

## La lidocaína previene la respuesta inflamatoria pulmonar secundaria a la isquemia-reperfusión

Celia Muñoz Gómez. Guzmán López de Hontanar. Pedro Muñoz.

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular III. Grado en Medicina.  
Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid  
[celiamun@estumail.ucm.es](mailto:celiamun@estumail.ucm.es)

### Tutores

Elena Vara<sup>1</sup> . Lisa Rancan<sup>1</sup> . Ignacio Garutti<sup>2</sup> .

<sup>1</sup>Departamento de Bioquímica y Biología Molecular III. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. <sup>2</sup>Servicio de Anestesiología, HGUGM  
[evaraami@ucm.es](mailto:evaraami@ucm.es)

**Resumen:** El daño por isquemia-reperfusión (I/R) es un problema con importancia creciente en el trasplante. En su patogénesis influyen diferentes procesos, entre ellos, el incremento de mediadores proinflamatorios. Se han investigado diferentes medidas para prevenir el daño pulmonar secundario a I/R. La lidocaína es utilizada como anestésico local. Se ha descubierto recientemente que la lidocaína posee actividad antiinflamatoria en diferentes patologías. Sin embargo, los datos disponibles no son suficientes para demostrar este hecho en tejido pulmonar. Este estudio fue diseñado para investigar un posible efecto protector de la lidocaína sobre el daño pulmonar secundario a I/R. Dos grupos (Lidocaína y Control) de seis cerdos fueron sometidos a un autotrasplante de pulmón. Ambos grupos recibieron la misma inducción anestésica. Además, los animales del grupo Lidocaína recibieron una infusión continua de lidocaína durante la cirugía. Se extrajeron muestras de tejido pulmonar en diferentes momentos: 1) Pre-neumectomía, 2) Pre-reperfusión, 3) 30 minutos post-reperfusión, y 4) 60 minutos post-reperfusión. En dichas muestras se midió la expresión proteica y el mRNA de diferentes mediadores inflamatorios (IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , MCP-1, IL-10, HO y eNOS). Además, se determinaron los niveles plasmáticos de NO. La I/R pulmonar incrementó significativamente la expresión de mRNA y proteica de TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  y MCP-1. Por el contrario, disminuyó la expresión de IL-10. La I/R pulmonar también disminuyó la expresión de eNOS, y como consecuencia, los niveles plasmáticos de NO. Estos efectos fueron bloqueados por lidocaína. Conclusión: Estos resultados sugieren que la lidocaína previene el daño pulmonar inducido por I/R al reducir las citoquinas proinflamatorias.

**Palabras clave:** Lidocaína. Isquemia-reperfusión. Trasplante. Pulmón. Mediadores inflamatorios.

## INTRODUCCIÓN

Existen diferentes procedimientos quirúrgicos pulmonares en los que es necesario llevar a cabo isquemia pulmonar durante un periodo de tiempo, con el consiguiente incremento del riesgo de daño por I/R (trasplante de pulmón, arterioplastias pulmonares, trasplante lobar pulmonar con donante vivo, y aquellos casos que requieran cirugía ex situ)<sup>(1)</sup>. La expresión de citoquinas aumentada después de la cirugía de resección pulmonar se ha asociado a infección postoperatoria y a un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, que empeora el curso del postoperatorio en la cirugía torácica<sup>(2)</sup>. Se han descrito diferentes mecanismos fisiopatológicos para explicar el daño pulmonar. Se piensa que la inflamación, la generación de estrés oxidativo, la destrucción de las barreras (endotelial y epitelial), el daño celular y la apoptosis están implicados en este daño<sup>(3)</sup>. Se han desarrollado diferentes métodos para mitigar el daño por I/R con relativo éxito. Uno de ellos es el preconditionamiento anestésico (PCA). La lidocaína es el anestésico local más antiguo utilizado en práctica clínica y el único que se puede administrar por vía intravenosa. Además de sus efectos clásicos, los anestésicos locales poseen propiedades antiinflamatorias a nivel sistémico<sup>(4)</sup>, que han demostrado ser beneficiosas en diferentes tipos de cirugía<sup>(5)</sup>; sin embargo estas propiedades no han sido estudiadas en procedimientos que incluyan I/R pulmonar.

## OBJETIVO

El objetivo del presente estudio fue investigar un posible efecto protector de la lidocaína en el daño pulmonar secundario a I/R.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Investigación y Experimentación Animal. Todos los animales recibieron cuidados humanos de acuerdo con la Convención Europea para la utilización de animales de experimentación.

Dos grupos (Lidocaína y Control) de seis cerdos de la raza large-white fueron sometidos a un autotrasplante de pulmón. Se asignaron números aleatorios a dichos animales (Microsoft Excel 2003) para agruparlos y que recibieran lidocaína durante la operación (grupo Lidocaína) o que se realizara el autotrasplante sin lidocaína (grupo Control). Ambos grupos recibieron la misma inducción anestésica (fentanilo, propofol, atracurio). Además, se administró de forma continua lidocaína por vía intravenosa a los animales del grupo Lidocaína durante la cirugía.

Se tomaron muestras de tejido pulmonar en cuatro momentos: 1) Pre-

neumectomía, 2) Pre-reperusión , 3) 30min después de la reperusión y 4) 60min después de la reperusión, para medir la expresión proteica y de mRNA de diferentes mediadores inflamatorios (IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , MCP-1, IL-10, HO y eNOS). Además, se determinaron los niveles plasmáticos de NO. Para la significación estadística se utilizaron test no paramétricos.

La concentración de metabolitos de óxido nítrico (NOx) se midió en las muestras sanguíneas utilizando el test de Griess.

La técnica de Western-Blot se utilizó para medir la expresión proteica de IL-1  $\beta$ , TNF $\alpha$ , MCP-1, IL-10, HO y eNOS. La expresión de mRNA fue determinada mediante la técnica de RT-PCR.

## RESULTADOS

La I/R pulmonar incrementó significativamente la expresión tanto proteica como de mRNA de TNF $\alpha$  ( $p < 0,01$ ), IL-1 $\beta$  ( $p < 0,05$ ) y MCP-1 ( $p < 0,05$ ). Esta expresión fue incluso mayor después de 60 minutos tras la reperusión ( $p < 0,01$ ). Por el contrario, la I/R disminuyó la expresión de IL-10 ( $p < 0,05$ ). La I/R pulmonar también disminuyó la expresión de eNOS ( $p < 0,05$ ) y este efecto fue acompañado por una disminución de los niveles plasmáticos de NO ( $p < 0,01$ ). Estos efectos fueron bloqueados por la lidocaína.

## DISCUSIÓN

Existen procedimientos quirúrgicos complejos que precisan inducir isquemia pulmonar durante un periodo de tiempo. La isquemia pulmonar y la posterior reperusión del tejido pueden precipitar el daño por I/R en el pulmón, aumentando la morbilidad y mortalidad operatoria. De acuerdo con estudios previos, nuestros resultados muestran que el trasplante lobar pulmonar con ventilación unipulmonar genera una respuesta inflamatoria local importante, que está mediada por IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , y MCP-1.

Se han investigado muchos tratamientos posibles para prevenir o reducir el daño por I/R, uno de ellos es el preconditionamiento anestésico (PCA). Otros autores han demostrado cómo la lidocaína atenúa el daño agudo pulmonar en modelos experimentales<sup>(6)</sup>. De acuerdo con esto, en este estudio se ha observado que la administración IV de lidocaína pudo atenuar los cambios inflamatorios, reduciendo los niveles de mediadores pro-inflamatorios e incrementando los niveles de citoquinas anti-inflamatorias.

El daño endotelial puede causar un déficit de producción de NO. Los resultados de algunos estudios indican que la lidocaína reduce el estrés oxidativo y el daño pulmonar causado por la I/R<sup>(7)</sup>. La isoforma constitutiva de la nitrato sintasa, eNOS, tiene efectos

protectores antiinflamatorios en el endotelio vascular. En nuestro estudio se ha observado que la administración intravenosa de lidocaína incrementa la expresión de eNOS en el pulmón, pudiendo ser este un mecanismo protector más de la lidocaína frente al daño secundario a I/R. Sedoris y cols. (2009) <sup>(8)</sup> han sugerido que el desequilibrio entre la expresión y actividad de iNOS respecto a eNOS podría contribuir al daño pulmonar secundario a la I/R. En nuestro estudio la administración intravenosa de lidocaína mantuvo estables los niveles de NO, probablemente modificando el equilibrio iNOS/eNOS.

Por otro lado, se ha propuesto que el MCP-1, una citoquina que regula la migración y la activación de monocitos y macrófagos, tiene un papel crucial en el reclutamiento de macrófagos en la inflamación y el daño tisular<sup>(9)</sup>. El MCP-1 es producido por diferentes tipos de células, de forma constitutiva o después de la inducción por el estrés oxidativo, las citoquinas o factores de crecimiento <sup>(10)</sup>. Específicamente, en experimentos in vitro se ha demostrado que la expresión de MCP-1 está regulada positivamente por TNF $\alpha$  e IL-1 <sup>(11)</sup>. La implicación de MCP-1 en enfermedades crónicas ha sido ampliamente estudiada, pero se sabe poco acerca de su efecto en el daño por I/R. Los resultados de este estudio apoyan la hipótesis de que el MCP-1 podría jugar también un papel importante en el daño pulmonar secundario a la I/R con los datos previos.

Por otro lado, el hecho de que al igual que la expresión de las citoquinas proinflamatorias la expresión de MCP -1 aumentó progresivamente tras la isquemia y durante los primeros momentos en la reperfusión, sugiere, como en el caso de TNF $\alpha$ , que esta citoquina podría tener un papel clave como modulador de la inflamación precoz y tardía. La lidocaína previno el incremento de IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  y MCP-1.

## CONCLUSIÓN

Estos resultados sugieren que la lidocaína previene el daño inducido por la I/R mediante la reducción de citoquinas proinflamatorias. La administración de lidocaína podría ser una estrategia para prevenir el daño pulmonar secundario a I/R.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Matsumoto I, Oda M, Tsunozuka Y, Tamura M, Kawakami K, Watanabe G. Experimental study of extracorporeal lung resection in dogs: ex situ sleeve resection and autotransplantation of the pulmonary lobe after extended pneumonectomy for central lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:1343–9; Lausberg HF, Graeter TP, Wendler O, Demertzis S, Ukena D, Schafers HJ. Bronchial and bronchovascular sleeve resection for treatment of central lung tumors. *Ann Thorac Surg* 2000;70:367–71.

2. 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: 591-5.
3. Gothard J: Lung injury after thoracic surgery and one-lung ventilation. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006; 19: 5-10.
4. Hollmann MW, Durieux ME: Local anesthetics and the inflammatory response: a new therapeutic indication? *Anesthesiology* 2000; 93: 858-75.
5. McCarthy GC, Megalla SA, Habib AS: Impact of intravenous lidocaine infusion on postoperative analgesia and recovery from surgery: a systematic review of randomized controlled trials. *Drugs* 2010; 70: 1149-63.
6. Schmid RA, Yamashita M, Ando K, Tanaka Y, Cooper JD, Patterson GA: Lidocaine reduces reperfusion injury and neutrophil migration in canine lung allografts. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 949-55.
7. Das KC, Misra HP: Prevention of reperfusion lung injury by lidocaine in isolated rat lung ventilated with higher oxygen levels. *J Postgrad Med* 2003; 49: 17-20.
8. Sedoris KC, Ovechkin AV, Gozal E, Roberts AM: Differential effects of nitric oxide synthesis on pulmonary vascular function during lung ischemia-reperfusion injury. *Arch Physiol Biochem* 2009; 115: 34-46.
9. Ajuebor MN, Gibbs L, Flower RJ, Das AM, Perretti M. Investigation of the functional role played by the chemokine monocyte chemoattractant protein-1 in interleukin-1-induced murine peritonitis. *Br J Pharmacol* 1998; 125: 319-26.
10. Deshmane SL, Kremlev S, Amini S, Sawaya BE. *J Interferon Cytokine Res* 2009;29:313– 26.
11. Colotta F, Borre A, Wang JM, Tattanelli M, Maddalena F, Polentarutti N, Peri G, Mantovani A. Expression of a monocyte chemotactic cytokine by human mononuclear phagocytes. *J Immunol* 1992;148:760–5.

Recibido: 17 marzo 2014.

Aceptado: 26 abril 2014.