

Primera versión: 12 de mayo de 2006
 Versión definitiva: 5 de julio de 2006
 Aceptado: 13 de julio de 2006

Sustitución de la transfusión alogénica **versus** perfluorocarbonos durante la cirugía de corazón con derivación cardiopulmonar

Adolfo
 Chávez-Negrete,¹
 Raúl Verdín,²
 Magdalena
 Rojas-Uribe,¹
 Francisco Contreras,³
 Rolando Ferrá,²
 Jorge Barroso³

¹ Unidad de
 Investigación en
 Cardiología, Hospital de
 Cardiología, CMN Siglo
 XXI, Instituto Mexicano
 del Seguro Social

² Departamento de
 Cirugía Cardiaca,
 Hospital de
 Especialidades, CMR,
 Instituto Mexicano del
 Seguro Social.

³ Hospital Oasis, Tijuana
 BC.

RESUMEN

Introducción: la cirugía de corazón abierto requiere del apoyo de la derivación cardiopulmonar (DCP), condición para la que se demanda mayor volumen de transfusión, lo que incrementa los riesgos de infección y no siempre se encuentra disponible.

Objetivo: disminuir los requerimientos de la transfusión durante la cirugía cardiaca con DCP, sustituyéndola por un transportador artificial de oxígeno.

Pacientes y métodos: fueron considerados 14 pacientes candidatos a recambio valvular cardíaco quienes recibieron 5 mL/kg de perfluorocarbono (PFC) como sustituto de sangre durante la DCP y se comparó con 16 pacientes quienes recibieron transfusión convencional.

Resultados: las variables clínicas y de laboratorio fueron similares en ambos grupos; sin embargo, durante el periodo transoperatorio la PaO₂ se incrementó en forma significativa a los 60 (300 vs 220 mmHg) y 120 minutos (280 vs 120 mmHg) ($p < 0.05$) en los pacientes que recibieron PFC; sólo un paciente en este grupo presentó exantema menor que cedió con antihistamínicos.

Conclusión: con el PFC se evitó la transfusión y demostró ser más eficaz en el transporte de oxígeno en pacientes sometidos a cirugía cardiaca con DCP.

SUMMARY

Introduction: Open cardiac surgery requires the support of cardiopulmonary bypass (CPB), which requires more volume of blood transfusion. This condition increases the risk of infections and is sometimes unavailable. Objective: to use an artificial oxygen carrier instead of blood transfusion during the open cardiac surgery with CPB, to reduce the use of transfusion.

Methods: 14 patients candidates for cardiac valve replacement received 5 mL/kg of perfluorocarbon (PFC) such as an artificial oxygen carrier during the cardiac surgery and were compared with 16 patients which received conventional blood transfusion.

Results: clinical and biochemical parameters did not show any significant differences between groups, however PaO₂ in the PFC group increased with statistical significance during the cardiopulmonary bypass at 60 (300 vs 220 mmHg) and 120 minutes (280 vs 120 mmHg) as compared with the blood transfusion group.

Conclusions: PFC proved to be more efficient as an artificial oxygen carrier in open cardiac surgery (with CPB) and transfusion was not needed.

Introducción

Anualmente se realizan más de 800 cirugías de corazón en el Hospital de Especialidades del Centro Médico "La Raza" del IMSS; alrededor de 70 % de ellas requiere del apoyo de la

derivación cardiopulmonar (DCP). Para este tipo de cirugía se requieren de al menos 10 donadores, lo que significa 8 mil donadores al año, cuota difícil de cubrir especialmente cuando el paciente es portador de grupo sanguíneo poco frecuente; lo que ocasiona diferimientos

Palabras clave:

- ✓ perfluorocarbonos
- ✓ sustitutos de sangre
- ✓ cirugía cardiaca
- ✓ derivación cardiopulmonar

Key words:

- ✓ perfluorocarbons
- ✓ blood substitute
- ✓ cardiac surgery
- ✓ cardiopulmonary bypass

quirúrgicos, incremento en la morbi-mortalidad y altos costos en la atención.

Han sido propuestas algunas alternativas para disminuir o evitar la transfusión, como la hemodilución aguda transoperatoria durante la DCP, pero en los casos de sangrado superior a 50 % del volumen intravascular resultan insuficientes para evitar la hipoxia tisular, por lo que se ha insistido en la búsqueda de sustitutos de sangre.

Existen actualmente dos tipos de sustitutos llamados transportadores artificiales de oxígeno (TAO): aquéllos derivados de la hemoglobina y los perfluorocarbonos.

Transportadores de oxígeno derivados de hemoglobina

En un principio se pensó que la hemoglobina extraída del eritrocito podía transportar el oxígeno; sin embargo, los primeros estudios demostraron una breve permanencia intravascular debido a su separación en dímeros de bajo peso molecular y rápida filtración glomerular;¹ por esta razón se incrementó su tamaño molecular mediante uniones químicas intramoleculares de tipo covalente² o polimerizada a través de puentes entre los grupos aminos de la hemoglobina por medio de glutaraldehído,³ con lo que se logró prolongar su vida media intravascular; no obstante, los TAO derivados de la hemoglobina han tenido serios efectos adversos, como el incremento de la presión arterial sistémica y pulmonar ocasionada por el consumo de óxido nítrico en la microcirculación,⁴ barriendo que la hemoglobina hace en la discriminación del acarreo de oxígeno.

Perfluorocarbonos (PFC)

Los perfluorocarbonos (PFC) contienen hidrocarbonos fluorinados capaces de adherir el oxígeno y liberarlo a los tejidos; esta característica depende del diferencial que existe en la presión parcial de oxígeno del aire inspirado y contenido en los tejidos. Cabrales P y col.⁵ demostraron en hámsters que bajo hemodilución extrema con una pérdida mayor de 80 % del hematocrito los PFC no sólo incrementan el transporte de oxígeno en la microcirculación, sino también el *shear stress* o fricción sobre las

paredes endoteliales, lo que facilita la vasodilatación a través de la liberación del óxido nítrico y prostaciclina.

Los PFC han sido investigados en diversas condiciones clínicas,⁶ incluyendo pacientes sometidos a cirugía de corazón,⁷ cirugía ortopédica⁸ y en el choque hemorrágico,⁹ reportándose incremento en el transporte de oxígeno con pocos eventos adversos.¹⁰

Objetivo del estudio

Con el objeto de disminuir la demanda de la transfusión se administró PFC como “sustituto de sangre” en pacientes candidatos a reemplazo valvular con apoyo de la DCP, en el Hospital de Especialidades, del Centro Médico “La Raza”.

Metodología

Se realizó un estudio longitudinal, comparativo y aleatorio simple. Con autorización de la Comisión Nacional de Investigación y de Ética del Instituto Mexicano de Seguro Social y bajo consentimiento firmado, se consideraron pacientes entre 18 y 55 años candidatos a reemplazo valvular por secuelas de cardiopatía reumática o por enfermedad degenerativa valvular, los cuales se dividieron en dos grupos: el grupo control que recibió paquetes globulares al principio y al final de la hemodilución aguda realizada durante la derivación cardiopulmonar (DCP); y el segundo que recibió 5 mL/kg de PFC (Perfluorodecalin-perfluorometilcicloexilpiperidina, a 20 %, Kem SA), aplicando la mitad de la dosis en el momento de ingresar a la DCP y la otra mitad al salir de DCP. Si el paciente en cualquiera de los grupos presentaba alguno de los indicadores de transfusión¹¹ se infundía paquete globular. El “secuestro” sanguíneo durante la hemodilución en la DCP fue de 20 mL/kg; la FiO₂ se mantuvo en 100 % durante la DCP y la temperatura se descendió a 28°C. Fueron analizados en forma basal y cada 20 minutos durante la cirugía parámetros hematológicos, hemodinámicos, gasométricos y bioquímicos; los pacientes fueron vigilados durante las primeras 24 horas del postoperatorio para registrar el número de

paquetes globulares transfundidos o la presencia de eventos adversos. Se utilizó para el análisis estadístico de las variables de laboratorio t de Student y U de Mann-Withney para estimar las diferencias en relación al tiempo.

Resultados

Fueron incluidos 31 pacientes, 16 asignados al grupo control con edad promedio de 50 ± 15 años; 10 de ellos con secuelas de valvulopatía reumática y 6 valvular degenerativa aórtica; en el grupo de PFC se incluyeron 14 pacientes con edad promedio de 52 ± 11 años, 7 de ellos con lesión valvular reumática y 7 valvular aórtica degenerativa; las características hematológicas basales fueron similares para ambos grupos (cuadro I); sin embargo, aunque en ambos grupos se presentó descenso significativo en la hemoglobina, hematocrito, plaquetas y linfocitos, al final del procedimiento quirúrgico ($p < 0.001$) no hubo diferencia significativa entre ellos ($p = \text{NS}$); durante la DCP las variables hemodinámicas (presión arterial sistólica, diastólica y media, frecuencia respiratoria y venosa central) y gasométricas (HCO_3 , exceso de base, PaCO_2 , y pH) analizadas cada 20 minutos no tuvieron diferencias con significancia estadística entre los grupos a excepción de la PaO_2 (figura 1) que mostró elevación significativa para el grupo que recibió PFC a los 60 (300 vs 220 mmHg, $p < 0.001$) y 120 minutos (280 vs 120 mmHg, $p < 0.001$) del procedimiento (figura 1).

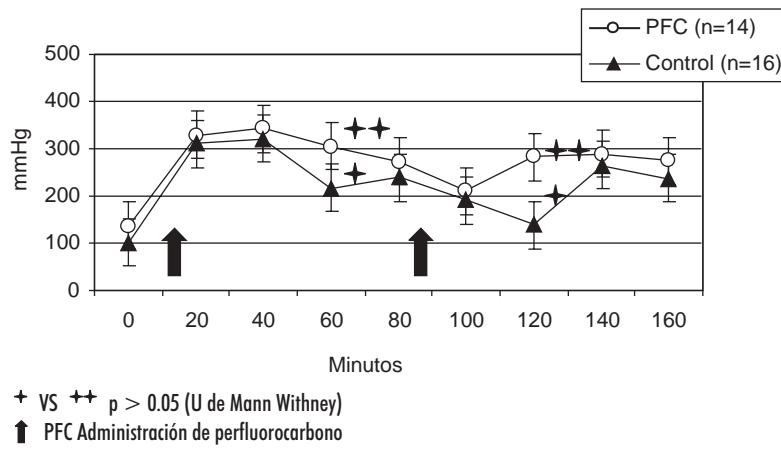
El tiempo de cirugía, derivación cardiopulmonar y pinzamiento aórtico, no mostró diferencias significativas entre los grupos, a excepción del tiempo anestésico que se incrementó en el grupo de PFC de 35 ± 15 minutos pero sin significancia estadística al compararlo con el control (cuadro II).

En un paciente del grupo de PFC se suspendió la infusión a los 15 minutos por la presencia de urticaria que cedió con la aplicación de antihistamínico.

Adolfo
Chávez-Negrete et al.
Sustitutos de sangre en
cirugía cardiaca

Discusión

En el presente estudio se demostró que durante la cirugía de corazón con DCP se pudo evitar la



Cuadro I
Variables hematológicas

Parámetros	Unidades	Basal			24 hrs Post-quirúrgico		
		PFC*	Controles&	p	PFC**	Controles&&	p
hemoglobina	g/dL	14.54 ± 1.54	14 ± 2	NS	10.16 ± 1.5	10.02 ± 3.2	NS
hematócrito	%	44.3 ± 5.6	41 ± 6.3	NS	31.3 ± 5.03	32.8 ± 7.7	NS
leucocitos	K/µL	5.84 ± 2.64	6 ± 3	NS	14 ± 7.9	8.3 ± 5.2	0.01
plaquetas	K/µL	200 ± 59	167 ± 40	NS	125 ± 35	137 ± 18.18	NS
linfocitos	%	30 ± 10	24 ± 10	NS	6 ± 5	6 ± 4	NS

* VS ** $p < 0.05$ (t de Student)

& VS && $p < 0.05$

Los resultados se expresan como media ± desviación estándar

PFC = perfluorocarbonos

Cuadro II
Variables quirúrgicas y soluciones administradas

Variables	PFC	Control	<i>p</i>
Tiempo de anestesia (horas)	5 ± 0.6	4 ± 1.4	0.01
Tiempo de cirugía (horas)	3.25 ± 0.64	3 ± 1.2	NS
Tiempo de DCP (horas)	1.2 ± 0.4	1.3 ± 0.8	NS
Pinzamiento aórtico (horas)	0.7 ± 0.35	0.83 ± 0.51	NS
Coloide administrado (mL)	1232 ± 501	1430 ± 416	NS
Cristaloide administrado (mL)	1371 ± 319	1178 ± 417	NS
PFC (mL)	315 ± 70		
Paquete globular (mL)		995 ± 427	
Pérdida sanguínea (mL)	350 ± 167	278 ± 240	0.01
Plaquetas (concentrados)		7 ± 2	
Crioprecipitados (uds)		8 ± 20	
Plasma (uds)		2 ± 1	

Los resultados se expresan como media ± desviación estándar

PFC = Perfluorocarbonos.

DCP = Derivación cardiopulmonar

transfusión alogénica cuando se administró PFC como sustituto de glóbulos rojos sin repercusiones hemodinámicas o gasométricas. Estos resultados son acordes con los descritos por Spahn y col, quienes lograron una reducción hasta en 50 % en los requerimientos de transfusión en los sujetos sometidos a cirugía no cardiaca (abdominal, oncológica y ortopédica);¹² también observamos un incremento significativo en la PaO₂ (~ 300 mmHg) posterior a la administración del PFC (figura 1), como había sido reportado en cirugía ortopédica.¹³ Aunque este hallazgo era de esperarse, la importante elevación de la PaO₂ obliga a reflexionar en la recomendación de incrementar las fracciones inspiradas de oxígeno al 100 por ciento. Una observación clínica no reportada previamente fue el mayor tiempo anestésico (~ 30 minutos) en el grupo que recibió PFC; éste probablemente se debe a la facilidad que tienen los PFC en el acarreo de gases como fue calculado *in vitro* por Cuignet OY y col,¹⁴ por lo que deberá tomarse en cuenta para reducir las dosis de los anestésicos.

Otro hallazgo no relacionado con el objetivo del presente estudio fue el descenso de plaquetas y de linfocitos en el postoperatorio,¹⁵ cuya explicación se encuentra aún por dilucidar.

En un solo caso se presentó una pequeña reacción alérgica posterior a la administración de PFC, que cedió con antihistamínicos.

Referencias

1. Chang TMS. Blood substitute based on modified hemoglobin prepared by encapsulation or crosslinking. *Biomaterials, Artificial Cell and Immobilization Biotechnology* 1992;20:154-174.
2. Benesh R, Benesh RE, Yung S, Edalji R. Hemoglobin covalently bridged across the polyphosphate binding site. *Biochem Biophys Res Com* 1975;63:1123-1127.
3. Chang TMS. Stabilization of enzyme by microencapsulation with concentrated protein solution or by crosslinking with glutaraldehyde. *Biochem Biophys Res Com* 1971;44:1531-1533.
4. Jia L, Bonaventura J, Stamler JS, et al. S-nitrosohemoglobin: A dynamic activity of blood involved in vascular control. *Nature* 1996; 380:221-226.
5. Cabrales P, Tsai AG, Frangos JA, Briceño JC, Intaglietta M. Oxygen delivery and consumption in the microcirculation after extreme hemodilution with perfluorocarbons. *AJ Physiol Heart Circ Physiol* 2004;287:H320-H330.
6. Habler O, Kleen M, Messmer K. Clinical potential of intravenously administered perfluorocarbons. *Acta Anaesthesiol Scan Suppl* 1997;111:256-258.
7. Hill SE, Faithfull NS, Flainm KE, Keipert PE, Newman F. Perflubron emulsion (AF0144) augment harvesting of autologous blood: A phase II study in cardiac surgery. *J Card Vasc Anesth* 2002;16:555-560.
8. Spahn DR, van Brempt R, Theilmeier G, et al. Perflubron emulsion delays blood transfusion in orthopedic surgery. *Anesthesiology* 1999;91:1195-1208.

9. Paxian M, Rensing H, Geckes K, et al. Perflubron Emulsion in prolonged hemorrhagic shock. *Anesthesiology* 2003;98:1391-1399.
10. Ivanitsky GR. Biophysics at the turn of the millennium: Perfluorocarbon media and gas-transporting blood substitutes. *Biophysics* 2001;46:1-31.
11. American College of Surgeons-Committee on Trauma: Shock, ATLS-Advanced Trauma Life Support for Doctors. Sixth Edition. Chicago: American College of Surgeons; 1997. p. 87-107.
12. Spahn D, Waschke KF, Standl T, et al. Use of perflubron emulsion to decrease allogeneic blood transfusion in high-blood-loss non-cardiac surgery. *Anesthesiology* 2002;97:1338-1349.
13. Spahn D, van Brempt R, Theilmeyer G, et al. Perflubron emulsion delays blood transfusions in orthopedic surgery. *Anesthesiology* 1999;91:1195-1208.
14. Cuignet OY, Baele PM, Van Obbergh LJ. A Second-generation blood substitute (Perflubron Emulsion) increase the blood solubility on modern volatile anesthetics. *Anesth Analg* 2002;95:368-372.
15. Ide H, Kakiuchi T, Furuta N, Matsumoto H, Sudo K, Furuse A, et al. The effect of cardiopulmonary bypass on t cells and their subpopulation. *Ann Thorac Surg* 1987;44:277-282. 

Adolfo
Chávez-Negrete et al.
Sustitutos de sangre en
cirugía cardiaca

