y administrar la perfusión intravenosa, ya fuera suero fisiológico o bismesilato de almitrina (Vectarion<sup>®</sup>, Servier, Neuilly-sur-Seine, Francia). Tanto la almitrina como el placebo se prepararon en jeringas de perfusión idénticas y etiquetadas igual para no permitir su identificación.

<b>Grupo placebo</b>	cloruro sódico 0,9% i.v., en perfusión continua
<b>Grupo almitrina</b>	almitrina 16 µg/kg/min i.v., en perfusión continua

**Tabla 6.** Grupos de estudio

En todos los casos y durante todo el ensayo clínico estuvieron presentes dos miembros del equipo investigador, siendo uno de ellos responsable del procedimiento anestésico y el otro de la coordinación del protocolo de investigación. Ambos desconocían el grupo al que pertenecía el paciente. El resto del equipo quirúrgico (enfermeras y cirujanos) también fue cegado a la intervención.

#### **4.6.1 Criterios de retirada tras la aleatorización**

Durante la realización del ensayo clínico se retiraron del estudio los pacientes que presentaron alguna de las siguientes situaciones:

- Necesidad de reinsuflación del pulmón proclive ya que la oxigenación de este pulmón alteraría los resultados.
- Recolocación del tubo de doble luz, que implicaría modificación de la ventilación del pulmón proclive, que debería ser homogénea durante el protocolo.
- Grado de colapso pulmonar calificado como regular, deficiente o fracaso. En estos casos el colapso pulmonar sería diferente al resto de pacientes y, por tanto, no serían válidos para establecer comparaciones.
- Broncoespasmo severo con desaturación.
- Ligaduras vasculares realizadas por el cirujano durante la realización del ensayo.

- Inestabilidad hemodinámica intraoperatoria que obligase a la administración de fármacos vasoactivos.
- Sangrado intraoperatorio con una disminución de la hemoglobina  $> 2,5$  g/dL, ya que podría alterarse el transporte de oxígeno.
- Sospecha de reacción anafiláctica a cualquiera de los fármacos empleados durante el ensayo clínico.

#### 4.6.2 Recogida y análisis de los datos

Los parámetros hemodinámicos y respiratorios monitorizados fueron almacenados de forma automática por el programa informático AcqKnowledge®. Este polígrafo recoge y almacena hasta 16 variables de forma simultánea. Posteriormente es posible la visualización de las mismas en la pantalla de un ordenador y la medida de la variable de interés en cualquier punto de la curva (Fig. 27).



**Figura 27.** Registro poligráfico obtenido en uno de los pacientes del estudio donde es posible medir las variables con precisión y en cualquier punto.

Una vez acabada la recogida de las variables en cada control, un miembro implicado del equipo investigador medía las variables registradas con el polígrafo. Las variables hemodinámicas se midieron en el período telespiratorio para evitar las modificaciones inducidas por la ventilación mecánica. Se calculó la media de 3 determinaciones aleatorias obtenidas en el último minuto previo a la extracción de los gases sanguíneos.

El gasto cardíaco, que se medía de forma manual mediante la técnica de termodilución, no aparecía en el registro poligráfico y se introducía manualmente.

Las tendencias del segmento ST y las arritmias que presentaron los pacientes fueron archivadas automáticamente e impresas por el monitor.

Posteriormente, las variables de interés medidas a partir del registro poligráfico ( $SpO_2$ , FC, PAI, PAP, PVC,  $E_TCO_2$ ,  $V_T$ ,  $Paw_{pico}$ ) fueron transferidos desde el programa AcqKnowledge® a una base de datos diseñada para el estudio. Las que precisaron de un análisis visual (PCP,  $Paw_{plateau}$ ) o recogida manual (GC) fueron introducidas manualmente en la base de datos. La PCP fue medida en el punto más bajo de la curva para evitar la influencia de la ventilación mecánica a presión positiva.

Todas las muestras de sangre fueron obtenidas por el investigador responsable del protocolo y enviadas de forma inmediata mediante un tubo neumático al laboratorio de urgencias del hospital para ser procesadas.

## 4.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La distribución normal de todas las variables cuantitativas fue comprobada mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Para las variables de distribución normal se analizaron las diferencias mediante la distribución t de Student de doble cola para datos independientes y varianzas iguales utilizando la corrección de Levene cuando fue necesario.

Para el análisis de las variables cuantitativas con distribución no normal según la prueba de Kolmogorov-Smirnov, se utilizó la prueba de la U de Mann-Witney.

La asociación entre variables cualitativas se analizó mediante la prueba de Chi-cuadrado y la prueba exacta de Fisher para tablas de 2x2 o la corrección de Yates cuando fue necesario.

Las diferencias de los efectos del tratamiento entre los grupos placebo y almitrina sobre las variables continuas preoperatorias, basales y en V2P fueron comparadas mediante una t de Student. Para el estudio de la evolución en el tiempo de los efectos del tratamiento, se transformaron las medidas obtenidas en los controles VUP10, VUP20 y VUP30 en diferencias respecto al control V2P. Posteriormente, se usó una ANOVA de dos vías con factor tratamiento y medidas repetidas para el factor tiempo.

El análisis estadístico fue realizado por un bioestadístico mediante un programa informático llamado "*The R Foundation for Statistical Computing*", versión 2.12.2. La significación estadística fue fijada en 0,1 para la interacción tratamiento-tiempo del modelo ANOVA a fin de reducir la probabilidad de un posible error Tipo-II, y en 0,05 para los efectos del tratamiento para evitar un posible error Tipo-I.

## **5 RESULTADOS**

Cuarenta pacientes cumplieron los criterios de inclusión, firmaron el consentimiento informado y fueron aleatorizados para recibir placebo o almitrina.

Previo a la administración del fármaco, dos pacientes fueron retirados del estudio por las siguientes razones:

- Reacción aguda de hipersensibilidad tras la administración de un antibiótico: 1 paciente.
- Colocación incorrecta del tubo de doble luz durante el estudio con necesidad de recolocación: 1 paciente.

Tras la administración del fármaco, ocho pacientes fueron retirados del estudio por las siguientes causas:

- Cambios en la decisión quirúrgica que comportaron la ligadura de vasos pulmonares antes de finalizar el protocolo: 4 pacientes.
- Colocación incorrecta del tubo de doble luz durante el estudio con necesidad de recolocación: 2 pacientes.
- Broncoespasmo severo con desaturación: 1 paciente.
- Inestabilidad hemodinámica con necesidad de fármacos vasoactivos: 1 paciente.

Las retiradas de pacientes postaleatorización se distribuyeron equitativamente en cada grupo (Tabla 7). Un total de 15 pacientes por grupo completaron el estudio.

Causas de retirada de pacientes	Placebo (n)	Almitrina (n)
Inestabilidad hemodinámica		1
Recolocación tubo doble luz	1	2
Ligaduras vasculares prematuras	3	1
Reacción aguda de hipersensibilidad	1	
Broncoespasmo severo		1
<b>Total</b>	5	5

**Tabla 7:** Resumen de las causas de retirada de pacientes del estudio y la distribución por grupos.

## 5.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y PREOPERATORIAS DE LOS PACIENTES

La edad media de los pacientes fue de 64 (45-76) años en el grupo placebo y de 64 (33-76) años en el grupo almitrina. La relación entre hombre/mujer fue de 14/1 para el grupo placebo y 12/3 para el grupo almitrina, sin observarse diferencias significativas en la distribución por sexos. Respecto a la altura y el peso, tampoco hubo diferencias estadísticas entre los grupos. El estado físico ASA de los pacientes fue II o III y se distribuyó de forma homogénea entre los grupos (Tabla 8).

	Placebo (n = 15)	Almitrina (n = 15)	Valor P
<b>Características pacientes</b>			
Edad (años)	64 (45-76)	64 (33-76)	0,97
Sexo (hombre/mujer)	14/1	12/3	0,59
Talla (cm)	170 ± 9	166 ± 6	0,12
Peso (kg)	75 ± 10	72 ± 9	0,49
Estado físico ASA II/III (n)	8/7	7/8	1
<b>Funcionalismo respiratorio</b>			
CVF (L)	3,6 (1,1)	3,1 (0,8)	0,19
CVF (% Ref.)	76 ± 15	74 ± 14	0,74
FEV <sub>1</sub> (L)	2,2 ± 0,8	2,1 ± 0,7	0,62
FEV <sub>1</sub> (% Ref.)	64 ± 17	73 ± 21	0,21
FEV <sub>1</sub> / FVC (%)	77 ± 14	86 ± 15	0,09
CPT (L)	6,3 ± 1,5	5,6 ± 0,7	0,14
CPT (% Ref.)	94 ± 17	96 ± 11	0,77

Los datos se presentan como media (rango), media ± desviación estándar o número de casos (n). Abreviaturas: % Ref., porcentaje respecto al valor de referencia; CVF, capacidad vital forzada; VEF<sub>1</sub>, volumen espiratorio forzado en 1 segundo; CPT, capacidad pulmonar total.

**Tabla 8.** Características de los pacientes y funcionalismo respiratorio.

Respecto a las pruebas funcionales respiratorias preoperatorias los valores fueron similares entre ambos grupos: la CVF fue de 76 ± 15% en el grupo placebo y de

74 ± 14% en el grupo almitrina; el VEF<sub>1</sub> fue 64 ± 17 % en el grupo placebo y 73 ± 21% en el grupo almitrina; el cociente VEF<sub>1</sub>/CVF fue de 77 ± 14 % en el grupo placebo y de 86 ± 15 % en el grupo almitrina; la CPT fue de 94 ± 17% en el grupo placebo y de 96 ± 11% en el grupo almitrina (Tabla 8).

## 5.2 LADO DE LA CIRUGÍA

Respecto al tipo de cirugía realizada y lado del colapso pulmonar, tampoco se hallaron diferencias significativas entre los grupos de estudio (Tabla 9).

	Placebo (n = 15)	Almitrina (n = 15)	Valor P
<b>Tipo de cirugía</b>			
Lobectomía	7	11	
Resección segmentaria	3	3	
Neumonectomía	1	0	
Otras <sup>1</sup>	4	1	
<b>Lado del colapso (derecho/izquierdo)</b>	8/7	7/8	1

Los datos se presentan como número de casos. <sup>1</sup> Segmentectomías, resecciones en cuña y biopsias.

**Tabla 9.** Tipo de resección pulmonar y lado del pulmón colapsado.

## 5.3 VARIABLES BASALES

Las variables basales fueron determinadas con el paciente despierto en respiración espontánea con aire ambiente y en decúbito supino.

### 5.3.1 Respiratorias

No hubo diferencias significativas entre los grupos en las variables PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, pH y Q<sub>S</sub>/Q<sub>T</sub> (Tabla 10).

### 5.3.2 Hemodinámicas

Las variables no difirieron entre los grupos a excepción de la frecuencia cardíaca e índice cardíaco que fueron significativamente mayores en el grupo almitrina ( $p < 0,05$ ) (Tabla 10).

Tres pacientes en el grupo placebo y dos en el grupo almitrina presentaron en reposo PAMP basales por encima de 25 mmHg. La distribución de estos pacientes fue similar en ambos grupos.

	Placebo (n = 15)	Almitrina (n = 15)	Vapor P
<b>Variables respiratorias basales</b>			
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	74 ± 11	75 ± 12	0,95
PvO <sub>2</sub> (mmHg)	37 ± 5	39 ± 3	0,49
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	42 ± 5	41 ± 4	0,36
pH	7,40 ± 0,03	7,41 ± 0,04	0,51
QS/QT(%)	16 ± 7	19 ± 7	0,19
<b>Variables hemodinámicas basales</b>			
FC (latidos/min)	69 ± 11	78 ± 11	0,03*
PAM (mmHg)	106 ± 17	98 ± 11	0,87
PAPM (mmHg)	21 ± 5	21 ± 3	0,69
PCP (mmHg)	11 ± 4	11 ± 2	0,95
IC (L/min/m <sup>2</sup> )	2,7 ± 0,7	3,1 ± 0,4	0,04*
IVS (mL/m <sup>2</sup> )	40 ± 9	41 ± 6	0,74
IRVS (dyn·s·cm <sup>-5</sup> /m <sup>2</sup> )	3059 ± 814	2364 ± 459	0,1
IRVP (dyn·s·cm <sup>-5</sup> /m <sup>2</sup> )	315 ± 107	251 ± 91	0,15

Los datos se presentan como media ± desviación estándar. Abreviaturas: QS/QT, *shunt* intrapulmonar; FC, frecuencia cardíaca; PAM, presión arterial media; PAPM, presión arteria pulmonar media; PCP, presión capilar pulmonar; CI, índice cardíaco; IVS, índice de volumen sistólico; IRVS, índice de resistencias vasculares sistémicas; IRVP, índice de resistencias vasculares pulmonares.

\*  $p < 0,05$  entre los grupos.

**Tabla 10.** Variables respiratorias y hemodinámicas basales.

## 5.4 VARIABLES EN VENTILACIÓN BIPULMONAR

Las variables fueron determinadas en ventilación bipulmonar (V2P) con el paciente anestesiado y relajado, en ventilación mecánica controlada bipulmonar y  $FiO_2$  1, en decúbito lateral y antes del inicio de la intervención quirúrgica.

### 5.4.1 Respiratorias

No hubo diferencias significativas entre los dos grupos en las variables  $PaO_2$ ,  $PaCO_2$ , pH y  $Q_S/Q_T$  (Tabla 11).

### 5.4.2 Hemodinámicas

Todas las variables hemodinámicas analizadas en este punto fueron similares en ambos grupos (Tabla 14).

## 5.5 EVOLUCIÓN DE LAS VARIABLES DURANTE LA VUP Y EFECTOS DEL TRATAMIENTO

Los resultados de estas variables comprenden el periodo de la ventilación unipulmonar tras el inicio del tratamiento y sin realizarse ligaduras vasculares.

### 5.5.1 Variables respiratorias

La ventilación unipulmonar empeoró de forma significativa la  $PaO_2$ ,  $PvO_2$  y  $Q_S/Q_T$  en ambos grupos (Tabla 11 y Fig. 28).

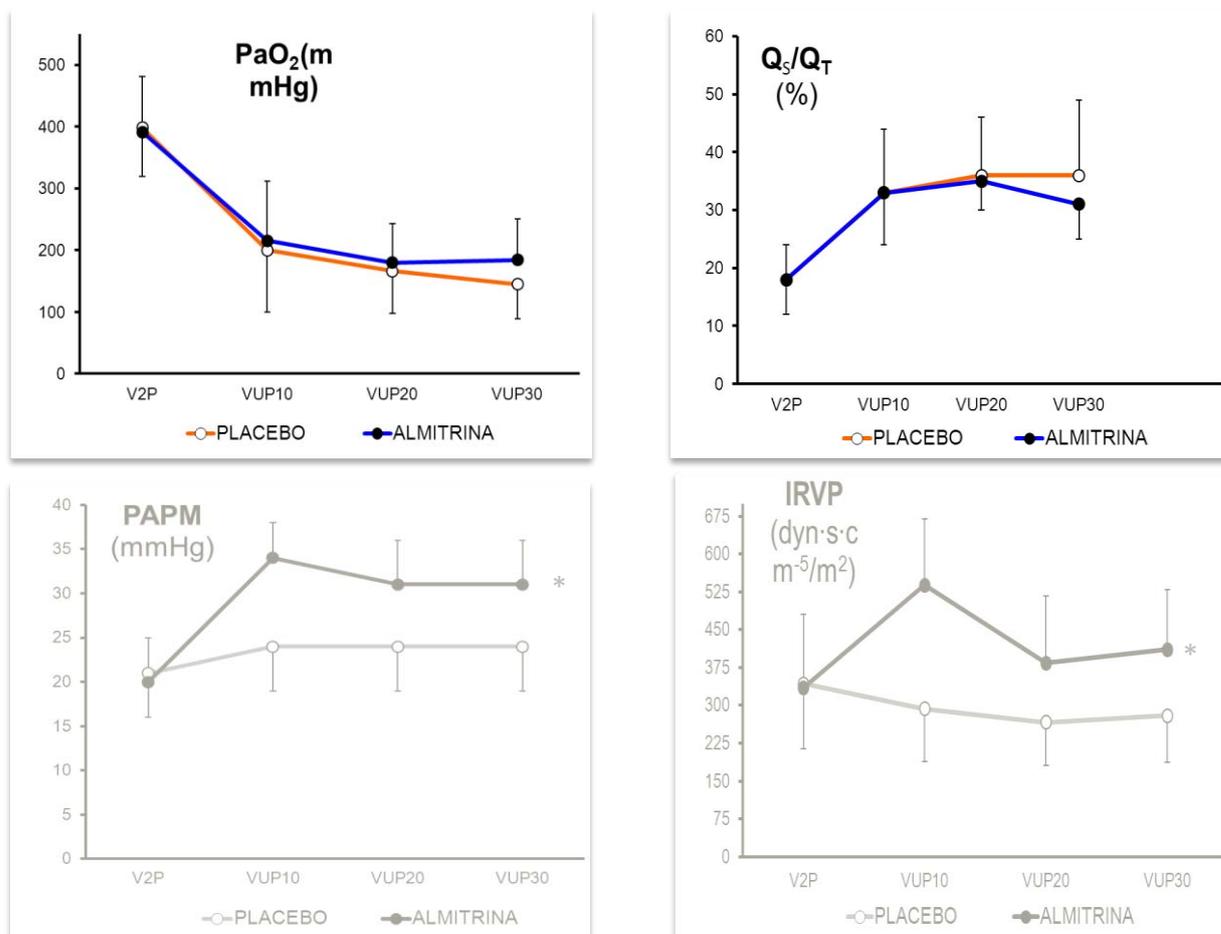
Como **resultado principal del estudio** observamos que no hubo diferencias significativas en la oxigenación entre los grupos placebo y almitrina durante la VUP. La  $PaO_2$  fue de  $145 \pm 56$  mmHg en el grupo placebo y de  $184 \pm 67$  mmHg en los pacientes tratados con almitrina, al final del estudio. La fracción de *shunt* intrapulmonar y la  $PvO_2$  tampoco difirieron entre los grupos (Tabla 11 y Fig. 28).

Durante la VUP, la PaCO<sub>2</sub> aumentó y el pH disminuyó en los dos grupos y de forma significativa. Sin embargo, los valores obtenidos no fueron estadísticamente diferentes entre los grupos (Tabla 11).

	V2P	VUP10	VUP20	VUP30	Valor P (ANOVA)		
					Factor tiempo	Factor tratamiento	Interacción tratamiento-tiempo
<b>PaO<sub>2</sub> (mmHg)</b>							
Placebo	398 ± 79	200 ± 100	166 ± 68	145 ± 56	<0,001	n.s.	n.s.
Almitrina	391 ± 90	215 ± 97	180 ± 63	184 ± 67			
<b>PvO<sub>2</sub> (mmHg)</b>							
Placebo	53 ± 5	53 ± 7	53 ± 9	50 ± 4	<0.05	n.s.	n.s.
Almitrina	52 ± 10	54 ± 11	54 ± 8	50 ± 7			
<b>PaCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>							
Placebo	43 ± 3	46 ± 5	47 ± 6	48 ± 7	<0,001	n.s.	n.s.
Almitrina	41 ± 6	44 ± 7	45 ± 8	44 ± 8			
<b>pH</b>							
Placebo	7,38 ± 0,04	7,35 ± 0,04	7,35 ± 0,04	7,35 ± 0,05	<0,001	n.s.	n.s.
Almitrina	7,40 ± 0,05	7,37 ± 0,05	7,37 ± 0,05	7,36 ± 0,05			
<b>QS/QT (%)</b>							
Placebo	18 ± 6	33 ± 11	36 ± 10	36 ± 13	<0,001	n.s.	n.s.
Almitrina	18 ± 6	33 ± 9	35 ± 5	31 ± 6			

Los datos se presentan en forma de media ± desviación estándar. Abreviaturas: V2P, ventilación bipulmonar; VUP10, VUP20 y VUP30, a los 10, 20, y 30 min después de iniciada la ventilación unipulmonar; QS/QT, *shunt* intrapulmonar; n.s., no significativo.

**Tabla 11.** Efectos del tratamiento sobre las variables respiratorias.



**Figura 28.** Efectos del tratamiento sobre la presión arterial de oxígeno ( $P_{aO_2}$ ), el *shunt* intrapulmonar ( $Q_s/Q_T$ ), la presión arterial pulmonar media (PAPM) y el índice de resistencias vasculares pulmonares (IRVP). Abreviaturas: V2P, ventilación bipulmonar; VUP10, VUP20 y VUP30, a los 10, 20, y 30 min después de iniciada la ventilación unipulmonar. \* Almitrina difiere de placebo ( $p < 0,001$ ).

En cuanto a la necesidad de utilizar rescate con CPAP, un paciente en el grupo placebo la requirió por presentar una  $SpO_2$  inferior a 90% durante la ventilación unipulmonar (Tabla 12). Ningún paciente del grupo almitrina necesitó rescate con CPAP.

En la tabla 12 se observa que a partir del punto VUP20 los valores de las variables respiratorias y hemodinámicas fueron arrastrados hasta el final del estudio según se describe en el apartado 4.3.5 de pacientes y métodos.

Caso	Basal	V2P	VUP10	VUP20	VUP30
FEV <sub>1</sub> (L)/FEV <sub>1</sub> (%)	2,5/83				
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	61	338	61	58	58
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	40	43	42	44	44
PvO <sub>2</sub> (mmHg)	35	58	44	42	42
QS/QT (%)	16	25	61	63	63
IC (L/min/m <sup>2</sup> )	3,0	2,9	4,0	4,3	4,3
IVS (mL/m <sup>2</sup> )	40	41	45	52	52
PAPM (mmHg)	28	26	28	30	30

**Tabla 12.** Paciente del grupo placebo con hipoxemia grave y necesidad de CPAP.

En la tabla 13 se exponen los valores de la PaO<sub>2</sub> de los 30 pacientes a lo largo del estudio. Se puede observar que el rango de la PaO<sub>2</sub> fue de 58-283 mmHg en el grupo placebo y de 107-343 mmHg en el grupo almitrina a los 30 minutos de la VUP.

PaO <sub>2</sub> (mmHg)					
Grupo PLACEBO	BASAL	V2P	VUP10	VUP20	VUP30
1	61	338	61	58	58
2	84	423	172	188	166
3	59	383	176	145	113
4	65	460	280	148	90
5	64	383	192	155	156
6	80	491	342	217	184
7	76	307	103	158	123
8	59	377	82	91	80
9	84	476	247	161	140
10	67	534	417	343	283
11	91	430	283	258	209
12	80	318	163	116	111
13	85	241	117	154	178
14	75	459	237	177	163
15	88	350	132	125	125
<b>Media ± DE</b>	<b>74 ± 11</b>	<b>389 ± 79</b>	<b>200 ± 100</b>	<b>166 ± 68</b>	<b>145 ± 56</b>

Grupo ALMITRINA	PaO <sub>2</sub> (mmHg)				
	BASAL	V2P	VUP10	VUP20	VUP30
1	71	330	139	114	107
2	59	301	282	176	145
3	63	521	282	199	139
4	87	411	141	210	197
5	92	216	119	130	127
6	98	449	324	218	211
7	68	517	308	236	221
8	76	388	177	158	169
9	68	370	136	137	130
10	71	368	117	193	204
11	85	417	259	183	297
12	59	246	97	84	146
13	78	476	311	130	121
14	66	403	141	181	198
15	82	455	397	348	343
<b>Media ± DE</b>	<b>75 ± 12</b>	<b>391 ± 90</b>	<b>215 ± 97</b>	<b>180 ± 63</b>	<b>184 ± 67</b>

**Tabla 13:** La tabla muestra los valores de PaO<sub>2</sub> de cada paciente durante los tiempos de estudio en ambos grupos. La PaO<sub>2</sub> empeoró durante la ventilación unipulmonar en todos los pacientes tanto en el grupo placebo como en el grupo almitrina. DE: desviación estándar.

### 5.5.2 Variables hemodinámicas

La presión de arteria pulmonar media y el índice de resistencias vasculares pulmonares medio variaron de forma significativa a lo largo de la VUP en los dos grupos.

Los valores de PAPM y IRVP fueron significativamente más altos en el grupo almitrina durante la VUP ( $p < 0,001$  para ambas variables) (Tabla 14 y Fig. 29). Es decir, tanto el factor tiempo como el factor tratamiento y su interacción fueron significativos.

La frecuencia cardíaca, la presión capilar pulmonar, el índice cardíaco y el índice de volumen sistólico aumentaron de forma significativa durante la VUP, pero no hubo diferencias estadísticas entre los dos grupos (Tabla 14).

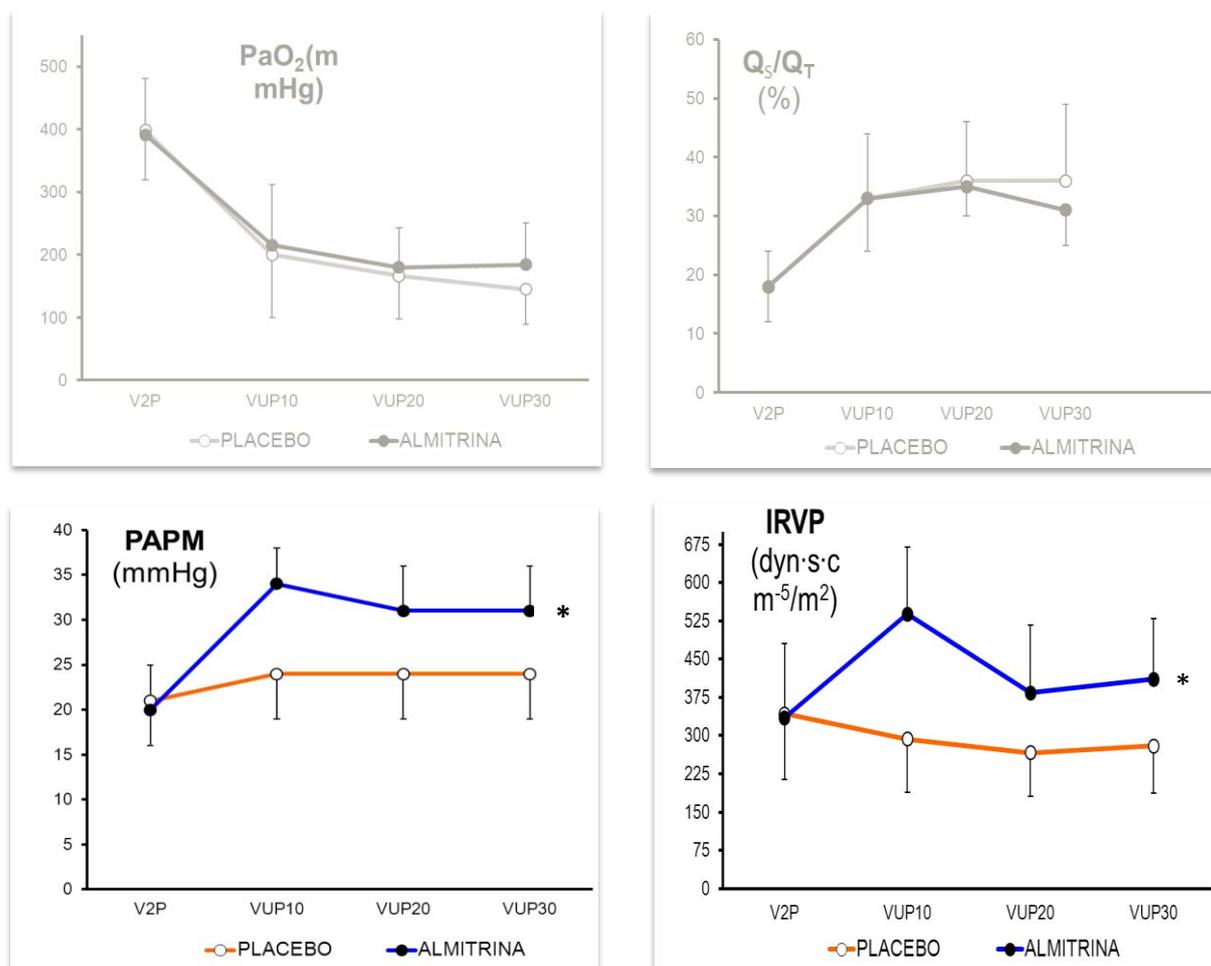
La presión arterial media no varió significativamente durante la VUP, ni se detectaron diferencias estadísticas entre los grupos (Tabla 14).

El índice de resistencias vasculares sistémicas (IRVS) disminuyó de forma significativa durante la VUP en ambos grupos pero no hubo diferencias en cuanto al factor tratamiento (Tabla 14).

	V2P	VUP10	VUP20	VUP30	Valor P (ANOVA)		
					Factor tiempo	Factor tratamiento	Interacción tratamiento-tiempo
<b>FC (latidos/min)</b>							
Placebo	62 ± 11	74 ± 12	72 ± 11	72 ± 13	<0,001	n.s.	n.s.
Almitrina	66 ± 11	79 ± 11	82 ± 13	82 ± 14			
<b>PAM (mmHg)</b>							
Placebo	77 ± 14	80 ± 15	76 ± 12	77 ± 18	n.s.	n.s.	n.s.
Almitrina	76 ± 12	79 ± 13	70 ± 7	71 ± 10			
<b>PAPM (mmHg)</b>							
Placebo	21 ± 5	24 ± 5	24 ± 5	24 ± 5	<0,001	<0,001	<0,001
Almitrina	20 ± 5	34 ± 4	31 ± 5	31 ± 5			
<b>PCP (mmHg)</b>							
Placebo	12 ± 5	13 ± 4	13 ± 4	13 ± 5	<0,001	n.s.	n.s.
Almitrina	10 ± 5	13 ± 4	15 ± 4	13 ± 4			
<b>IC (L/min/m<sup>2</sup>)</b>							
Placebo	2,2 ± 0,5	3,1 ± 0,6	3,3 ± 0,7	3,3 ± 0,9	<0,001	n.s.	n.s.
Almitrina	2,4 ± 0,5	3,4 ± 0,5	3,7 ± 0,6	3,6 ± 0,6			
<b>IVS (mL/m<sup>2</sup>)</b>							
Placebo	35 ± 5	42 ± 7	46 ± 8	46 ± 12	<0,001	n.s.	n.s.
Almitrina	37 ± 7	43 ± 7	45 ± 6	44 ± 4			
<b>IRVS (dyn·s·cm<sup>-5</sup>/m<sup>2</sup>)</b>							
Placebo	2693 ± 847	1959 ± 686	1735 ± 413	1811 ± 648	<0,001	n.s.	n.s.
Almitrina	2393 ± 485	1674 ± 353	1353 ± 337	1399 ± 215			
<b>IRVP (dyn·s·cm<sup>-5</sup>/m<sup>2</sup>)</b>							
Placebo	343 ± 129	293 ± 105	266 ± 85	280 ± 93	<0,001	<0,001	<0,001
Almitrina	335 ± 145	538 ± 132	384 ± 132	411 ± 118			

Los datos se presentan en forma de media ± desviación estándar. Abreviaturas: V2P, ventilación bipulmonar; VUP10, VUP20 y VUP30, a los 10, 20, y 30 min después de iniciada la ventilación unipulmonar; FC, frecuencia cardíaca; PAM, presión arterial media; PAPM, presión arteria pulmonar; PCP, presión capilar pulmonar; CI, índice cardíaco; IVS, índice de volumen sistólico; IRVS, índice de resistencias vasculares sistémicas; IRVP, índice de resistencias vasculares pulmonares; n.s., no significativo.

**Tabla 14.** Efectos del tratamiento sobre las variables hemodinámicas.



**Figura 29.** Efectos del tratamiento sobre la presión arterial pulmonar media (PAMP) y el índice de resistencias vasculares pulmonares (IRVP). Abreviaturas: V2P, ventilación bipulmonar; VUP10, VUP20 y VUP30, a los 10, 20, y 30 min después de iniciada la ventilación unipulmonar. \* Almitrina difiere de placebo ( $p < 0,001$ ).

## 5.6 ANÁLISIS SUPLEMENTARIO

### 5.6.1 Concentración de hemoglobina

La concentración de Hb al inicio (control V2P) y al final del estudio (VUP30) no difirió entre los grupos (Tabla 15).

### 5.6.2 Ácido láctico y aspartato aminotransferasa

Los valores medios de ácido láctico (AL) determinados en los dos puntos de evaluación estuvieron en el rango de la normalidad según el rango de nuestro laboratorio y no se hallaron diferencias entre los dos grupos de estudio (Tabla 15).

Los valores medios de aspartato aminotransferasa (AST) también permanecieron dentro de los niveles normales y fueron similares entre ambos grupos tanto al inicio como al final del estudio (Tabla 15).

	V2P	Final	Rango normalidad*
<b>Hb (g/dL)</b>			
Placebo	13,5 ± 1,7	11,9 ± 1,8	13-17
Almitrina	13,2 ± 1,2	11,7 ± 1,3	
Valor p	0,48	0,70	
<b>AL (mmol/L)</b>			
Placebo	1,4 ± 0,6	1,4 ± 0,8	0,5-2,2
Almitrina	1,4 ± 0,8	1,6 ± 0,6	
Valor p	0,91	0,22	
<b>AST (IU/L)</b>			
Placebo	18,9 ± 5,4	18,9 ± 8,4	10-38
Almitrina	21,8 ± 7,6	19,9 ± 7,1	
Valor p	0,26	0,71	

**Tabla 15.** Concentraciones plasmáticas de Hb, AL y AST medidas durante el estudio. \* Rango de normalidad según el laboratorio de referencia.

### 5.6.3 Concentración espirada de sevoflurano

Dado que según el protocolo la dosis de sevoflurano debería ser constante en cada uno de los pacientes, se calculó la concentración espirada media de sevoflurano en cada grupo. De esta forma, la concentración espirada media en el grupo placebo fue de 0,99% ± 0,12% y en el grupo almitrina de 0,99% ± 0,13%, sin detectarse diferencias significativas entre grupos ( $p = 0,94$ ).

#### **5.6.4 Efectos adversos y complicaciones relacionadas con el tratamiento**

En ninguno de los pacientes del estudio se observaron complicaciones relacionadas con el tratamiento tales como:

- Sospecha clínica de polineuropatía en el momento del alta hospitalaria a través de la anamnesis y la exploración física (pérdida de fuerza muscular y/o sensibilidad, parestesias o dolor en extremidades superiores o inferiores).
- Acidosis láctica, que se descartó mediante la determinación de los niveles de ácido láctico al inicio y al final del estudio. Dichos niveles se mantuvieron dentro del rango de normalidad (Tabla 10).
- Signos de insuficiencia cardíaca secundarios a la hipertensión pulmonar y que fueron descartados mediante los parámetros hemodinámicas medidos y calculados (Tabla 9).

Un paciente del grupo almitrina presentó broncoespasmo severo tras los 20 min de la administración del fármaco y fue retirado del estudio.

### **5.7 MORBI-MORTALIDAD DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS**

En el grupo placebo un paciente falleció debido a una neumonía postoperatoria y a un accidente cerebro-vascular. Otro paciente tuvo una neumonía postoperatoria con resolución completa.

En el grupo almitrina no falleció ningún paciente durante el ingreso hospitalario pero un paciente ingresó de nuevo en el hospital tras ser dado de alta por una neumonía necrotizante postoperatoria que requirió ventilación mecánica.

### **5.8 LADO DE LA CIRUGÍA**

Respecto al tipo de cirugía realizada y lado del colapso pulmonar, tampoco se hallaron diferencias significativas entre los grupos de estudio (Tabla 9).

## **6 DISCUSIÓN**

Este es el primer trabajo específicamente diseñado para estudiar los efectos de la administración de almitrina intravenosa sobre el intercambio gaseoso y la circulación pulmonar en pacientes anestesiados con sevoflurano durante la ventilación unipulmonar.

Los resultados muestran que la administración de almitrina i.v. no mejora la hipoxemia producida por la ventilación unipulmonar y aumenta la presión arterial pulmonar.

## 6.1 CONSIDERACIONES METODOLÓGICAS

Para la realización de este estudio se incluyeron pacientes programados para resección pulmonar mediante tórax abierto y ventilación unipulmonar. La variable principal escogida fue la PaO<sub>2</sub> ya que refleja el grado de hipoxemia derivada de la VUP y el efecto del tratamiento con almitrina. La relevancia clínica de la PaO<sub>2</sub> radica en que una disminución importante de la misma puede conllevar problemas tanto intra como postoperatorios derivados de una oxigenación deficiente de órganos vitales. El *shunt* intrapulmonar (Q<sub>S</sub>/Q<sub>T</sub>) también nos orienta sobre la oxigenación pero se descartó como variable principal porque se trata de un parámetro calculado a partir de la PaO<sub>2</sub>. Al ser un parámetro calculado es menos preciso porque en el cálculo se utilizan múltiples variables. Estas variables tienen errores en su medición y estos errores se amplifican en el resultado final.

Los resultados de nuestro estudio indican que en presencia de sevoflurano, la almitrina no parece potenciar significativamente el mecanismo de VPH ni mejorar la relación V/Q del pulmón no ventilado. Esta afirmación no puede sustentarse en una explicación farmacodinámica ni fisiopatológica porque el estudio estaba diseñado para observar solamente efectos clínicos. Los resultados del trabajo son concordantes con la visión actual del tema que sugiere que los anestésicos halogenados pueden causar cierta vasodilatación pulmonar sin relevancia clínica durante la ventilación unipulmonar<sup>33, 50, 57</sup>, pudiendo también interferir con la acción de la almitrina sobre la VPH.

La variable secundaria más relevante fue la PAPM. Junto con las resistencias pulmonares informan de los efectos de la VUP sobre la circulación pulmonar y de los efectos adversos de la almitrina sobre dicha circulación. El resto de variables secundarias indican la normoventilación, el estado hemodinámico, la dosis de anestésico administrada, la aparición de hipoxemia crítica o grave y los efectos adversos y posibles complicaciones del uso de almitrina a dosis altas.

Las dosis de almitrina pueden ser bajas (2-4  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ ), medias (8-12  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ ) o altas (16  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ ). En el presente estudio decidimos utilizar dosis altas de almitrina para obtener el máximo efecto terapéutico posible. Los datos disponibles en la literatura han mostrado que las dosis altas de almitrina son las que consiguen mayor aumento de la oxigenación arterial cuando se administra durante la VUP<sup>3, 4</sup>. Sin embargo, existen estudios en animales que sugieren que la dosis altas de almitrina pueden inhibir la VPH por un efecto de vasoconstricción global e inespecífico que derivaría parte del flujo sanguíneo del pulmón ventilado al colapsado, aumentando el *shunt* intrapulmonar<sup>166, 168, 181, 182, 239</sup>. Estas observaciones experimentales contrastan con los resultados obtenidos en estudios clínicos tanto en pacientes de cirugía torácica<sup>3, 4</sup> como en pacientes con SDRA<sup>183-187, 189</sup>.

En cuanto a la vía de administración de la almitrina, escogimos la intravenosa dado que los estudios anteriores al nuestro utilizaron perfusión continua de almitrina de 15 a 30 min<sup>1, 3, 4, 185</sup>, por lo que parece razonable seguir este modelo de administración. Empleamos perfusión continua en vez de bolo i.v. porque la primera alcanza una concentración plasmática máxima a los 20 min, donde ejerce su efecto máximo sobre la PaO<sub>2</sub> y se mantiene estable a partir de entonces, tal como se expone en el apartado 2.2.3.1 de este documento.

Se empleó el sevoflurano como anestésico de mantenimiento porque los agentes halogenados aportan numerosas ventajas clínicas en los pacientes sometidos a resección pulmonar y VUP que se han descrito anteriormente. Además, el sevoflurano es el anestésico halogenado más empleado por su rápido inicio de acción,

su rápida eliminación, sus escasos efectos adversos a las dosis utilizadas para la anestesia y su bajo precio.

En el diseño de este estudio se intentó reproducir en lo posible la situación clínica habitual y por ello se colocó un catéter epidural a todos los pacientes. Está demostrado que la analgesia epidural ofrece un óptimo control del dolor postoperatorio y evita las complicaciones del mismo<sup>109</sup>. Para comprobar la correcta colocación del catéter epidural se administró una dosis prueba de anestésico local y se evitaron ulteriores dosis que pudieran alterar los resultados del estudio por varios motivos: 1/ la anestesia epidural puede modificar la VPH en animales<sup>111</sup> y se ha asociado con cambios en la oxigenación durante la VUP<sup>119</sup>. Sin embargo, en nuestra experiencia y siguiendo la metodología de un estudio previo al presente en el que también se administró únicamente la dosis prueba epidural, se obtuvo mejoría muy importante de la oxigenación con almitrina<sup>3</sup>; 2/ la anestesia epidural puede producir hipotensión por vasoplegia y ello hubiera obligado a administrar fármacos vasopresores, cuya utilización era criterio de exclusión postaleatorización en el estudio ya que podía alterar los resultados. Una dosis prueba epidural no produce estos efectos adversos por tratarse de dosis bajas. Por todas estas razones, consideramos que la administración de una dosis prueba de anestésico local epidural previo al inicio de la cirugía fue apropiada.

La colocación de un catéter de arteria pulmonar a todos los pacientes del estudio fue necesaria por diversas razones: 1/ la medición de las presiones de arteria pulmonar fue necesaria para observar el efecto del fármaco sobre la circulación pulmonar. La importancia de monitorizar estas presiones también viene reforzada por el uso de almitrina a dosis altas; 2/ la obtención de sangre venosa mixta para medir la  $PvO_2$  y poder calcular la fracción de *shunt*. Se sabe que la gasometría de sangre venosa mixta extraída de un catéter venoso central no se correlaciona de manera fiable con la gasometría del capilar pulmonar en situaciones de *shock* hemodinámico o durante diferentes técnicas anestésicas. Además, se desconoce si en cirugía torácica la  $PvO_2$  obtenida de vena central se correlaciona bien con la obtenida en arteria pulmonar<sup>137</sup>.

La colocación de un catéter de arteria pulmonar a los pacientes del estudio podría suponer un riesgo añadido al de la práctica clínica habitual, ya que este tipo de monitorización se reserva para casos especiales de patología cardiopulmonar grave. Sin embargo, la experiencia previa de nuestro grupo de trabajo respalda la decisión de colocar este catéter ya que en el estudio publicado<sup>3</sup> no detectaron complicaciones relacionadas con esta monitorización y se obtuvieron datos fiables del efecto de la almitrina sobre la circulación pulmonar.

Una vez finalizada la cirugía, a los pacientes se les realizó una radiografía de tórax antero-posterior rutinaria para descartar complicaciones postoperatorias. La posición del catéter de arteria pulmonar en una u otra arteria también se pudo comprobar mediante esta prueba. La mayoría de los catéteres aparecieron en la arteria pulmonar derecha, hecho que no afectó los resultados ya que las mediciones obtenidas durante la ventilación unipulmonar a través del catéter no se afectan por la posición del mismo en una u otra arteria<sup>240, 241</sup>.

En el estudio administramos una  $FiO_2$  1 durante la VUP porque es una concentración frecuentemente utilizada y disminuye el número de pacientes que desarrollan hipoxemia severa<sup>242, 243</sup>. Otro motivo para escoger una  $FiO_2$  1 durante la VUP fue poder realizar un cálculo apropiado del *shunt* intrapulmonar. Se sabe que al respirar 100% de oxígeno se descarta que las zonas del pulmón con baja relación V/Q participen en el cálculo del *shunt*<sup>244</sup>. Finalmente, el uso de oxígeno al 100% puede causar cierta vasodilatación del pulmón ventilado aumentando su capacidad de recibir flujo sanguíneo procedente del pulmón proclive, resultante de la redistribución por la VPH<sup>135, 144</sup>. No obstante, el oxígeno a altas concentraciones también produce atelectasias por reabsorción aumentando el *shunt*<sup>245</sup> y posible toxicidad sobre el parénquima pulmonar<sup>145</sup>.

Respecto al tipo de ventilación mecánica utilizada, todos los pacientes fueron ventilados mediante ventilación controlada por volumen. La VCV es el tipo de ventilación más usado en estos pacientes, a pesar de esto las últimas revisiones

sugieren que la ventilación controlada por presión podría tener más ventajas<sup>33, 135</sup>. Sin embargo, no existen estudios que demuestren diferencias en términos de oxigenación y morbi-mortalidad<sup>133, 134</sup>. En base a esto y para asegurar un intercambio gaseoso constante que no interfiriera con los resultados decidimos escoger la VCV. Se utilizaron volúmenes corrientes bajos porque así se realiza habitualmente en nuestro centro siguiendo las recomendaciones de la evidencia científica disponible. Esta evidencia apoya la ventilación protectora del pulmón para evitar la lesión pulmonar aguda tras la ventilación mecánica<sup>80, 81, 123, 129, 246, 247</sup>. En cuanto al nivel de PEEP, es fuente de controversias. Se cree que una PEEP demasiado alta en el pulmón declive puede aumentar las resistencias vasculares pulmonares y derivar parte del flujo sanguíneo al pulmón proclive, empeorando el *shunt* y generando hipoxemia, en vez de mejorarla. La PEEP también empeoraría la hipoxemia por el mismo mecanismo en pacientes con capacidad residual funcional normal o alta, es decir, aquellos con hiperinsuflación o auto-PEEP. Sin embargo, la PEEP parece beneficiosa en los pacientes con capacidad residual baja ya que la aumenta. Este efecto beneficioso parece superior al efecto deletéreo de aumento de las resistencias vasculares pulmonares. Se desconoce la dosis-respuesta de la PEEP sobre la oxigenación pero se postula que el margen terapéutico de la PEEP en el pulmón ventilado para que mejore la PaO<sub>2</sub> es muy estrecho<sup>23, 27, 132</sup> y se debe individualizar en cada caso<sup>248</sup>. En base a lo anterior y para evitar que la aplicación de PEEP pudiera deteriorar la oxigenación en algún paciente, se decidió aplicar un nivel de PEEP bajo.

En el presente estudio se respetaron estrictamente los criterios de exclusión postaleatorización, de forma que un 25% de los pacientes (10/40) fueron retirados por las razones descritas en el apartado 4.6.1. Esta pérdida de pacientes se distribuyó de forma idéntica en ambos grupos.

## 6.2 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

### 6.2.1 Características demográficas

El porcentaje de hombres fue predominante en ambos grupos dada la mayor incidencia de cáncer de pulmón en este sexo. Según los datos aportados por el proyecto GLOBOCAN 2008 que tuvo como objetivo proporcionar estimaciones contemporáneas de la incidencia, prevalencia y mortalidad de los principales cánceres de 184 países del mundo. En España se estimó una incidencia de cáncer de pulmón por cada 100.000 de 53,3 en los hombres y 7,7 en las mujeres, siendo la ratio 6,9:1<sup>249</sup>. Por otro lado, la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica publicó un registro de nuevos casos de cáncer de pulmón en España desde 2007 a 2011. Según este registro el 84% de los casos de cáncer de pulmón fueron hombres<sup>250</sup>. Sin embargo, no existen datos publicados que determinen la proporción hombres y mujeres en la población quirúrgica por neoplasia pulmonar. A pesar de esto, en la muestra estudiada se observó una ratio hombre/mujer de 7,5:1, muy similar a la distribución por sexos que existe en los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón en la población general.

### 6.2.2 Características preoperatorias

En el presente estudio la severidad de la EPOC de los pacientes ( $FEV_1$  placebo:  $2,2 \pm 0,8$  L;  $FEV_1$  almitrina:  $2,1 \pm 0,7$  L) fue similar a la de aquellos incluidos en el estudio de Silva y cols. que incluía pacientes de una población muy similar ( $FEV_1$  placebo:  $2,2 \pm 0,8$  L;  $FEV_1$  ALM4+NO:  $2 \pm 0,5$ ;  $FEV_1$  ALM16+NO:  $2,1 \pm 0,8$  L)<sup>3</sup>. Sin embargo, en otros estudios donde también se comparó almitrina versus placebo en cirugía torácica<sup>1, 4</sup> los pacientes tuvieron unos valores de  $FEV_1$  en números absolutos mayores que en el estudio de Silva y en el presente. Esta situación podría haber favorecido los valores finales de  $PaO_2$  que fueron más altos en los estudios de Moutafis y cols. en comparación con el estudio de Silva y cols.<sup>3</sup> y el presente.

### 6.2.3 Lado de la cirugía

En nuestro estudio la distribución por grupos del lado de la cirugía fue similar, por lo que no hay razones para creer que este factor influyera en los resultados del intercambio gaseoso.

En situación normal la perfusión del pulmón derecho es alrededor del 55% y la del izquierdo del 45% debido a la diferencia de tamaño de los mismos. De esta forma, el colapso del pulmón derecho puede producir mayor hipoxemia por tratarse del pulmón más perfundido<sup>107, 108</sup>. La perfusión pulmonar se puede estimar mediante una gammagrafía de perfusión pulmonar cuantificada y está indicada dentro del estudio preoperatorio en aquellos pacientes con un FEV<sub>1</sub> y/o DLCO < 80% del valor de referencia. Debido a esto la gammagrafía no se realizó a todos los individuos incluidos en el estudio a diferencia de lo que ocurrió en algunas publicaciones anteriores<sup>1, 2, 4</sup>. En estos estudios la gammagrafía se utilizó como criterio principal de selección de los participantes de forma que se incluyeron aquellos que tenían una perfusión entre el 45-55% en pulmón a operar.

## 6.3 VARIABLES BASALES

### 6.3.1 Variables respiratorias basales

La PaO<sub>2</sub> y PaCO<sub>2</sub> fueron muy similares en ambos grupos, confirmando nuevamente que los participantes tenían un grado de EPOC muy parecido.

La PaO<sub>2</sub> basal de la muestra estudiada fue similar a la de Silva y cols<sup>3</sup>. Sin embargo, se observan unos valores menores con respecto a los estudios de Moutafis y cols.<sup>1, 4</sup>. Esto concuerda con los datos de la FEV<sub>1</sub> preoperatoria ya comentados. En base a estos números, se puede intuir que los pacientes de nuestro estudio y del de Silva y cols., tenían una EPOC más avanzada que los pacientes de los estudios anteriores<sup>1, 2, 4</sup>. Esto podría deberse, en parte, a que la mayoría de trabajos previos fueron realizados en pacientes sometidos a cirugía torácica guiada por videotoracoscopia donde la población es probablemente más joven y con menor comorbilidad.

En nuestro trabajo observamos que la fracción de *shunt* basal no fue diferente entre los dos grupos. A pesar de tratarse de una variable calculada, el  $Q_S/Q_T$  obtenido fue muy similar al del trabajo de Silva y cols., realizado en el mismo centro hospitalario con una población parecida<sup>3</sup>. En otro estudio los autores también calcularon los valores de *shunt* intrapulmonar mediante catéter de arteria pulmonar pero sólo los presentaron gráficamente<sup>1</sup>. Aun así, se puede intuir que estos valores fueron menores a los nuestros y a los de Silva y cols. En el resto de estudios previos al nuestro no se calculó el  $Q_S/Q_T$  ya que no se colocó catéter de arteria pulmonar<sup>2,4</sup>.

Las variables respiratorias también fueron similares entre los grupos en el control V2P (ventilación bipulmonar), hecho que descarta la presencia de situaciones clínicas que hubiesen podido alterar los resultados finales (broncoespasmo, neumotórax, problemas relacionados con la ventilación mecánica, etc).

### **6.3.2 Variables hemodinámicas basales**

En nuestro estudio se observó que la FC y el IC basales difirieron de forma significativa entre ambos grupos. El IC basal fue más alto en el grupo almitrina debido, probablemente, a una FC mayor en ese grupo. Este fue un hallazgo inesperado pero que no interfirió con los resultados finales del estudio dado que en el análisis estadístico principal comparaba las variables desde el inicio de la ventilación bipulmonar (V2P) hasta los 30 minutos de tratamiento con ventilación unipulmonar (VUP30). En el punto V2P, la FC y el IC fueron similares en ambos grupos.

La PAPM basal fue similar en ambos grupos y se situó en rango de la normalidad en condiciones de reposo. Sin embargo, se observó que tres pacientes en el grupo placebo y dos en el grupo almitrina tuvieron la PAPM por encima de los 25 mmHg, situación que indicaba una posible hipertensión pulmonar de base<sup>251, 252</sup>. Estos pacientes se distribuyeron de forma similar entre ambos grupos. En el presente estudio no se utilizó el valor de la PAPM basal para excluir a pacientes del protocolo, a diferencia de algunos estudios previos donde no incluyeron a pacientes con signos ecocardiográficos de HTP (al menos moderada) en la valoración preoperatoria<sup>1, 2, 4</sup>. Probablemente, en estos trabajos los autores fueron más conservadores en cuanto a la

administración de almitrina en pacientes con HTP puesto en la mayoría de estos estudios no se monitorizó la presión de arteria pulmonar<sup>1, 2, 4</sup>.

Las variables de la hemodinamia sistémica y pulmonar fueran similares en ambos grupos en el punto V2P. Esto descarta la interferencia de las variables en los resultados principales.

## 6.1 OBJETIVO PRINCIPAL DEL ESTUDIO

El primer objetivo del estudio fue el de averiguar si la almitrina i.v mejoraba la hipoxemia producida por la ventilación unipulmonar en los pacientes anestesiados con sevoflurano. Esta hipotética mejoría se evaluó a partir de la **variable principal (PaO<sub>2</sub>)**. También se evaluó el efecto del fármaco sobre el resto de variables relacionadas con el intercambio gaseoso (QS/QT, PvO<sub>2</sub> y PaCO<sub>2</sub>) aunque estas se consideraron variables secundarias.

La PaO<sub>2</sub> disminuyó de forma significativa en los dos grupos durante la ventilación unipulmonar. Así mismo, la VUP produjo un empeoramiento de las otras variables relacionadas con el intercambio gaseoso en los dos grupos.

La PaO<sub>2</sub> al final del estudio fue 145 ± 56 mmHg en el grupo placebo y 184 ± 67 mmHg en el grupo almitrina, sin diferencias significativas entre ambos grupos. Por tanto, en nuestro estudio la almitrina no mejoró la hipoxemia durante la VUP en pacientes anestesiados con sevoflurano. Hasta la fecha, este estudio es el único en que la almitrina no mejora la oxigenación de los pacientes sometidos a VUP en cirugía torácica. En los ensayos clínicos publicados anteriormente se observó una mejoría significativa en la oxigenación tanto con almitrina sola<sup>1, 2, 4</sup> como con almitrina asociada a NOi<sup>3, 4</sup>. Moutafis y cols. utilizaron almitrina a dosis de 8 µg/kg/min y obtuvieron una PaO<sub>2</sub> casi el doble que la del grupo placebo. Silva y cols. observaron un aumento de la PaO<sub>2</sub> de más del 50% con almitrina a dosis bajas asociada a NOi y un aumento de más del 100% con almitrina a dosis altas respecto al grupo placebo. Estos incrementos de PaO<sub>2</sub> estadísticamente significativos y en nuestra opinión, clínicamente relevantes, contrastan con los resultados obtenidos en la presente investigación. Pensamos que esta discrepancia en los resultados entre nuestro estudio y el resto se debe a la

utilización del anestésico sevoflurano. Como se ha expuesto anteriormente, los estudios previos que han investigado en el mismo campo<sup>1-4</sup>, emplearon el propofol como anestésico de mantenimiento por la ausencia de efecto sobre la circulación pulmonar y la VPH<sup>5-8</sup>. Los anestésicos halogenados son vasodilatadores generales (sistémicos y pulmonares) y por este motivo fueron descartados como anestésicos en estudios anteriores. En base a esto, una de las preguntas que seguía sin respuesta era si el efecto vasoconstrictor y de potenciación de la VPH de la almitrina podría verse afectado por el efecto vasodilatador pulmonar del sevoflurano. Este anestésico es utilizado en muchos procedimientos quirúrgicos que requieren anestesia y en particular en cirugía torácica por sus ventajas clínicas frente al propofol. Posee un efecto broncodilatador potente que resulta muy útil en los pacientes con una EPOC<sup>10</sup> que pueden desarrollar episodios de broncoespasmo durante la cirugía y atenúa la respuesta inflamatoria alveolar a la ventilación mecánica durante la VUP<sup>13-17, 253</sup>. A pesar de estas ventajas, el uso del sevoflurano en cirugía torácica está limitado por el riesgo de empeoramiento de la hipoxemia secundario a la inhibición de la VPH<sup>6, 7, 9</sup>.

El efecto del sevoflurano sobre la VPH es controvertido. Los numerosos estudios en laboratorio y en clínica presentan resultados a veces contradictorios. Pero la mayoría de estudios clínicos con anestésicos halogenados no observan hipoxemia clínicamente significativa durante la ventilación unipulmonar<sup>33, 50, 57, 98, 100-108</sup>. De ahí que algunos autores apoyen la teoría de que las diferencias en la oxigenación y el *shunt* intrapulmonar observadas en algunos trabajos<sup>6, 7, 9</sup> pueden ser debidas a la hipoventilación del pulmón declive<sup>108</sup>, o bien a variaciones en el gasto cardíaco<sup>33, 50, 57</sup>. Más adelante se discutirá la posible influencia de estos factores en los resultados obtenidos.

En nuestro estudio no se hallaron diferencias significativas en la PaO<sub>2</sub> entre los grupos, pero se observó una tendencia a una mejor oxigenación durante la VUP en los pacientes tratados con almitrina. Probablemente se trate de un efecto marginal de la almitrina, sin relevancia clínica. Esta diferencia podría llegar a ser estadísticamente significativa aumentando el tamaño de la muestra, pero esta diferencia no justificaría el uso de almitrina durante la anestesia con sevoflurano porque estaría muy lejos de los aumentos de PaO<sub>2</sub> conseguidos cuando se emplean anestésicos intravenosos.

El **shunt intrapulmonar** aumentó de forma significativa durante la VUP en los dos grupos tal y como era de esperar. Al final del estudio los valores de  $Q_S/Q_T$  fueron altos ( $Q_S/Q_T$  de  $36 \pm 13\%$  en el grupo placebo y de  $31 \pm 6\%$  en el grupo almitrina) sin diferencias entre los grupos a pesar del tratamiento con almitrina.

Como se ha comentado en el apartado 6.1, el  $Q_S/Q_T$  es una variable calculada y por ello los valores pueden ser poco precisos ya que dependen de otros parámetros. No obstante, los valores obtenidos son de magnitud considerable por lo que creemos que son relevantes. Además, estos resultados concuerdan con los obtenidos para la variable principal  $PaO_2$ .

El aumento del *shunt* fue más alto de lo observado en estudios previos similares y más alto de lo esperable según la literatura (alrededor del 25% del gasto cardíaco en presencia de la VPH y del 40% sin ella<sup>23, 29, 51</sup>). Moutafis y cols. encontraron un  $Q_S/Q_T$  del 26% en el grupo placebo y del 13% en el grupo almitrina<sup>1</sup> (estos valores de *shunt* son aproximados porque los autores los representaron gráficamente sin proporcionar datos numéricos). Únicamente, en el estudio de Silva y cols.<sup>3</sup> se observó un valor de  $Q_S/Q_T$  más alto de lo esperable en el grupo placebo ( $42 \pm 10\%$ ) que mejoró significativamente en los dos grupos de tratamiento. Esta discrepancia entre estudios podría deberse a que los pacientes de nuestro estudio y los del de Silva y cols tenían una EPOC más grave que los de Moutafis y cols.

Además, los agentes halogenados aumentan el shunt un 5% más durante la VUP<sup>98</sup> porque inhiben directamente la VPH. De esta forma, el aumento del *shunt* durante la VUP podría pasar del 25% al 30% en presencia de 1 MAC sevoflurano, siempre y cuando no hayan cambios en el resto de variables fisiológicas<sup>106</sup>. Por tanto, cabría esperar que los pacientes anestesiados con sevoflurano tuvieran mayor *shunt* que los anestesiados con propofol. Esto sucede al comparar nuestro estudio con el de Moutafis<sup>1</sup>, pero no al compararlo con el de Silva<sup>3</sup>, por lo que dicha hipótesis parece improbable. En el resto de trabajos publicados que estudiaron la almitrina durante la VUP no se calculó el  $Q_S/Q_T$ <sup>2,4</sup>.

Los resultados de nuestro estudio indican que, en presencia de sevoflurano, la almitrina no parece potenciar significativamente el mecanismo de VPH ni mejorar la relación V/Q del pulmón no ventilado. Los resultados del trabajo refuerzan los datos que sugieren que los anestésicos halogenados pueden causar cierta vasodilatación pulmonar sin relevancia clínica durante la ventilación unipulmonar,<sup>33, 50, 57</sup> pudiendo también interferir con la acción de la almitrina sobre la VPH.

## 6.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS DEL ESTUDIO

### 6.2.1 Efectos del tratamiento sobre la hemodinámica pulmonar

En nuestro estudio se observó que la almitrina aumentó de forma significativa la **PAPM y el IRVP** comparada con placebo y que el sevoflurano no atenuó este incremento. Este resultado sugiere que el efecto vasoconstrictor de la almitrina predominaba sobre el efecto vasodilatador del sevoflurano.

En el grupo placebo también se observó un aumento significativo de la PAPM durante la VUP. Está descrito que tras el colapso pulmonar y la instauración de la VPH la presión de la arteria pulmonar se dobla y las resistencias se triplican<sup>50</sup>. Es probable que esto contribuyera a aumentar la PAPM en los pacientes del estudio de forma global. Sin embargo, el valor del IRVP no siguió la misma evolución que la PAPM e incluso descendió de forma significativa con la VUP en este grupo. Este hallazgo fue inesperado y probablemente pueda deberse a que el IRVP es un parámetro calculado y no medido como la PAPM.

El aumento de la PAPM y el IRVP secundario a la almitrina es dosis dependiente en los pacientes con SDRA<sup>185</sup>, con y sin shock séptico, y en cirugía torácica durante la VUP, incluso combinada con óxido nítrico inhalado<sup>3</sup>. En el estudio de Moutafis y cols. se evaluaron los efectos de la almitrina sobre la oxigenación durante la VUP y sobre la presión de arteria pulmonar<sup>1</sup>. Los autores no observaron modificación de la PAPM ni diferencias significativas respecto al grupo placebo pero las dosis utilizadas fueron la mitad (8 µg/Kg/min) de las que empleamos nosotros. En el estudio de Silva y cols. se estudió la mejoría de la oxigenación y el aumento de la PAPM tras la administración

combinada de almitrina y NOi<sup>3</sup>. Se observó que el efecto vasodilatador pulmonar del NOi podía tener algún efecto sobre la vasoconstricción pulmonar de la almitrina ya que el NOi atenuó parcialmente el aumento de PAPM. El NOi contrarrestó el aumento de PAPM en el grupo de almitrina a dosis bajas (4 µg/Kg/min), mientras que este efecto no se observó en el grupo de almitrina a dosis altas (16 µg/Kg/min) apareciendo hipertensión pulmonar. Este resultado y el nuestro apoyan la relación entre las dosis altas de almitrina y la aparición de HTP.

En el presente estudio, la HTP fue entre leve-moderada en todos los casos excepto en un paciente que fue severa alcanzando valores de PAPM 37 mmHg, sin otras alteraciones hemodinámicas ni clínica de insuficiencia cardíaca derecha. Se trata de uno de los pacientes del grupo almitrina que presentaba una PAPM basal en reposo por encima de 25 mmHg. En todos los pacientes la HTP fue reversible a los pocos minutos de finalizar la perfusión de almitrina y no produjo ningún caso de fallo ventricular derecho. Además, el aumento de la PAPM no ocasionó descenso del IC en el grupo almitrina. En caso contrario, la disminución del IC podría haber provocado disminución de la PvO<sub>2</sub> pero tampoco se observó este efecto.

### **6.2.2 Necesidad de CPAP**

La evaluación de la necesidad de CPAP tuvo como objetivo detectar aquellos casos relativamente infrecuentes pero graves de hipoxemia severa que se podrían derivar, en parte, del uso de sevoflurano en pacientes con VUP. Esta situación no se podría detectar adecuadamente con el análisis de la PaO<sub>2</sub> promedio.

En el presente estudio, sólo un paciente del grupo placebo requirió la CPAP por hipoxemia severa. La necesidad de CPAP no fue estadísticamente diferente entre los grupos. Dicho caso no podía excluirse, porque siendo la PaO<sub>2</sub> la variable principal, la exclusión de pacientes con hipoxemia severa hubiese proporcionado resultados lejanos a la realidad. Por tanto, se decidió que a partir del inicio de la CPAP, las variables del estudio se dejaban de medir y en su lugar se “arrastraba” el valor de las variables (*last value carried forward*) de la última medición antes de la colocación de la CPAP. Se consideró que este análisis era la que menos influiría en los resultados. Las otras dos posibilidades era seguir el estudio sin administrar CPAP para no afectar los

resultados, es decir, mantener SpO<sub>2</sub> por debajo del 90%, lo que hubiera sido éticamente inaceptable, o bien, administrar CPAP y seguir determinando las variables del estudio, lo que hubiera supraestimado el efecto del tratamiento, porque la CPAP mejoraría la oxigenación del paciente. De este modo, de forma paradójica, los pacientes con hipoxemia intraoperatoria más severa llegarían probablemente al final del protocolo con mejor oxigenación.

En el caso del paciente del grupo placebo que necesitó CPAP, se observó que tenía unas pruebas funcionales respiratorias mejores que la media de su grupo (VEMS<sub>1</sub> 83%), sin embargo, la PaO<sub>2</sub> basal fue muy baja (PaO<sub>2</sub> 61 mmHg). El paciente mejoró su hipoxemia con la ventilación bipulmonar pero empeoró mucho tras el inicio de la VUP. A los 20 minutos de iniciada la VUP no se observaron signos clínicos de que la VPH fuera efectiva y el *shunt* resultó ser del 63%. El paciente no presentó hipercapnia que pudiera alterar la VPH. En cambio, tuvo un IC alto (por encima de 4 L/min/m<sup>2</sup>) durante toda la VUP que podría haber inhibido en parte la VPH. El descenso de la cifra de Hb fue de 1,5 puntos, por tanto, no afectó de forma relevante el contenido arterial de oxígeno.

### **6.2.3 Otras variables secundarias respiratorias y hemodinámicas**

Decidimos analizar las variables respiratorias y hemodinámicas que teóricamente afectan la VPH para descartar que fueran diferentes entre los grupos y que pudieran alterar de algún modo oxigenación arterial. De esta forma podíamos asegurar que los cambios de PaO<sub>2</sub> serían debidos únicamente al tratamiento.

Las variables IC, PaCO<sub>2</sub>, pH, PvO<sub>2</sub>, concentración espirada de sevoflurano y concentración de Hb intervienen sobre el grado de vasoconstricción pulmonar hipóxica<sup>46, 94</sup>. Algunas revisiones narrativas sugieren que las dificultades para demostrar que los anestésicos halogenados inhiben realmente la VPH durante la ventilación unipulmonar en humanos, podría ser debidas a múltiples variables confusoras<sup>33, 57, 66</sup>. El análisis de estas variables nos permitió saber si su influencia pudo ser mayor en un grupo u en otro y descartar que los resultados obtenidos se debieran a diferencias en estas variables.

El **índice cardíaco** descendió tras la anestesia general debido al descenso del volumen sistólico que se produjo. Posteriormente, la VUP causó un aumento significativo del IC en los dos grupos sin que se observaran diferencias significativas entre ellos. De esta forma podemos deducir que las variaciones del IC observadas influyeron de forma similar en ambos grupos.

En general, la vasoconstricción pulmonar hipóxica puede aumentar el GC alrededor del 10%<sup>50</sup>. A su vez la almitrina por si sola puede aumentar la FC y el IC en pacientes con SDRA<sup>183, 185</sup>. Estas observaciones son concordantes con nuestros resultados y con los de Silva y cols. donde también se observó un aumento de la FC y el IC en los pacientes tratados con almitrina 16 micg/Kg/min+NOi 10 ppm<sup>3</sup>. En cambio, en los estudios de Moutafis y Dalibon no se hallaron cambios significativos ni en la FC ni en el GC a lo largo de la VUP ni tras el tratamiento con almitrina<sup>1, 2</sup>. Como explicación plausible a estos resultados, Moutafis y cols. sugieren que podría deberse a las dosis intermedias de almitrina empleadas (8 micg/Kg/min) y a la inclusión de pacientes con gran capacitancia vascular pulmonar.

Las variaciones del IC pueden afectar la intensidad de la VPH y por tanto la oxigenación. Se sabe que la eficacia de la VPH es inversamente proporcional al GC o IC<sup>46, 47, 66, 137</sup>, es decir, el aumento del IC puede disminuir la VPH y viceversa. En nuestros resultados el aumento de IC observado durante la VUP pudo modificar la VPH pero como este parámetro fue similar en ambos grupos, no creemos que alterara el resultado principal del estudio.

En nuestro estudio se observó que durante la VUP hubo un aumento de la **PaCO<sub>2</sub>** y un descenso del **pH**, ambos significativos en los dos grupos. La hipercapnia derivada de la hipoventilación inhibe la VPH pudiendo incrementar el *shunt*. Sin embargo, el grado de hipoventilación fue similar en ambos grupos al final del estudio (PaCO<sub>2</sub> almitrina: 44 ± 8 mmHg vs PaCO<sub>2</sub> placebo: 48 ± 7 mmHg), dato que hace pensar que este factor actuó de forma similar sobre VPH de ambos grupos sin afectar los resultados del estudio.

El aumento de la PaCO<sub>2</sub> durante la VUP es debido, principalmente, a la hipoventilación del pulmón declive. La hipoventilación es frecuente en este contexto

debido a problemas con la ventilación mecánica. La almitrina posee un efecto de reducción del espacio muerto alveolar mejorando la eliminación del CO<sub>2</sub> probablemente debido a una reperfusión de zonas bien ventiladas en el pulmón declive<sup>4, 215</sup>. En nuestro estudio no observamos diferencias en la PaCO<sub>2</sub> entre los grupos por lo que no podemos confirmar este efecto. Sin embargo, existe una tendencia a una menor PaCO<sub>2</sub> en el grupo almitrina que podría sugerir la existencia de algún efecto de la almitrina sobre el espacio muerto alveolar.

Otro factor fisiológico que puede afectar la intensidad de la VPH es la **PvO<sub>2</sub>**. De hecho, es el estímulo principal que desencadena la VPH en el pulmón no ventilado. La máxima efectividad de la VPH aparece en el rango de PvO<sub>2</sub> entre 21-46 mmHg.

En nuestros resultados observamos que aunque los valores de PvO<sub>2</sub> fueron relativamente altos durante la VUP (almitrina: 50 ± 7 mmHg vs placebo: 50 ± 4 mmHg), estos estuvieron muy cercanos al rango fisiológico de máxima eficacia de la VPH. Así mismo, los valores de PvO<sub>2</sub> fueron similares en ambos grupos. Por tanto, los cambios en la PvO<sub>2</sub> debieron contribuir de forma similar sobre la oxigenación en los dos grupos.

Creemos que el efecto global de todos estos factores sobre la eficacia de la VPH sería neutro y podríamos considerar que los resultados obtenidos son debidos únicamente a la influencia de la almitrina sobre la VPH.

#### **6.2.4 Concentración de sevoflurano espirada**

La concentración de sevoflurano espirada nos da una idea de cuál es la concentración del gas en sangre un vez se ha equilibrado con la presión parcial de anestésico inhalatorio en el alveolo. La concentración en sangre también se equilibra con el resto de tejidos, siendo el cerebro el órgano diana. Por lo tanto, manteniendo una concentración alveolar constante, controlamos de manera indirecta pero fiable, la concentración del agente anestésico en el cerebro. En el caso concreto del sevoflurano, el equilibrio se alcanza en unos 6 minutos.

En el presente estudio se escogió la dosis de sevoflurano a partir de la  $MAC_{awake}$  (apartado 4.5.4). El objetivo fue conseguir la mínima concentración de gas espirado necesaria para obtener una buena hipnosis y evitar altas concentraciones que potencialmente producen vasodilatación pulmonar y que podrían interferir con la acción de la almitrina (inhibición de la VPH). De esta forma, la dosis utilizada fue fija en cada paciente durante el estudio. El nivel de hipnosis o de profundidad anestésica se aseguró mediante el monitor de índice biespectral para mantener un valor de BIS entre 40-60. Si se producía un aumento o disminución del BIS fuera de este rango se modificaba únicamente la perfusión de remifentanilo ya que se ha observado que un aumento de la variabilidad del BIS durante la anestesia es sugestivo de analgesia insuficiente<sup>254</sup>. Se observó que la concentración espirada media de sevoflurano administrada en los dos grupo fue baja y sin diferencias significativas (placebo:  $0,99 \pm 0,12\%$  vs almitrina:  $0,99 \pm 0,13\%$ ). Se tiene constancia de que con 1 CAM de sevoflurano la reducción de la respuesta a la VPH es alrededor del 25% en animales no intactos<sup>92</sup>. La MAC del sevoflurano es 2,05 vol%, así que es fácilmente reconocible que administramos dosis muy por debajo de 1 MAC en comparación con otros estudios que evalúan el efecto del sevoflurano y el propofol sobre la oxigenación en pacientes sometidos a ventilación unipulmonar<sup>7, 106, 107</sup>. Dos de estos estudios no hallaron diferencias significativas en la oxigenación de los pacientes utilizando concentraciones espiradas de sevoflurano más altas (1,8% y  $1,3 \pm 0,3\%$ ) que nosotros<sup>106, 107</sup>, mientras que otro trabajo encontró diferencias con sevoflurano espirado entre 1,5-2%<sup>7</sup>. Los datos que acabamos de aportar sugieren que la falta de efecto de la almitrina durante la anestesia con sevoflurano no fue debida a una concentración de gas halogenado demasiado alta como para producir una vasodilatación pulmonar intensa. La inhibición de la VPH que el sevoflurano pudo producir en los pacientes del estudio debió ser poco relevante pero suficiente para contrarrestar parte del efecto vasoconstrictor de la almitrina. Asimismo, la inhibición de la VPH que el sevoflurano pudo producir en el grupo placebo también debió ser poco intensa puesto que no se observó hipoxemia crítica y solo un paciente necesitó CPAP de rescate.

### 6.2.5 Concentración arterial de hemoglobina

En la presente investigación también se tuvo en cuenta la **concentración de Hb** al inicio y al final del estudio, con la finalidad de descartar que un descenso mayor de Hb en uno de los grupos pudiera alterar los resultados finales. Sin embargo, no se observaron tales diferencias. El descenso medio de Hb en ambos grupos fue alrededor de 1,5 puntos. Tratándose de pacientes que en su mayoría tenían EPOC y con una fracción de *shunt* elevada durante la VUP, suponemos que la presencia de una ligera anemia pudo contribuir a una disminución del  $\text{CaO}_2$ . Pero esta disminución fue similar en ambos grupos y probablemente sin repercusión clínica.

### 6.2.6 Efectos adversos de la almitrina

Los efectos de la almitrina sobre la circulación pulmonar ya han sido discutidos con detalle previamente. Se observó hipertensión arterial moderada en el grupo almitrina, a diferencia de lo observado en el grupo placebo.

La acidosis láctica y la elevación de las transaminasas se ha descrito como complicación secundaria a la almitrina en pacientes con disfunción hepática previa y *shock*<sup>198</sup>, que fueron criterios de exclusión en nuestro estudio. Nuestros resultados muestran que ningún paciente presentó acidosis láctica y/o hipertransaminasemia y también sugieren que la alteración hepática secundaria a la almitrina no se observa en pacientes sin patología previa del hígado y tratamientos de corta duración con almitrina.

Un paciente del grupo almitrina presentó broncoespasmo severo tras los 20 min de la administración del fármaco y fue retirado del estudio por necesidad de tratamiento broncodilatador con concentraciones altas de sevoflurano muy por encima de la dosis requerida para el estudio. Por un lado se esperaría que el broncoespasmo se desencadenara inmediatamente tras la administración del fármaco por vía intravenosa, por lo que la secuencia temporal es poco compatible. Tampoco se halló una causa desencadenante del broncoespasmo ya que no se manipuló el tubo, no hubo cambios de posición del paciente ni cambios en el BIS que indicaran una anestesia superficial ni administración de fármacos broncoconstrictores. Asimismo, en

la literatura no se han descrito casos de broncoespamo asociado a la almitrina. Todo ello hace poco probable que la almitrina fuera la causante del mismo.

En cuanto a la aparición de neuropatía periférica, no se detectó ningún caso en los participantes atendiendo a la aparición de signos y síntomas clínicos de esta complicación.

### **6.3 LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO**

Este estudio presenta diversas limitaciones que se describen a continuación:

En primer lugar, las determinaciones realizadas no permiten una explicación farmacodinámica ni fisiopatológica del efecto de la almitrina ya que no fue posible medir la magnitud de la VPH. Para ello hubiera sido necesario determinar de forma directa el flujo sanguíneo pulmonar mediante técnicas complejas. Estas determinaciones son agresivas y no se realizan en la práctica habitual.

En segundo lugar, el estudio solo permite obtener conclusiones para una población determinada por los criterios de inclusión y exclusión. En este sentido es posible que la respuesta al fármaco sea extrapolable en casos de hipoxemia refractaria pero este estudio no permite confirmar esta hipótesis dado que el estudio fue realizado en condiciones de hipoxemia relativa. La inclusión únicamente de pacientes con hipoxemia refractaria presenta varias dificultades: 1/ iniciar el protocolo de forma rápida cuando el paciente está presentando ya una hipoxemia grave; 2/ realizar un estudio éticamente aceptable en este contexto de gravedad; 3/ el tiempo necesario para reclutar a los pacientes hubiese sido excesivamente largo.

En tercer lugar, el diseño del estudio no incluyó grupos de comparación de pacientes anestesiados con propofol. Por tanto, no se puede descartar que los resultados se deban a la influencia de las condiciones experimentales y/o la población estudiada. Si se hubieran incluido pacientes anestesiados con propofol y en éstos se hubiera

reproducido una mejoría de la oxigenación con almitrina, se podría afirmar con más certeza el efecto observado. No se añadieron estos grupos por la complejidad en el análisis estadístico, el coste y la duración del estudio que hubiera supuesto. Además, es poco probable que se hubieran obtenido resultados contrarios ya que en todos los estudios publicados al respecto se observa mejoría significativa de la oxigenación en pacientes anestesiados con propofol<sup>1,2</sup>.

En cuarto lugar, no se determinó la existencia de hipertensión pulmonar previa en los pacientes con EPOC, dado que no formaba parte de la evaluación preoperatoria habitual del cáncer de pulmón. En los estudios previos de Moutafis y cols.<sup>1, 4</sup> se excluyeron a los pacientes diagnosticados de hipertensión pulmonar moderada o severa mediante estudio ecocardiográfico preoperatorio, supuestamente como medida preventiva ante el tratamiento con un vasoconstrictor pulmonar. En nuestro estudio no se excluyeron a los pacientes con HTP. Se identificaron aquellos individuos con HTP a partir de los registros basales de PAP, considerando la posible retirada de la almitrina de acuerdo a la situación hemodinámica y clínica del paciente.

En quinto lugar, no se analizó la concentración plasmática efectiva de almitrina. Este dato se midió en un trabajo anterior, realizado por nuestro grupo, que presenta muchas similitudes de diseño con el presente estudio<sup>3</sup>. Repetir este análisis suponía encarecer mucho el proyecto y los resultados hubieran sido probablemente similares porque la concentración de almitrina no parece afectarse por la combinación con NOi/propofol o sevoflurano. De todas formas, la posibilidad de algún tipo de interacción farmacocinética no puede descartarse.

Finalmente, el estudio no está específicamente diseñado para evaluar efectos indeseables poco frecuentes y a largo plazo. El uso de almitrina durante el intraoperatorio es poco probable que se asocie a algunos efectos indeseables como la toxicidad sobre el sistema nervioso periférico.

El estudio presenta las siguientes fortalezas:

En primer lugar, se trata de un ensayo clínico aleatorizado siendo este el tipo de estudio más idóneo para determinar los efectos de una intervención. Tanto los pacientes como los investigadores desconocían las intervenciones asignadas (estudio a doble ciego) siendo este diseño idóneo.

En segundo lugar, se determinó un tamaño de la muestra adecuado para detectar diferencias en la oxigenación clínicamente relevantes. Aunque es probable que la almitrina mejore ligeramente la oxigenación, esta mejora no sería suficientemente importante como para justificar su uso. Para detectar diferencias pequeñas entre los grupos de tratamiento se requiere un número de pacientes importante pero esto no sería éticamente aceptable si el efecto a detectar carece de relevancia clínica.

Finalmente, se determinaron un importante número de variables que fisiológicamente podrían influir en la oxigenación. El análisis de estas variables permitió descartar que hubieran influenciado el resultado obtenido.

## **6.4 SITUACIÓN ACTUAL Y RECOMENDACIONES DE INVESTIGACIÓN FUTURA**

La incidencia de hipoxemia grave durante la VUP es del 4-11% según la literatura disponible<sup>33, 35, 120-124</sup> y según numerosas revisiones narrativas se puede resolver de forma simple, segura y eficaz comprobando la correcta posición del tubo de doble luz, aumentando la FiO<sub>2</sub>, realizando ventilaciones bipulmonares intermitentes, aplicando CPAP en el pulmón colapsado<sup>33, 108, 123</sup>, manteniendo el gasto cardíaco y la hemoglobina en el rango de la normalidad<sup>111, 137</sup>, o efectuando maniobras de reclutamiento seguidas de instauración de PEEP en el pulmón ventilado<sup>33, 57, 119, 123, 255</sup>. Cuando todas estas estrategias fallan o no son aplicables porque interfieren con la cirugía, el tratamiento con almitrina es una alternativa. Actualmente, no existe un claro consenso sobre la indicación de la almitrina porque se considera que la incidencia

de hipoxemia es baja y fácilmente resoluble con estrategias no farmacológicas y por la potencial toxicidad de la almitrina. Algunos autores proponen reservar este tratamiento como último recurso en pacientes con hipoxemia durante la VUP en procedimientos por videotoracoscopia (tórax cerrado) donde no se puede aplicar CPAP o realizar ventilaciones intermitentes porque impiden el acceso quirúrgico al pulmón<sup>33, 123</sup>, o bien, como tratamiento de rescate en caso de hipoxemia grave ( $SpO_2 < 90\%$ ) o hipoxemia refractaria<sup>50, 57</sup>. Otros autores creen que faltan estudios que evalúen tratamientos dirigidos a mejorar la VPH durante la VUP<sup>50</sup>.

A partir de nuestro trabajo, creemos que las principales recomendaciones de investigación futura podrían ir encaminadas a:

Evaluar la eficacia de la almitrina i.v. en casos de hipoxemia refractaria a estrategias convencionales durante VUP con el tórax abierto, evitando administrarla junto a sevoflurano.

Estudiar si lo que ocurre con la asociación de almitrina y sevoflurano también ocurriría con otros anestésicos halogenados.

Evaluar el uso de almitrina como tratamiento para evitar el uso de CPAP, siendo esta la variable principal.

Realizar estudios más amplios y multicéntricos para determinar el impacto que tendría el uso de almitrina en cirugía torácica en términos de pronóstico (morbilidad, estancia hospitalaria, mortalidad)<sup>50</sup> para lo se requiere un gran tamaño muestral.

## **7 CONCLUSIONES**

En pacientes operados de cirugía torácica con ventilación unipulmonar, anestesiados con sevoflurano a  $2\text{-MAC}_{\text{awake}}$  y tratados con almitrina  $16\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  o placebo:

1. La almitrina no es efectiva para mejorar la oxigenación arterial ni el *shunt* intrapulmonar de forma clínicamente relevante.
2. La ausencia de efecto de la almitrina probablemente se debe a un efecto inhibitor de la VPH causado por sevoflurano.
3. La almitrina produce hipertensión pulmonar moderada y aumento del índice de resistencias vasculares pulmonares a pesar del uso de sevoflurano como anestésico.
4. Las variables hemodinámicas, respiratorias, la concentración espirada de sevoflurano y la concentración de hemoglobina no han influenciado los resultados observados.
5. La incidencia de hipoxemia severa con necesidad de CPAP fue muy baja y no permite establecer conclusiones.
6. La toxicidad aguda de la almitrina parece ser escasa, a excepción del potencial efecto adverso sobre la circulación pulmonar.

En base a estas conclusiones la almitrina no es útil para mejorar la hipoxemia en pacientes de cirugía torácica con ventilación unipulmonar y anestesiados con sevoflurano.

## **8 BIBLIOGRAFÍA**

1. Moutafis M, Dalibon N, Liu N, Kuhlman G, Fischler M. The effects of intravenous almitrine on oxygenation and hemodynamics during one-lung ventilation. *Anesth Analg*. 2002;94:830-834.
2. Dalibon N, Moutafis M, Liu N, Law-Koune JD, Monsel S, Fischler M. Treatment of hypoxemia during one-lung ventilation using intravenous almitrine. *Anesth Analg*. 2004;98:590-594.
3. Silva-Costa-Gomes T, Gallart L, Valles J, Trillo L, Minguella J, Puig MM. Low- vs high-dose almitrine combined with nitric oxide to prevent hypoxia during open-chest one-lung ventilation. *Br J Anaesth*. 2005;95:410-416.
4. Moutafis M, Liu N, Dalibon N, Kuhlman G, Ducros L, Castelain MH et al. The effects of inhaled nitric oxide and its combination with intravenous almitrine on pao<sub>2</sub> during one-lung ventilation in patients undergoing thoracoscopic procedures. *Anesth Analg*. 1997;85:1130-1135.
5. Van Keer L, Van Aken H, Vandermeersch E, Vermaut G, Lerut T. Propofol does not inhibit hypoxic pulmonary vasoconstriction in humans. *J Clin Anesth*. 1989;1:284-288.
6. 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;75:578-582.
7. 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;87:1164-1169.
8. Schwarzkopf K, Schreiber T, Preussler NP, Gaser E, Huter L, Bauer R et al. Lung perfusion, shunt fraction, and oxygenation during one-lung ventilation in pigs: The effects of desflurane, isoflurane, and propofol. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2003;17:73-75.
9. Spies C, Zaune U, Pauli MH, Boeden G, Martin E. A comparison of enflurane and propofol in thoracic surgery. *Anaesthesist*. 1991;40:14-18.
10. Volta CA, Alvisi V, Petrini S, Zardi S, Marangoni E, Ragazzi R et al. The effect of volatile anesthetics on respiratory system resistance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Anesth Analg*. 2005;100:348-353.
11. Vaschetto R, Bellotti E, Turucz E, Gregoretti C, Corte FD, Navalesi P. Inhalational anesthetics in acute severe asthma. *Curr Drug Targets*. 2009;10:826-832.
12. Schutte D, Zwitserloot AM, Houmes R, de Hoog M, Draaisma JM, Lemson J. Sevoflurane therapy for life-threatening asthma in children. *Br J Anaesth*. 2013;111:967-970.
13. Schilling T, Kozian A, Kretzschmar M, Huth C, Welte T, Buhling F et al. Effects of propofol and desflurane anaesthesia on the alveolar inflammatory response to one-lung ventilation. *Br J Anaesth*. 2007;99:368-375.
14. 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;110:1316-1326.
15. Schilling T, Kozian A, Senturk M, Huth C, Reinhold A, Hedenstierna G et al. Effects of volatile and intravenous anesthesia on the alveolar and systemic inflammatory response in thoracic surgical patients. *Anesthesiology*. 2011;115:65-74.

17. Sugawara Y, Yamaguchi K, Kumakura S, Murakami T, Suzuki K, Nagaoka I et al. Effects of sevoflurane and propofol on pulmonary inflammatory responses during lung resection. *J Anesth.* 2012;26:62-69.
18. Gale JW, Waters RM. Closed endobronchial anesthesia in thoracic surgery: Preliminary report. *J Thorac Surg.* 1931;1:432.
19. Archibald E. A consideration of the dangers of lobectomy. *J Thorac Surg* 1935;4:335-351.
20. Carlens E. A new flexible double-lumen catheter for bronchspirometry. *J Thorac Surg.* 1949;18:742-746.
21. Robertshaw FL. Low resistance double-lumen endobronchial tubes. *Br J Anaesth.* 1962;34:576-579.
22. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Anesthesia for thoracic surgery. In: Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP, eds. *Clinical Anesthesiology.* International Edition. The McGraw-Hill Companies; 2002:525-551.
23. Cohen A, Neustein SM, Eisenkraft JB. Anesthesia for thoracic surgery. *Clinical Anesthesia.* 2006:813-855.
24. Bowe EA, Klein EF. Acid base, blood gas, electrolytes. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, eds. *Clinical Anesthesia.* Philadelphia, PA: Lippincott; 1989:669-706.
25. Stock MC. Respiratory function in anesthesia. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, eds. *Clinical Anesthesia.* Philadelphia, PA: Lippincott; 2001: 791-812.
26. Benumof JL. Physiology of the open chest and one-lung ventilation. In: Benumof JL, ed. *Anesthesia for Thoracic Surgery.* Philadelphia: WB Saunders and Company; 1995.
27. Kaplan JA, Slinger PD. In: Kaplan JA, ed. *Thoracic Anesthesia.* Philadelphia: Churchill Livingstone; 2003.
28. Gothard JWW. *Anaesthesia for Thoracic Surgery.* Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1992.
29. Benumof JL, Alfery DD. Anesthesia for Thoracic Surgery. In: Miller RD, ed. *Anesthesia.* Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000:1665-1752.
30. Kerr JH, Smith AC, Prys-Roberts C, Meloche R, Foex P. Observations during endobronchial anaesthesia II: Oxygenation. *Br J Anaesth.* 1974;46:84-92.
31. Torda TA, McCulloch CH, O'Brien HD, Wright JS, Horton DA. Pulmonary venous admixture during one-lung anaesthesia. The effect of inhaled oxygen tension and respiration rate. *Anaesthesia.* 1974;29:272-279.
32. Fiser WP, Friday CD, Read RC. Changes in arterial oxygenation and pulmonary shunt during thoracotomy with endobronchial anesthesia. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1982;83:523-531.
33. Karzai W, Schwarzkopf K. Hypoxemia during one-lung ventilation: Prediction, prevention, and treatment. *Anesthesiology.* 2009;110:1402-1411.
34. Klein U, Karzai W, Bloos F, Wohlfarth M, Gottschall R, Fritz H et al. Role of fiberoptic bronchoscopy in conjunction with the use of double-lumen tubes for thoracic anesthesia: A prospective study. *Anesthesiology.* 1998;88:346-350.

35. Watanabe S, Noguchi E, Yamada S, Hamada N, Kano T. Sequential changes of arterial oxygen tension in the supine position during one-lung ventilation. *Anesth Analg.* 2000;90:28-34.
36. Ishikawa S, Nakazawa K, Makita K. Progressive changes in arterial oxygenation during one-lung anaesthesia are related to the response to compression of the non-dependent lung. *Br J Anaesth.* 2003;90:21-26.
37. Slinger P, Suissa S, Triolet W. Predicting arterial oxygenation during one-lung anaesthesia. *Can J Anaesth.* 1992;39:1030-1035.
38. Hurford WE, Kolker AC, Strauss HW. The use of ventilation/perfusion lung scans to predict oxygenation during one-lung anesthesia. *Anesthesiology.* 1987;67:841-844.
39. Peinado VI, Santos S, Ramirez J, Roca J, Rodriguez-Roisin R, Barbera JA. Response to hypoxia of pulmonary arteries in chronic obstructive pulmonary disease: An in vitro study. *Eur Respir J.* 2002;20:332-338.
40. Marshall BE, Marshall C. Continuity of response to hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1980;49:189-196.
41. Lumb AB, Slinger P. Hypoxic pulmonary vasoconstriction: Physiology and anesthetic implications. *Anesthesiology.* 2015;122:932-946.
42. von Euler US, Liljestrand G. Observations on the pulmonary arterial blood pressure in the cat. *Acta Physiol Scand.* 1946;12:301-320.
43. Bindslev L, Jolin A, Hedenstierna G, Baehrendtz S, Santesson J. Hypoxic pulmonary vasoconstriction in the human lung: Effect of repeated hypoxic challenges during anesthesia. *Anesthesiology.* 1985;62:621-625.
44. Fishman AP. Hypoxia on the pulmonary circulation. How and where it acts. *Circ Res.* 1976;38:221-231.
45. Hillier SC, Graham JA, Hanger CC, Godbey PS, Glenny RW, Wagner WW, Jr. Hypoxic vasoconstriction in pulmonary arterioles and venules. *J Appl Physiol (1985).* 1997;82:1084-1090.
46. Marshall C, Marshall B. Site and sensitivity for stimulation of hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1983;55:711-716.
47. Domino KB, Wetstein L, Glasser SA, Lindgren L, Marshall C, Harken A, Marshall BE. Influence of mixed venous oxygen tension (pvo<sub>2</sub>) on blood flow to atelectatic lung. *Anesthesiology.* 1983;59:428-434.
48. Glasser SA, Domino KB, Lindgren L, Parcella P, Marshall C, Marshall BE. Pulmonary blood pressure and flow during atelectasis in the dog. *Anesthesiology.* 1983;58:225-231
49. Carlsson AJ, Bindslev L, Santesson J, Gottlieb I, Hedenstierna G. Hypoxic pulmonary vasoconstriction in the human lung: The effect of prolonged unilateral hypoxic challenge during anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1985;29:346-351.
50. Nagendran J, Stewart K, Hoskinson M, Archer SL. An anesthesiologist's guide to hypoxic pulmonary vasoconstriction: Implications for managing single-lung anesthesia and atelectasis. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2006;19:34-43.

51. Hambraeus-Jonzon K, Bindslev L, Mellgard AJ, Hedenstierna G. Hypoxic pulmonary vasoconstriction in human lungs. A stimulus-response study. *Anesthesiology*. 1997;86:308-315.
52. Robin ED, Theodore J, Burke CM, Oesterle SN, Fowler MB, Jamieson SW et al. Hypoxic pulmonary vasoconstriction persists in the human transplanted lung. *Clin Sci (Lond)*. 1987;72:283-287.
53. Brashers VL, Peach MJ, Rose CE, Jr. Augmentation of hypoxic pulmonary vasoconstriction in the isolated perfused rat lung by in vitro antagonists of endothelium-dependent relaxation. *J Clin Invest*. 1988;82:1495-1502.
54. Johns RA, Linden JM, Peach MJ. Endothelium-dependent relaxation and cyclic gmp accumulation in rabbit pulmonary artery are selectively impaired by moderate hypoxia. *Circ Res*. 1989;65:1508-1515.
55. Yuan XJ. Voltage-gated K<sup>+</sup> currents regulate resting membrane potential and [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> in pulmonary arterial myocytes. *Circ Res*. 1995;77:370-378.
56. Yuan XJ, Wang J, Juhaszova M, Golovina VA, Rubin LJ. Molecular basis and function of voltage-gated k<sup>+</sup> channels in pulmonary arterial smooth muscle cells. *Am J Physiol*. 1998;274:L621-635.
57. Lohser J. Evidence-based management of one-lung ventilation. *Anesthesiol Clin*. 2008;26:241-272.
58. Marin JL, Orchard C, Chakrabarti MK, Sykes MK. Depression of hypoxic pulmonary vasoconstriction in the dog by dopamine and isoprenaline. *Br J Anaesth*. 1979;51:303-312.
59. Gardaz JP, McFarlane PA, Sykes MK. Mechanisms by which dopamine alters blood flow distribution during lobar collapse in dogs. *J Appl Physiol (1985)*. 1986;60:959-964.
60. Lejeune P, Leeman M, Deloof T, Naeije R. Pulmonary hemodynamic response to dopamine and dobutamine in hyperoxic and in hypoxic dogs. *Anesthesiology*. 1987;66:49-54.
61. Benumof JL, Wahrenbrock EA. Blunted hypoxic pulmonary vasoconstriction by increased lung vascular pressures. *J Appl Physiol*. 1975;38:846-850.
62. Benumof JL, Pirlo AF, Johanson I, Trousdale FR. Interaction of PvO<sub>2</sub> with PaO<sub>2</sub> on hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1981;51:871-874.
63. Pease RD, Benumof JL, Trousdale FR. PaO<sub>2</sub> and PvO<sub>2</sub> interaction on hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1982;53:134-139.
64. Benumof JL. One-lung ventilation and hypoxic pulmonary vasoconstriction: Implications for anesthetic management. *Anesth Analg*. 1985;64:821-833.
65. Domino KB, Eisenstein BL, Tran T, Hlastala MP. Increased pulmonary perfusion worsens ventilation-perfusion matching. *Anesthesiology*. 1993;79:817-826.
66. Eisenkraft JB. Effects of anaesthetics on the pulmonary circulation. *Br J Anaesth*. 1990;65:63-78.
67. Nakayama M, Murray PA. Ketamine preserves and propofol potentiates hypoxic pulmonary vasoconstriction compared with the conscious state in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology*. 1999;91:760-771.

68. Bjertnaes LJ. Hypoxia-induced vasoconstriction in isolated perfused lungs exposed to injectable or inhalation anesthetics. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1977;21:133-147.
69. Eger EI, Eisenkraft JB, Weiskopf RB. *The pharmacology of inhaled anesthetics*. United States of America: Library of Congress; 2002.
70. Hemmings HC, Hopkins PM. Electronic image collection to accompany foundations of anesthesia. Basic sciences for clinical practice 2006.
71. Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD. Inhalation anesthetics. In: Mikhail's M, ed. *Clinical anesthesiology*. North America: McGraw-Hill Companies; 2013:153-173.
72. Reanimación. SCARE. Anestesia inhalatoria. *Publicaciones Grupo SCARE*. 2011.
73. Stoelting RK, Longnecker DE, Eger EI 2nd. Minimum alveolar concentrations in man on awakening from methoxyflurane, halothane, ether and fluroxene anesthesia: MAC awake. *Anesthesiology*. 1970;33:5-9.
74. Katoh T, Suguro Y, Ikeda T, Kazama T, Ikeda K. Influence of age on awakening concentrations of sevoflurane and isoflurane. *Anesth Analg*. 1993;76:348-352.
75. Vickers MD, Morgan M, Spencer PSL, Read MS. Drugs in anesthetic and intensive care practise. In: Vickers MD, Morgan M, Spencer PSL, Read MS, eds. Oxford: Butterworth-Heinemann; 1999:120-151.
76. Bjertnaes LJ, Hauge A, Torgrimsen T. The pulmonary vasoconstrictor response to hypoxia. The hypoxia-sensitive site studied with a volatile inhibitor. *Acta Physiol Scand*. 1980;109:447-462.
77. Marshall C, Lindgren L, Marshall BE. Effects of halothane, enflurane, and isoflurane on hypoxic pulmonary vasoconstriction in rat lungs in vitro. *Anesthesiology*. 1984;60:304-308.
78. D'Journo XB, Michelet P, Marin V, Diesnis I, Blayac D, Doddoli C et al. An early inflammatory response to oesophagectomy predicts the occurrence of pulmonary complications. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;37:1144-1151.
79. Baudouin SV. Lung injury after thoracotomy. *Br J Anaesth*. 2003;91:132-142.
80. Michelet P, D'Journo XB, Roch A, Doddoli C, Marin V, Papazian L et al. Protective ventilation influences systemic inflammation after esophagectomy: A randomized controlled study. *Anesthesiology*. 2006;105:911-919.
81. Schilling T, Kozian A, Huth C, Buhling F, Kretzschmar M, Welte T et al. The pulmonary immune effects of mechanical ventilation in patients undergoing thoracic surgery. *Anesth Analg*. 2005;101:957-965.
82. Fernandez-Perez ER, Keegan MT, Brown DR, Hubmayr RD, Gajic O. Intraoperative tidal volume as a risk factor for respiratory failure after pneumonectomy. *Anesthesiology*. 2006;105:14-18.
83. von Bethmann AN, Brasch F, Nusing R, Vogt K, Volk HD, Muller KM et al. Hyperventilation induces release of cytokines from perfused mouse lung. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:263-272.
84. Madjdpour C, Jewell UR, Kneller S, Ziegler U, Schwendener R, Booy C et al. Decreased alveolar oxygen induces lung inflammation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2003;284:L360-367.

85. Voigtsberger S, Lachmann RA, Leutert AC, Schlapfer M, Booy C, Reyes L et al. Sevoflurane ameliorates gas exchange and attenuates lung damage in experimental lipopolysaccharide-induced lung injury. *Anesthesiology*. 2009;111:1238-1248.
86. Sheeran P, Hall GM. Cytokines in anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1997;78:201-219.
87. Bless NM, Huber-Lang M, Guo RF, Warner RL, Schmal H, Czermak BJ et al. Role of cc chemokines (macrophage inflammatory protein-1 beta, monocyte chemoattractant protein-1, rantes) in acute lung injury in rats. *J Immunol*. 2000;164:2650-2659.
88. Beck-Schimmer B, Schwendener R, Pasch T, Reyes L, Booy C, Schimmer RC. Alveolar macrophages regulate neutrophil recruitment in endotoxin-induced lung injury. *Respir Res*. 2005;6:61.
89. Funakoshi T, Ishibe Y, Okazaki N, Miura K, Liu R, Nagai S et al. Effect of re-expansion after short-period lung collapse on pulmonary capillary permeability and pro-inflammatory cytokine gene expression in isolated rabbit lungs. *Br J Anaesth*. 2004;92:558-563.
90. Duggan M, Kavanagh BP. Pulmonary atelectasis: A pathogenic perioperative entity. *Anesthesiology*. 2005;102:838-854.
91. Sykes MK, Davies DM, Loh L, Jastrzebski J, Chakrabarti MK. The effect of methoxyflurane on pulmonary vascular resistance and hypoxic pulmonary vasoconstriction in the isolated perfused cat lung. *Br J Anaesth*. 1976;48:191-194.
92. Ishibe Y, Gui X, Uno H, Shiokawa Y, Umeda T, Suekane K. Effect of sevoflurane on hypoxic pulmonary vasoconstriction in the perfused rabbit lung. *Anesthesiology*. 1993;79:1348-1353.
93. Loer SA, Scheeren TW, Tarnow J. Desflurane inhibits hypoxic pulmonary vasoconstriction in isolated rabbit lungs. *Anesthesiology*. 1995;83:552-556.
94. Domino KB, Borowec L, Alexander CM, Williams JJ, Chen L, Marshall C et al. Influence of isoflurane on hypoxic pulmonary vasoconstriction in dogs. *Anesthesiology*. 1986;64:423-429.
95. Groh J, Kuhnle GE, Ney L, Sckell A, Goetz AE. Effects of isoflurane on regional pulmonary blood flow during one-lung ventilation. *Br J Anaesth*. 1995;74:209-216.
96. Karzai W, Haberstroh J, Priebe HJ. The effects of increasing concentrations of desflurane on systemic oxygenation during one-lung ventilation in pigs. *Anesth Analg*. 1999;89:215-217.
97. Ewalenko P, Stefanidis C, Holoye A, Brimiouille S, Naeije R. Pulmonary vascular impedance vs. Resistance in hypoxic and hyperoxic dogs: Effects of propofol and isoflurane. *J Appl Physiol (1985)*. 1993;74:2188-2193.
98. Benumof JL, Augustine SD, Gibbons JA. Halothane and isoflurane only slightly impair arterial oxygenation during one-lung ventilation in patients undergoing thoracotomy. *Anesthesiology*. 1987;67:910-915.
99. Benumof JL. Isoflurane anesthesia and arterial oxygenation during one-lung ventilation. *Anesthesiology*. 1986;64:419-422.
100. Rees DI, Gaines GY 3rd. One-lung anesthesia--a comparison of pulmonary gas exchange during anesthesia with ketamine or enflurane. *Anesth Analg*. 1984;63:521-525.

101. Rogers SN, Benumof JL. Halothane and isoflurane do not decrease PaO<sub>2</sub> during one-lung ventilation in intravenously anesthetized patients. *Anesth Analg*. 1985;64:946-954
102. Carlsson AJ, Hedenstierna G, Bindslev L. Hypoxia-induced vasoconstriction in human lung exposed to enflurane anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1987;31:57-62.
103. 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;10:860-863.
104. Shimizu T, Abe K, Kinouchi K, Yoshiya I. Arterial oxygenation during one lung ventilation. *Can J Anaesth*. 1997;44:1162-1166.
105. Wang JY, Russell GN, Page RD, Jackson M, Pennefather SH. Comparison of the effects of sevoflurane and isoflurane on arterial oxygenation during one lung ventilation. *British journal of anaesthesia*. 1998;81:850-853.
106. 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.
107. 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;98:539-544.
108. Conacher ID. 2000--time to apply occam's razor to failure of hypoxic pulmonary vasoconstriction during one lung ventilation. *Br J Anaesth*. 2000;84:434-436.
109. De Cosmo G, Aceto P, Gualtieri E, Congedo E. Analgesia in thoracic surgery: Review. *Minerva Anesthesiol*. 2009;75:393-400.
110. Ishibe Y, Shiokawa Y, Umeda T, Uno H, Nakamura M, Izumi T. The effect of thoracic epidural anesthesia on hypoxic pulmonary vasoconstriction in dogs: An analysis of the pressure-flow curve. *Anesth Analg*. 1996;82:1049-1055.
111. Ng A, Swanevelder J. Hypoxaemia associated with one-lung anaesthesia: New discoveries in ventilation and perfusion. *Br J Anaesth*. 2011;106:761-763.
112. Von Dossow V, Welte M, Zaune U, Martin E, Walter M, Ruckert J et al. Thoracic epidural anesthesia combined with general anesthesia: The preferred anesthetic technique for thoracic surgery. *Anesth Analg*. 2001;92:848-854.
113. Garutti I, Quintana B, Olmedilla L, Cruz A, Barranco M, Garcia de Lucas E. Arterial oxygenation during one-lung ventilation: Combined versus general anesthesia. *Anesth Analg*. 1999;88:494-499.
114. Xu Y, Tan Z, Wang S, Shao H, Zhu X. Effect of thoracic epidural anesthesia with different concentrations of ropivacaine on arterial oxygenation during one-lung ventilation. *Anesthesiology*. 2010;112:1146-1154.
115. Chow MY, Goh MH, Boey SK, Thirugnanam A, Ip-Yam PC. The effects of remifentanil and thoracic epidural on oxygenation and pulmonary shunt fraction during one-lung ventilation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2003;17:69-72.

116. Casati A, Mascotto G, Iemi K, Nzepa-Batonga J, De Luca M. Epidural block does not worsen oxygenation during one-lung ventilation for lung resections under isoflurane/nitrous oxide anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol*. 2005;22:363-368.
117. Ozcan PE, Senturk M, Sungur Ulke Z, Toker A, Dilege S, Ozden E et al. Effects of thoracic epidural anaesthesia on pulmonary venous admixture and oxygenation during one-lung ventilation. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007;51:1117-1122.
118. Jung SM, Cho CK, Kim YJ, Cho HM, Kim CW, Kwon HU et al. The effect of thoracic epidural anesthesia on pulmonary shunt fraction and arterial oxygenation during one-lung ventilation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2010;24:456-462.
119. Ishikawa S, Lohser J. One-lung ventilation and arterial oxygenation. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2011;24:24-31.
120. Schwarzkopf K, Klein U, Schreiber T, Preussetaler NP, Bloos F, Helfritsch H et al. Oxygenation during one-lung ventilation: The effects of inhaled nitric oxide and increasing levels of inspired fraction of oxygen. *Anesth Analg*. 2001;92:842-847.
121. Guenoun T, Journois D, Sillera-Chassany J, Frappier J, D'Attellis N, Salem A et al. Prediction of arterial oxygen tension during one-lung ventilation: Analysis of preoperative and intraoperative variables. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2002;16:199-203.
122. Brodsky JB, Lemmens HJ. Left double-lumen tubes: Clinical experience with 1,170 patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2003;17:289-298.
123. Roze H, Lafargue M, Ouattara A. Case scenario: Management of intraoperative hypoxemia during one-lung ventilation. *Anesthesiology*. 2011;114:167-174.
124. Slinger PD. Perioperative respiratory assessment and management. *Can J Anaesth*. 1992;39:R115-131.
125. Kazan R, Bracco D, Hemmerling TM. Reduced cerebral oxygen saturation measured by absolute cerebral oximetry during thoracic surgery correlates with postoperative complications. *Br J Anaesth*. 2009;103:811-816.
126. Canet J, Gallart L, Gomar C, Paluzie G, Valles J, Castillo J et al. Prediction of postoperative pulmonary complications in a population-based surgical cohort. *Anesthesiology*. 2010;113:1338-1350.
127. Gama de Abreu M, Heintz M, Heller A, Szechenyi R, Albrecht DM, Koch T. One-lung ventilation with high tidal volumes and zero positive end-expiratory pressure is injurious in the isolated rabbit lung model. *Anesth Analg*. 2003;96:220-228.
128. Levin AI, Coetzee JF. Arterial oxygenation during one-lung anesthesia. *Anesth Analg*. 2005;100:12-14.
129. Kozián A, Schilling T, Schütze H, Senturk M, Hachenberg T, Hedenstierna G. Ventilatory protective strategies during thoracic surgery: Effects of alveolar recruitment maneuver and low-tidal volume ventilation on lung density distribution. *Anesthesiology*. 2011;114:1025-1035.
130. Cohen AH, Hanson K, Morris K, Fouty B, McMurty IF, Clarke W et al. Inhibition of cyclic 3'-5'-guanosine monophosphate-specific phosphodiesterase selectively vasodilates the pulmonary circulation in chronically hypoxic rats. *J Clin Invest*. 1996;97:172-179.

131. Inomata S, Nishikawa T, Saito S, Kihara S. "Best" PEEP during one-lung ventilation. *Br J Anaesth*. 1997;78:754-756.
132. Slinger PD, Kruger M, McRae K, Winton T. Relation of the static compliance curve and positive end-expiratory pressure to oxygenation during one-lung ventilation. *Anesthesiology*. 2001;95:1096-1102.
133. Unzueta MC, Casas JI, Moral MV. Pressure-controlled versus volume-controlled ventilation during one-lung ventilation for thoracic surgery. *Anesth Analg*. 2007;104:1029-1033.
134. Pardos PC, Garutti I, Pineiro P, Olmedilla L, de la Gala F. Effects of ventilatory mode during one-lung ventilation on intraoperative and postoperative arterial oxygenation in thoracic surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2009;23:770-774.
135. Lohser J. Evidence-based management of one-lung ventilation. *Anesthesiol Clin*. 2008;26:241-272.
136. Tugrul M, Camci E, Karadeniz H, Senturk M, Pembeci K, Akpir K. Comparison of volume controlled with pressure controlled ventilation during one-lung anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1997;79:306-310.
137. Levin AI, Coetzee JF, Coetzee A. Arterial oxygenation and one-lung anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2008;21:28-36.
138. Tripathi RS, Papadimos TJ. "Life-threatening" hypoxemia in one-lung ventilation. *Anesthesiology*. 2011;115:438; author reply 439-441.
139. Thomson AJ, Drummond GB, Waring WS, Webb DJ, Maxwell SR. Effects of short-term isocapnic hyperoxia and hypoxia on cardiovascular function. *J Appl Physiol (1985)*. 2006;101:809-816.
140. Slinger P, Scott WA. Arterial oxygenation during one-lung ventilation. A comparison of enflurane and isoflurane. *Anesthesiology*. 1995;82:940-946.
141. Mathru M, Dries DJ, Kanuri D, Blakeman B, Rao T. Effect of cardiac output on gas exchange in one-lung atelectasis. *Chest*. 1990;97:1121-1124.
142. Russell WJ, James MF. The effects on increasing cardiac output with adrenaline or isoprenaline on arterial haemoglobin oxygen saturation and shunt during one-lung ventilation. *Anaesth Intensive Care*. 2000;28:636-641.
143. Russell WJ, James MF. The effects on arterial haemoglobin oxygen saturation and on shunt of increasing cardiac output with dopamine or dobutamine during one-lung ventilation. *Anaesth Intensive Care*. 2004;32:644-648.
144. Scanlon TS, 3rd, Benumof JL, Wahrenbrock EA, Nelson WL. Hypoxic pulmonary vasoconstriction and the ratio of hypoxic lung to perfused normoxic lung. *Anesthesiology*. 1978;49:177-181.
145. Jordan S, Mitchell JA, Quinlan GJ, Goldstraw P, Evans TW. The pathogenesis of lung injury following pulmonary resection. *Eur Respir J*. 2000;15:790-799.
146. Misthos P, Katsaragakis S, Theodorou D, Milingos N, Skottis I. The degree of oxidative stress is associated with major adverse effects after lung resection: A prospective study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;29:591-595.
147. Winter PM, Smith G. The toxicity of oxygen. *Anesthesiology*. 1972;37:210-241.

148. Bardoczky GI, Szegedi LL, d'Hollander AA, Moures JM, de Francquen P, Yernault JC. Two-lung and one-lung ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: The effects of position and  $f(i)O_2$ . *Anesth Analg*. 2000;90:35-41.
149. Inoue S, Nishimine N, Kitaguchi K, Furuya H, Taniguchi S. Double lumen tube location predicts tube malposition and hypoxaemia during one lung ventilation. *Br J Anaesth*. 2004;92:195-201.
150. Tusman G, Bohm SH, Sipmann FS, Maisch S. Lung recruitment improves the efficiency of ventilation and gas exchange during one-lung ventilation anesthesia. *Anesth Analg*. 2004;98:1604-1609, table of contents.
151. Cinnella G, Grasso S, Natale C, Sollitto F, Cacciapaglia M, Angiolillo M et al. Physiological effects of a lung-recruiting strategy applied during one-lung ventilation. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008;52:766-775.
152. Bailey J, Mikhail M, Haddy S, Thangathurai D. Problems with cpap during one-lung ventilation in thoracoscopic surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1998;12:239.
153. Ihra G, Gockner G, Kashanipour A, Aloy A. High-frequency jet ventilation in european and north american institutions: Developments and clinical practice. *Eur J Anaesthesiol*. 2000;17:418-430.
154. Abe K, Oka J, Takahashi H, Funatsu T, Fukuda H, Miyamoto Y. Effect of high-frequency jet ventilation on oxygenation during one-lung ventilation in patients undergoing thoracic aneurysm surgery. *J Anesth*. 2006;20:1-5.
155. Dikmen Y, Aykac B, Erolcay H. Unilateral high frequency jet ventilation during one-lung ventilation. *Eur J Anaesthesiol*. 1997;14:239-243.
156. Marshall BE, Hanson CW, Frasch F, Marshall C. Role of hypoxic pulmonary vasoconstriction in pulmonary gas exchange and blood flow distribution. 2. Patophysiology. *Intensive Care Med*. 1994;20:379-389.
157. Gallart L, Rovira I. Oxido nítrico. Fisiopatología y aplicaciones clínicas. In: Torres LM, ed. *Tratado de anestesiología, reanimación y tratamiento del dolor*. Madrid: Aran Ediciones; 2001:1045-1071.
158. Gallart L, Bermejo S, Silva Costa Gomes T. *Tratamiento farmacológico de la hipoxemia en cirugía torácica*. Madrid: Ergon ediciones; 2009.
159. Scherer RW, Vigfusson G, Hultsch E, Van Aken H, Lawin P. Prostaglandin  $F_2\alpha$  improves oxygen tension and reduces venous admixture during one-lung ventilation in anesthetized paralyzed dogs. *Anesthesiology*. 1985;62:23-28.
160. Naeije R, Melot C, Mois P. Effects of almitrine in decompensated chronic respiratory insufficiency. *Bull Eur Physiopath Respir*. 1981;17:153-161.
161. De Backer W, Vermeire P, Bogaert E, Janssens E, Van Maele R. Almitrine has no effect on gas exchange after bilateral carotid body resection in severe chronic airflow obstruction. *Bull Eur Physiopathol Respir*. 1985;21:427-432.
162. Guillerm R, Radziszewski E. Effets ventilatoires chez l'home sain d'un nouvel analeptique respiratoire, le S2620. *Bull Eur Physiopath Respir*. 1972;10:776-791.

163. Winkelmann BR, Kullmer TH, Kneissl DG, Trenk D, Kronenberger H. Low-dose almitrine bismesylate in the treatment of hypoxemia due to chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1994;105:1383-1391.
164. Romaldini H, Rodriguez-Roisin R, Wagner PD, West JB. Enhancement of hypoxic pulmonary vasoconstriction by almitrine in the dog. *Am Rev Respir Dis*. 1983;128:288-293.
165. Naeije R, Lejeune P, Vachiery JL, Leeman M, Mélot C, Hallemens R et al. Restored hypoxic pulmonary vasoconstriction by peripheral chemoreceptor agonists in dogs. *Am Rev Resp Dis*. 1990;142:789-795.
166. Falus F, Herget J, Hampl V. Almitrine in low dose potentiates vasoconstrictor responses of isolated rat lungs to moderate hypoxia. *Eur Respir J*. 1991;4:688-693.
167. Chen L, Miller FL, Clarke WR, Clergue FX, Marshall C, Marshall BE. Low-dose almitrine bismesylate enhances hypoxic pulmonary vasoconstriction in closed-chest dogs. *Anesth Analg*. 1990;71:475-483.
168. Nakanishi S, Hiramoto T, Ahmed N, Nishimoto Y. Almitrine enhances in low dose the reactivity of pulmonary vessels to hypoxia. *Respir Physiol*. 1988;74:139-150.
169. Saadjian AY, Philip-Joel FF, Barret A, Levy S, Arnaud AG. Effect of almitrine bismesylate on pulmonary vasoreactivity to hypoxia in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1994;7:862-868.
170. Bromet N, Singlas E. Pharmacocinétique clinique du bismésylate d'almitrine. *Presse Médicale*. 1984;13:2071-2077.
171. Tweney J. Almitrine bismesylate: Current status. *Bull Eur Physiopathol Respir*. 1987;23 Suppl 11:153s-163s.
172. Bromet N, Aubert Y, Baune A, Courte S, Guillaudeux J. Étude de pharmacocinétique de l'almitrine. *Rev Fr Mal Respir*. 1980;8:569-576.
173. Aubert Y, Baune A, Courbe S, Guillaudeux J, Bromet N. Pharmacocinétique du bismésilate d'almitrine chez l'homme. *Bull Physiop Resp*. 1982;18 (suppl 4):307-314.
174. Saadjian A, Philip-Joet F, Barret A, Levy S, Arnaud A. Nifedipine inhibits the effects of almitrine in patients suffering from pulmonary artery hypertension secondary to chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1993;21:797-803.
175. Gottshall EB, Fernyak S, Wuertemberger G, Voelkel AF. Almitrine mimics hypoxic vasoconstriction in isolated rat lungs. *Am J Physiol*. 1992;263:383-391.
176. Gallart L, Rouby JJ, Puig MM. Tratamiento farmacológico de la hipoxemia en el síndrome del distrés respiratorio del adulto. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 1997;44:273-283.
177. Voisin C, Howard P, Ansquer JC. Almitrine bismesylate: A long-term placebo-controlled double-blind study in coad-vec-tarion international multicentre study group. *Bull Eur Physiopathol Respir*. 1987;23 Suppl 11:169s-182s.
178. Sans-Torres J, Domingo C, Moron A, Rue M, Marin A. Long-term effects of almitrine bismesylate in copd patients with chronic hypoxaemia. *Respir Med*. 2003;97:599-605.
179. Gorecka D, Sliwinski P, Palasiewicz G, Pachocki R, Zielinski J. Effects of almitrine bismesylate on arterial blood gases in patients with chronic obstructive pulmonary disease and moderate

- hypoxaemia: A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Respiration*. 2003;70:275-283.
180. Mélot C, Dechamps P, Hallemans R, Decroly P, Mols P. Enhancement of hypoxic pulmonary vasoconstriction by low dose almitrine bimesylate in normal humans. *Am Rev Respir Dis*. 1989;139:111-119.
181. Leeman M, Lejeune P, Hallemans R, Melot C, Naeije R. Effects of increased pulmonary vascular tone on gas exchange in canine oleic acid pulmonary edema. *J Appl Physiol*. 1988;65:662-668.
182. Chen L, Miller FL, Malmkvist G, Clergue FX, Marshall C, Marshall BE. High-dose almitrine bimesylate inhibits hypoxic pulmonary vasoconstriction in closed-chest dogs. *Anesthesiology*. 1987;67:534-542.
183. Lu Q, Mourgeon E, Law-Koune JD, Roche S, Vezinet C, Abdennour L et al. Dose-response curves of inhaled nitric oxide with and without intravenous almitrine in nitric oxide-responding patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology*. 1995;83:929-943.
184. Reyes A, Roca J, Rodriguez-Roisin R, Torres A, Ussetti P, Wagner PD. Effect of almitrine on ventilation-perfusion distribution in adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1988;137:1062-1067.
185. Gallart L, Lu Q, Puybasset L, Umamaheswara Rao GS, Coriat P, Rouby JJ. Intravenous almitrine combined with inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome. The no almitrine study group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:1770-1777.
186. Papazian L, Roch A, Bregeon F, Thirion X, Gaillat F, Saux P et al. Inhaled nitric oxide and vasoconstrictors in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:473-479.
187. Roch A, Papazian L, Bregeon F, Gainnier M, Michelet P, Thirion X et al. High or low doses of almitrine bimesylate in ards patients responding to inhaled no and receiving norepinephrine? *Intensive Care Med*. 2001;27:1737-1743.
188. Dreyfuss D, Djedaini K, Lanore JJ, Mier L, Froidevaux R, Coste F. A comparative study of the effects of almitrine bimesylate and lateral position during unilateral bacterial pneumonia with severe hypoxemia. *Am Rev Resp Dis*. 1992;146:295-299.
189. Wysocki M, Delclaux C, Roupie E, Langeron O, Liu N, Herman B et al. Additive effect on gas exchange of inhaled nitric oxide and intravenous almitrine bimesylate in the adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 1994;20:254-259.
190. Theissen JL, Loick HM, Curry BB, Traber LD, Herndon DN, Traber DL. Time course of hypoxic pulmonary vasoconstriction after endotoxin infusion in unanesthetized sheep. *J Appl Physiol*. 1991;70:2120-2125.
191. Takasaki M, Oh-Oka T, Saito Y, Kosaka Y. Low dose almitrine bimesylate improves pulmonary gas exchange during canine one-lung hypoxia. *Crit Care Med*. 1989;17:661-665.
192. Bermejo S, Silva-Costa-Gomes T, Vallès J, Gallart L, Minguella JL. Predictive factors of the effects of almitrine combined with nitric oxide during open-chest one-lung ventilation. *Eur J Anaesthesiol*. 2003;20(suppl):A271.
193. Bouche P, Lacomblez L, Leger JM, Chaunu MP, Ratinatirana H, Brunet P et al. Peripheral neuropathies during treatment with almitrine: Report of 46 cases. *J Neurol*. 1989;236:29-33.

194. Wounters EFM, Greve LH, Steenhuis ES, Gimeno F. Almitrine and peripheral neuropathy. *Lancet*. 1988;II:336.
195. Weitzenblum E, Arnaud F, Bignon J, Boutin C, Brune J, Castaing Y et al. Sequential administration of a reduced dose of almitrine to patients with chronic obstructive bronchopneumopathies. A controlled multicenter study. *Rev Mal Respir*. 1992;9:455-463.
196. Bardsley PA, Howard P, Tang O, Empey D, Harrison B, Peake MD et al. Sequential treatment with low dose almitrine bismesylate in hypoxaemic chronic obstructive airways disease. *Eur Respir J*. 1992;5:1054-1061.
197. MacLeod CN, Thomas RW, Bartley EA, Parkhurst GW, Bachand RT. Effects and handling of almitrine bismesylate in healthy subjects. *Eur J Respir Dis Suppl*. 1983;126:275-289.
198. B'chir A, Mebazaa A, Losser MR, Romieu M, Payen D. Intravenous almitrine bismesylate reversibly induces lactic acidosis and hepatic dysfunction in patients with acute lung injury. *Anesthesiology*. 1998;89:823-830.
199. Stradling JR, Barnes P, Pride NB. The effects of almitrine on the ventilatory response to hypoxia and hypercapnia in normal subjects. *Clin Sci*. 1982;63:401-404.
200. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada SA. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*. 1987;327:524-526.
201. Griffiths MJ, Evans TW. Inhaled nitric oxide therapy in adults. *N Engl J Med*. 2005;353:2683-2695.
202. Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW, Straube RC, Hauser DL, Criner GJ et al. Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: Results of a randomized phase ii trial. Inhaled nitric oxide in ards study group. *Crit Care Med*. 1998;26:15-23.
203. Zapol WM. Nitric oxide inhalation in acute respiratory distress syndrome: It works, but can we prove it? *Crit Care Med*. 1998;26:2-3.
204. Germann P, Braschi A, Della Rocca G, Dinh-Xuan AT, Falke K, Frostell C et al. Inhaled nitric oxide therapy in adults: European expert recommendations. *Intensive Care Med*. 2005;31:1029-1041.
205. Frostell CG, Blomqvist H, Hedenstierna G, Lundberg J, Zapol WM. Inhaled nitric oxide selectively reverses human hypoxic pulmonary vasoconstriction without causing systemic vasodilation. *Anesthesiology*. 1993;78:427-435.
206. Sokol J, Jacobs SE, Bohn D. Inhaled nitric oxide for acute hypoxic respiratory failure in children and adults: A meta-analysis. *Anesth Analg*. 2003;97:989-998.
207. Troncy E, Collet JP, Shapiro S, Guimond JG, Blair L, Ducruet T et al. Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome: A pilot randomized controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1483-1488.
208. Michael JR, Barton RG, Saffle JR, Mone M, Markewitz BA, Hillier K et al. Inhaled nitric oxide versus conventional therapy: Effect on oxygenation in ards [see comments]. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1372-1380.

209. Taylor RW, Zimmerman JL, Dellinger RP, Straube RC, Criner GJ, Davis K et al. Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: A randomized controlled trial. *Jama*. 2004;291:1603-1609.
210. Lundin S, Mang H, Smithies M, Stenqvist O, Frostell C. Inhalation of nitric oxide in acute lung injury: Results of a european multicentre study. The european study group of inhaled nitric oxide. *Intensive Care Med*. 1999;25:911-919.
211. Adhikari NK, Burns KE, Friedrich JO, Granton JT, Cook DJ, Meade MO. Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury: Systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2007;334:779.
212. Bigatello LM, Hurford WE, Kacmarek RM, Roberts JD, Jr., Zapol WM. Prolonged inhalation of low concentrations of nitric oxide in patients with severe adult respiratory distress syndrome. Effects on pulmonary hemodynamics and oxygenation. *Anesthesiology*. 1994;80:761-770.
213. Puybasset L, Rouby JJ, Mourgeon E, Cluzel P, Souhil Z, Law-Koune JD et al. Factors influencing cardiopulmonary effects of inhaled nitric oxide in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:318-328.
214. Mourgeon E, Puybasset L, Law-Koune JD, Lu Q, Abdennour L, Gallart L et al. Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome with and without septic shock requiring norepinephrine administration: A dose-response study. *Crit Care (Lond)*. 1997;1:25-39.
215. Puybasset L, Rouby JJ, Mourgeon E, Stewart TE, Cluzel P, Arthaud M et al. Inhaled nitric oxide in acute respiratory failure: Dose-response curves. *Intensive Care Med*. 1994;20:319-327.
216. Sticher J, Scholz S, Boning O, Schermuly RT, Schumacher C, Walmrath D et al. Small-dose nitric oxide improves oxygenation during one-lung ventilation: An experimental study. *Anesth Analg*. 2002;95:1557-1562.
217. del Barrio E, Varela G, Sastre JA, Vara A, Jimenez M, Muriel C. La administración inhalatoria de óxido nítrico durante la ventilación pulmonar selectiva disminuye el shunt intrapulmonar. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 1999;46:247-251.
218. Rich GF, Lowson SM, Johns RA, Daugherty MO, Uncles DR. Inhaled nitric oxide selectively decreases pulmonary vascular resistance without impairing oxygenation during one-lung ventilation in patients undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology*. 1994;80:57-62.
219. Wilson WC, Kapelanski DP, Benumof JL, Newhart 2nd JW, Johnson FW, Channick RN. Inhaled nitric oxide (40 ppm) during one-lung ventilation, in the lateral decubitus position, does not decrease pulmonary vascular resistance or improve oxygenation in normal patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1997;11:172-176.
220. Rocca GD, Passariello M, Coccia C, Costa MG, Di Marco P, Venuta F et al. Inhaled nitric oxide administration during one-lung ventilation in patients undergoing thoracic surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2001;15:218-223.
221. Della Rocca G, Coccia C. Nitric oxide in thoracic surgery. *Minerva Anesthesiol*. 2005;71:313-318.
222. Law-Koune JD, Roche S, Mourgeon E, Lu Q, Puybasset L, Kalfon P et al. Toxicité aiguë du no inhalé dans le sdra. *Ann Fr Anesth*. 1994:(Abstract).
223. Rossaint R, Falke KJ, Lopez F, Slama K, Pison U, Zapol WM. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 1993;328:399-405.

224. Law-Koune JD, Roche S, Mourgeon E, Lu Q, Puybasset L, Kalfon P et al. Acute toxicity of inhaled NO in ARDS. *Anesthesiology*. 1994;81 (suppl 3A):A 263.
225. George TN, Johnson KJ, Bates JN, Segar JL. The effect of inhaled nitric oxide therapy on bleeding time and platelet aggregation in neonates. *J Pediatr*. 1998;132:731-734.
226. Payen DM, Muret J. Nitric oxide and almitrine: The definitive answer for hypoxemia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 1999;12:37-42.
227. Gerlach H, Rossaint R, Pappert D, Falke KJ. Time-course and dose-response of nitric oxide inhalation for systemic oxygenation and pulmonary hypertension in patients with adult respiratory distress syndrome. *Eur J Clin Invest*. 1993;23:499-502.
228. Doering EB, Hanson CW, Reily DJ, Marshall C, Marshall BE. Improvement in oxygenation by phenylephrine and nitric oxide in patients with adult respiratory distress syndrome. *Anesthesiology*. 1997;87:18-25.
229. Siobal M. Aerosolized prostacyclins. *Respir Care*. 2004;49:640-652.
230. Pappert D, Busch T, Gerlach H, Lewandowski K, Radermacher P, Rossaint R. Aerosolized prostacyclin versus inhaled nitric oxide in children with severe acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology*. 1995;82:1507-1511.
231. Afshari A, Brok J, Moller AM, Wetterslev J. Aerosolized prostacyclin for acute lung injury (ALI) and acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Cochrane Database Syst Rev*. 2010:CD007733.
232. Hanly PJ, Roberts D, Dobson K, Light RB. Effect of indomethacin on arterial oxygenation in critically ill patients with severe bacterial pneumonia. *Lancet*. 1987;1:351-354.
233. Brimiouille S, Lejeune P, Vachiéry JL, Delcroix M, Hallemans R, Leeman M et al. Stimulus-response curve of hypoxic pulmonary vasoconstriction in intact dogs: Effects of ASA. *Am J Physiol*. 1994;77:476-480.
234. Steinberg SM, Rodriguez JL, Bitzer LG, Kelley KA, Flint LM. Indomethacin treatment of human adult respiratory distress syndrome. *Circ Shock*. 1990;30:375-384.
235. Lopez A, Rovira I, Fita G, Carrero E. Effects of iNO alone and combined with L-NAME or indomethacin in an experimental model of one lung ventilation. *Br J Anesth*. 1999;82(suppl):A213.
236. Gallart L. *Evaluación y preparación preoperatorias del paciente con patología respiratoria*. Madrid: Grupo editorial Entheos; 2004.
237. Slutsky AS, Brochard L, Dellinger RP, Downs JB, Gallagher TJ, Gattinoni L et al. Consensus conference on mechanical ventilation (part i). *Intensive Care Med*. 1994;20:64-79.
238. Ault ML, Stock MC. Respiratory function. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan MK, Stock MC, eds. *Clinical anesthesia*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009:233-255.
239. Sommerer A, Kaisers U, Dembinski R, Bubser HP, Falke KJ, Rossaint R. Dose-dependent effects of almitrine on hemodynamics and gas exchange in an animal model of acute lung injury. *Intensive Care Med*. 2000;26:434-441.
240. Landais A, Morin JP, Roche A, Cornec C, Sansoy N. Measurement of cardiac output by the thermodilution method during left thoracotomy in the lateral position in the dog. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1990;34:158-161.

241. Boucek C, Klain M, Obuchowski N, Molner R. Pulmonary artery catheter monitoring during single-lung ventilation in dogs. *J Clin Monit.* 1992;8:209-215.
242. Senturk M. New concepts of the management of one-lung ventilation. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2006;19:1-4.
243. Neustein SM, Eisenkraft JB, Cohen E. Anesthesia for thoracic surgery. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan MK, Stock MC, eds. *Clinical anesthesia*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
244. Moon RE, Camporesi EM. Respiratory monitoring. In: Miller RD, ed. *Anesthesia*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000:1255-1295.
245. Rothen HU, Sporre B, Engberg G, Wegenius G, Hogman M, Hedenstierna G. Influence of gas composition on recurrence of atelectasis after a reexpansion maneuver during general anesthesia. *Anesthesiology.* 1995;82:832-842.
246. Gal TJ. Con: Low tidal volumes are indicated during one-lung ventilation. *Anesth Analg.* 2006;103:271-273.
247. Slinger P. Pro: Low tidal volume is indicated during one-lung ventilation. *Anesth Analg.* 2006;103:268-270.
248. Capan LM, Turndorf H, Patel C, Ramanathan S, Acinapura A, Chalon J. Optimization of arterial oxygenation during one-lung anesthesia. *Anesth Analg.* 1980;59:847-851.
249. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). El cáncer en España 2013. En: <http://www.seom.org/es/prensa/el-cancer-en-espanyacom/104018-el-cancer-en-espana-2013>.
250. Sanchez de Cos Escuin J, Serra Mitjans M, Hernandez Hernandez J, Hernandez Rodriguez H, Abal Arca J, Parente Lamelas I y col. Registro del Grupo Cooperativo de Cáncer de Pulmón-II de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Estudio descriptivo. *Arch Bronconeumol.* 2013;49:462-467.
251. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, Logeart D, Levy A, Marrash-Chahla R et al. Pulmonary hemodynamics in advanced copd candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest.* 2005;127:1531-1536.
252. Fisher MR, Criner GJ, Fishman AP, Hassoun PM, Minai OA, Scharf SM et al. Estimating pulmonary artery pressures by echocardiography in patients with emphysema. *Eur Respir J.* 2007;30:914-921.
253. Hammouda SA, Abd Rabbih AA, AlGanady AA, Ghoneim TA, Elsayy MM, Youssif SA. Immunomodulatory effect of propofol versus sevoflurane in patients undergoing thoracic surgery using one lung ventilation technique. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis.* 2013;62:731-743.
254. Ellerkmann RK, Grass A, Hoefl A, Soehle M. The response of the composite variability index to a standardized noxious stimulus during propofol-remifentanyl anesthesia. *Anesth Analg.* 2013;116:580-588.
255. Della Rocca G, Coccia C. Ventilatory management of one-lung ventilation. *Minerva Anesthesiol.* 2011;77:534-536



## **9 ANEXO**

## Publicación en forma de artículo científico

**Bermejo S**, Gallart L, Silva-Costa-Gomes T, Vallès J, Aguiló R, Puig MM. Almitrine fails to improve oxygenation during one-lung ventilation with sevoflurane anesthesia. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2014 Aug;28(4):931-6.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24016684>