

Evaluación del efecto de la adición de almidón de peso molecular medio (130 kDa), en el llenado del circuito de la máquina de circulación extracorpórea sobre la coagulación, hemorragia y respuesta hemodinámica en cirugía cardiaca

Assessment of the effect of adding a mid-molecular weight (130 kDa) starch to the priming solution for the circuit of the extracorporeal circulation machine on coagulation, hemorrhage, and hemodynamic response in cardiac surgery

Dr. Guillermo Careaga Reyna, Dr. Víctor Manuel Carmona Delgado, Dra. Luz Elena Medina Concebida, Dr. Rubén Argüero Sánchez

Resumen

Objetivo: Evaluar alteraciones de la coagulación, sangrado perioperatorio y la respuesta hemodinámica con el uso de pentalmidón de peso molecular medio (130 kD) en el llenado del circuito de la bomba de circulación extracorpórea (CE), en los pacientes sometidos a cirugía cardiaca con circulación extracorpórea.

Sede: Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Diseño: Ensayo clínico controlado, aleatorio, cegado en forma simple de dos grupos independientes.

Análisis estadístico: Estadística descriptiva para caracterizar a los grupos y comparación de los mismos por medio de la prueba de chi cuadrada y la U de Mann-Whitney.

Material y métodos: Pacientes programados para cirugía cardiaca electiva con circulación extracorpórea. Grupo I: pacientes en los que se utilizó almidón en la máquina de circulación extracorpórea para volumen de llenado. El grupo II (control), con soluciones convencionales para llenado de la máquina de circulación extracorpórea. Se analizaron: sangrado perioperatorio, pruebas de coagulación, plaquetas, fibrinógeno, presión venosa central, pre-

Abstract

Objective: To assess alterations in coagulation, perioperative bleeding, and hemodynamic response with the use of a mid-molecular weight (130 kDa) pentastarch in the priming solution for the circuit of the extracorporeal circulation pump (ECP) in patients subjected to cardiac surgery with extracorporeal circulation.

Setting: Cardiology Hospital, National Medical Center "Siglo XXI".

Design: Randomized, blinded, controlled clinical assay, with two independent groups.

Statistical analysis: Descriptive statistics to characterize the groups and their comparison by means of Chi square and Mann-Whitney U-test.

Material and methods: Patients programmed for elective cardiac surgery with extracorporeal circulation. Group I constituted by patients in whom starch was used in the extracorporeal circulation machine for volume filling. Group II (control) with conventional solutions for the filling of the extracorporeal circulation machine. We analyzed: perioperative bleeding, coagulation times, platelets, fibrinogen, central venous pressure, left atrium pressure, mean arterial pressure, lactate.

Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Recibido para publicación: 20 octubre 2005

Aceptado para publicación: 5 Enero 2006

Correspondencia: Dr. Guillermo Careaga Reyna. División de Cirugía Cardiotórácica, Hospital de Cardiología, CMN Siglo XXI. Av. Cuauhtémoc 330. Col. Doctores. 06725. México DF. Teléfono: 5627-6927. Fax: 5761-4867. Correo electrónico: gcareaga3@aol.com

sión de aurícula izquierda, presión arterial media, lactato.

Resultados: No hubo diferencia entre grupos para las variables: edad, género, y tipo de cirugía ni parámetros hemodinámicos. El tiempo promedio de derivación cardiopulmonar fue de 96.6 ± 59 min y el promedio de isquemia fue de 60.3 ± 40.7 min. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la mayor necesidad de hemoderivados en el postoperatorio en el grupo control ($p = 0.005$), mayor nivel de lactato en el postoperatorio ($p = 0.031$) y mayor sangrado en el postoperatorio en el grupo control ($p = 0.008$).

Conclusión: El uso de hidroxietil-almidón 130/0.4 como parte de las soluciones utilizadas para llenar el circuito de circulación extracorpórea no incrementa el sangrado postoperatorio ni modifica negativamente las condiciones hemodinámicas de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca con derivación cardiopulmonar.

Palabras clave: Almidón, cirugía cardíaca, circulación extracorpórea, sangrado, coagulación.

Cir Gen 2006;28:83-87

Results: No differences existed between groups for the variables: age, gender, type of surgery, and hemodynamic parameters. Average time for the cardiopulmonary bypass was 96.6 ± 59 min and the average ischemia time was 60.3 ± 40.7 min. Statistically significant differences were observed during the postoperative period in regard to a larger need of hemoderivates ($p = 0.005$), a higher lactate level ($p = 0.031$), and more bleeding ($p = 0.008$) in the control group.

Conclusion: The use of hydroxyethyl-starch 130/0.4 as part of the solutions used to fill the circuit of the extracorporeal circulation device does not increase postoperative bleeding nor does it modify negatively the hemodynamic conditions of patients subjected to cardiac surgery with cardiopulmonary bypass.

Key words: Starch, cardiac surgery, cardiopulmonary bypass, bleeding, coagulation.

Cir Gen 2006;28:83-87

Introducción

Parte importante de la circulación extracorpórea es el llenado de volumen del circuito que se utiliza en la misma. El volumen de llenado o "priming volume" comprende el volumen total necesario para llenar completamente la tubería o circuito de la máquina. La cantidad del mismo varía según las dimensiones de los componentes del sistema (oxigenador y calibre de la tubería), en los adultos entre 1,500 a 2,500 ml, y en neonatos y niños pequeños entre 350 a 1,000 ml.

Hasta los años 70 se utilizaban entre 4 y 5 litros de sangre total heparinizada para llenar el circuito en las operaciones bajo la asistencia de la circulación extracorpórea, la cual estaba caracterizada por el elevado volumen de llenado con concentrados eritrocitarios, sin contar con los enormes costos que esto tenía, además de que este procedimiento conllevaba a un gran número de complicaciones como las reacciones de intolerancia y complicaciones pulmonares desencadenadas por incompatibilidad que no solamente se encontraban entre la sangre del receptor y el donante sino entre los diferentes componentes de la sangre donada ya que ésta provenía de una reserva constituida por diferentes donantes. Adicionalmente existía un peligro elevado de infecciones transmitidas por dicha sangre.

Actualmente, con el desarrollo tecnológico, a excepción de niños y de adultos anémicos, se utilizan preparados sin sangre como volumen de llenado de la máquina de circulación extracorpórea y con lo cual se debe encontrar un hematocrito entre 20-30%.

Existen varias soluciones cristaloides y coloides que se usan en el llenado de la máquina de circulación ex-

tracorpórea. El objetivo de agregar soluciones coloides en el llenado del circuito de la máquina de circulación extracorpórea es preservar la presión coloidosmótica y, por lo tanto, disminuir la retención de fluidos por el paciente. El hidroxietil-almidón es efectivo como expansor de volumen intravascular.¹

Las soluciones de hidroxietil almidón son ampliamente usadas para expansión del volumen plasmático, pero de acuerdo a algunos autores, comprometen la función plaquetaria tanto en experimentos *in vitro* y después de la infusión *in vivo*. Recientemente se ha demostrado que existen soluciones de hidroxietil-almidón de bajo, medio y alto peso molecular, de los cuales sólo algunos comprometen la contribución plaquetaria a la hemostasia, reduciendo la disponibilidad de los sitios de unión del fibrinógeno sobre las plaquetas activadas.

Además de los efectos directos, las anomalías plasmáticas como son la disminución en el factor Von Willebrand, niveles de fibrinógeno y generación de trombina pueden contribuir a la disminución de la respuesta plaquetaria después de la administración de hidroxietil-almidón. Las características estructurales de las moléculas de hidroxietil-almidón, especialmente su peso molecular, modulan la influencia sobre las plaquetas. Se ha demostrado que existe diferencia entre el efecto antiplaquetario entre hidroxietil-almidón de peso molecular alto de 450 kDa, y medio o sea de 130 kDa.²

Se ha demostrado que las soluciones de hidroxietil almidón de 130 kDa afectan la coagulación menos que otras soluciones de hidroxietil almidón y pueden utilizarse en varias dosis sin incrementar el riesgo de sangrado postoperatorio.³

En cirugía cardiaca es importante una terapia de volumen apropiada. Un volumen intravascular deficiente puede resultar en un gasto cardiaco y perfusión tisular inadecuada. El reemplazo de fluidos vigorosos mejora el retorno venoso, el gasto cardiaco, y la perfusión tisular y subsecuentemente puede preservar la función orgánica. Existe la controversia en cirugía cardiaca de qué tipo de soluciones es la mejor para reemplazo de fluidos. La controversia concierne a los fluidos ideales y no sólo se incluyen las comparaciones cristaloides vs coloides sino también de coloides vs coloides.

Los coloides tienen la ventaja de ser expansores de volumen, por tanto mantienen la presión coloidosmótica, la cual es importante en estos pacientes. Con las soluciones de hidroxietil-almidón de mediano peso molecular (130 kDa), se ha demostrado que se eliminan más rápidamente y no se acumulan en plasma después de múltiples dosis de 500 ml/día durante 10 días. Con lo antes comentado se ha corroborado que las soluciones de mediano peso molecular (130 kDa) tienen una eficacia a nivel hemodinámico, principalmente en pacientes que se someten a cirugía cardiaca.⁴

En nuestro hospital se realiza cirugía cardiaca de cardiopatías congénitas y adquiridas y se utiliza la derivación cardiopulmonar (DCP) o circulación extracorpórea (CE), como soporte para llevar a cabo este tipo de intervenciones. La proporción de dichas cirugías con el uso de esta técnica es en promedio 1,125 al año. El conocer las alteraciones en el sistema de coagulación, sangrado perioperatorio y respuesta hemodinámica como efecto de las soluciones utilizadas para el llenado del circuito de la CE es de primordial importancia ya que permitiría la instalación de medidas terapéuticas.

El objetivo del presente trabajo es evaluar las alteraciones en el sistema de coagulación, sangrado perioperatorio y la respuesta hemodinámica con el uso de pentalmidón de peso molecular medio (130 kDa) en el llenado del circuito de la bomba de circulación extracorpórea (CE) en los pacientes de cirugía cardiaca.

Material y métodos

Se trató de un estudio prospectivo, comparativo, longitudinal, de tipo ensayo clínico controlado, aleatorizado, cegado en forma simple con dos grupos independientes, realizado entre el 1 de enero del 2004 y el 7 de julio del 2005.

Se contó con la autorización respectiva de los comités de ética e investigación del hospital.

Desarrollo del procedimiento

De los pacientes sometidos a cirugía cardiovascular, en nuestro centro hospitalario se tomaron dos grupos de estudio. Grupo I: pacientes en quienes se utilizó almidón 130/0.4 al 6% en el circuito de la máquina de circulación extracorpórea para volumen de llenado y Grupo II que se utilizó como control, constituido por pacientes en los que se utilizó paquete globular y cristaloides en el volumen de llenado de la máquina de circulación extracorpórea.

El llenado del circuito de circulación extracorpórea en el grupo I: manitol, 500 mg/kg; dextrán, 40 2-3 ml/kg; solución salina al 0.9%, 10 ml/kg; almidón 130/0.4 al 6%, 5 ml/kg; heparina, 2,000 UI; bicarbonato de sodio, 10 ml.

Para el grupo II: manitol, 500 mg/kg; dextrán, 40 2-3 ml/kg; solución salina al 0.9%, 15 ml/kg; heparina, 2,000 UI; bicarbonato de sodio, 10 ml.

Se tomaron muestras de sangre para control basal al momento de la inducción anestésica, y para medición del efecto del llenado se tomaron muestras de sangre a los 20 minutos de haber iniciado la derivación cardiopulmonar (DCP) y al final del procedimiento quirúrgico para medición de hematocrito, conteo plaquetario, tiempos de protrombina (TP), tiempo parcial de tromboplastina (TPTa), fibrinógeno, lactato y equilibrio ácido-base. Además se contabilizaron los paquetes globulares utilizados por cada paciente y se evaluó el sangrado perioperatorio, la necesidad de reintervención por sangrado, el requerimiento de inotrópicos, la presión venosa central (PVC), la presión de aurícula izquierda (PAI), y la presión arterial media (PAM) durante el procedimiento quirúrgico y en las primeras 24 horas de postoperatorio.

Los procedimientos fueron realizados por un mismo equipo quirúrgico para evitar la variabilidad entre grupos quirúrgicos diferentes.

Criterios de inclusión

Hombres o mujeres entre 20 – 60 años de edad.

Programados de manera electiva para cirugía de revascularización coronaria, cirugía valvular o corrección de defectos congénitos.

Pacientes que no hayan recibido tratamiento previo con anticoagulantes, trombólisis, uso crónico de anti-inflamatorios no esteroideos (AINES), o alteraciones hematológicas.

Pacientes que acepten entrar al estudio, con un conocimiento detallado del mismo.

Pacientes con Clasificación II y III del ASA.

Pacientes sin antecedentes de enfermedad pulmonar previa.

Criterios de exclusión

Pacientes menores de 20 años de edad o mayores de 60 años.

Pacientes con coagulopatías existentes, coagulación con dosis plenas de heparinas de bajo peso molecular, warfarina, fármacos trombolíticos y antiplaquetarios

Pacientes en clase funcional IV de la NYHA.

Pacientes con FE menor del 40%.

Pacientes que no acepten las condiciones del tratamiento.

Pacientes con esternotomía de repetición.

Pacientes con insuficiencia renal crónica con creatinina mayor de 1.5 mg/dl

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Criterios de eliminación

Pacientes en quienes no se completó la evaluación.

Pacientes en quienes se modificó la composición del llenado del circuito de circulación extracorpórea por razones técnicas en el periodo intraoperatorio.

Procedimiento para obtener la muestra

De todos los pacientes programados para cirugía cardiaca electiva se tomaron todos los que cumplieron con los criterios de inclusión y que aceptaron entrar al estudio, previa información del mismo. Una vez seleccionados, fueron asignados en forma aleatoria para formar los dos grupos.

Análisis estadístico de la información

Se utilizó estadística descriptiva para caracterizar a los grupos y para comparación de los mismos, se utilizaron las pruebas de chi cuadrada para variables dicotómicas y la U de Mann-Whitney para variables cuantitativas. Se consideró significativa la diferencia cuando el valor de $p < 0.05$. Para el cálculo del tamaño de muestra se utilizó el programa SPSS en su versión 10.

Resultados

No hubo diferencia entre grupos para las variables: edad, género y tipo de cirugía (**Cuadro I**).

El tiempo promedio de la DCP fue de 96.6 ± 59 min y el promedio de isquemia fue de 60.3 ± 40.7 min.

Sólo se observaron diferencias estadísticamente significativas en la mayor necesidad de hemoderivados en el postoperatorio en el grupo control ($p = 0.005$), mayor nivel de lactato en el mismo grupo en el postoperatorio ($p = 0.031$), el grupo control tuvo mayor sangrado en el postoperatorio ($p = 0.008$).

En el **cuadro I** se presentan los parámetros hemodinámicos, que no muestran diferencias estadísticamente significativas, aunque sí hay una tendencia favorable para el grupo I con respecto al grupo control.

En el resto de las variables analizadas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las diferentes mediciones realizadas.

Discusión

Aun a pesar del avance en el conocimiento y desarrollo de nuevas opciones farmacológicas para reemplazo de volumen o llenado del circuito de circulación extracorpórea, existe controversia sobre cuál es la mejor

opción, incluso en el uso de soluciones del mismo tipo, como serían los coloides.⁴ El hidroxietil almidón es un derivado amilopectínico, con un componente de polisacáridos, proveniente del maíz, que es metabolizado por el organismo y transformado rápidamente a α -amilasa, la cual es eliminada por vía renal,⁴ situación que ha sido controlada con la introducción de hidroxietilos en su fórmula, lo que hace más lento el proceso de degradación y prolonga su vida media en la circulación, en diferentes magnitudes, lo que influye tanto en el efecto como en la posibilidad de eventos adversos aunados al peso molecular y porcentaje del almidón en la formulación.

La solución hidroxietil almidón 130 incrementa el factor von Willebrand, favorece la disminución de sangrado postoperatorio en cirugía cardiaca, y se requiere de menos paquetes globulares para transfusión.

Una de las desventajas que se ha encontrado con soluciones como gelatina es su alta incidencia de reacciones alérgicas, en comparación con el almidón. El almidón 130/0.4 se elimina más rápidamente y por ello no se acumula en plasma aun después de dosis repetidas.^{4,5}

Se ha demostrado que el hidroxietil almidón tanto *in vivo* como *in vitro* tiene menos trastornos de la coagulación y sus efectos sobre la hemodinámica de los pacientes no son lesivos, e inclusive tienden a ser más adecuados, de acuerdo a la literatura internacional,^{4,6} y que concuerda con los resultados obtenidos en nuestro estudio, donde fue evidente que no hubo efectos nocivos en lo relacionado a la coagulación y si bien no fue marcada la diferencia en los parámetros hemodinámicos, sí hay una tendencia a favor de los casos en que se utilizó el almidón en lo relacionado a un mejor comportamiento de estos parámetros.

Se han explorado otras opciones, como el dextrán, a nivel clínico y experimental, más para evaluar su efecto sobre la lesión por isquemia-reperfusión, donde se observó que el dextrán con peso de 70,000 es superior,⁷ pero ya no existe comercialmente en nuestro medio y el de peso de 40,000 no tiene efectos benéficos ni como expander de volumen ni como protector en la isquemia-reperfusión comparado con el hidroxietil-almidón.⁸

Por otro lado, no hay incremento en el sangrado ni en la necesidad de transfusión al comparar el hidroxie-

Cuadro I. Características de los grupos.

Variable	Grupo I (Almidón)	Grupo II (Control)	p
n	17	13	
Edad	49.18 ± 17.9 años	58.23 ± 12.26 años.	ns
DCP	77.94 ± 34.8 min	121.01 ± 75.21 min	ns
Isquemia	53.24 ± 27.08	69.69 ± 53.63 min	ns
Hematocrito basal	$44.9 \pm 4.0\%$	$42.31 \pm 5.2\%$	ns
PAM	69.4 ± 7.1 mmHg	66.3 ± 13.33 mmHg	ns
PVC	3.7 ± 3.0 cm H ₂ O	2.8 ± 1.7 cm H ₂ O	ns

n = número de casos, PAM = presión arterial media, PVC = presión venosa central, DCP = derivación cardiopulmonar, ns = no significativa.

til-almidón 130/0.4 con el de 200/0.5, punto favorable e *in vitro* también tiene mejores efectos hemorreológicos al actuar sobre la viscosidad y el hematocrito.^{3,9} Sí se han observado efectos adversos sobre la coagulación al utilizar en el llenado del circuito de DCP almidón 400/0.7 y 120/0.7 quizás por la formación de un trombo menos eficiente, pero no con almidón al 6% 130/0.4.¹ Esta observación se ha corroborado con almidón de alto peso molecular en un metaanálisis,¹⁰ que analiza una serie de trabajos relacionados al sangrado postoperatorio en cirugía cardiaca, comparando el uso de almidón de alto y medio peso molecular con albúmina, donde los resultados de sangrado y tiempos de intubación son menores con albúmina que con almidón de 450 kDa y de 200 kDa, aunque la diferencia tiende a ser menor cuando el peso del almidón es más bajo, lo que coincide con nuestros resultados donde se utiliza almidón de 130/0.4.

En esas condiciones, y con base en nuestros resultados, podemos concluir que el uso de hidroxietil-almidón 130/0.4 como parte de las soluciones utilizadas para el llenado del circuito de circulación extracorpórea es seguro, eficaz, no incrementa el sangrado postoperatorio ni modifica negativamente las condiciones hemodinámicas de los pacientes sometidos a cirugía cardiaca con DCP.

Referencias

1. Kuitunen AH, Hynynen MJ, Vahtera E, Salmenpera MT. Hydroxyethyl starch as a priming solution for cardiopulmonary bypass impairs hemostasis after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2004; 98: 291-297.
2. Franz A, Bräunlich P, Gamsjäger T, Felfernig M, Gustorff B, Kozeck-Langenecker SA. The effects of hydroxyethyl starches of varying molecular weights on platelet function. *Anesth Analg* 2001; 92: 1402-1407.
3. Kasper SM, Meinert P, Kampe S, Görg C, Giesen C, Mehlhorn U, Diefenbach C. Large dose hydroxyethyl starch 130/0.4 does not increase blood loss and transfusion requirements in coronary artery bypass surgery compared with hydroxyethyl starch 200/0.5 at recommended doses. *Anesthesiology* 2003; 99: 42-47.
4. Boldt J, Lehmann A, Rompert R, Haisch G, Isgro F. Volume therapy with a new hydroxyethyl starch solution in cardiac surgical patients before cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000; 14: 264-268.
5. Gallandat Huet RC, Siemons AW, Baus D, Van Rooyen-Butijn WT, Haagenaars JAM, van Oeveren W, Bepperling F. A novel hydroxyethyl starch (Voluven®) for effective perioperative plasma volume substitution in cardiac surgery. *Can J Anesth* 2000; 47: 1207-1215.
6. Thaler U, Deusch E, Kozeck-Langenecker SA. *In vitro* effects of gelatin solutions on platelet function: a comparison with hydroxyethyl starch solutions. *Anesthesia* 2005; 60: 554-559.
7. Careaga G, Argüero R, Chávez-Negrete A, Valero G, Portilla E, García RM, et al. Control of myocardial reperfusion injury with hypertonic-hyperosmotic solution in isolated rabbit heart. *Eur Surg Res* 1995; 27: 269-276.
8. Argüero R, Careaga G. Los sustitutos sanguíneos en el paciente hipovolémico. *Cir Gen* 1997; 19: 130-134.
9. Neff TA, Fischler L, Mark M, Stocker R, Reinhart WH. The influence of two different hydroxyethyl starch solutions (6% HES 130/0.4 and 200/0.5) on blood viscosity. *Anesth Analg* 2005; 100: 1773-1780.
10. Wilkes MM, Navickis RJ, Sibbald WJ. Albumin versus hydroxyethyl starch in cardiopulmonary bypass surgery: a meta-analysis of postoperative bleeding. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 527-534.

