

Beatriz Y.  
Salazar-Vázquez,<sup>1</sup>  
Amy G. Tsai,<sup>1,2</sup>  
Pedro Cabrales,<sup>2</sup>  
Marcos Intaglietta<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Department of  
Bioengineering,  
University of California,  
San Diego, La Jolla  
California, USA

<sup>2</sup> La Jolla Bioengineering  
Institute, La Jolla,  
California, USA

Comunicación con:  
Prof. Marcos Intaglietta  
Tel.: 1 858 534 4275  
Fax: 1 858 459 8698  
Dirección electrónica:  
mintagli@ucsd.edu

# ¿Es el transporte de oxígeno el indicador para la transfusión de concentrados eritrocitarios?

## RESUMEN

Estudios experimentales indican que la decisión de transfundir eritrocitos en condiciones de hemodilución aguda no se relaciona fisiológicamente con la falta de acarreo de oxígeno, ni con la caída de la presión parcial de oxígeno ( $pO_2$ ) del tejido. La medición directa en el modelo experimental de ventana del hámster de la  $pO_2$  y la perfusión microcirculatoria muestran que puede extrapolarse, que la decisión clínica de transfundir sangre está directamente relacionada a la disminución de la densidad de capilares funcionales que ocurre con la hemodilución y el choque hemorrágico.

## SUMMARY

Experimental studies show that the decision to transfuse blood is not physiologically related with the lack of oxygen transportation or the decrease in tissue  $pO_2$ . Direct measurements of  $pO_2$  and microvascular perfusion in the hamster window-model shows that the clinical decision to transfuse blood is directly related to the decrease in functional capillary density due to hemodilution and hemorrhagic shock.

Estudios experimentales sobre la distribución de oxígeno en el tejido y particularmente la microcirculación muestran que la presión parcial de oxígeno ( $pO_2$ ) en el tejido es relativamente uniforme, siendo ésta alrededor de 20 a 22 mmHg. La presión parcial de oxígeno en la cual las células comienzan a trabajar en metabolismo anaeróbico está por debajo de 3 mmHg.<sup>1</sup>

La medición directa de la distribución de  $pO_2$  en la microcirculación y su relación con la  $pO_2$  del tejido circundante ha sido posible recientemente en animales experimentales.<sup>2</sup> No existen todavía datos microscópicos en el hombre donde la medición de la  $pO_2$  en el tejido generalmente se realiza por medio de electrodos y mediciones espectrofotométricas que abarcan no sólo arteriolas y capilares, sino también linfáticos terminales y tejido no vascular.

El resultado de estos experimentos es que en general la sangre venular, y luego venosa tiene una  $pO_2$  más elevada que la sangre capi-

lar, ya que existen puentes arteriovenosos (shunts).<sup>2</sup> Cabe destacar que el suministro de oxígeno a los tejidos no es aportado por los capilares, sino por las arteriolas.<sup>3</sup> La  $pO_2$  de la sangre capilar es en general ligeramente distinta con respecto a la del tejido circundante (elevada o disminuida) debido al consumo de oxígeno del endotelio. Esta particularidad se manifiesta en los linfáticos terminales cuyo fluido debido al consumo de oxígeno del endotelio linfático constituye el sitio de más baja  $pO_2$  en el tejido.

En el caso específico de pérdida de sangre existe la tendencia a asumir que la corrección de la patología que se manifiesta depende de la recuperación de la capacidad de acarreo de oxígeno por la sangre. Esta idea lleva a la transfusión de glóbulos rojos como solución óptima del problema. Cabe entonces la pregunta ¿cuál es el criterio que determina la necesidad de transfusión de sangre?, y si este criterio corresponde a los presentes conocimientos del meta-

## Palabras clave:

- ✓ transfusión de eritrocitos
- ✓ acarreo de oxígeno
- ✓ microcirculación
- ✓ perfusión capilar

## Key words:

- ✓ erythrocyte transfusion
- ✓ oxygen transport
- ✓ microcirculation
- ✓ capillary perfusion

bolismo del organismo y los factores determinantes del suministro de oxígeno al tejido, podríamos entonces preguntarnos de manera más general ¿cuál es el factor que determina la necesidad de transfusión de concentrados eritrocitarios?

## Material y métodos

Fueron realizados estudios en la preparación experimental de ventana del hámster. En este modelo se forma un pliegue de la piel dorsal y se remueve completamente un área circular de un centímetro de diámetro de un lado del pliegue, lo que permite observar el tejido intacto del lado opuesto. Un sostén de titanio colocado sobre el dorso contiene un vidrio circular que aísla al tejido del ambiente. El animal es cateterizado en la arteria carótida y la vena yugular para medidas de presión sistémica y administración de fluidos o extracción de sangre. El animal se coloca en un tubo de plástico del cual se extiende el sostén de titanio. El tubo se coloca en un microscopio y el tejido visible a través del vidrio (la ventana) es observado al microscopio. Este modelo se estudia sin anestesia y permite medir el flujo microvascular, la presión parcial de oxígeno y la densidad de capilares funcionales.<sup>4</sup>

En estudio de hemodilución extrema, la sangre es extraída por el catéter arterial y la solución diluyente es introducida simultáneamente por el catéter venoso. El intercambio se efectúa generalmente usando coloide y se ejecuta en periodos de 15 minutos. Esto permite disminuir el hematócrito hasta 11 %, lo que representa una pérdida de  $\frac{3}{4}$  de la capacidad de acarreo de oxígeno de esta especie.

El choque hemorrágico se realiza extrayendo del catéter arterial aproximadamente 50 % del volumen sanguíneo, estimado como 7 % del peso del animal. Esto se ejecuta en 5 minutos. El animal es luego mantenido en esta condición una hora y posteriormente se resucita con la inyección de sangre o expansores plasmáticos por vía venosa en 5 minutos. Generalmente se repone la mitad del volumen extraído dado que el resto es recuperado durante el choque por autotransfusión.<sup>5</sup>

## *Efectos sistémicos, microvasculares y el disparador de transfusión de eritrocitos*

El análisis de las condiciones de la circulación sistémica y microvascular muestra que la transfusión se lleva a cabo generalmente cuando el hematócrito disminuye en forma aguda a niveles por debajo de la mitad de lo normal, es decir una concentración de hemoglobina en la sangre del orden de 7 g/dL (hematócrito 22 %). Este no es el único parámetro que determina la transfusión de glóbulos rojos, ya que esta decisión terapéutica también depende de otros indicadores como la edad del paciente, el ritmo cardíaco y la experiencia previa del grupo quirúrgico/médico.

Estudios en animales experimentales por Tsai, 2001<sup>6</sup> muestran que bajando la hemoglobina de los hámster por medio de la hemodilución isovolémica hasta un tercio de la concentración original de hemoglobina (hámster, hemodilución isovolémica: normal 14.7 g/dL, hemodiluido 5.4 g/dL) no cambia la presión parcial del oxígeno ( $pO_2$ ) en el tejido, que además tiene una tendencia a aumentar. Es evidente que la falta de hemoglobina no es el fenómeno fisiológico que indica la necesidad de la transfusión de eritrocitos.

Analizando la microcirculación durante la hemodilución<sup>7</sup> se encuentra que en el modelo experimental del hámster la disminución del hematócrito, (o hemoglobina) a 40 % del normal reduce la densidad de capilares funcionales (DCF) a 80 % de lo normal, y que cuando ocurren mayores reducciones del hematócrito rápidamente precipitan la disminución de este parámetro microcirculatorio.

Los capilares funcionales se definen como aquellos que presentan flujo de glóbulos rojos en una unidad volumétrica de tejido. En estudios de choque hemorrágico se ha demostrado que la DCF está directamente relacionada con la sobrevivencia del tejido y del organismo. En estas investigaciones se sometieron hámsters a un choque por sangrado sin resucitación por un período de 4 horas y se diferenciaron a los animales entre sobrevivientes y no sobrevivientes, analizando los correspondientes parámetros sistémicos y microvasculares. El resultado obtenido fue que la diferencia principal entre

grupos era que los sobrevivientes lograban mantener un mínimo de 40 % de la DCF original, mientras que los no sobrevivientes caían debajo de este umbral y sucumbían, aunque la presión parcial de oxígeno del tejido era muy baja y prácticamente igual (2 a 4 mmHg) en ambos grupos.

## Conclusiones

Estudios sobre la distribución de oxígeno en animales experimentales muestran que raramente la  $pO_2$  del tejido desciende al nivel por debajo del cual las células entran en metabolismo anaeróbico. Por otra parte, la regulación de la  $pO_2$  del tejido determina que este parámetro esté estrechamente vinculado en un rango que es del orden de 20 mmHg superior al valor mínimo tolerable. El acarreo de oxígeno que se relaciona con el disparador de decidir una transfusión de eritrocitos se ha observado que puede encontrarse a  $pO_2$  iguales o superiores a lo normal (en el organismo en reposo), por lo tanto, no debe ser la falta de oxígeno la causa de la decisión de transfundir eritrocitos. Sin embargo, llegando a pérdidas de acarreo de oxígeno importantes (50 % o más de la capacidad original) tiene lugar una caída de la DCF. Estudios experimentales muestran que los capilares funcionales son necesarios para la sobrevivencia, pero no fundamentales para el acarreo de oxígeno. Se presenta entonces la propuesta que los capilares funcionales son necesarios para asegurar la uniformidad de la

distribución de oxígeno y la extracción del tejido de sustancias poco difusas, productos del metabolismo. El corolario de esta propuesta es que la decisión de transfundir con eritrocitos a un paciente hemodiluido por la pérdida de sangre debe realizarse por la presencia de indicios clínicos que resultan de la falla de la perfusión capilar, independientemente de la capacidad de acarreo de oxígeno y la  $pO_2$  del tejido.

Beatriz Y.  
Salazar-Vázquez et al.  
Oxígeno tisular y el  
disparador de  
transfusión

## Referencias

1. Richmond KN, Shonat RD, Lynch RM, Johnson PC. Critical  $PO_2$  of skeletal muscle *in vivo*. Am J Physiol Heart Circ Physiol 1999;277:H1831-H1840.
2. Intaglietta M, Johnson PC, Winslow RM. Microvascular and tissue oxygen distribution. Cardiovasc Res 1999;32:632-643.
3. Tsai AG, Johnson PC, Intaglietta M. Oxygen gradients in the microcirculation. Physiol Rev 2003;83:933-963.
4. Endrich B, Asaishi K, Götz A, Messmer K. Technical report: A new chamber technique for microvascular studies in unanaesthetized hamsters. Res Exp Med 1980;177:125-134.
5. Cabrales P, Intaglietta M, Tsai AG. Increased plasma viscosity sustains microcirculation after resuscitation from hemorrhagic shock and continuous bleeding. Shock 2005;23:549-555.
6. Tsai AG. Influence of cell-free hemoglobin on local tissue perfusion and oxygenation after acute anemia after isovolemic hemodilution. Transfusion 2001;41:1290-1298.
7. Tsai AG, Friesenecker B, McCarthy M, Sakai H, Intaglietta M. Plasma viscosity regulates capillary perfusion during extreme hemodilution in hamster skin fold model. Am J Physiol 1998;275: (Heart Circ Physiol 44) H2170-H2180. 

