

Edema pulmonar contralateral secundario al daño por isquemia-reperfusión de un pulmón. Papel de la vasoconstricción arterial pulmonar.

Alejandro Pezzulo, Ignacio Castro, Humberto Trejo, Daniela Urich, Juan Caraballo, Jeydith Gutiérrez, Camilo Cano y Roberto Sánchez de León†.

Sección de Fisiología Respiratoria, Instituto de Medicina Experimental, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

Palabras clave: Edema, inflamación, isquemia-reperfusión, pulmón, vasoconstricción.

Resumen. El daño pulmonar por isquemia-reperfusión (IR) es una importante causa de morbilidad y mortalidad en ciertas condiciones clínicas que incluyen trasplantes, tromboendarterectomía y daño pulmonar por reexpansión. El edema pulmonar contralateral posterior al daño por IR de un pulmón ha sido reportado y esta investigación tiene como objetivo esclarecer la fisiopatología de dicho fenómeno. En un modelo de pulmones aislados y perfundidos de conejo, fue ocluido el hilio pulmonar de forma unilateral induciendo isquemia/hipoxia de dicho órgano, seguido de reperfusiones con sangre o con un sustituto plasmático acelular. Los efectos aislados de vasoconstricción e inflamación en el daño pulmonar contralateral fueron estudiados posterior a la reperfusión, usando papaverina e hidrocortisona como agente vasodilatador y antiinflamatorio, respectivamente. En esta investigación se observó que la IR de un pulmón induce edema en el pulmón contralateral. La ausencia de leucocitos y plaquetas en la perfusión y el uso de hidrocortisona inhibió por completo el daño por IR. La papaverina suprimió el edema en el pulmón contralateral mas no en el reperfundido. Se concluye que la IR de un pulmón produce edema en el pulmón contralateral, para lo cual se requiere la presencia de vasoconstricción.

Vasoconstriction is required for edema of contralateral lung after reperfusion injury of one lung.

Invest Clin 2010; 51(1): 53 - 63

Key words: Edema, inflammation, ischemia-reperfusion injury, lung, vasoconstriction.

Abstract. Ischemia-reperfusion (IR) lung injury is a significant cause of morbidity and mortality in certain clinical scenarios that include transplantation, thromboendarterectomy and reexpansion injury of the lung. Edema of the contralateral lung after IR injury of one lung has been reported and this study was aimed to clarify the pathophysiology of this phenomenon. One-lung ischemia/hypoxia followed by reperfusion with either blood or an acellular plasma substitute was achieved in an isolated rabbit lung model by hilum clamping. After reperfusion, we studied the isolated effects of vasoconstriction and inflammation on contralateral lung injury by using papaverine or hydrocortisone as vasodilator and anti-inflammatory, respectively. We observed that IR of one lung induces edema of the contralateral lung. Absence of leukocytes and platelets in the perfusate or use of hydrocortisone completely inhibits IR injury. Moreover, papaverine suppresses edema of the contralateral, but not that of the reperfused lung. We concluded that IR of one lung produces edema in the contralateral lung that requires vasoconstriction of the latter.

Recibido: 11-12-2008. Aceptado: 17-09-2009.

INTRODUCCIÓN

El daño pulmonar por isquemia-reperusión (IR) está vinculado a la fisiopatología de numerosas condiciones clínicas, que incluyen falla primaria del injerto posterior a trasplante pulmonar (1,2) con una incidencia actual de daño pulmonar por IR post trasplante de un 15%, aun usando las técnicas en preservación más modernas. La IR también puede ocurrir posterior a una endarterectomía pulmonar (3) en una hipertensión pulmonar tromboembólica y posterior al *bypass* cardiopulmonar realizado durante la cirugía (4). Ha sido vinculado en el daño pulmonar por reexpansión (5) y en el daño pulmonar agudo posterior a la ventilación pulmonar unilateral durante la anestesia de los procedimientos quirúrgicos de tórax (6).

La fisiopatología del daño pulmonar por IR ha sido ampliamente estudiada. Las citoquinas pro y anti-inflamatorias (1, 7, 8), factor activador de plaquetas, endotelina (9) y el sistema de complemento (10), han sido implicadas en la fisiopatología del daño pulmonar por IR, así como la activación leucocitaria (11) y factores protrombóticos (12).

Es interesante señalar que el daño por IR de un pulmón puede afectar el pulmón contralateral, así como otros órganos del cuerpo. Posterior a la ventilación unipulmonar, el pulmón ventilado puede sufrir de daño pulmonar agudo (6) y el daño por IR del pulmón no ventilado podría ser considerado como la causa en la fisiopatología de este fenómeno. Watanabe y col. (13) estudiaron en perros el efecto producido por la

IR de un pulmón sobre el pulmón contralateral y reportaron un deterioro en la función del mismo. Watanabe y Mandy (14) reportaron que el daño mediado por leucocitos en el pulmón contralateral puede desarrollarse posterior al edema por reexpansión de un pulmón.

Muy pocos estudios han sido conducidos en la búsqueda del efecto del daño por IR de un pulmón sobre el pulmón contralateral. Este estudio busca clarificar el papel de la vasoconstricción, inflamación, leucocitos y plaquetas en la fisiopatología del edema del pulmón contralateral posterior al daño por IR de un pulmón mediante el uso de hidrocortisona (una droga glucocorticoide anti-inflamatoria bien conocida, con mecanismos de acción genómicos y no genómicos) y una solución de perfusión acelular en un modelo de daño por IR en pulmones aislados y perfundidos de conejos.

MÉTODOS

Este protocolo fue aprobado por el comité de bioética del Instituto de Medicina Experimental de la Universidad Central de Venezuela, en conformidad con las guías: Principios para el cuidado y uso de animales de la Sociedad Americana de Fisiología.

Modelo pulmonar

Se utilizó un modelo pulmonar aislado y perfundido de conejo, previamente descrito por Sánchez de León y col. (15). Conejos neozelandeses del sexo femenino ($n=20$) con un peso promedio entre 2,5 y 3,5 kg fueron anestesiados con tiopental sódico (30-40 mg/kg vía endovenosa), se les practicó una traqueostomía y los pulmones fueron ventilados por medio de un ventilador mecánico (8400STi, Bird Product Corporation, Palm Spring, CA), usando una mezcla de gas compuesta por 21% O₂, 5% CO₂ y 74% N₂, un volumen corriente de 12-15 mL/kg, una frecuencia respiratoria de 20

respiraciones/min y una relación inspiración/espriación de 1:1 con presión positiva al final de la espiración de 0,2 Kpa para prevenir atelectasias.

Posterior a una toracotomía media y pericardiectomía, una alta dosis de heparina (1.000 IU/kg) fue administrada como anticoagulante a través del ventrículo derecho y aproximadamente 100 mL de sangre fueron obtenidos para perfusión. El corazón y los pulmones fueron rápidamente removidos con mínima manipulación. Una cánula de perfusión silastic fue insertada en la arteria pulmonar y una segunda en la aurícula izquierda. La preparación fue colocada en una caja de plexiglas humidificada y calentada (37°C), suspendida de un transductor de fuerza (Force Displacement Transducer FT03, Grass Instrument Company, Quincy, MA) para permitir el registro continuo del peso del órgano.

Mediciones fisiológicas

La presión de la arteria pulmonar (PAP) y la presión de aurícula izquierda (PAI) fueron medidas a través de delgados catéteres introducidos hasta la punta de la cánula de perfusión. PAP, PAI y presión de vía aérea (PVA) fueron medidos usando transductores de presión (Physiological Pressure Transducer, P231, Gould, CA) y registrado en un polígrafo (Grass Instrument Model 79 Polygraph, Quincy, MA). El punto "0" para la presión vascular fue la aurícula izquierda y todos los transductores fueron calibrados en referencia a un manómetro de agua. Los pulmones fueron verticalmente suspendidos, con ápices y aurículas al mismo nivel de los transductores.

El peso del pulmón fue continuamente medido y los cambios de peso se utilizaron para calcular la tasa de filtración de líquido (TFL) mediante el método isogravimétrico (16). El incremento constante en el tiempo del peso del pulmón indica edema pulmonar y es registrado en el polígrafo como una

progresiva pendiente. Esta condición puede ser distinguida de cambios cíclicos en el peso del pulmón como consecuencia de modificaciones en el volumen vascular que ocurren al unísono de los cambios en la PVA durante el ciclo respiratorio.

Los gases sanguíneos arteriales fueron medidos (ABL 5: Radiometer, Copenhagen, Denmark) 10 minutos antes de iniciar la fase de isquemia y el pH continuamente monitoreado (Hanna Instruments 8519 N microprocessor, Woonsocket, RI) durante los experimentos. El hematocrito fue medido al principio y final de cada experimento. (Osmetech OPTI CCA Blood Gas analyzer PD7016, USA).

Estrategias de perfusión

La perfusión se realizó mediante una bomba oclusiva (tipo MHRE 200, Watson-Marlow Limited, Cronwall, UK), a través de un circuito de tubos de perfusión esterilizados. Las oscilaciones producidas por la bomba fueron minimizadas dirigiendo el flujo sanguíneo a través de un reservorio de doble lumen compuesto por una cámara llena de aire donde es vertida la sangre, rodeada de una cámara llena de agua circulante a 37°C. El flujo retornante de la aurícula izquierda fue inicialmente recolectado en un reservorio abierto, con niveles graduables (que permite el ajuste de la PAI) y luego devuelto al sistema de bombeo para ser recirculado a los pulmones. El flujo fue gradualmente incrementado hasta que la PAP lograra valores de 9-11 mmHg con una PAI entre -1 y 0 mmHg, resultando en flujo circulatorio inicial de aproximadamente 124 mL/min.

Dos estrategias de perfusión fueron utilizadas: para los grupos de IR, hidrocortisona y papaverina (vea más adelante), el volumen de sangre previamente obtenido fue expandido a 200 mL usando partes iguales de solución salina 0,9% de NaCl y una solución de poligelina (cada 100 mL de la solu-

ción de poligelina contiene: 3,5 g de poligelina, 0,85 g NaCl, 0,038 g KCl, 0,07 g de CaCl_2); para el grupo acelular la sangre fue descartada y 200 mL de solución Ringer-Albumina (135,5 mM de Na^+ , 119,1 mM de Cl^- , 25 mM HCO_3^- , 4,1 mM de K^+ , 2,8 mM Mg^{2+} , 2,5 mM Ca^{2+} , 0,8 mM SO_4^{2-} , 8,3 mM de glucosa y 3% [masa/vol] albumina bovina, diluido en agua estéril, destilada y aprirogénica) fue utilizada para perfundir posterior a un lavado de la vasculatura pulmonar con la misma solución. Ambas soluciones de perfusión mostraron la misma osmolaridad (300 mOsm). Adicionalmente, la viscosidad fue medida usando un viscosímetro de Ostwald's mientras que la presión oncótica fue medida como describe Sánchez de León y col. (17). Ambas soluciones mostraron la misma viscosidad y presión oncótica (0,56 Poise y 25 ± 3 mmHg, respectivamente). Todas las preparaciones tuvieron un tiempo inicial de estabilización de 30 min (período de estabilización).

Fase de isquemia

Posterior a los 30 minutos de estabilización inicial, las estructuras del hilio pulmonar izquierdo fueron ocluidas en volumen espiratorio final durante 120 minutos, usando una pinza de oclusión vascular para así lograr hipoxia e isquemia del pulmón izquierdo. El volumen corriente fue reducido a 7-8 mL/kg y medido para mantener una PVA constante y evitar volu-barotrauma del pulmón ventilado. El flujo circulatorio fue ajustado hasta aproximadamente 64 mL/min y medido para mantener una PAP y PAI constante, evitar el reclutamiento de nuevos vasos y edema hidrostático.

Fase de reperfusión

Luego de 120 min de isquemia, fue desocluido el hilio izquierdo durante 30 min para lograr la reperfusión de dicho pulmón y tanto el volumen corriente como el flujo circulatorio fueron reajustados a los valores

iniciales que tenían durante la fase de estabilización (12-15 mL/kg y aproximadamente 124 mL/min respectivamente).

Fase de reoclusión

Dado que el objetivo de esta investigación era evaluar el efecto de la IR de uno de los pulmones sobre el pulmón contralateral, se requería de una fase final en la cual el hilio pulmonar isquémico (en este caso el izquierdo) fuese reocluido por 30 minutos finales, aislándolo del sistema y de las mediciones realizadas. De esta forma, las variables del pulmón contralateral (en este caso el pulmón derecho) se pudieron medir de forma aislada. Tanto el volumen corriente como el flujo circulatorio fueron nuevamente reajustados a los valores de la fase de isquemia (7-8 mL/kg y aproximadamente 64 mL/min respectivamente), excluyendo de esta forma las posibilidades de cambio en la PAP, PAI, TFL y PVA que resultarían por variaciones en el flujo o el volumen corriente.

Criterios de inclusión

1. Estado isogravimétrico durante el período de estabilización (TFL=0).
2. Flujo sanguíneo de aproximadamente 124 cc/min con PAP entre 9 y 11 mmHg, PAI entre -1 y 0 mmHg y presión de vía aérea entre 1 y 1,2 KPa (7,5 - 9 mmHg).
3. PaO₂ de al menos 13,3 KPa (100 mmHg), PaCO₂ entre 4,66 KPa (30 mmHg) y 6 KPa (45 mmHg) y pH entre 7,35 y 7,45.
4. Ausencia de cambios estadísticamente significativos ($p > 0,05$) en la PAI, PAP, TFL y PVA luego de 100 minutos de isquemia, al ser comparados con el período de estabilización.
5. Disminución del hematocrito menor del 20% al final del experimento, en comparación con los valores basales.

De esta forma se excluyen los efectos que la hemólisis producida por la bomba peristáltica podría tener sobre otros parámetros fisiológicos.

Protocolo

Cada preparación fue distribuida aleatoriamente en uno de los siguientes grupos:

1. Grupo de Isquemia-Reperusión (IR) (n=5): perfundido con una mezcla de sangre, solución salina y poligenina, como fue descrita anteriormente. Ningún medicamento fue añadido a este grupo.
2. Grupo Acelular (n=5): perfundido con solución de ringer-albúmina, ya descrita anteriormente. Ningún medicamento fue añadido a este grupo.
3. Grupo Hidrocortisona (n=5): perfundidos con una mezcla de sangre, solución salina y poligenina. Los sujetos pertenecientes a este grupo fueron premedicados con altas dosis de succinato de hidrocortisona sódica (100 mg), los cuales fueron añadidos a la solución de perfusión 10 minutos antes del período de isquemia.
4. Grupo Papaverina (n=5): perfundidos con una mezcla de sangre, solución salina y poligelina. Este grupo fue tratado con papaverina a dosis de 0,05 mg/mL de la solución de perfusión (total 10 mg), los cuales fueron añadidos al perfundido 10 minutos antes de la fase isquémica.

Análisis de los datos

PAI, PAP, TFL y PVA fueron registrados constantemente. Las mediciones consideradas para el análisis se realizaron a los 20 minutos luego de iniciar el experimento (Línea Basal), 20 minutos luego de iniciado el período de isquemia (Isquemia 20), 20 minutos antes de terminar el período de isquemia (Isquemia 100), 20 minutos luego

de iniciada la fase de reperfusión (Reperfu-sión) y 20 minutos luego de iniciar la fase de Reoclusión. Dado que los experimentos con variaciones de la PAI, PAP, TFL y PVA al final de la isquemia (isquemia 100) compara-dos con sus valores basales fueron exclui-dos, sólo los datos correspondientes a los períodos de estabilización (Basal), Reperfu-sión y Reoclusión son mostrados aquí.

Todos los valores fueron expresados como medias \pm desviación estándar. Los datos fueron analizados utilizando SPSS® versión 12.0 para Windows®. Se realizaron estudios no paramétricos: Kruskal-Wallis cuando se realizan comparaciones entre los grupos en el período de estabilización y Wil-coxon cuando se compararon variables del mismo grupo en diferentes momentos del experimento en relación con la línea basal: comparaciones intragrupo. Se estableció como valor de significancia $p < 0,05$ (18).

RESULTADOS

El daño por isquemia-reperfusión de un pulmón produce hipertensión y edema en el pulmón contralateral.

En el grupo de isquemia reperfusión (Figs. 1 y 2) 120 minutos de isquemia indujo un edema estadísticamente significativo (TFL = $1,7 \pm 0,1$ g/min vs 0 ± 0 g/min, $p < 0,05$) e hipertensión pulmonar (PAP = $55,33 \pm 4,96$ mmHg vs $10,22 \pm 0,73$ mmHg, $p < 0,05$) durante la fase de reperfu-sión, cuando se comparó con los valores ba-sales. También indujo edema estadística-mente significativo (TFL = $1,9 \pm 0,1$ g/min vs 0 ± 0 g/min, $p < 0,05$) e hipertensión (PAP = $77,38 \pm 6,5$ mmHg vs $10,22 \pm 0,73$ mmHg, $p < 0,05$) en el pulmón contra-lateral aislado. Esto se observó en la fase de reoclusión cuando se comparó con los valo-res basales.

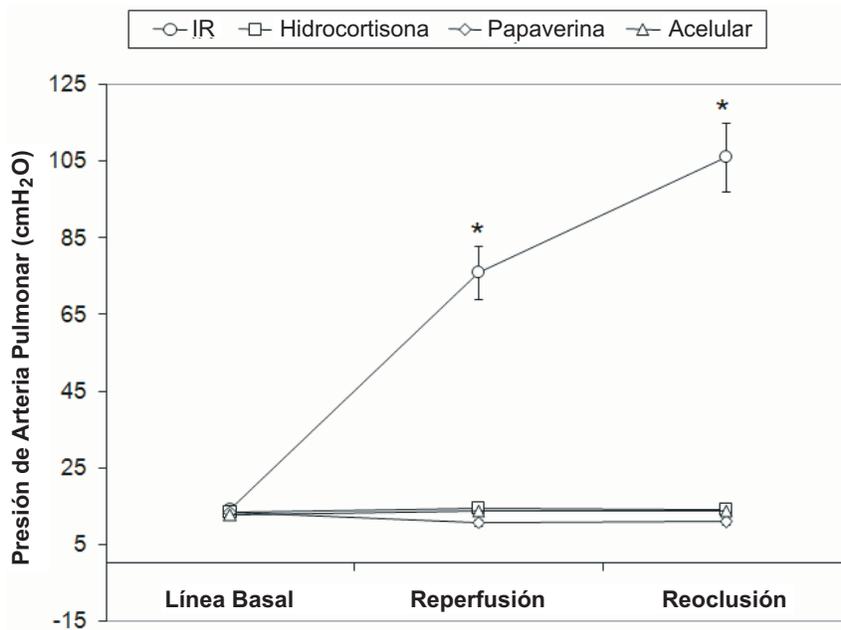


Fig. 1. Presión de arteria pulmonar en mm de Hg en condiciones basales, después de la reperfusión y luego de la reoclusión en isquemia-reperfusión (círculos blancos). Adicionalmente se muestra el comportamiento de los grupos de Hidrocortisona (cuadrados blancos), Papaverina (rombos blancos) y solución acelular (triángulos blancos). Los datos están expresados como media \pm DE. * $p < 0,05$ vs valores en condiciones basales del mismo grupo.

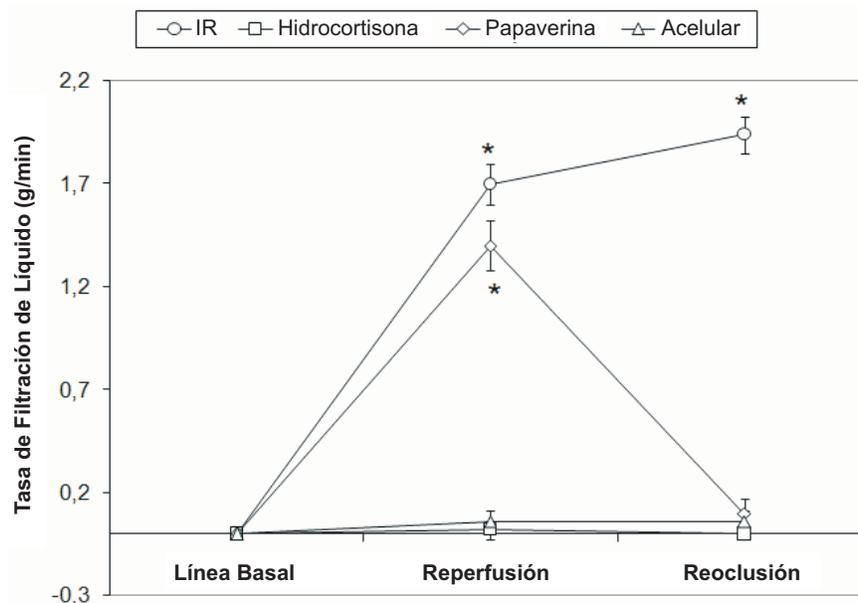


Fig. 2. Tasa de filtración de líquido en g/min en condiciones basales, luego de la reperusión y después de la reoclusión en isquemia-repercusión (círculos blancos). Adicionalmente se muestra el comportamiento de los grupos de Hidrocortisona (cuadrados blancos), Papaverina (rombos blancos) y Solución Acelular (triángulos blancos). Los datos están expresados como media \pm DE. * $p < 0,05$ vs valores en condiciones basales del mismo grupo.

Tanto la hidrocortisona como el uso de una preparación acelular inhiben el daño por isquemia reperusión en los pulmones.

En el grupo de hidrocortisona (Figs. 1 y 2), cuadros rellenos) 120 minutos de isquemia no produjeron edema (TFL = 0 ± 0 g/min vs 0 ± 0 g/min, $p > 0,05$) ni hipertensión (PAP = $10,37 \pm 0,58$ mmHg vs $9,78 \pm 0,8$ mmHg, $p > 0,05$) durante la fase de reperusión cuando se comparó con los valores basales. Tampoco indujeron edema (TFL = 0 ± 0 g/min vs 0 ± 0 g/min, $p > 0,05$) ni hipertensión (PAP = $10,22 \pm 0,88$ mmHg vs $9,78 \pm 0,8$ mmHg, $p > 0,05$) en el pulmón contralateral, Esto se evidencia al comparar los valores de la fase de reoclusión con los valores basales.

En el grupo acelular (Figs. 1 y 2), 120 minutos de isquemia no produjeron edema (TFL = $0,1 \pm 0,1$ g/min vs 0 ± 0 g/min, $p > 0,05$) ni hipertensión (PAP = $9,93 \pm 0,66$ mmHg vs $9,2 \pm 0,37$ mmHg, $p > 0,05$)

durante la fase de reperusión cuando se comparó con los valores basales; tampoco produjeron edema (TFL = $0,1 \pm 0,1$ g/min vs 0 ± 0 g/min, $p > 0,05$) ni hipertensión (PAP = $9,93 \pm 0,37$ mmHg vs $9,2 \pm 0,37$ mmHg, $p > 0,05$) en el pulmón contralateral, como se evidencia al comparar la fase de reoclusión con los valores basales.

La Papaverina inhibe la formación de edema del pulmón contralateral pero no el edema del pulmón reperfundido.

En el grupo de Papaverina (Figs. 1 y 2) 120 minutos de isquemia indujeron la formación de edema (TFL = $1,4 \pm 0,1$ g/min vs 0 ± 0 g/min, $p < 0,05$) pero no de hipertensión (PAP = $7,74 \pm 0,66$ mmHg vs $9,78 \pm 0,8$ mmHg, $p > 0,05$) durante la fase de reperusión al compararla con los valores basales. Este grupo no desarrolló hipertensión (PAP = $7,88 \pm 0,58$ mmHg vs $9,78 \pm 0,8$ mmHg, $p > 0,05$) ni tampoco edema (TFL = $0,1 \pm 0,1$ g/min vs 0 ± 0 g/min, $p > 0,05$) en el pulmón contralateral, como

se demuestra al comparar los valores de la fase de reoclusión con los basales.

La Tabla I resume los resultados correspondientes a las PAI y PVA, las cuales son menos relevantes para el análisis considerando que la PAI no mostró cambios estadísticamente significativos a lo largo de los experimentos en ninguno de los grupos, y los cambios de la PVA se correlacionaron con los incrementos en la TFL y la consecuente disminución de la adaptabilidad pulmonar debido al edema.

DISCUSIÓN

El daño por isquemia reperfusión es dependiente de los elementos celulares de la sangre y es inhibido con hidrocortisona.

Los resultados de esta investigación confirman la evidencia previa que sustenta el papel de las plaquetas (19) y de los leucocitos (11) en el desarrollo del daño por IR del pulmón. El daño por isquemia reperfusión, al igual que el daño por hipoxia-reoxigenación, inducen un secuestro leucocitario que llevan al daño microvascular (14). El uso de una solución acelular en este modelo, está basada en la hipótesis de que, si

las plaquetas y los leucocitos son importantes en el desarrollo de daño pulmonar agudo en el pulmón contralateral luego del daño por IR del otro pulmón, la utilización de un perfusado carente de estos elementos podría arrojar resultados esclarecedores en la fisiopatología de este fenómeno. En la actualidad se describen mediadores como TNF y xantina oxidasa como causales de este proceso. En nuestro modelo de daño observamos que el uso de la solución acelular abolió completamente la aparición de daño por IR en el pulmón reperfundido, por lo cual, resultó imposible evaluar cualquier efecto sobre el pulmón contralateral.

Estos resultados también confirman la evidencia previa que demuestra el papel de los corticoesteroides en la inhibición del daño pulmonar por IR. La hidrocortisona tiene múltiples mecanismos de acción, tanto genómicos como no genómicos (20) en muchos órganos y células del organismo. Los mecanismos genómicos muy bien conocidos, interfieren en la angiogénesis, hiperperfusión vascular, aumento de la permeabilidad vascular y reclutamiento leucocitario mediante la unión a receptores esteroideos plasmáticos, que posteriormente se

TABLA I
PRESIÓN DE AURÍCULA IZQUIERDA (mmHg) Y PRESIÓN DE VÍA AÉREA (KPA) DURANTE CONDICIONES BASALES, REPERFUSIÓN Y REOCLUSIÓN DEL GRUPO ISQUEMIA-REPERFUSIÓN (IR), HIDROCORTISONA (HC), PAPAVERINA (PPV) Y SOLUCIÓN ACELULAR (AC)

	IR		HC		PPV		AC	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE
Presión de aurícula izquierda								
Basal	-0,3	0,36	-0,14	0,3	-0,14	0,3	-0,3	0,36
Reperfusión	-0,14	0,3	-0,14	0,3	-0,14	0,3	-0,3	0,36
Reoclusión	-0,3	0,36	-0,3	0,36	-0,14	0,3	-0,44	0,36
Presión de vía aérea								
Basal	1,06	0,04	1	0,06	1,06	0,05	1,07	0,07
Reperfusión	1,53*	0,07	1	0,06	1,37*	0,04	1,12	0,08
Reoclusión	1,77*	0,11	1,06	0,05	1,04	0,05	1,12	0,08

*p < 0,05 vs Valores basales del mismo grupo.

traslocan al núcleo inhibiendo la transcripción de genes proinflamatorios (22). Por otro lado los mecanismos no genómicos actúan en sólo minutos, incrementan la acción de la noradrenalina sobre los receptores $\alpha 1$ en pulmón. En este tipo de preparación, se presume que la hidrocortisona inhibe la inflamación, restringiendo la acción de leucocitos, plaquetas y evitando que células sanguíneas y pulmonares liberen mediadores inflamatorios (21, 22). Nuestra hipótesis expresaba que la hidrocortisona inhibiría parcialmente el desarrollo del daño por IR, como se había observado en investigaciones anteriores (23), sin embargo, la hidrocortisona abolió dramáticamente el desarrollo del daño por IR en el pulmón sujeto a reperusión e hizo imposible estudiar el fenómeno en el pulmón contralateral, semejante a lo ocurrido en el grupo acelular.

El daño por IR de un pulmón puede inducir edema dependiente de vasoconstricción en el pulmón contralateral.

Este es el hallazgo más importante en esta serie de experimentos. La papaverina es un relajante de músculo liso ampliamente usado en investigación. Actúa inhibiendo la actividad de la fosfodiesterasa por mecanismos independientes del endotelio, del óxido nítrico y de la inervación muscular. Sin embargo, su acción no impide que el músculo liso vascular responda a drogas y a otros estímulos vasoconstrictores. La papaverina ejerce su efecto sobre los grandes vasos y sobre los vasos de la circulación pulmonar, coronaria y sistémica (24). Aunado a su efecto vasodilatador, la papaverina incrementa la permeabilidad vascular a las proteínas. Se cree que esto ocurre por un aumento en las dimensiones o el número de poros de los vasos sanguíneos, que permite así el paso de proteínas como la albúmina (25). Este efecto es dependiente de la dosis usada, por lo tanto debe administrarse con cautela si se usa a altas concentraciones (mayo-

res a 0,1 mg/mL) (25). Para esta investigación la dosis de papaverina fue escogida basada en una revisión de la literatura, considerando la dosis más segura que nos ayudase a alcanzar un máximo efecto vasodilatador con efectos mínimos sobre la TFL (26).

En estos experimentos la papaverina inhibió el desarrollo de la hipertensión, pero no del edema en el pulmón sujeto a reperusión. Esto confirma el aumento de la permeabilidad capilar debido al daño por IR reportado anteriormente (7). En el pulmón contralateral la papaverina inhibió tanto la hipertensión como el edema, sugiriendo fuertemente que el edema se debe a un aumento de la presión hidrostática, probablemente secundaria a la vasoconstricción y al aumento de la presión capilar.

Las implicaciones clínicas de este hallazgo son limitadas debido a la ausencia de un vasodilatador específico para el lecho pulmonar que sea de fácil acceso. El uso de la papaverina para el estudio clínico de este fenómeno sería perjudicial para el paciente. Esto se debe a que las condiciones clínicas de los pacientes con alto riesgo de daño por isquemia reperusión empeorarían con el uso de la papaverina, pues ésta causaría una vasodilatación de los vasos pulmonares y sistémicos, generando hipotensión severa, disminución del retorno venoso y aumento de permeabilidad microvascular en múltiples órganos, entre otros efectos. La investigación actual en vasodilatadores más específicos para el lecho vascular pulmonar como los inhibidores de fosfodiesterasa, prostaciclina, antagonistas del receptor de endotelina y terapia genética (27), está comenzando a generar oportunidades esperanzadoras para la investigación de este problema. Los nuevos hallazgos constituirán un gran aporte para situaciones de isquemia reperusión posterior a trasplantes pulmonares, ventilación unilateral para operaciones de tórax y endarterectomía, entre otras.

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean agradecer a la Lic. Morella F. Sánchez de León por la revisión de la redacción de este manuscrito y a la Dra. Itala Lippo de Becemberg por sus consejos como Directora del Instituto de Medicina Experimental.

Este trabajo fue realizado gracias a fondos aportados por Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la Universidad Central de Venezuela y el Fondo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas (FONACIT).

REFERENCIAS

1. **de Perrot M, Liu M, Waddell TK, Keshavjee S.** Ischemia-reperfusion-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:490-511.
2. **Lau CL, Patterson GA, Palmer SM.** Critical care aspects of lung transplantation. *J Intensive Care Med* 2004; 19: 83-104.
3. **Thistlethwaite PA, Kemp A, Du L, Madani MM, Jamieson SW.** Outcomes of pulmonary endarterectomy for treatment of extreme thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131:307-313.
4. **Ng CS, Wan S, Yim AP, Arifi AA.** Pulmonary dysfunction after cardiac surgery. *Chest* 2002; 121:1269-77.
5. **Sivrikoz MC, Tuncozğur B, Cekmen M, Bakir K, Meram I, Koçer E, Cengiz B, Elbeyli L.** The role of tissue reperfusion in the reexpansion injury of the lungs. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22:721-727.
6. **Baudouin SV.** Lung injury after thoracotomy. *Br J Anaesth* 2003; 91:132-142.
7. **Sakuma T, Takahashi K, Ohya N, Kajikawa O, Martin TR, Albertine KH, Matthay MA.** Ischemia-reperfusion lung injury in rabbits: mechanisms of injury and protection. *Am J Physiol* 1999; 276:137-145.
8. **Krishnadasan B, Naidu BV, Byrne K, Frağa C, Verrier ED, Mulligan MS.** The role of proinflammatory cytokines in lung ischemia-reperfusion injury. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125:261-272.
9. **Stammberger U, Carboni GL, Hillinger S, Schneider D, Weder W, Schmid RA.** Combined treatment with endothelin and PAF antagonists reduce posttransplant lung ischemia/reperfusion injury. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18: 862-868.
10. **Naka Y, Marsh HC, Scesney SM, Oz MC, Pinsky DJ.** Complement activation as a cause for primary graft failure in an isogenetic rat model of hypothermic lung preservation and transplantation. *Transplantation* 1997; 64:1248-1255.
11. **Fiser SM, Tribble CG, Long SM, Kaza AK, Cope JT, Laubach VE, Kern JA, Kron IL.** Lung transplant reperfusion injury involves pulmonary macrophages and circulating leukocytes in a biphasic response. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 1069-1075.
12. **Salvatierra A, Velasco F, Rodríguez M, Alvarez A, Lopez-Pedraza R, Ramirez R, Carracedo J, Lopez-Rubio F, Lopez-Pujol J, Guerrero R.** C1-esterase inhibitor prevents early pulmonary dysfunction after lung transplantation in the dog. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1147-1154.
13. **Watanabe A, Kawaharada N, Kusajima K, Komatsu S, Takahashi H.** Contralateral lung injury associated with single-lung ischemia-reperfusion injury. *Ann Thorac Surg* 1996; 62:1644-1649.
14. **Her C, Mandy S.** Acute respiratory distress syndrome of the contralateral lung after reexpansion pulmonary edema of a collapsed lung. *J Clin Anesth* 2004; 16:244-250.
15. **Sánchez de León R, Brajkovich I, Zabner J, Martinez-Ruiz R, Angeli S.** Effect of hypercapnia on fluid filtration rate during forward and reverse perfusion of isolated rabbit lungs. *Crit Care Med* 1986; 14:285-287.
16. **Streeter V, Wylie E.** Fluid mechanics. New York, McGraw-Hill, Inc, 1975, P 106-134.
17. **Sánchez de León R, Orchard CH, Chakrabarti MK, Sykes K, Brajkovich I.** Effect of plasma colloid osmotic pressure

- on fluid filtration rate in isolated rabbit lungs. *Crit Care Med* 1985; 13:668-671.
18. **Winner BJ, Brown D, Michels K.** Statistical principles in experimental design. New York, McGraw-Hill, Inc., 1991, p 42-102.
 19. **Ovechkin AV, Lominadze D, Sedoris KC, Gozal E, Robinson TW, Roberts AM.** Inhibition of inducible nitric oxide synthase attenuates platelet adhesion in subpleural arterioles caused by lung ischemia-reperfusion in rabbits. *J Appl Physiol* 2005; 99:2423-2432.
 20. **Losel RM, Falkenstein E, Feuring M, Schultz A, Tillmann HC, Rossol-Haseroth K, Wehling M.** Nongenomic steroid action: controversies, questions, and answers. *Physiol Rev* 2003; 83:965-1016.
 21. **Belvisi, MG.** Regulation of inflammatory cell function by corticosteroids. *Proc Am Thorac Soc* 2004; 1: 207-214.
 22. **Wanner A, Horvath G, Brieva JL, Kumar SD, Mendes ES.** Nongenomic actions of glucocorticosteroids on the airway vasculature in asthma. *Proc Am Thorac Soc* 2004; 1:235-238.
 23. **Chiang CH, Wu CP, Perng WC, Yan HC, Yu CP.** Dexamethasone and pentastarch produce additive attenuation of ischaemia/reperfusion lung injury. *Clin Sci Lond* 2000; 99:413-419.
 24. **Shi W, Eidelman DH, Michel RP.** Differential relaxant responses of pulmonary arteries and veins in lung explants of guinea pigs. *J Appl Physiol* 1997; 83:1476-1481.
 25. **Swanson JA, Kern DF.** Effect of common vasodilators on lung microvascular permeability. *J Appl Physiol* 1993; 15:2326-2331.
 26. **Maron MB, Pilati CF.** Effect of papaverine on pulmonary vascular permeability to proteins. *J Appl Physiol* 1988; 65:1367-1371.
 27. **Haj RM, Cinco JE, Mazer CD.** Treatment of pulmonary hypertension with selective pulmonary vasodilators. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006; 19:88-95.