

VOLUMEN 3 N°2, 2019

# EN BOMBA

ISSN: 2575-2650 | Órgano oficial de la Asociación Latinoamericana de Perfusión | Editado por ALAP, Aldie, VA.



## PROMOCIÓN I DE LA MAESTRÍA EN PERFUSIÓN Y CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

*Bienvenidos a este maravilloso mundo de la cirugía cardíaca y perfusión, en donde la línea isoeletrica en un monitor de signos vitales no significa muerte, sino: ¡esperanza!*



**México**

**Guatemala**

**Colombia**

**Brasil**

**Chile**

**simposios**  
**ALAP 2020**



**ALAP**

Asociación Latinoamericana de Perfusión





Asociación Latinoamericana de Perfusión

UNA ASOCIACIÓN POR Y PARA LOS PERFUSIONISTAS

**UNA PASIÓN - UN PACIENTE - UNA VIDA**

[www.asociacionalap.com](http://www.asociacionalap.com)

# SUMARIO

**ENBOMBA**

## CONSEJO EDITORIAL

Presidente  
Alileni Pérez Alemán.

Vicepresidente  
Brígida Aguerrevere.

### Brasil

Perf. Flavia Cristina Gomez Alves.  
Perf. Raquel Christine Kruger Miranda.  
Perf. Sínthya Tertuliano Chalegre.  
Perf. Elio Barreto de Carvalho Filho.

### Chile

Dr. Eduardo Turner.  
Dr. Jorge Urzua.

### Colombia

Dr. Juan Pablo Umaña.  
Dr. Leonardo Salazar.

### Cuba

Dr. Antolín Romero Suárez.  
Dr. Angel Manuel Paredes Cordero.

### Ecuador

Dr. Ronald Contreras Andrade.  
Dr. Gerardo Dávalos Dávalos.

República Dominicana  
Dr. Leonel Lember.

### Venezuela

Dr. Alexis Bello.

## EQUIPO DE REDACCIÓN

Editor Jefe  
Alexei Suárez Rivero.

Gerente de Mercadeo  
María Menéndez.

Operaciones y Marketing  
Humberto A. Lazo.

Diseño Gráfico y Maquetado  
Sabrina Marin V.

## ALAP ESTADOS UNIDOS

25371 Patriot Terrace  
Aldie, VA. 20105.

Con la colaboración de:



## 79 EDITORIAL

Metas alcanzadas y nuevos retos a la vista.

## 82 ARTÍCULO ORIGINAL

Halogenados en circulación extracorpórea. Efectos más allá de la anestesia.

## 00 ARTÍCULO ORIGINAL

Comportamiento in vivo de oxigenadores de membrana microporosa en cirugía cardíaca.

## 86 ARTÍCULO DE REVISIÓN

Aspectos claves en el monitoreo de la heparina para la cirugía cardiovascular y el soporte vital extracorpóreo.

## 92 ARTÍCULO DE REVISIÓN

Uso de quelantes de hierro en cirugía cardíaca con circulación extracorpórea.

## 102 LA OTRA MIRADA DEL PERFUSIONISTA

La otra mirada de Javier Segura.

## 105 A HOMBROS DE GIGANTES

John W. Kirklin. El cirujano que salvo la circulación extracorpórea.

## 107 CARTAS AL EDITOR

Acumulando dudas sobre tipos de flujo y fármacos asociados.

## 108 TEST EN BOMBA

Práctica de examen del Board Latinoamericano de Perfusión.



Alileni Pérez Alemán. Presidente de ALAP

## Metas alcanzadas y nuevos retos a la vista.

El pasado 29 de noviembre en el auditorio del Centro Cardiovascular de CEDIMAT en Santo Domingo, República Dominicana, tuvo lugar el Acto de *Certificación de la Maestría en Perfusión y Circulación Extracorpórea* con la presencia de destacadas personalidades vinculadas a los medios académicos y de la salud: Dr. William Duke, Decano de Ciencias de la Salud de la UNPHU; Lic. Gloria Muñiz, Directora de Planificación de CEDIMAT; Dra. Claridania Rodríguez, Coordinadora de Residencias Médicas y Posgrados de la UNPHU; Dr. Jorge Marte, Director médico de CEDIMAT; Dra. Julia Rodríguez, Directora de gestión del conocimiento de CEDIMAT; Perf. Brígida Aguerrevere, Directora del programa de la maestría y Perf. Alileni Pérez Alemán Presidenta de ALAP.

Fue un acto cargado de emociones tanto para los graduandos y sus familiares como para todos los que estuvimos involucrados en la materialización de este logro, desde que era apenas una idea. Un sueño que fue tomando cuerpo hasta convertirse en la sólida realidad que hoy estamos en capacidad de ofrecer a todos lo que deseen dar ese importante paso al frente.

Como presidenta de ALAP, me correspondió el discurso de orden y quiero compartir este gozo con todos ustedes:

“Hoy es un día de trascendental importancia para la *“perfusión latinoamericana”* ¿Pero, qué se entiende por perfusión? Perfusión es un compendio de tecnologías y destrezas dirigidas a asumir las funciones del corazón y los pulmones mientras el paciente es sometido a una cirugía cardíaca. Y es así como va naciendo esta profesión allá a mediados de los años cincuenta: como una respuesta inmediata a un apoyo de imperiosa necesidad quirúrgica. Gracias al soporte de la perfusión han sido posibles los inmensos avances de la cirugía cardiovascular que hoy día conocemos.

Y como resultado de esa dinámica inicial, por diversos caminos y con distinta formación académica, fueron llegando distintos profesionales a integrarse al *“ejercicio práctico”*, de esta novedosa profesión: médicos, anestesiólogos, tecnólogos médicos, profesionales de la enfermería. Por muchos años la profesión se fue consolidando a pesar de cierto grado de empirismo que provenía de la **no** existencia de una carrera académica que como resultado del cumplimiento de un pènsum de estudios, confiriera el *“Título de Perfusionista”*. Mucho de lo que se logró en este periodo fue gracias al esfuerzo de esos pioneros que impregnaron de mística y autorrealización una etapa inicial de prolongada gestación. Sin embargo, el perfusionista continuó careciendo de una clara y definida identidad.

Interpretando acertadamente ese particular estado de cosas, surge ALAP como una respuesta a las necesidades más perentorias de quienes ejercemos la perfusión en este nuestro continente latinoamericano: mejoramiento profesional, actualización permanente, educación continua, reconocimiento académico, unificación de criterios y de procedimientos, establecimiento de estándares y protocolos universalmente válidos para nuestra región y sobre todo, revalorización profesional para ocupar el rol relevante que nos corresponde y dejar de estar relegados al inmerecido e injusto papel del *“eterno anonimato”* en la escena quirúrgica.

Son muchos los logros y conquistas que en este sentido podríamos enumerar, pero esta tarde, con estos graduandos de la primera maestría en perfusión, los perfusionistas latinoamericanos todos, estamos alcanzando un escaño que marcará *“un antes y un después”*, un inmenso campo de posibilidades que se nos abre para la consolidación y la superación real de esta fascinante profesión.

Queridos graduandos, ustedes son la hermosa materialización de muchos sueños y del sueño de muchos. Pero también, el desvanecimiento definitivo de tantas pesadillas y pronósticos sombríos y desalentadores.

Hemos sido severos y exigentes y celebramos emocionadamente toda la entereza y la dedicación con que se han desempeñado para alcanzar su graduación con excelencia. Gracias por ser ustedes una afirmación contundente, en medio de las ambigüedades e indefiniciones, que suelen amenazar el surgimiento de iniciativas, como esta maestría, que están destinadas a marcar rumbos nuevos de prosperidad y bienestar. Rosy, Karen, Yaoska, Néstor, al recibir este título, quedan investidos como los “*embajadores predilectos*” de ALAP, comprometidos con la misión de ser animadores y propulsores de la superación de sus colegas, especialmente



Graduandos Escuela ALAP.

ante la inminencia del tan deseado e importante Board Latinoamericano de Perfusión Cardiovascular, que tendrá lugar en el 2020. Este Board será una oportunidad única para todos los perfusionistas latinoamericanos. ¡Contamos con ustedes!

Quiero expresar nuestro merecido reconocimiento a la UNPHU, cuya facultad con sabiduría y gran visión de la importancia de sustentar el crecimiento de la perfusión como carrera a nivel superior, acogió nuestra propuesta curricular, perfeccionándola y ajustándola al rigor académico para permitirnos alcanzar esta maestría y formalizar una vía expedita para las futuras promociones que esperan su turno. Gracias, Dra. Claridania, por esta invaluable oportunidad.

A Cedimat que generosamente nos abrió las puertas del más moderno y avanzado centro cardiovascular de la región de Centro América y El Caribe. Sus profesionales altamente especializados: cirujanos, cardiólogos, intensivistas, enfermería, técnicos y administradores con mística, compromiso y dedicación aportaron su tiempo y sus conocimientos para la formación teórica y práctica de nuestros estudiantes. Millones de gracias para cada uno de ustedes.

Nuestro especial agradecimiento a nuestra colega perfusionista Brígida Aguerrevere, artífice de esta maestría. Brígida, con incansable dedicación e impecable profesionalismo, fue dándole cumplimiento con precisión, puntualidad y exigencia a cada uno de los objetivos programáticos. Estoy convencida de que su intachable ejemplo, prodigado día a día con la mayor generosidad, ha sido la lección más inspiradora que estos graduandos hayan podido recibir. Gracias, Bibi, por ser ese generoso modelo a seguir, para que cada día continuemos siendo los mejores perfusionistas.

¡Felicitaciones para los graduados!”

A handwritten signature in black ink that reads "Alileni Pérez Alemán". The signature is fluid and cursive.

Alileni Pérez Alemán  
 Presidente Asociación  
 Latinoamericana de Perfusión



preparándonos para el  
**BOARD LATINOAMERICANO  
DE PERFUSIÓN**

Sala de estudio online  
*para miembros activos ALAP*  
visita [www.asociacionalap.com](http://www.asociacionalap.com)

# Halogenados en circulación extracorpórea. Efectos más allá de la anestesia

*Halogenated in extracorporeal circulation. Effects beyond anesthesia*

DR. LLEFER V. SANCHEZ V.<sup>1</sup>, DR. RAMÓN POL PICHARDO<sup>1</sup>, PRAXEDES FELIZ<sup>2</sup>.

1. Anestesiólogo Cardiovascular. Dpto. Cirugía Cardiovascular. Centro de Diagnóstico Medicina Avanzada y Telemedicina (CEDIMAT). Santo Domingo R.D.

2. Perfusionista. Dpto. Cirugía Cardiovascular. CEDIMAT. Santo Domingo R.D.

## RESUMEN

La administración de Sevoflurano durante el transoperatorio en pacientes cardiopatas, intervenidos de cirugía de revascularización miocárdica con circulación extracorpórea ha mostrado un efecto cardioprotector; ya que, en condiciones de control hemodinámico, en nuestro estudio redujo los niveles de los biomarcadores de lesión miocárdica, troponina I.

Teniendo en cuenta que esta protección miocárdica producida por los anestésicos halogenados en cirugía cardíaca ya es un hecho comprobado y que su beneficio es cada vez mayor cuando se administra durante todo el período de la cirugía, inclusive durante la circulación extracorpórea, esta técnica ha venido obteniendo un espacio de mayor relevancia en todos los centros de cirugía cardíaca. Por lo que, mejora no solo la estabilidad del paciente en el intraoperatorio, sino también contribuye, a corto y largo plazo, con la reducción de la morbimortalidad posoperatoria.

**Palabras clave:** Precondicionamiento cardíaco, sevoflurano, circulación extracorpórea.

The administration of intra and postoperative Sevoflurane in cardiac patients, undergoing surgery for myocardial revascularization with extracorporeal circulation has shown a cardioprotective effect; since, under conditions of hemodynamic control, in our study, it reduces the levels of biomarkers of myocardial injury, troponin I. Taking into account that this myocardial protection produced by halogenated anesthetics in cardiac surgery is already a proven fact and that its benefit is increasing when its administered during the entire period of surgery, including during extracorporeal circulation, this technique has been obtaining a most relevant space in all cardiac surgery centers. Therefore, it improves not only the stability of the patient in the intraoperative period, but also contributes, in short and long term, to the reduction of postoperative morbidity and mortality.

**Keywords:** Cardiac preconditioning, sevoflurane, extracorporeal circulation.

## INTRODUCCIÓN

Las ciencias médicas están en constante evolución y desarrollo, los halogenados en circulación extracorpórea (CEC) no es ajena a estas tendencias de progreso, luego de ser una práctica olvidada durante mucho tiempo y desplazada por las técnicas de anestesia endovenosa total (TIVA), en los últimos años ha habido un resurgimiento en su uso y entendimiento por parte del perfusionista; ya que, innumerables investigaciones han demostrado y confirmado las propiedades cardioprotectoras que ejercen los agentes inhalados al ser utilizados durante el periodo de circulación extracorpórea.<sup>1-3</sup>

La razón por lo que los inhalatorios han recuperado su sitio protagónico en los profesionales de la perfusión, para el mantenimiento de la anestesia durante el periodo de bomba, ha sido el advenimiento de nuevos agentes halogenados de acción breve; como el sevoflurano, el reciente furor por el uso de técnicas quirúrgicas en normotermia, así como la innovación en nuevos equipos de monitorización (tanto en neuroprotección, como en la profundidad anestésica).<sup>4</sup>

Anteriormente se afirmaba que los anestésicos inhalatorios tenían efectos indirectos sobre el miocardio en lo concerniente al acondicionamiento cardiaco. Actualmente se ha confirmado que el uso de halogenados ofrece un efecto cardioprotector directo, y que envuelve la manipulación de diversos caminos intracelulares que promueven la protección en contra de la necrosis miocárdica y lesión isquémica de reperfusión. Este mecanismo se produce por la activación por parte de los anestésicos de los canales de  $K_{ATP}$  dependientes lo que produce la inhibición de las células responsables de activar la adhesión y trasmigración de leucocitos, lo que mejora la reactividad vascular, preservando la capacidad de vasodilatación por activación de los canales de  $K_{ATP}$ ; reduciendo el calcio intracelular en el músculo liso vascular y posteriormente la liberación de óxido nítrico, lo que va a mejorar el aporte de oxígeno y en cierto modo la protección durante la isquemia.<sup>5,6</sup>

## MÉTODO

Se realizó un estudio prospectivo, doble ciego, de manera aleatoria, con el objetivo de determinar la eficiencia del sevoflurano como protector miocárdico vaporizado durante el periodo de circulación extracorpórea en pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria en el Centro de Diagnóstico Medicina Avanzada y Telemedicina (CEDIMAT).

Los candidatos deben de estar programados para cirugía electiva, con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo superior al 50%. Para tales fines se eligió una muestra de 100 pacientes, los cuales fueron distribuidos en 2 grupos de forma aleatoria. El grupo A, correspondientes a los sujetos que se les administró sevoflurano en concentraciones variables de 1,5-3% durante el periodo de circulación extracorpórea (n=50); y el grupo B, a los que se les proveyó anestésicos generales endovenosos (TIVA), para el mantenimiento de la anestesia (n=50). Los agentes anestésicos de este grupo fueron: fentanyl 100 µg/hr, midazolam 5 mg/hr, y propofol 50 mg/hr.

En ambos grupos la relajación neuromuscular se estableció con el relajante neuromuscular no despolarizante, vecuronio a dosis de 5 mg/hr.

Los objetivos de nuestra investigación fueron: determinar la eficacia de sevoflurano como protector miocárdico posterior a la circulación extracorpórea; así como, comprobar o refutar la estabilidad hemodinámica posoperatoria, evaluar su influencia en la reducción del periodo de intubación y el acortamiento de la estadía en la unidad de cuidados intensivos. Después de algunas aclaraciones durante la consulta preanestésica con relación a los objetivos generales del estudio, los pacientes firmaron los Términos del Consentimiento Informado.

La medicación preanestésica consistió en bromazepan (lexotan). a una dosis de 0,1-0,2 mg/kg por vía oral 60 minutos antes de la operación, hasta alcanzar la dosis máxima de 6 mg. Los pacientes fueron monitorizados en el quirófano con electrocardiografía de 5 derivaciones registrándose de manera continua las derivaciones II y V, la presión arterial invasiva a través de la arteria radial, la medición del gasto cardiaco a través del catéter de arteria pulmonar (Swan-Ganz), pulsioximetría, capnografía, temperatura faríngea y la vigilancia de la profundidad anestésica mediante la entropía. Los distintos hipnóticos se ajustaron para mantener un valor entre 40-60 Hz, asegurando así los valores de hipnosis y evitando la sobredosificación. La inducción de la anestesia fue efectuada con fentanyl 200 µg, midazolam 5 mg, y la relajación muscular se obtuvo con rocuronio 50 mg.

A continuación fue aplicada la ventilación manual bajo mascarilla e intubación traqueal con un tubo de diámetro

adecuado, instaurando a continuación la ventilación mecánica controlada por volumen, con un ventilador General Electric DATEX OHMEDA®, se ajustó un volumen corriente de 8 ml/kg, frecuencia respiratoria de 10 r/min, relación I:E=1:2, FiO<sub>2</sub>=60%, y PEEP=4 cm de H<sub>2</sub>O. Después de la anticoagulación con 400 U/kg de heparina, la CEC fue iniciada utilizando una bomba de rodillo, con un oxigenador de membranas y el cebado del circuito se realizó con: Ringer Lactato: 700 ml, 10 000 UI de heparina, 250 ml de gelafundin al 4%, 1 g de cefazolina, 60 mEq de bicarbonato de sodio, y 12,5 g de manitol al 20%.

El flujo de perfusión osciló entre 1,8 y 2,4 L/m<sup>2</sup> de superficie corporal, se mantuvo una presión arterial media entre 60 y 70 mmHg., se utilizó la técnica de hipotermia moderada (34°C) y el control gasométrico seriado. Las técnicas quirúrgicas que realizadas por parte del cirujano fueron las decididas por su práctica clínica habitual, no existieron maniobras de preconditionamiento quirúrgico en ninguna de ellas. Durante este intervalo, la hipnosis se mantuvo según el grupo a estudiar. Para la protección miocárdica se empleó cardioplejia sanguínea 4:1, con sangre autóloga del paciente.

Los componentes agregados de la solución de inducción son: NORMOSOL®-R 1 l, potasio hasta obtener una concentración de 90 mEq/l y bicarbonato de sodio 90 mEq/l, manitol 3 g, sulfato de magnesio 10 g, y lidocaína 140 mg. Y la cardioplejica de mantenimiento, administrada cada 20 min; estuvo constituida por 1 l de NORMOSOL®-R, potasio 27 mEq/l, 50 mEq/l de bicarbonato de sodio, manitol 2 g, sulfato de magnesio 5 g y lidocaína 100 mg.

La cardioplejia de inducción y mantenimiento se administró a 4°C de temperatura, con un volumen de 15 ml/kg de peso a una presión de perfusión de 150 mmHg para la cardioplejia anterógrada y entre 30-40 mmHg de presión para la retrograda, en contraparte la de mantenimiento, se administró a un volumen 7,5 ml/kg de peso. Entre 5-10 min antes del despinzamiento aórtico, se inicia administración de solución de reperfusión (*Hot Shot*); la que está compuesta por sangre a 37°C, lidocaína 100 mg, sulfato de magnesio 1 g, 40 mEq de bicarbonato de sodio, y 10 g de manitol.

Al final del periodo de CEC, se inician infusión de inotrópicos (dobutamina) con concentraciones iniciales de 5 µg/kg/min; y se varían los requerimientos según la hemodinamia presentada por el paciente hasta alcanzar la

estabilidad. Estas dosis se mantuvieron durante el traslado a la Unidad de Cuidados Intensivos y hasta el momento de la indicación de la extubación traqueal; la cual fue iniciada cuando los pacientes estaban con ventilación espontánea, hemodinámicamente estables, conscientes y con respuesta a los comandos verbales. Las constantes hemodinámicas que se registraron para evaluar la recuperación postoperatoria son: frecuencia cardíaca, presencia de arritmias, tensión arterial media, gasto cardíaco a través del catéter de arteria pulmonar y presión telediastólica de ventrículo derecho e izquierdo.

## RESULTADOS

Del total de casos estudiados, el 48% correspondieron a mujeres y 52% a hombres. Las variables sociodemográficas y de intervenciones en la muestra arrojaron los siguientes datos: la edad promedio de los integrantes del grupo A fue de 68,3 años; mientras que para el grupo B fue de 78,4 años.

La fracción de eyección establecida por el ecocardiograma no presentó diferencias en los resultados pre y posquirúrgicos; para los del bloque A el valor fue de 61,6%, en contraste con los del B que concluyeron con 59,6%. El tiempo de circulación extracorpórea para el conjunto A fue de 107,26 minutos, y para el B de 96,3 min, con un tiempo de isquemia para el A que rondó los 82,45 min, y los del grupo B los 75,3 minutos. Los tiempos anestésicos finalizaron con 265,5 minutos para el A y 254,6 minutos para el B.

En lo concerniente a los tiempos de extubación, los resultados arrojados por el grupo A fueron de 6,30 horas; en comparación con los del B que requirieron un intervalo de 48,2 horas. La estabilidad hemodinámica fue mediada por las demandas de inotrópico (dobutamina) por parte de los sujetos dentro de la investigación, en donde se evidenció una disminución de un 36,2% para los de la categoría A en paralelo con los del B.

Al analizar los niveles de troponina I a lo largo del seguimiento observamos que, partiendo de valores basales, ambos grupos reportaron un aumento de las troponinas I a las 24 horas. Los integrantes del grupo A reportaron unos valores de troponina I de 0,54 ng/ml en contraste con los del equipo B que finalizaron con un promedio de 2,27 ng/ml. El límite normal de cuantificación de troponina I en nuestro hospital es de hasta 0,04 ng/ml. En el grupo Sevoflurano, la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos fue de 2,33 días, en contraposición con los del conjunto B que fue de 3,5 días.

## DISCUSIÓN

Cada año se realizan millones de intervenciones de cirugías coronarias en pacientes con alta morbilidad y mortalidad a nivel mundial. En el año 2011 se realizó una reunión de expertos con la intención de definir cuáles eran los fármacos o estrategias terapéuticas capaces de modificar la morbi-mortalidad perioperatoria del paciente con patología coronaria. Entre ellos los fármacos anestésicos halogenados fueron incluidos. Esto se debe a que a estos agentes les han atribuido propiedades que confieren, indiscutiblemente, protección miocárdica.

Los agentes halogenados son unos anestésicos adecuados farmacológicamente para hacer anestesia en pacientes con riesgo de isquemia, como se ha comentado previamente, poseen otras propiedades que los deberían hacer “superiores” a los agentes intravenosos; los fenómenos de acondicionamiento farmacológico: preconditionamiento y poscondicionamiento anestésicos. Son muchos los estudios en anestesia y cuidados críticos que han demostrado una disminución del daño orgánico; sobre todo miocárdico, en pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria utilizando un agente anestésico halogenado en lugar de Propofol.<sup>7,10,11</sup>

En nuestro estudio, los halogenados en cirugía cardiovascular han demostrado la capacidad de reducir la lesión miocárdica; con un descenso en los niveles de troponina I, la necesidad de fármacos inotrópicos se redujeron en un 36,2 % y la duración de la estancia en la UCI se acortó a 2,32 días a través de mecanismos de preconditionamiento cardíaco.

Esta investigación demuestra, que las estrategias ejecutadas tanto por parte del anestesiólogo; así como por el perfusionista en el quirófano, durante todo el tiempo quirúrgico, tienen repercusión tanto intraoperatoria como en el posoperatorio; con un efecto, que fue significativo, cuando el anestésico volátil (Sevoflurano), se administraba durante todo el procedimiento quirúrgico, a diferencia de su administración parcial en el mismo periodo, lo que brindó mayor protección y estabilidad hemodinámica.

De esta forma afirmamos que el anestesiólogo debe estar al tanto de la técnica a emplear y coordinar sus actuaciones con las del personal de circulación extracorpórea, para evitar que por una mala comunicación se realicen acciones que obliguen a medidas inútiles o perjudiciales para el paciente.

## CONCLUSIÓN

La administración de agentes inhalados durante todo el transoperatorio en pacientes cardiopatas, intervenidos de cirugía de revascularización miocárdica con circulación extracorpórea ha mostrado un efecto cardioprotector porque, en condiciones de control hemodinámico, redujo los niveles de los biomarcadores de lesión miocárdica, troponina I.

Por lo que quizás en un futuro sea posible establecer más investigaciones sobre los mecanismos moleculares y bioquímicos por los cuales el Sevoflurano realiza su efecto cardioprotector y diseñar terapias génicas o farmacológicas que ayuden a incrementar la protección miocárdica, basada en los efectos de los halogenados.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Afilalo J, Rasti M, Ohayon SM, Shimony A, Eisenberg MJ. Off-pump vs. on-pump coronary artery bypass surgery: an updated meta-analysis and meta-regression of randomized trials. *Eur Heart J.* 2012; 33:1257-67.
2. Andre AC, Del Rossi A. Hemodynamic management of patients in the first hours after cardiac surgery. *Crit Care Med.* 2015; 33: 2082-93.
3. Baker RC, Armstrong MA, Allen SJ, McBride WT. Role of the kidney in perioperative inflammatory responses. *Br J Anaesth.* 2012; 88:330-334.
4. Balakumar P, Rohilla A, Singh M: Pre-conditioning and postconditioning to limit ischemiareperfusion myocardial injury: what could be the next footstep? *Pharmacol Res.* 2016; 57: 403412.
5. Beck-Schimmer B, Breitenstein S, Urech S, De Conno E, Wittlinger M, Puhan M, Jochum W, Spahn DR, Graf R, Clavien PA. A randomized Controlled Trial on Pharmacological Preconditioning in liver surgery using a volatile anesthetic. *Ann Surg.* 20014;248(6):909-918.
6. Bignami E, Greco T, Barile L, Silvetti S, Nicolotti D, Fochi O, Cama E, Costagliola R, Landoni G, Biondi-Zoccai G, Zangrillo A. The effect of isoflurane on survival and myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled studies. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013; 27: 50- 58.
7. Bonventre JV. Kidney ischemic preconditioning. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2012; 11: 43- 48.
8. Brown JR, Hernandez FJ, Klemperer JD, Clough RA, DiPierro FV, Hofmaster PA, Ross CS, O'Connor GT. Cardiac troponin T levels in on- and off-pump coronary bypass surgery. *Heart Surg Forum.* 20017;10(1):E42-6.
9. Butterworth J, Mackey D, Wasnick J. Anestesiología clínica de Morgan y Mikhail. 5a ed. México: Manual Moderno; 2014.
10. Cai J, Xu R, Yu X, Fang Y, Ding X. Volatile anesthetics in preventing acute kidney injury after cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014; 6 (14): 65-74.
11. Landoni G, Greco T, Biondi-Zoccai G, Nigro Neto C, Febres D, Pintaudi M, Pasin L, Cabrini L, Finco G, Zangrillo A. Anesthetic drugs and survival: a Bayesian network meta-analysis of randomized trials in cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2013; 111 (6):886-896.

# Comportamiento in vivo de oxigenadores de membrana microporosa en cirugía cardíaca.

*In vivo performance of microporous membrane oxygenators in cardiac surgery.*

BRIÍGIDA AGUERREVERE BRANGER<sup>1</sup>, JULIA JOSEFINA RODRÍGUEZ<sup>1</sup>, JOAN RAMON TORRELLA GUID<sup>2</sup>

1. CEDIMAT. Santo Domingo, República Dominicana.
2. Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología. Sección de Fisiología. Universidad de Barcelona, Barcelona, España.

## RESUMEN

Los oxigenadores de membrana de fibra hueca actualmente en el mercado son probados por fabricantes con sangre bovina en normotermia y con niveles de hemoglobina ligeramente más altos que los administrados en condiciones reales en cirugía cardíaca (donde se usa hemodilución). Para medir el rendimiento de los oxigenadores, la industria evalúa y refleja varios parámetros, los 4 parámetros más comunes que se muestran son: transferencia de oxígeno (transferencia de O<sub>2</sub>), transferencia de dióxido de carbono (transferencia de CO<sub>2</sub>), factor de rendimiento del intercambiador de calor (Transf. Temp.) y caída de presión (Delta P). El propósito de este estudio fue representar las gráficas del rendimiento del oxigenador in vivo en condiciones reales (sangre humana, temperatura más baja, hemoglobina más baja) y compararlas con las pendientes de referencia proporcionadas por los fabricantes de los oxigenadores para resaltar las posibles diferencias en los gráficos de referencia informativos del rendimiento del oxigenador in vivo versus in vitro. Se clasificaron 5 tipos de oxigenador de membrana de fibra hueca y se recopilieron datos de 52 pacientes (35 adultos, 17 pediátricos) Se utilizó la correlación de coeficiente de Pearson para relacionar estas variables. Un valor p se consideró estadísticamente significativo si era menor que (p <0,05).

A partir de los resultados: la transferencia de O<sub>2</sub> in vivo frente a la industria fue superior p <0,001, p = 0,004 (pediátricos, adultos). La transferencia de oxígeno promedio de todos los oxigenadores adultos y pediátricos in vivo siguió una correlación negativa (r: -0,236) p = 0,001 con datos de la industria. La transferencia de CO<sub>2</sub> in vivo y los niveles de caída de presión mostraron una fuerte correlación con los datos in vitro (r = 0,899 y 0,752) sin significancia estadística y el factor de rendimiento del intercambiador de calor mostró una correlación positiva débil in vivo vs in vitro (r = 0,269) también sin significancia estadística. El diseño de oxigenadores contemporáneos requiere información técnica más precisa de su rendimiento que se correlacione con las condiciones reales experimentadas por los perfusionistas cardiovasculares mientras operan la máquina de circulación extracorpórea en cirugía cardíaca para una mejor comprensión del rendimiento de los oxigenadores.

**Palabras clave:** Transferencia de O<sub>2</sub>, presión transmembrana, consumo de O<sub>2</sub>, oxigenador de membrana.

**ABSTRACT**

Hollowfiber membrane oxygenators currently in the market are tested by manufacturers with bovine blood in normothermia and with a hemoglobin levels slightly higher than those managed under real conditions in cardiac surgery (where hemodilution is used). To measure the performance of oxygenators, several parameters are evaluated and reflected in graphs by the industry, the 4 most common parameters shown are: Oxygen transfer (Transfer O<sub>2</sub>), Carbon dioxide transfer (CO<sub>2</sub> transfer), Heat exchanger performance factor (Transf. Temp.) and Pressure drop (Delta P). The purpose of this study was to represent the graphical slopes of the oxygenator performance in vivo in real conditions (human blood, lower temperature, lower hemoglobin) and compare them with the reference slopes provided by the manufacturers of the oxygenators to highlight the possible differences in the informational reference graphs of oxygenator performance in vivo vs. in vitro. Five types of hollow fiber membrane oxygenator were analyzed and data was collected from 52 patients (35 adults, 17 infants) Pearson coefficient correlation was used to relate these variables. A p-value was considered statistically significant if it was less than (p <0.05).

From the results: O<sub>2</sub> transfer in vivo vs industry was superior p<0,001, p =0,004 (infants, adult). The average oxygen transfer of all adult and pediatric oxygenators in vivo followed a negative correlation (r: -0.236) p= 0.001 with data from the industry. In vivo CO<sub>2</sub> transfer and pressure drop levels showed strong correlation with in vitro data (r= 0.899 and 0.752) with no statistical significance and heat exchanger performance factor showed positive weak correlation in vivo vs in vitro (r= 0.269) also with no statistical significance. Design of contemporary oxygenators requires more accurate technical information of its performance that correlates with the real conditions experienced by the cardiovascular perfusionists while operating the heart lung machine in cardiac surgery for better understanding of the performance of the oxygenators.

**Key words:** O<sub>2</sub> transference, transmembrane pressure, O<sub>2</sub> consumption, membrane oxygenator.

Correspondencia: Perfusionista Brígida Aguerrevere, CEDIMAT, Santo Domingo, República Dominicana. Correo electrónico: baguerrevereb@gmail.com

**INTRODUCCIÓN**

Actualmente la oxigenación extracorpórea es realizada por oxigenadores de membrana. Estos dispositivos son utilizados diariamente en todo el mundo en procedimientos de cirugía cardíaca y soporte vital extracorpóreo. En estos procedimientos, el pulmón del paciente se encuentra en reposo, por lo que la función respiratoria es realizada en la totalidad por el oxigenador de membrana. La sangre entra al dispositivo a una velocidad específica que asemeja el gasto cardíaco del paciente, en donde aparte de realizar el intercambio de gases (O<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub>), la sangre es mantenida a la temperatura necesaria para llevar a cabo el procedimiento ya sea en normotermia o hipotermia leve, moderada o profunda; esto es realizado por conducción entre agua que fluye internamente por un material que está en contacto con la sangre, logrando la transferencia de temperatura. Cierta presión es generada dentro del oxigenador pudiendo afectar los componentes de la sangre y comprometer la oxigenación.

Estos dispositivos son probados por los fabricantes con sangre bovina en normotermia (37 °C), y con un nivel de hemoglobina un poco más alto del manejado en condiciones reales en cirugía cardíaca, en donde se utiliza la hemodilución. Para medir el comportamiento de los oxigenadores, varios parámetros son evaluados y plasmados en gráficas por la industria, los 4 parámetros más comunes mostrados son los siguientes: Transferencia de oxígeno (Transf. O<sub>2</sub>), Transferencia de dióxido de carbono (Transf CO<sub>2</sub>), Transferencia de temperatura (Transf. Temp) y Caída de presión o Delta P (Pressure Drop). Este trabajo intenta poner en manifiesto las posibles diferencias en cuanto a las gráficas en condiciones reales – in vivo (sangre humana, menor temperatura, menor hemoglobina) y las gráficas de referencia – in vitro proporcionadas por los fabricantes de algunos oxigenadores que existen en el mercado.

*Componentes del oxigenador de membrana de fibra hueca.*

La oxigenación es lograda por una membrana semipermeable de polipropileno que se interpone entre los flujos de sangre y gas. El polipropileno es un polímero termoplástico el cual es estirado para lograr microporos en las fibras con un diámetro interno de 100 – 200 micras.<sup>1</sup> El intercambio gaseoso depende de las características y espesor de la membrana y de la ley de Fick para la difusión. La ventaja del oxigenador de membrana es que evita el contacto de la sangre con el gas lo que reduce la hemólisis sanguínea, la desnaturalización de las proteínas y la formación de microémbolos. Sus componentes son: 1) un sistema de entrada, distribución, exposición entre las fibras, recogida y salida de sangre; 2) un sistema de entrada, exposición y salida de gas por dentro de las fibras; 3) una estructura interna, generalmente de acero inoxidable o poliuretano por donde fluye agua –proveniente de un intercambiador de temperatura– a un flujo aproximado de entre 11-15 l/min, para generar la transferencia de temperatura entre la sangre y el agua. Estos elementos se encuentran dentro de una carcasa de policarbonato.

Para evaluar el comportamiento de los oxigenadores, los fabricantes analizan en condiciones *in vitro* con sangre bovina en las siguientes condiciones: concentración de hemoglobina  $12\pm 0,2$  g/dl. Saturación venosa  $65\pm 5\%$ . Exceso de base  $0\pm 2$  meq/l. Temperatura  $37\pm 1$  °C.

En cuanto a la evaluación de los oxigenadores de membrana, los fabricantes se rigen para su fabricación y funcionamiento por organizaciones como la Organización Internacional para la Estandarización (ISO); organismo responsable de regular un conjunto de normas para la fabricación, comercio y comunicación en todas las industrias y comercios del mundo, y en occidente por la Agencia Food Drug Administration (FDA), entidad Americana que revisa los resultados de las pruebas clínicas de laboratorio en animales y en humanos (en este caso sangre bovina) realizadas por los fabricantes. Si la FDA otorga aprobación, significa que la agencia ha determinado que los beneficios del producto superan los riesgos conocidos para el uso previo.

La FDA y las normas ISO 7199:2016 estándar internacional (2016): Implantes cardiovasculares y órganos artificiales – intercambiadores de sangre y gas (oxigenadores), establecen que se realicen varias pruebas *in vitro*, de todas las pruebas

realizadas, los siguientes parámetros son analizados y colocados en el material informativo para los usuarios, en este caso los perfusionistas cardiovasculares quienes operan la membrana de oxigenación artificial.<sup>2</sup>

1- Transferencia de oxígeno, 2- Transferencia de CO<sub>2</sub>, 3- Transferencia de Temperatura, 4-Caída de presión. Estas variables se obtienen al probar el oxigenador de membrana en diferentes situaciones como flujo, temperatura, presiones y a partir de estas pruebas surgen las tablas de rendimiento o comportamiento elaboradas por la industria para sus oxigenadores de membrana.

Otras pruebas realizadas para la aprobación, generalmente no publicadas en el manual informativo para el usuario, son: niveles de hemoglobina libre en plasma, reducción de plaquetas, índice normalizado de hemólisis, reducción de células blancas, también se realizan pruebas posteriores a la exposición del oxigenador a vibración y humedad para simular las condiciones propias del transporte y almacenamiento.

#### *Leyes aplicadas a la difusión de los gases.*

##### **Ley de Graham:**

La velocidad de difusión y efusión (difusión a través de poros) de los gases será inversamente proporcional a la raíz cuadrada de su peso molecular. El peso molecular de una molécula de oxígeno es 32 g/mol y el peso del CO<sub>2</sub> es de 44 g/mol. A menor peso molecular mayor difusión.

##### **Ley de Fick:**

La difusión de un gas es directamente proporcional a la superficie de intercambio, a una constante de difusión (determinada por la solubilidad y el peso molecular del gas), a la diferencia de presiones de un lado al otro de la membrana de difusión, e inversamente proporcional al espesor de la membrana. El coeficiente de solubilidad del oxígeno es 0,0024 y del CO<sub>2</sub> es 0,57 a una temperatura de 37 °C a 760 mmHg.

##### **Ley de Henry:**

La cantidad de gas disuelta en un líquido a temperatura constante es proporcional a la presión parcial del gas sobre el líquido.

#### *Propiedades físicas de los gases respiratorios.*

**Difusión del O<sub>2</sub>.**

Aunque la solubilidad del oxígeno en sangre no es muy alta, hay una drástica diferencia en la presión parcial de oxígeno en el alvéolo versus en la sangre de los capilares pulmonares. La dife-

rencia es aproximadamente 64 mmHg; la presión parcial de oxígeno en el alvéolo es aproximadamente 104 mmHg, mientras que la presión parcial de la sangre del capilar es aproximadamente 40 mmHg. Esta gran diferencia en la presión parcial, crea un gradiente de presión fuerte que causa que el oxígeno cruce rápidamente la membrana respiratoria desde el alvéolo hasta la sangre.

**Difusión del CO<sub>2</sub>.**

La presión parcial del CO<sub>2</sub> es diferente entre el aire alveolar y la sangre del capilar, aunque la diferencia de la presión parcial es menor que la del oxígeno, siendo aproximadamente 5 mmHg. La presión parcial del dióxido de carbono en la sangre del capilar es aproximadamente 45 mmHg, mientras que la presión parcial en el alvéolo es aproximadamente 40 mmHg. La solubilidad del dióxido de carbono es mayor que la del oxígeno, siendo esta 20 veces más soluble (en ambos sangre y fluido alveolar). Como resultado las concentraciones relativas de oxígeno y dióxido de carbono que difunden a través de la membrana respiratoria son similares.

*Definición y fórmulas de las propiedades de un oxigenador de membrana de fibra hueca.*

**Transferencia de O<sub>2</sub> (ml/min).**

La transferencia de oxígeno en oxigenadores de fibra hueca se realiza para conocer la cantidad de oxígeno en l/min que es capaz de generar la membrana a partir de la sangre desoxigenada que recibe y depende de las condiciones de la hemoglobina, flujo sanguíneo y saturación venosa, lo que corresponde al consumo de oxígeno del paciente (VO<sub>2</sub>),<sup>3</sup> la medición se

realiza en mlO<sub>2</sub>/min y es calculada utilizando la fórmula de Fick.

La capacidad máxima de cualquier membrana de oxigenación está determinada por el área de superficie de intercambio, el flujo nominal y la disrupción del flujo laminar en áreas de leve turbulencia o torceduras para crear un flujo secundario. La cantidad de mezcla causada por el flujo secundario es el factor más importante en determinar la capacidad máxima de oxigenación.<sup>4</sup>

El flujo nominal o *Rated flow*, corresponde al flujo máximo (l/min) en el que a la membrana de oxigenación extracorpórea pierde la capacidad de lograr la saturación de O<sub>2</sub> de 100%, bajo las condiciones de sangre venosa en la entrada del oxigenador.<sup>5</sup>

Las condiciones en las cuales un oxigenador de membrana es sometido al mayor estrés corresponde a altos niveles de hemoglobina, altos flujos sanguíneos y bajas saturación de oxígeno y situaciones que causen desviación de la curva de disociación a la derecha.<sup>6</sup>

La fórmula para el cálculo de transferencia de oxígeno es la siguiente:

Transferencia de oxígeno (consumo de oxígeno) mlO<sub>2</sub>/min.

$$O_2 \text{ transf} = (\text{Hgb} \times 1,36 \times (\text{SaO}_2 - \text{SvO}_2) + (\text{paO}_2 - \text{pvO}_2) \times 0,003) \times Q$$

Hgb= Hemoglobina

1,36= Cantidad de oxígeno en ml que transporta un gramo de Hemoglobina

SaO<sub>2</sub>= Saturación Arterial

SvO<sub>2</sub>= Saturación Venosa

paO<sub>2</sub>= Presión parcial arterial de oxígeno

pvO<sub>2</sub>= Presión parcial venosa de oxígeno

**Transferencia de dióxido de carbono CO<sub>2</sub> (ml/min).**

Existen diferentes métodos para calcular la transferencia de CO<sub>2</sub>. La FDA en el documento: “Guía para someter a prueba un oxigenador de Bypass cardiopulmonar 510 (k): Guía Final para la Industria y el personal del FDA.” Propone el siguiente:

$$\text{Tasa de Transferencia de CO}_2 \text{ (ml/min)} = F \times \% \Delta \text{CO}_2$$

F= Flujo de gases en el puerto de excreción de gases en la membrana de fibra hueca l/min

%ΔCO<sub>2</sub>= Cambio en la concentración entre los flujos de entrada y salida de CO<sub>2</sub> (mlCO<sub>2</sub>/lgas)<sup>2</sup>

Nota: Para realizar esta fórmula es necesario un equipo analizador de gases.

Otra forma de realizar el cálculo es la siguiente:

$$\text{VCO}_2 \text{ (ml/min)} = V_e \text{ (ml/min)} \times F_e \text{CO}_2$$

V<sub>e</sub>= barrido o flujo de gases utilizado con el mezclador de gases en la máquina de circulación extracorpórea para eliminar CO<sub>2</sub> expresado en l/min

F<sub>e</sub>CO<sub>2</sub>= Fracción espirada de CO<sub>2</sub> expresado en l/min.

La ecuación será entonces:

$$\text{VCO}_2 \text{ (ml/min)} = 1000 \times V_e \text{ (l/min)} \times e\text{PCO}_2 \text{ (mmHg)} / 760 \text{ mmHg}$$

Ecuación que puede simplificarse en:

$$\text{VCO}_2 \text{ (ml/min)} = V_e \text{ (l/min)} \times e\text{PCO}_2 \times 1,315$$

Esta ecuación toma por hecho que la fracción inspirada de CO<sub>2</sub> es despreciable y que ambos el VCO<sub>2</sub> y Ve están medidos en condiciones de temperatura, presión y humedad estándar. En el caso de cambios de temperatura presión y humedad, requieren un factor de conversión. Por ejemplo. A temperatura de 32 °C en un ambiente de temperatura de 18 °C y presión de vapor de agua de 18 mmHg el coeficiente de conversión es 0,874.<sup>7</sup>

#### Ecuación de Fick.

$$\text{VCO}_2 = Q_c \times (\text{Contenido CO}_2 \text{ venoso} - \text{Contenido CO}_2 \text{ arterial})$$

Q<sub>c</sub>= Flujo.

Pudiera plantearse esta tercera fórmula pero hay que tomar en cuenta que a diferencia del O<sub>2</sub>, el CO<sub>2</sub> es transportado en un 60% en forma de Bicarbonato, 10% unido a proteínas, 30% disuelto en plasma. Lo que representaría un contenido del 30% del CO<sub>2</sub> real.

#### Transferencia de calor.

El principio dentro de las leyes de la física que regula la transferencia de calor es similar a aquellos que controlan los movimientos de los gases en donde la dirección y la tasa de movimiento están determinados por el gradiente, el área de interacción, y la resistencia al movimiento o transferencia basada en las propiedades de los materiales involucrados.<sup>8</sup>

Para medir la transferencia de calor de un intercambiador de temperatura se calcula el factor de rendimiento o comportamiento, mediante la relación, de la diferencia entre la temperatura de la sangre en la salida del oxigenador (temperatura arterial), y la temperatura de la sangre en la entrada del oxigenador (temperatura venosa), y de la diferencia entre la temperatura del agua en la entrada del intercambiador de calor y la temperatura de la sangre en la entrada del oxigenador (temperatura venosa), mediante la siguiente fórmula:

$$R = \frac{\text{Temperatura arterial} - \text{Temperatura venosa}}{\text{Temperatura del agua} - \text{Temperatura venosa}}$$

Teóricamente el factor de rendimiento perfecto corresponde a 1,0, la mayoría de los intercambiadores de temperatura sistémicos funcionan en valores entre 0,4-0,5, el factor R está altamente influenciado por la velocidad del flujo.<sup>4</sup> A mayor flujo menor transferencia de temperatura.

#### Caída de presión.

La caída de presión o Delta P (ΔP) corresponde a la resistencia al flujo por el oxigenador de membrana de fibra hueca. Su medición se realiza restando la presión de entrada o premembrana (P1) del oxigenador y la presión de salida o presión posmembrana (P2).

$\Delta P_{mmHg} = P_1 - P_2$

Un aumento de la caída de presión produce alteraciones de los componentes sanguíneos (hemólisis, desnaturalización de las proteínas, fuga de plasma al compartimiento gaseoso causando limitación en el intercambio de gases) ciertas compañías fabricantes de oxigenadores de membrana de fibra hueca para lograr una mejor transferencia de oxígeno, ajustan la fibras de la membrana, lo que trae como consecuencia un mayor trauma sanguíneo por aumento del  $\Delta P$ .<sup>9</sup>

*Factores que intervienen en la difusión de los gases y en el funcionamiento de una membrana de fibra hueca en general.*

### Temperatura.

En humanos a 37 °C, fuera de circulación extracorpórea un hematocrito entre 40-50%, se considera óptimo desde el punto de vista reológico y para el transporte funcional de oxígeno, esto provee suficiente aporte de oxígeno para mantener la  $PO_2$  en la mitocondria entre 0,05–1 mmHg y una  $PO_2$  intracelular de 5 mmHg.<sup>10</sup>

La disminución de la temperatura desencadena cambios en la estructura de la molécula de hemoglobina, que desvía la curva de disociación de la hemoglobina hacia la izquierda lo que produce una mayor facilidad para saturar la hemoglobina, pero una mayor afinidad al oxígeno, lo que causa dificultad de los tejidos para tomar el oxígeno de ésta. En cirugía cardíaca es común el uso de la hipotermia sistémica (leve, moderada o profunda) como estrategia quirúrgica para poder disminuir el aporte de flujo sanguíneo debido a la disminución de las demandas metabólicas, la hipotermia produce vasoconstricción con lo que se compromete la vasculatura capilar y ocasiona una disminución en el aporte de oxígeno distal cuando la viscosidad sanguínea esta aumentada, es por ellos que cifras de hematocrito entre 21-25% son beneficiosas por el aspecto reológico relacionado a la temperatura. Pánico y Neptune en 1959, describieron la técnica de hemodilución para evitar el uso de sangre durante el llenado del sistema de circulación

extracorpórea, trayendo beneficios en la perfusión distal a bajas temperaturas.<sup>11</sup>

### Presión y densidad de los gases.

La presión de un gas se relaciona directamente con la energía cinética de dicho gas y con la fuerza de la gravedad, es por ello que cuando la altura aumenta, disminuye la atracción gravitacional sobre las moléculas de gas, lo que provoca disminución de la densidad del gas con disminución del número de colisiones y de la energía cinética, y por tanto disminuye la presión del gas. La presión de un gas es directamente proporcional a su concentración y a la energía cinética promedio de sus moléculas

**Tabla 1. Composición y peso del aire.**

Gas	%	Peso molecular
Nitrógeno	79	55
Oxígeno	20,9	32
Dióxido de Carbono	0,1	44

y a su vez también es directamente proporcional a la temperatura<sup>12</sup>. La Tabla 1 muestra la composición del aire.

Existen varias ciudades en el mundo que se encuentran a una altura mayor a 2500 m, en donde se realizan cirugías cardíacas, la mayoría de ellas se encuentran en América. A 2000 m de altura la presión barométrica es 560 mmHg y la presión inspirada de oxígeno es aproximadamente 114 mmHg, los oxigenadores de membrana necesitan mayor aporte de oxígeno para contrarrestar este efecto. La tabla 2 muestra la diferencia entre el alvolo humano y un oxigenador de membrana artificial.

### Viscosidad de la sangre.

La sangre es un fluido no newtoniano, lo que significa que su viscosidad depende del gradiente de velocidad (*shear stress*). La viscosidad de la sangre aporta resistencia intrínseca al flujo debido a la fricción de sus componentes mayores, glóbulos rojos, fibrinógeno y otras proteínas plasmáticas.

A un bajo gradiente de velocidad las células sanguíneas se agregan produciendo un aumento brusco en la viscosidad mientras que en ambientes de mayor roce las células sanguíneas se disgregan, deforman y se alinean en dirección al flujo.<sup>13</sup> La viscosidad sanguínea está determinada por la viscosidad plasmática, por la concentración celular de la sangre (hematocrito) y por la deformación y agregación de glóbulos rojos.<sup>14</sup>

El coeficiente de viscosidad dinámica ( $\eta$ ) de un líquido newtoniano es independiente del gradiente de velocidad. El comportamiento no newtoniano de la sangre y su variación en función del gradiente de velocidad, hacen que la viscosidad sanguínea se incremente conforme disminuye la tensión de cizallamiento. De acuerdo a la ecuación de Poiseuille, un aumento de la viscosidad en un 25%, resulta en un descenso en el flujo sanguíneo en un 20%.<sup>15</sup>

*Diferencia entre el intercambio gaseoso a nivel de la membrana alveolo capilar vs la membrana sintética de polipropileno.*

**Tabla 2. Comparación entre la membrana alveolo capilar y la membrana de oxigenación artificial de fibra hueca.**

**Membrana Alveolo Capilar**

**Membrana artificial de fibra hueca**

Sangre fluye dentro de los capilares.  
Mezcla de aire fluye por los alveolos

Sangre fluye entre los capilares.  
Mezcla de aire fluye dentro de capilares.

Ventilación regulada por el diámetro de la vía aérea.

Ventilación regulada por la longitud y espesor de la membrana de fibra hueca.

Perfusión regulada por el diámetro de los vasos sanguíneos (tipo de perfusión: Pulsátil).

Perfusión no regulada, prefijada a la superficie corporal del paciente (tipo de perfusión: generalmente laminar).

Diámetro de los bronquios sensible al CO<sub>2</sub>.

Diámetro de las fibras huecas de poliuretano invariables.

El aumento de la Presión parcial de oxígeno dilata las arterias pulmonares.

El aumento de la Presión parcial de oxígeno no produce cambios en la membrana.

La membrana alveolo capilar está compuesta por 6 capas: Fina capa de líquido que cubre el alveolo y contiene el surfactante.  
Epitelio alveolar Membrana basal alveolar Espacio intersticial  
Membrana basal capilar Endotelio capilar

Compuesta de:  
Fibras de poliuretano empaquetadas juntas por donde fluye la sangre entre ellas.  
Material para intercambio de temperatura por conducción: acero inoxidable o policarbonato.

Espesor 0,5 micras.

100-200 micras.  
Los poros miden de 0,03 – 0,07 micras.

500 millones de alveolos.

Miles de fibras de polipropileno (cantidad depende de cada industria).

El intercambio de CO<sub>2</sub> se realiza en el primer tercio del capilar, el intercambio de O<sub>2</sub> es un poco más lento ya que la hemoglobina debe saturarse.<sup>18</sup>

El intercambio de CO<sub>2</sub> se realiza más rápido que en el alveolo debido a que la concentración de CO<sub>2</sub> a nivel de las fibras capilares es mínimo o casi nulo.<sup>7</sup>

Superficie de la membrana aprox. 70 m<sup>2</sup>.

Superficie de la membrana varía entre 0,5 -2,5 m<sup>2</sup>.

Las resistencias vasculares pulmonares influyen en el flujo sanguíneo hacia los pulmones.

No hay resistencias pulmonares, ya que los pulmones están detenidos y excluidos de la circulación, el oxigenador funciona como puente o *bypass* para administrar la sangre oxigenada directamente en la aorta, por lo que el flujo sanguíneo estaría afectado por las resistencias vasculares sistémicas y la resistencia intrínseca del oxigenador de membrana. Su medición se realiza por la caída de presión o  $\Delta P$ .

Factores que influyen en el aumento de las resistencias vasculares pulmonares: Hipoxia, Altitud, hipertensión pulmonar, viscosidad, edema pulmonar.

Factores que influyen en el aumento de la presión transmembrana del oxigenador: viscosidad, temperatura, longitud del circuito, diámetro de las tuberías incluyendo la cánula arterial conectada al paciente, resistencias vasculares sistémicas del paciente.

La viscosidad de la sangre total está estrechamente relacionada al hematocrito y proteínas plasmáticas pero esta inversamente relacionada a la temperatura en la mayoría de las especies, con excepciones de animales que viven a bajas temperaturas como las ballenas cabeza de arco.<sup>16</sup>

La variación del ritmo circadiano posee un gran impacto en la viscosidad sanguínea, los cambios durante el día del hematocrito y proteínas plasmáticas pueden tener un impacto en tasas de bajo gradiente de velocidad, aumentando la viscosidad entre el 62% y el 136%, la influencia del ritmo circadiano puede explicar el aumento de la incidencia de síndromes coronarios agudos en horas matutinas.<sup>17</sup>

*Metodología de las pruebas in vitro realizadas a los oxigenadores de membrana por los fabricantes para la creación de las tablas de referencias para el usuario.*

Las pruebas in vitro sugeridas por la FDA y ISO 7199 recomiendan que se utilice sangre bovina refrigerada y con menos de 24 horas de extracción, recomiendan también, que se utilice sangre de mezclas de varios animales para minimizar los efectos de cualquier variación interanimal, la sangre debe estar anticoagulada con 4500 unidades internacionales de heparina por cada litro de sangre. Y en caso de existir un análogo de la sangre, la solución para realizar las pruebas, que simule la viscosidad de la sangre debería ser entre  $2,0 \times 10^{-3}$  Pa·s (2,0cP), a  $3,5 \times 10^{-3}$  Pa·s (3,5 cP).<sup>19</sup>

### Diferencias de la sangre bovina a la sangre humana.

Pocos experimentos utilizan sangre humana. Los dispositivos médicos han sido probados in vitro con sangre bovina debido a su parecido a grosso modo con la sangre humana. Jikuya y col. reportan en cuanto a la geometría de los glóbulos rojos humanos que estos poseen un mayor tamaño con un volumen corpuscular medio mayor pero una concentración corpuscular media de hemoglobina similar a la sangre bovina, en cambio la sangre bovina posee mayor viscosidad plasmática 1,72 mPa.s vs 1,2 mPa.s que la sangre humana; en cuanto a la densidad ambas especies son similares, la viscosidad de estas dos especies varía entre 3 y 4 cP. Respectivamente (Tabla 3). En cuanto a la hemólisis, la liberación de hemoglobina de los glóbulos rojos de sangre bovina tienden a tener menor destrucción de eritrocitos en glóbulos rojos de cualquier edad del glóbulo rojo, así como también una tasa de destrucción eritrocitaria menor que la de los glóbulos rojos de sangre humana en un 50%<sup>20</sup>. Pudiendo este último punto tener un impacto negativo en la medición de la hemólisis de dispositivos para uso humano. La Tabla 3 muestra los valores sanguíneos de la sangre bovina y humana y la Tabla 4, las características hemoreológicas de la sangre de las dos especies.

Considerando los conocimientos previos acerca del comportamiento de la transferencia de oxígeno, transferencia de CO<sub>2</sub>, Transferencia de Temperatura y caída de presión se decidió recrear las mismas tablas medidas in vitro en escenarios reales con oxigenadores de membrana pediátricos y adultos a una temperatura promedio de 33,4°C, situación que realizamos todos los días en nuestra práctica diaria, por lo que ningún parámetro o acción hacia el paciente fue modificada.

Este trabajo intenta poner en manifiesto las posibles diferencias en cuanto a las gráficas en condiciones reales (sangre

humana, menor temperatura, menor hematocrito) y las gráficas de referencia por los fabricantes de algunos de los oxigenadores que existen en el mercado, adicional a esto se incluyeron pacientes diabéticos o no con valores de glicemia intraoperatoria  $\geq$  a 160 gr/dl para valorar el efecto de la hiperglicemia en el aumento de la viscosidad relacionado a la caída de presión transmembrana.

**Tabla 3. Valores sanguíneos de la sangre bovina y humana.**

Valor/Especie	Bovina	Humana
HCT % (Hematocrito)	25-33	35-48
Glóbulos rojos x10 <sup>6</sup> /mcl	5.0-7.2	3.9 - 5.7
Hgb g/dl (Hemoglobina)	8.7-12.4	11.6 - 16
VCM fl (Volumen corpuscular me- dio)	38-51	88
VCMCH gr/dl (Concentración de hemoglobina corpus- cular media)	34-38	34
Fibrinógeno mg/dl	100-600	200-400

Fuente: Colegio de medicina veterinaria y Universidad Cornell.<sup>21</sup>

**Tabla 4. Hemorreología, viscosidad a diferentes gradientes de velocidad en la especie humana y bovina.**

Especie	Viscosidad Low shear (mPa.s)	Viscosidad High shear (mPa.s)	Low/high Shear Rate (s <sup>-1</sup> )	Hct (%)	Temp (°C)
Bovina	5,4	3,6	0,27/128	35	37
Humana	33,5	6,0	0,7/94	40	37

\* Medidas realizadas con el viscosímetro LS30.<sup>22</sup>

Las condiciones en las cuales el oxigenador de membrana es sometido al mayor estrés son: altos niveles de hemoglobina, altos flujos sanguíneos y baja saturación venosa.<sup>10</sup>

## OBJETIVOS

### Objetivo general:

Comparar el comportamiento de los oxigenadores de membrana de fibra hueca en condiciones reales (in vivo) con la

información suministrada por la industria en las tablas de referencia de sus productos realizadas en condiciones in vitro.

### Objetivos específicos:

- Determinar y analizar los valores de: transferencia de O<sub>2</sub> (ml/min), transferencia de CO<sub>2</sub> (ml/min), transferencia de temperatura y caída de presión o Delta P (mmHg) in vivo en oxigenadores utilizados en pacientes adultos y pediátricos a nivel del mar a una temperatura de 33,4 ± 1,7 °C, hemoglobina de 9,4 ± 1,8 g/dl, Fracción inspirada de oxígeno  $\geq$  45% y una relación ventilación/perfusión V/Q = 0,67.

- Determinar si existe correlación entre los valores de glicemia y medidas de caída de presión en pacientes adultos y pediátricos.

- Recrear las gráficas de comportamiento de oxigenadores de membrana de fibra hueca en condiciones reales (in vivo) experimentadas para las siguientes marcas y modelos: Terumo FX25, Terumo RX15, Livanova Inspire 6, Euroset Skipper utilizados en pacientes adultos y Terumo RX05 utilizados en pacientes pediátricos sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Sujetos y diseño del estudio.

En el presente estudio participaron aleatoriamente un total de 52 pacientes: 35 pacientes adultos ( $\geq$  18 años de edad) y 17 pacientes pediátricos ( $\geq$  5 meses a 2 años de edad). El estudio fue aprobado por el comité de ética del Centro de Diagnóstico de Medicina Avanzada y Telemedicina (CEDIMAT), Santo Domingo, República Dominicana con fecha 2 de Julio del 2019, siguiendo las recomendaciones de la Declaración de Helsinki.

Se incluyeron pacientes adultos con hemoglobina en circulación extracorpórea de  $\geq$  7 g/dl, pacientes pediátricos con hemoglobina en circulación extracorpórea  $\geq$  6 g/dl, pacientes diabéticos y pacientes transfundidos con glóbulos rojos durante la circulación extracorpórea. En relación a la temperatura se incluyeron pacientes manejados en hipotermia (mínima tem-

peratura 28 °C – máxima 36,7 °C). Se incluyó un paciente para una cirugía de emergencia. Todas las mediciones fueron realizadas a nivel del mar (República Dominicana).

Los oxigenadores de membrana de fibra hueca incluidos en este estudio fueron de las siguientes marcas/modelo: Terumo/ FX25, Terumo/ RX15, Terumo /RX05, Livanova/Inspire 6, Euroset /Skipper.

Se excluyó un paciente falcémico y pacientes con peso  $\leq 4$  kg.

### Procedimientos.

Los circuitos de circulación extracorpórea fueron armados de forma rutinaria en donde se encuentran todos los puertos para medición de las variables de uso diario en la conducción de la circulación extracorpórea.

#### a) Cebado del circuito.

Se procedió a cebar el circuito de circulación extracorpórea con una solución cristaloide isotónica llamada Multilytos R cuya osmolaridad es 284 mos/l. A los cuales se les adicionaron 15 000 UI de heparina sódica para los pacientes adultos y 100 UI/kg para pacientes pediátricos.

Una vez heparinizado sistémicamente el paciente por el anesestesiólogo con una dosis de 3 mg/kg de heparina sódica y previa verificación de una anticoagulación óptima con un Tiempo de coagulación activado  $\geq 400$  s, los cirujanos cardíacos procedieron a canular la arteria aorta y el sistema venoso (atrio derecho) o ambas venas cavas, luego se realizó la entrada a circulación extracorpórea o bypass cardiopulmonar y se procedió a bajar la temperatura sistémica del paciente según requerimiento del procedimiento por orden del cirujano cardíaco.

#### b) Toma de muestras de sangre y otras variables hematológicas.

Para la medición de la transferencia de  $O_2$ , estando en circulación extracorpórea se realizaron gases arteriales para la obtención de los parámetro de  $PO_2$  con un equipo de gasometría portátil marca IRMA Trupoint, previamente calibrado. Para la transferencia de  $CO_2$  se utilizó capnógrafo (General Electric)

Figura 2, en el puerto de salida de gases de la membrana del oxigenador, las medidas de Delta P se realizaron con un conector con línea rígida para medir presión preoxigenador (p1) Figura 3, y presión posmembrana de oxigenación (p2) como se muestra. Se realizaron medidas de glicemia capilar con el equipo Xpress Stat Strip, para el cálculo del factor de rendimiento de temperatura se utilizaron intercambiadores de temperatura Heater-cooler System Livanova 3T, flujo de agua 11 l/min.<sup>23</sup>

### Análisis estadísticos.

Se comprobó la normalidad de los datos y la igualdad de varianzas de las variables cuantitativas (transferencia de  $O_2$ , transferencia de  $CO_2$ , Delta P, transferencia de calor y flujo sanguíneo), mediante la prueba Shapiro-Wilk. Las comparaciones se basaron en la prueba *t* de Student para muestras independientes. Se consideró un valor *p* como estadísticamente significativo si éste era menor del 5% ( $p < 0,05$ ). Todos los análisis estadísticos se realizaron mediante el programa RStudio, versión 1.2.1335.

Para recrear los gráficos de la industria (*in vitro*) y los del estudio *in vivo*, se realizaron diagramas de dispersión pudiendo sugerir varios tipos de correlaciones entre las variables. La correlación puede ser positiva (aumento), negativa (descenso), o nula (las variables no están correlacionadas). Para observar la



Figura 2. Medición de capnografía.



Figura 3. Línea rígida en posición premembrana.

tendencia con el fin de estudiar la correlación entre las variables se trazó una línea.

El coeficiente de correlación de Pearson ( $r$ ) es una prueba que mide la relación estadística entre dos variables continuas.  $r$  puede tomar un rango de valores de +1 a -1. Un valor de 0 indica que no hay asociación entre las dos variables. Un valor mayor que 0 indica una asociación positiva. Es decir, a medida que aumenta el valor de una variable, también lo hace el valor de la otra. Un valor menor que 0 indica una asociación negativa; es decir, a medida que aumenta el valor de una variable, el valor de la otra disminuye.

## DISCUSION DE LOS RESULTADOS

### Comparación de las variables in vitro versus industria.

Las Tablas 5 y 6 muestran la diferencia entre la transferencia de  $O_2$  (ml/min), transferencia de  $CO_2$  (ml/min), transferencia de temperatura y caída de presión *in vivo* en oxigenadores, en general, utilizados en pacientes adultos y pediátricos respectivamente, en comparación a los valores que aporta la industria *in vitro*, para los oxigenadores utilizados para este trabajo. El comportamiento en general de los oxigenadores de adultos mostró diferencias significativas (\*) en relación a los datos que reporta la industria para la transferencia de  $O_2$  ( $p=0,004$ ) y la transferencia de calor ( $p<0,001$ ). En la población pediátrica el comportamiento de los oxigenadores difirió, según lo propuesto por la industria en las siguientes variables: transferencia de  $O_2$  ( $p<0,001$ ), Delta P ( $p<0,001$ ) y transferencia de calor ( $p=0,005$ ).

### En relación específicamente a la transferencia de oxígeno.

El aporte del flujo sanguíneo (variable independiente), para los pacientes en circulación extracorpórea se calcula en base a la superficie corporal (SC) de cada individuo según la fórmula de Mosteller:  $SC = \sqrt{(\text{Peso kg} \times \text{Talla cm} / 3600)}$ , y se ajusta según: la temperatura del paciente y el consumo metabólico.<sup>24</sup>

Al comparar la población pediátrica con la adulta las cuales manejan flujos más bajos como muestra la Tabla 7, se esperaría que la transferencia de oxígeno fuera menor en esta población debido a la menor superficie del paciente, del oxigenador pediátrico y menor flujo sanguíneo; sin embargo se observa un comportamiento similar al de las población adulta.

En relación específicamente a la transferencia de oxígeno: La transferencia de oxígeno fuera menor en esta población debido a la menor superficie del paciente, del oxigenador pediátrico y menor flujo sanguíneo; sin embargo se observa un comportamiento similar a la población adulta.

Aunque sería de esperar que la transferencia de oxígeno fuera mayor en los datos *in vitro* por haber mayor cantidad de transportador de oxígeno = hemoglobina y menor solubilidad de los

**Tabla 5.** Diferencia de variables en adultos según valores de la investigación y la industria.

Variables	Investigación	Industria	Dif.	p
Adultos	<i>In vivo</i>	<i>In vitro</i>		
* Transf. $O_2$ ml/min	315 ± 76	270 ± 48	45	0,004
Transf. $CO_2$ ml/min	149 ± 29	154 ± 50	-5	0,60
$\Delta P$ mmHg	83 ± 42	79 ± 47	4	0,67
* Transf. de calor R	0,94 ± 0,14	0,65 ± 0,05	0,29	<0,001

Datos expresados como media ± desviación estándar. Transf.  $O_2$ , Transferencia de oxígeno; Transf.  $CO_2$ , Transferencia de  $CO_2$ ;  $\Delta P$ , Delta P; Transf. Calor, Transferencia de Temperatura. R, factor de rendimiento. Diferencias significativas  $p<0,05$ .

**Tabla 6.** Diferencia de variables en pediátricos según valores de la investigación y la industria.

Variables	Investigación	Industria	Dif.	p
pediátricas	<i>In vivo</i>	<i>In vitro</i>		
* Transf. $O_2$ ml/min	370 ± 195	74 ± 17	296	<0,001
Transf. $CO_2$ ml/min	32 ± 12	27 ± 7	5	0,134

$\Delta P$ mmHg	44 ± 15	72 ± 15	-28	<0,001
* Transf. de calor	0,89 ± 0,14	0,78 ± 0,05	0,11	0,005
R				

Datos expresados como media ± desviación estándar. Transf. O<sub>2</sub>, Transferencia de oxígeno; Transf CO<sub>2</sub>, Transferencia de CO<sub>2</sub>;  $\Delta P$ , Delta P; Transf. Calor, Transferencia de Temperatura. R, factor de rendimiento. Diferencias significativas p<0,05.

Tabla 7. Comparación de variables según edad.

Variables	Adultos	Pediátricos	P
n	35	17	-
Transf. O <sub>2</sub> ml/min	315 ± 76	370 ± 195	0,152

± Desviación estándar. Transf. O<sub>2</sub>, Transferencia de oxígeno. Diferencias significativas p<0,05.

gases = mayor temperatura. La Figura 4A muestra la diferencia encontrada entre la transferencia de oxígeno observada en la población pediátrica y la población adulta in vivo (p<0,001) (p 0,004) respectivamente con respecto a los datos publicados por la industria in vitro. La diferencia de la transferencia de O<sub>2</sub> in vivo vs industria (in vitro) puede explicarse porque la sangre que recibe la membrana llega en mejor condición de saturación venosa que en los datos de la industria 76,94 % ± 5,34 en adultos y 67,77% ± 17 en pediátricos vs 65% ± 5 in vitro, esto se debe a una menor temperatura 33,8 °C ± 0,5 en adultos y 32,9 °C ± 2,7 en pediátricos vs los datos in vitro de la industria: temperatura 37 °C saturación venosa 65%.

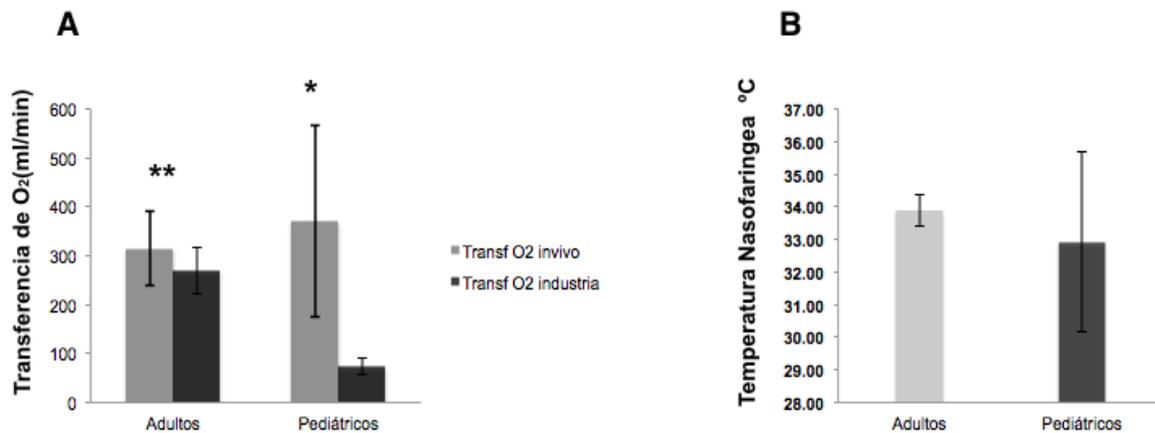


Figura 4. A. Transferencia de O<sub>2</sub> por edad según trabajo e industria. B. Temperatura nasofaríngea manejada en circulación extracorpórea. Datos presentados como media ± desviación estándar \*\* p= 0,004 \*p<0,001.

La disminución de la temperatura disminuye las demandas metabólicas del paciente disminuyendo el consumo de oxígeno y por ende entregando a la membrana del oxigenador una hemoglobina más saturada que en las pruebas in vitro.

La Figura 4B demuestra que los pacientes pediátricos fueron manejados a una temperatura nasofaríngea de 32,91 ± 2,75 °C durante la circulación extracorpórea a diferencia de los pacientes adultos 33,8 ± 0,5 °C. Pudiendo explicar esta leve diferencia de temperatura que el aporte de oxígeno haya sido superior en la población pediátrica, si bien es cierto que hipo-

termia y anestesia son la razón de la disminución de las demandas metabólicas, no se explica la similitud en la transferencia de O<sub>2</sub> con la población adulta debido a la diferencias de superficie corporal a pesar de haber sido manejados con una diferencia de temperatura de 0,9 °C (33,8 ± 0,5 °C adultos, 32,9 ± 2,7 °C pediátricos). Futuros estudios con análisis de flujos, temperatura y edad son necesarios para evaluar esta diferencia.

La Tabla 8 muestra según el coeficientes de correlación de Pearson correlaciones inversas para transferencia O<sub>2</sub> vs flujo en pacientes adultos y pediátricos. En ambos casos se observan correlaciones negativas débiles que muestran una diferencia significativa con los datos de la industria.

**Tabla 8.** Correlación de Pearson, flujo, variables y diferencia con valores de referencia de la industria.

Variables	Adultos			Pediátricos		
	r in vivo	r in vitro	p	r in vivo	r in vitro	p
Transferencia de O <sub>2</sub>	-0,153*	0,919	0,004	-0,253*	0,959	<0,001

In vivo, datos aportados por la investigación; in vitro: datos aportados por la industria. Diferencias significativas p<0,05.

Los datos que muestra la industria (in vitro) en relación a transferencia de oxígeno en general, muestran una correlación positiva, es decir que al interpretarlo de manera gráfica indica que a mayor flujo l/min mayor transferencia de oxígeno, datos que difieren de la Tabla 8, en donde se observa in vivo una correlación negativa indicando que a mayor flujo l/min se produce una menor transferencia de oxígeno.

Al observar en la Tabla 9 los resultados desglosados por marca comercial de oxigenador. Si bien es cierto que en todos los casos los valores de transferencia de O<sub>2</sub> in vivo superan los datos de la industria, adultos 315 ± 76 vs 270 ± 48 (mlO<sub>2</sub>/min) pediátricos 370 ± 195 vs 74 ± 17 (mlO<sub>2</sub>/min), la transferencia de oxígeno de

**Tabla 9.** Comportamiento diferentes tipos de oxigenadores vs datos de la Industria. Coeficientes de correlación de variables industria vs oxigenadores comerciales. N, número; r, coeficiente de correlación de Pearson.

Transferencia O<sub>2</sub>

Oxigenador	n	r	p
Skipper AF	3	0,555*	ns
FX25	15	0,042	ns
RX05	17	-0,297	0,001
RX15	12	-0,397	0,005
Inspire 6	5	-0,326	ns
Todos	52	-0,236	0,001

n, número; r, coeficiente de correlación de Pearson. Diferencias significativas p<0,05. \*correlación positiva considerable, \*\*correlación positiva media.

todos oxigenadores adultos y pediátricos difieren en la regresión lineal con la industria a excepción de Skipper AL, el cual muestra una correlación fuerte casi perfecta pero representa una muestra muy pequeña de la población estudiada y FX25 muestra una curva de regresión de no correlación cercana a 0.

En cuanto a la correlación negativa observada en los oxigenadores Capiox RX15, RX05, INSPIRE 6: Cambios en el gradiente de velocidad o *shear stress* dependen mayormente de cambios en el flujo sanguíneo, en la caída de presión, viscosidad y tienen implicación en el perfil de la transferencia de oxígeno.<sup>25</sup> La minución de temperatura de 36,5 °C a 22 °C produce un aumento de viscosidad del 26% y un aumento de temperatura de 3 °C disminuye la viscosidad de la sangre en un 10,38%.<sup>15</sup> Por lo que se puede deducir que a altas temperaturas hay menor gradiente de velocidad producto de una disminución de la viscosidad.

En el análisis de estas gráficas se observa una mayor transferencia de oxígeno a bajos flujos y luego una tendencia de correlación negativa a mayores flujos, datos que guardan relación con el estudio de Hendrix y col, en donde obtienen este resultado pero con *shear stress* en vez de flujo.

La transferencia de oxígeno ocurre obedeciendo la ley de Fick por gradiente de concentración y factores como el FIO<sub>2</sub>, hemoglobina y flujo juegan un papel importante, las pruebas in vitro de todos los oxigenadores estudiados fueron realizadas con sangre venosa menos oxigenada (sat. Ven. 65%) que las pruebas in vivo realizadas en este estudio (sat. Ven 75% pacientes adultos, sat. Ven. 67% pacientes pediátricos). Las prue-

bas *in vitro* son realizadas con FIO<sub>2</sub> al 100% y una hemoglobina de 12 gr/dl y un alto diferencial o gradiente de oxigenación entre la sangre venosa y la arterial, favoreciendo así la oxigenación al aumentar el flujo sanguíneo (hasta alcanzar el *rated flow*). Al comparar el manejo de las variables con las pruebas in vivo obtenemos que la única variable que no cambia es el flujo, lo que nos indica que la tendencia de la transferencia de oxígeno con las variables manejadas in vivo para estos oxigenadores pudiera estar influenciada negativamente por el flujo a diferencia de los datos que muestra la industria, pudiendo aportar este hallazgo que el comportamiento de cada oxigenador en condiciones reales tiene un punto óptimo de transferencia de oxígeno con las cifras de Hb, sat venosa, sat arterial, PaO<sub>2</sub> y PvO<sub>2</sub> manejados en los escenarios reales (*in vivo*).

La diferencia entre los oxigenadores depende del diseño en cuanto la disposición de las fibras, mientras más cercanas las fibras menor la distancia de difusión de los gases y mejor transferencia de oxígeno.<sup>26</sup>

**Relación glicemia y presión transmembrana.**

Según el análisis del coeficiente de correlación de Pearson que se muestra en la Tabla 10 en cuanto a la relación de los valores de glicemia y la caída de Presión de los oxigenadores de membrana; todos, de manera conjunta mostraron relación positiva débil (r=0,259) entre los valores de caída de presión con los valores de glicemia para todas las edades siendo significativa estadísticamente (p<0,01), mientras que al segmentarlos de manera individual por marca comercial, solo Skipper AF mostró correlación positiva fuerte (r=0,894) aunque sin significancia estadística .

**Correlación entre los valores de glicemia y valores de caída de presión.**

El aumento de valores de glicemia en circulación extracorpórea está asociado con estrés quirúrgico, hipotermia, hiperoxia y administración de ciertas catecolaminas entre otros.<sup>27</sup> Valores elevados de glicemia elevan las viscosidad aun en sujetos no diabéticos. <sup>28</sup> La caída de presión generada dentro del oxigenador

**Tabla 10.** Relación de valores de glicemia y caída de presión.

Caída de presión			
Oxigenador	n	r	p
Skipper AF	3	0,894*	ns
FX25	15	0,335	<0,001
RX05	17	0,112	<0,01
RX15	12	0,532	<0,01
Inspire 6	5	-0,015	ns
Todos	52	0,259	<0,01

Diferencias significativas p<0,05. Ns: No significativo.

aumenta por valores altos de hemoglobina, aumento de viscosidad o altos flujos, pudiendo traer como consecuencia disfunción del oxigenador o hemolisis; motivo por el cual se pensó que los valores de glicemia tendrían relación con el aumento de viscosidad elevando la caída de presión. Como muestra la tabla 10, si bien es cierto que los valores de glicemia fueron de 161 ± 35 y la relación de ambas variables glicemia y caída de presión mostraron un correlación positiva débil (r=0,259) aunque significativa (p<0,001), no se podría concluir que los niveles de glicemia ≤ 160 gr/dl aumentan la caída de presión por aumento de la viscosidad ya que el aumento de viscosidad por hiperglicemia se piensa que es por permeabilidad capilar y aumento del hematocrito, factor que no aplica a la circulación extracorpórea por efecto de la hemodilución utilizada de forma rutinaria para perfundir a los pacientes (cifras de hemoglobina para este trabajo 9,6±1,7 gr/dl).<sup>29</sup> Futuros estudios son necesarios para el análisis de la relación del aumento de la caída de presión por aumento de la viscosidad por hiperglicemia debido a glicosilación de proteínas.

**Recreación e interpretación de tablas in vivo vs in vitro.**

La Tabla 11 muestra el comportamiento de cada oxigenador. De los oxigenadores estudiados Skipper AF y RX15 mantienen un correlación positiva considerable con los datos de la industria de Transferencia de CO<sub>2</sub>, RX05 y RX15 mantienen un correlación positiva considerable con los datos de la industria de Delta P y FX25 mantienen un correlación positiva considerable con los datos de la industria de Transferencia de calor.

De los oxigenadores estudiados solo Skipper AF mantiene una correlación positiva media con los datos de transferencia de O<sub>2</sub> que muestra la industria siendo esta no significativa, en cuanto a las mediciones de Transferencia de CO<sub>2</sub>, los oxigenadores Skipper AF y RX15 mostraron correlación positiva considerable y RX05 mostró una correlación positiva media con los datos de la industria, ambas no significativas; en cuanto a Delta P; los oxigenadores RX15 y RX05 arrojaron una correlación positiva considerable siendo esta última estadísticamente significativa (p=0,001) Skipper AL mostró una correlación positiva media no significativa, en cuanto a las mediciones de

**Tabla 11.** Comportamiento de los diferentes tipos de oxigenadores vs datos de la industria. Coeficientes de correlación de variables industria vs oxigenadores comerciales

Oxigenador	n	Transferencia de O <sub>2</sub>		Transferencia de CO <sub>2</sub>		Delta P		Transferencia de calor	
		r	p	r	p	r	p	r	P
Skipper AF	3	0,555**	ns	0,789*	ns	0,551**	ns	-0,144	0,028
FX25	15	0,042	ns	0,123	ns	0,363	ns	0,695	0,001
RX05	17	-0,297	0,001	0,520**	ns	0,679*	0,001	0,269	0,001
RX15	12	-0,397	0,005	0,742*	ns	0,643*	ns	0,076	0,001
Inspire 6	5	-0,326	ns	0,163	0,05	0,422	ns	-0,057	0,01
Todos	52	-0,236	0,001	0,899*	ns	0,752*	ns	0,269	0,001

n, número; r, coeficiente de correlación de Pearson. Diferencias significativas p<0,05. \*correlación positiva considerable, \*\* correlación positiva media.

tener valores óptimos de PCO<sub>2</sub>. En comparación con la industria solo Inspire 6 mostró una correlación débil (r=0,163) estadísticamente significativa (p= 0,05) La relación de los valores de Transferencia de CO<sub>2</sub> para todos los oxigenadores muestra una correlación fuerte (r=0,899) explicando que no sea significativa debido a que la mayoría de las tablas de la industria solo muestran el comportamiento con V:Q 1:1. El coeficiente de difusión del CO<sub>2</sub> es mayor que el del oxígeno y menos factores dependen de su difusión favoreciendo su transferencia de manera más eficiente que el oxígeno.<sup>25</sup>

En relación a los datos de caída de presión, Todos los oxigenadores mostraron una correlación positiva fuerte entre caída de presión in vivo vs in vitro aunque solo el oxigenador RX05 de la población pediátrica mostró una relación con los datos de la industria estadísticamente significativo (p< 0,001). La caída de presión o presión transmembrana puede estar influenciada aparte de la resistencias vasculares del paciente por el punto más distal del circuito que es la cánula aortica en donde en la población adulta el perfil de estas cánulas tuvo mayor diferencia vs la población pediátrica en donde las cánulas utilizadas

Transferencia de calor; solo el oxigenador FX25 mostró una correlación positiva considerable y estadísticamente significativa (p=0,001) en relación a los datos mostrados por la industria para estos productos.

La transferencia de CO<sub>2</sub> depende a la relación V: Q (ventilación l/min: flujo sanguíneo l/min) en donde la industria realiza mediciones con una relación 1:1 (Tabla 10) sin embargo el promedio de la relación V:Q necesario in vivo fue de 0,6, para man-

mantuvieron una homogeneidad en el diseño y perfil de las cánulas utilizadas (datos no mostrados).

En cuanto a la transferencia de temperatura todos los oxigenadores mostraron una correlación positiva débil (r=0,269) estadísticamente significativa (p= 0,001). En concordancia con la industria a menor flujo sanguíneo mayor el tiempo que permanece la sangre dentro de la membrana y favoreciendo a un mayor contacto entre el intercambiador de temperatura y la sangre siendo el oxigenador FX25 el que mostro mayor correlación con datos de la industria (r=0,695)

#### Aporte de las gráficas de comportamiento de oxigenadores de membrana de fibra hueca en condiciones reales (in vivo).

Representación gráfica 5, 6, 7, 8 y 9 in vivo vs in vitro para Transferencia de O<sub>2</sub>, Transferencia de CO<sub>2</sub>, Transferencia de calor, Caída de Presión realizados con sangre humana a nivel del mar a una temperatura de 33,4 ±1,7 °C, hemoglobina de 9,4 ± 1,8 g/dl, Fracción inspirada de oxígeno ≥ 45% y una relación ventilación/perfusión V/Q = 0,67. Figuras 5 a la 9.

**CONCLUSIONES**

1. La transferencia de O<sub>2</sub> in vivo vs industria es superior debido a que la sangre que recibe la membrana llega en mejor condición de saturación venosa que en la sangre bovina utilizada en la industria para pruebas in vitro.
2. La transferencia de O<sub>2</sub> in vivo de los pacientes pediátricos fue superior a los pacientes adultos y a los datos de la industria, futuros estudios son necesarios para evaluar esta diferencia.
3. La transferencia de oxígeno promedio de todos oxigenadores adultos y pediátricos estudiados difieren en la regresión lineal con la industria a excepción del oxigenador Euroset Skipper el cual muestra una correlación positiva fuerte casi perfecta pero es una muestra muy pequeña, la cual debería someterse a estudios posteriores. El oxigenador FX25 muestra una curva de regresión de no correlación cercana a 0.
4. La transferencia de oxígeno promedio de todos oxigenadores adultos y pediátricos in vivo muestran una mayor transfe-

rencia de oxígeno a bajos flujos y luego una tendencia de correlación negativa a mayores flujos, pudiendo aportar este hallazgo que el comportamiento de cada oxigenador en condiciones reales tiene un punto óptimo de transferencia de oxígeno con las cifras de Hb, sat venosa, sat arterial, PaO<sub>2</sub> y PvO<sub>2</sub> manejados en los escenarios reales (in vivo).

5. La transferencia de CO<sub>2</sub> in vivo es similar a las tablas in vitro, debido a que el coeficiente de difusión del CO<sub>2</sub> es mayor que el del oxígeno y menos factores dependen de su difusión, favoreciendo su transferencia de manera más eficiente que el oxígeno.

6. Los niveles de glicemia ≤ 160 gr/dl no aumentan la caída de presión por aumento de la viscosidad factor que no aplica a la circulación extracorpórea por efecto de la hemodilución utilizada de forma rutinaria para perfundir a los pacientes.

7. En cuanto a caída de presión o presión transmembrana, los datos in vivo de los oxigenadores de población adulta (FX25,

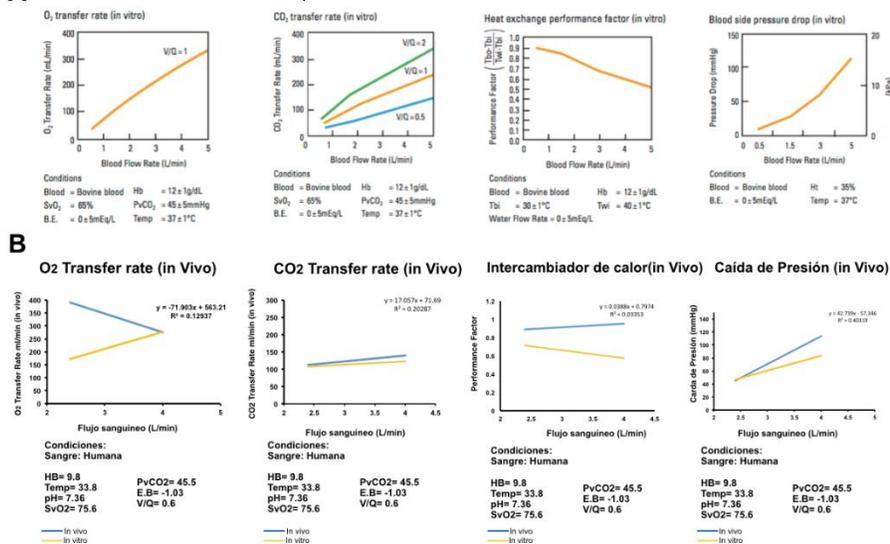


Figura 5. Gráficas comportamiento oxigenador Terumo RX15 in vivo vs in vitro. A Industria in vitro, B in vivo.

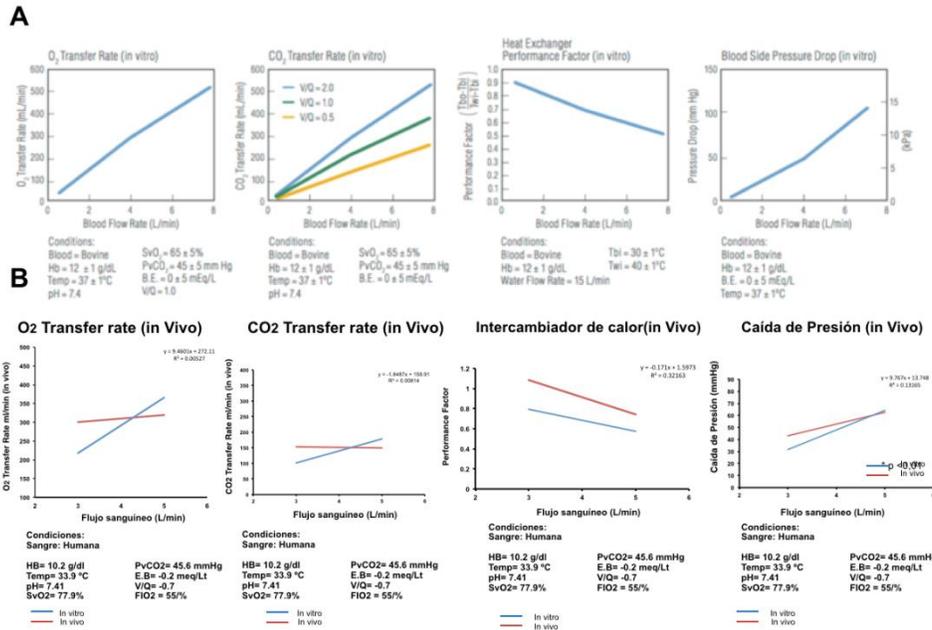


Figura 6. Gráficas comportamiento oxigenador Terumo FX 25 in vivo vs in vitro. A Industria *in vitro*, B *in vivo*.

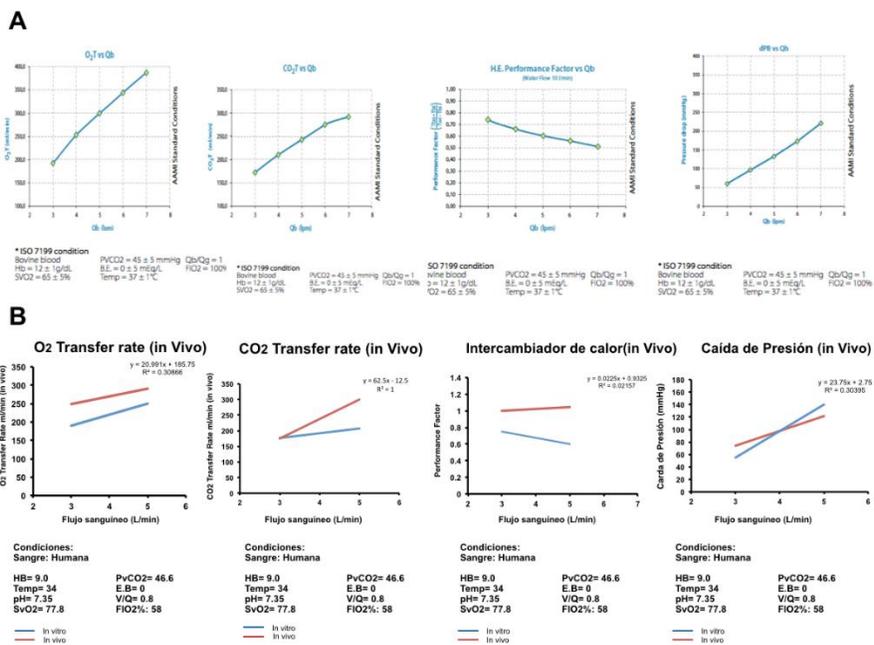


Figura 7. Gráficas comportamiento oxigenador Euroset Skipper AF in vivo vs in vitro. A Industria *in vitro*, B *in vivo*.

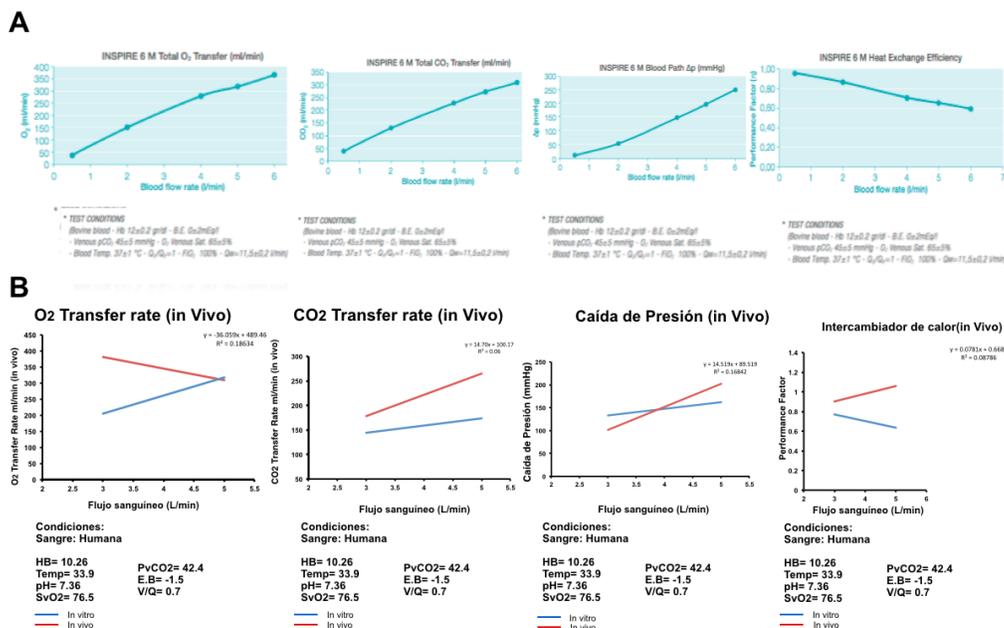
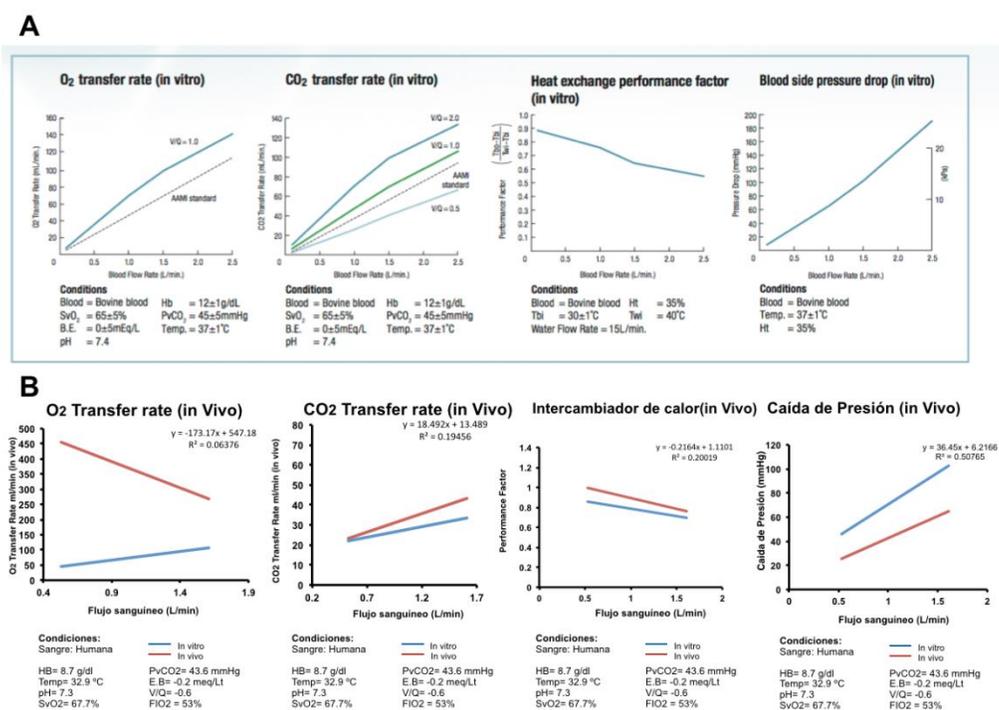


Figura 8. Gráficas comportamiento oxigenador Livanova Inspire in vivo vs in vitro. A Industria *in vitro*, B *in vivo*.



**Figura 9.** Gráficas comportamiento oxigenador Terumo RX05 in vivo vs in vitro. A Industria *in vitro*, B *in vivo*.

RX15, Skipper AL, Inspire 6) superan a los datos proporcionados por la industria en algún punto de su relación, a diferencia del oxigenador pediátrico RX05 quien se comporta con valores menores de presión transmembrana.

8. En cuanto a la transferencia de temperatura todos los oxigenadores en concordancia con la industria demuestran que a menor flujo sanguíneo mayor el tiempo que permanece la sangre dentro de la membrana, favoreciendo a un mayor contacto entre el intercambiador de temperatura y la sangre siendo el oxigenador FX25 el que mostro mayor correlación con datos de la industria.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Sarkar M, Prabhu V. Basics of cardiopulmonary bypass. *Indian J Anaesth.* 2017;61(9):760-767. doi:10.4103/ija.IJA\_379\_17
- OECD. Guidance document on the validation and international acceptance of new or updated test methods for hazard assessment. In: Series on Testing and Assessment. Vol No. 34. ; 2005:1-96. doi:ENV/JM/MONO(2005)14
- Hamilton C, Marin D, Weinbrenner F, et al. A new method to measure oxygenator oxygen transfer performance during cardiopulmonary bypass: clinical testing using the Medtronic Fusion oxygenator. *Perfusion.* 2017;32(2):133-140. doi:10.1177/0267659116668400
- Kay PH, Munsch CM. Techniques in Extracorporeal Circulation. Arnold; 2004. [https://books.google.com.do/books?id=cy0gxeuspQQC&pg=PR13&lpg=PR13&dq=Kay,Munsch+techniques+in+extracorporeal+circulation+4th+edition&source=bl&ots=W8FOWzK-cJ&sig=ACfU3U1r48YYITQYdZW6-UYPQvGqN\\_fiZA&hl=en&sa=X&ved=2ahUKEwjuy-iXiqT-kAhWos1kKHY4ZAaoQ6AEwCHoECAgQAQ#v=onepage&q=Kay%2CMunsch+techniques+in+extracorporeal+circulation+4th+edition&f=false](https://books.google.com.do/books?id=cy0gxeuspQQC&pg=PR13&lpg=PR13&dq=Kay,Munsch+techniques+in+extracorporeal+circulation+4th+edition&source=bl&ots=W8FOWzK-cJ&sig=ACfU3U1r48YYITQYdZW6-UYPQvGqN_fiZA&hl=en&sa=X&ved=2ahUKEwjuy-iXiqT-kAhWos1kKHY4ZAaoQ6AEwCHoECAgQAQ#v=onepage&q=Kay%2CMunsch+techniques+in+extracorporeal+circulation+4th+edition&f=false). Accessed August 27, 2019.
- Galletti PM, Richardson PD, Snider MT, Friedman LI. A standardized method for defining the overall gas transfer performance of artificial lungs. *Trans Am Soc Artif Intern Organs.* 1972;18(0):359-368, 374. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4679889>. Accessed August 27, 2019.
- Park M, Costa ELV, Maciel AT, et al. Determinants of Oxygen and Carbon Dioxide Transfer during Extracorporeal Membrane Oxygenation in an Experimental Model of Multiple Organ Dysfunction Syndrome. Rogers LK, ed. *PLoS One.* 2013;8(1):e54954. doi:10.1371/journal.pone.0054954
- Ranucci M, Isgrò G, Romitti F, Mele S, Biagioli B, Giomarelli P. Anaerobic Metabolism During Cardiopulmonary Bypass: Predictive Value of Carbon Dioxide Derived Parameters. 2006. doi:10.1016/j.athoracsur.2006.01.025
- Gravlee GP, Davis RF, Hammon JW, Kussman BD. *Cardiopulmonary Bypass and Mechanical Support: Principles and Practice: Fourth Edition.*; 2015.
- Steinberg C, Dragan R. Clinical experience with the Sorin Monolith Oxygenator at high altitude. *Perfusion.* 1999;14(1):77-81. doi:10.1177/026765919901400111
- Kirklin J, Kouchoukos N, Blackstone E, Hanley F. *Cardiac Surgery.* In: *Cardiac Surgery.* ; 2013.
- PANICO FG, NEPTUNE WB. A mechanism to eliminate the donor blood prime from the pump-oxygenator. *Surg Forum.* 1960;10:605-609. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14430125>. Accessed August 27, 2019.
- Granados - Tinajero. *Física y Anestesia. Anest en México.* 2018;30(3).
- Pop GAM, Duncker DJ, Gardien M, et al. The clinical significance of whole blood viscosity in (cardio)vascular medicine. *Neth Heart J.* 2002;10(12):512-516. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25696056>. Accessed June 20, 2019.
- Popel AS, Johnson PC. Microcirculation and hemorheology. *Annu Rev Fluid Mech.* 2005;37(1):43-69. doi:10.1146/annurev.fluid.37.042604.133933

15. Çinar Y, Şenyol AM, Duman K. Blood viscosity and blood pressure: role of temperature and hyperglycemia. *Am J Hypertens.* 2001;14(5):433-438. doi:10.1016/S0895-7061(00)01260-7
16. Elsner R, Meiselman HJ, Baskurt OK. Temperature-viscosity relations of bowhead whale blood: a possible mechanism for maintaining cold blood flow. *Mar Mammal Sci.* 2004;20(2):339-344. doi:10.1111/j.1748-7692.2004.tb01163.x
17. SEAMAN GVF, ENGEL R, SWANK RL, HISSEN W. Circadian Periodicity in Some Physicochemical Parameters of Circulating Blood. *Nature.* 1965;207(4999):833-835. doi:10.1038/207833a0
18. Dueñas Castell, MD. C, Fortich Salvador, MD. A, Ortiz Ruiz, MD. G. La membrana alveolo-capilar. *Rev Colomb Neumol.* 2016;26(3). doi:10.30789/rcneumologia.v26.n3.2014.38
19. ISO 7199:2016(En), Cardiovascular Implants and Artificial Organs — Blood-Gas Exchangers (Oxygenators). <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:7199:ed-3:v1:en>. Accessed August 27, 2019.
20. Jikuya T, Tsutsui T, Shigeta O, Sankai Y, Mitsui T. Species differences in erythrocyte mechanical fragility: comparison of human, bovine, and ovine cells. *ASAIO J.* 44(5):M452-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9804471>. Accessed July 13, 2019.
21. P. MT. Interpretación clínica del hemograma. *Rev Médica Clínica Las Condes.* 2015;26(6):713-725. doi:10.1016/j.rmcl.2015.11.001
22. Windberger U, Baskurt OK. Comparative Hemorheology.; 2007. [https://www.meduniwien.ac.at/hp/fileadmin/prf/windberger/Handbook\\_2007.pdf](https://www.meduniwien.ac.at/hp/fileadmin/prf/windberger/Handbook_2007.pdf). Accessed July 14, 2019.
23. Heater-Cooler System 3T Operating Instructions.; 2007. [https://eifu.livanova.com/EIFU\\_Display/PDFs/45-91-45USA\\_C.PDF](https://eifu.livanova.com/EIFU_Display/PDFs/45-91-45USA_C.PDF). Accessed September 8, 2019.
24. Alston RP. Anthropometry, Body Surface Area and Cardiopulmonary Bypass: Determining the Pump Flow Rate of the Heart-Lung Machine Using Body Size. In: *Handbook of Anthropometry*. New York, NY: Springer New York; 2012:2155-2170. doi:10.1007/978-1-4419-1788-1\_132
25. Hendrix RHJ, Ganushchak YM, Weerwind PW. Contemporary Oxygenator Design: Shear Stress-Related Oxygen and Carbon Dioxide Transfer. *Artif Organs.* 2018;42(6):611-619. doi:10.1111/aor.13084
26. Drummond M, Braile DM, Lima-Oliveira APM, Camim AS, Oyama RSK, Sandoval GH. Desenvolvimento tecnológico dos oxigenadores de membrana. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2005;20(4):432-437. doi:10.1590/S0102-76382005000400012
27. Najmaï S, Redford D, Larson DF. Hyperglycemia as an effect of cardiopulmonary bypass: intra-operative glucose management. *J Extra Corpor Technol.* 2006;38(2):168-173. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921693>. Accessed September 18, 2019.
28. Irace C, Carallo C, Scavelli F, De Franceschi MS, Esposito T, Gnasso A. Blood viscosity in subjects with normoglycemia and prediabetes. *Diabetes Care.* 2014;37(2):488-492. doi:10.2337/dc13-1374

# Aspectos claves en el monitoreo de la heparina para la cirugía cardiovascular y el soporte vital extracorpóreo.

*Key aspects in heparine monitoring for cardiovascular surgery and extracorporeal life support.*

MARIBEL SALDARRIAGA SALDARRIAGA<sup>1</sup>, DRC. SILVIA GONZÁLEZ COTELO<sup>2</sup>.

1. Bacterióloga Esp. en Hematología y Hemostasia. Werfen LATAM Distribution Bogotá, Colombia.

2. Werfen LATAM Distribution Bogotá, Colombia

## RESUMEN

**Resumen:** La heparina fue la primera droga en emplearse como anticoagulante, y sigue vigente hasta el día de hoy. Tiene vital importancia en la prevención y tratamiento de diversas enfermedades, así como también sirve de apoyo para intervenciones médicas logrando disminuir los riesgos de trombosis en los pacientes. A pesar de sus múltiples beneficios, la actividad de esta debe ser revisada y controlada por medio de pruebas de coagulación, para así evitar efectos adversos como lo pueden ser las hemorragias y por tanto el requerimiento de transfusiones sanguíneas.

**Palabras clave:** Heparina, anticoagulación, antitrombina, ACT, TTP, Anti -Xa.

**Abreviaturas:** Tiempo de coagulación activada, (CT) (del Inglés activated clotting time); Tiempo de tromboplastina parcial, (TTP); Tromboelastografía/Tromboelastometría, (TEG/TEM); Heparina no fraccionada, (UFH); Organización Soporte vital extracorpóreo, (ELSO); Soporte vital extracorpóreo, (ECLS); Oxigenación por membrana extracorpórea, (ECMO); Circulación Extracorpórea, (ECC); European Association of Cardio-Thoracic Surgery, (EACTS); European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology, (EACTA); Society of Thoracic Surgeons, (STS); Society of Cardiovascular Anesthesiologists, (SCA); The American Society of ExtraCorporeal Technology, (AmSECT); Derivación Cardiopulmonar, (CBP); Antitrombina, (AT).

**Summary:** Heparin was the first drug to be used as an anticoagulant, and it is still valid until today. It is vital in the prevention and treatment of various diseases, as well as supporting in medical interventions, reducing the risks of thrombosis in the patients. In spite of its multiple benefits, its activity must be reviewed and controlled by coagulation tests, in order to avoid adverse effects such as hemorrhages and therefore the requirement of blood transfusions. cardioplegic solution, (Saint Thomas); high rate of spontaneous heart beating, systolic function preservation and very low rate of inotropic drugs used.

**Keywords:** Heparin, anticoagulation, antithrombin, ACT, TTP, Anti-Xa

**Abbreviation:** Activated clotting time, (ACT); Activated Partial ThromboplastinTime, (APTT); Thromboelastography / Thromboelastometry, (TEG / TEM); Unfractionated Heparin, (UFH); Extracorporeal Life Support Organization, (ELSO); Extracorporeal life support, (ECLS); Extracorporeal membrane oxygenation, (ECMO); Extra-corporeal Circulation, (ECC); European Association of Cardio-Thoracic Surgery, (EACTS); European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology, (EACTA); Society of Thoracic Surgeons, (STS); Society of Cardiovascular Anesthesiologists, (SCA); The American Society of ExtraCorporeal Technology, (AmSECT); Cardiopulmonary Bypass, (CBP); Antithrombin, (AT).

## INTRODUCCIÓN

El uso de la anticoagulación juega un papel vital en diferentes enfermedades. La primera droga empleada con este objetivo fue la heparina, el uso de esta se ha mantenido durante el tiempo y sigue vigente en diversos contextos clínicos, como se evidencia en diversas guías clínicas de las diferentes sociedades científicas.<sup>1</sup>

La heparina es un polisacárido sulfatado caracterizado por tener un peso molecular variable y una gran actividad anticoagulante. Existen dos variantes de esta, las heparinas no fraccionadas (del inglés *Unfractionated Heparin*, UFH) o las heparinas despolimerizadas de bajo peso molecular (del inglés *Low Molecular Weight Heparin*, LMWH); ambas tienen un efecto anticoagulante rápido y se emplean en la prevención y el tratamiento para la trombosis venosa y la cardiopatía isquémica así como en procedimientos médicos en los que por su características, se ven aumentadas las probabilidades de que se formen trombos, como es el caso de los procedimientos de circulación extracorpórea y las cirugías cardíacas.

Su actividad anticoagulante se debe a que se une a la antitrombina (inhibidor fisiológico de la coagulación) generando un complejo que a su vez inactiva enzimas específicas de la cascada de la coagulación; la UFH inactiva principalmente a la trombina y el factor Xa, mientras que la LMWH es un catalizador más eficiente de la inhibición del FXa. Como la respuesta anticoagulante a la heparina es variable entre distintos pacientes, es una práctica estandarizada monitorear y ajustar la dosis basándose en los tests de coagulación.

A continuación, se revisarán las recomendaciones para el control de la heparina durante el manejo de la circulación extracorpórea de acuerdo a las guías de ELSO y la cirugía cardíaca de acuerdo a las guías de EACTS/EACTA y STS/SCA/ASET.

## A. PAUTAS DE ELSO - MANEJO DE LA ANTICOAGULACIÓN DURANTE EL SOPORTE VITAL EXTRACORPÓREO CARDIOPULMONAR (ECLS).<sup>2</sup>

ECLS es el uso de dispositivos mecánicos para apoyar temporalmente (días a meses) el corazón o función pulmonar (parcial o totalmente) durante la insuficiencia cardiopulmonar, para la recuperación o reemplazo de órganos.<sup>2</sup> Los pacientes expuestos a este procedimiento tienen un riesgo de formación

de trombos, por lo cual se hace indispensable el suministro de anticoagulante, en este caso heparina y por consiguiente el monitoreo de la misma.

Para hacer seguimiento a la hemostasia de pacientes a los que se les administra heparina, existen diversas pruebas:

- TCA:** es el tiempo de coagulación en segundos de sangre entera en presencia de un activador. Evalúa la vía intrínseca (Factores XII, XI, IX y VIII) y la vía final común (Factores X, V y II).

- TTP:** es el tiempo de coagulación en segundos del plasma citratado en presencia de reactivo activador y calcio. Evalúa la vía intrínseca (Factores XII, XI, IX y VIII) y la vía final común (Factores X, V y II).

- Anti Xa:** es la evaluación en plasma citratado de la actividad de la heparina TEG/TEM: Test viscoelástico que permite valorar la interacción entre distintos componentes del sistema hemostático, como son factores de coagulación, fibrinógeno, plaquetas y sistema fibrinolítico, ya que se trabaja con sangre entera y se evalúan en tiempo real las características cinéticas y viscoelásticas del coágulo.

La heparina no fraccionada (UFH) se administra como un bolo (50-100 U/kg) en el momento de la canulación y por administración continua durante ECLS.

Para los pacientes ECLS no hay dosis estándar de heparina, ni una concentración estándar de heparina en sangre durante el procedimiento. Si el paciente tiene un alto recuento de plaquetas, glóbulos blancos o es hipercoagulado, se puede requerir una mayor cantidad de heparina para mantener el TCA ideal. Si el paciente es trombocitopénico, tiene insuficiencia renal o fracciones de fibrina circulantes, se puede requerir una menor cantidad de heparina.<sup>2</sup>

### *Medición del efecto de heparina.*

**TCA:** La infusión de heparina está regulada para mantener el TCA en un nivel designado (generalmente 1,5 veces lo normal para el sistema de medición de TCA) cada dispositivo cuenta con límites específicos (120-140 segundos para la mayoría de instrumentos); debe medirse como mínimo cada hora y con más frecuencia si presenta variaciones. Debe medirse en la cabecera ya que a menudo se requieren decisiones de dosificación de heparina de forma inmediata.

TTP: es más conveniente que el TCA debido a que se puede medir en el laboratorio, sin embargo, es menos confiable que el ACT como una medida del tiempo de coagulación porque es medido únicamente en plasma y las células sanguíneas pueden afectar la actividad de la heparina.

**Concentración de heparina:** se puede medir como actividad anti-Xa, esta puede utilizarse para ajustar la dosis para así lograr un nivel deseado de concentración de heparina.

**TEG/TEM:** esta prueba proporciona más información que la TCA debido a que la firmeza del coágulo se ve afectada por los factores de coagulación, las plaquetas y la fibrinólisis. Adicionalmente, esta prueba puede realizarse con o sin un agente inactivante de la heparina, lo cual permite separar el efecto anticoagulante de la heparina de otros factores.

**Concentración de AT:** los niveles deben mantenerse dentro del rango normal (80%-120%). Si la concentración de AT en plasma es baja, la coagulación puede ocurrir incluso cuando se administran grandes dosis de heparina (la heparina potencia la acción inhibitoria de la AT); la AT disminuida se puede tratar administrando plasma fresco congelado, crioprecipitado o AT recombinante. Esta prueba no está disponible en todos los laboratorios.

**HITT-Trombocitopenia trombótica inducida por heparina:** se caracteriza por múltiples trombos arteriales y un recuento de plaquetas menor a 10 000. El uso de algunos ensayos diagnósticos para TTIH, se dificulta en pacientes ECLS ya que se encuentran heparinizados y son trombocitopénicos por diferentes razones, por lo que a menudo el ensayo es positivo aunque no tengan la enfermedad. Si un paciente ECLS tiene una verdadera TTIH su recuento de plaquetas se mantendrá por debajo de 100 000 a pesar de la transfusión de plaquetas; en estos casos es recomendable emplear un anticoagulante diferente a la heparina, tal como un inhibidor directo de la trombina.

**Reversión de heparina:** Durante la ECLS, la reversión con protamina casi nunca está indicada porque la dosificación precisa de protamina es difícil y la coagulación del circuito puede ocurrir si la heparina se revierte al estado de coagulación normal.<sup>2</sup>

## B. PAUTAS DE EACTS/EACTA PARA EL MANEJO DE LA SANGRE DE PACIENTES PARA CIRUGÍA CARDIACA EN ADULTOS.<sup>3</sup>

### Monitorización de heparina y anticoagulación.

Esta guía hace énfasis en que la sensibilidad a la heparina está determinada por características específicas de cada paciente y debe evaluarse por medio de la medición de TCA (Recomendación IIb), los valores objetivos son entre 300 y 600 segundos, según el método utilizado para la medición o las diferentes estrategias de dosificación de heparina. La variación en la eficiencia de diferentes heparinas puede requerir estrategias de anticoagulación individuales.

En este escenario la heparina no fraccionada normalmente se dosifica según el peso del paciente (300-600 U/kg), seguido de dosis adicionales según se requiera, como en el caso de una disminución perioperatoria del TCA. Las principales limitaciones de esta estrategia son la resistencia a la heparina y el rebote postoperatorio de heparina, las cuales pueden llevar a una anticoagulación insuficiente durante el procedimiento o al sangrado postquirúrgico, respectivamente.

### Manejo individualizado de heparina.

Se basa en una prueba dosis- respuesta y para esta se emplea medición de TCA o anti-Xa adicional al TCA. La titulación de heparina presenta controversia en la literatura; algunos estudios indican que, el uso de un dispositivo de titulación de heparina da como resultado un aumento de la dosis de heparina y una disminución de la dosis de protamina, esta situación se asociaría con una menor pérdida de sangre y requerimientos de transfusión, así como un mayor recuento de plaquetas al final de la operación. En contraste, otros estudios no mostraron resultados favorables en cuanto a la pérdida de sangre y los requerimientos de transfusión cuando se comparó la titulación de heparina con un protocolo basado en la medición del TCA. La determinación de los niveles de trombina podría ser prometedora, pero no es útil con altas concentraciones de heparina y actualmente no está disponible como prueba clínica en el punto de atención.

Los pacientes resistentes a la heparina pueden tener niveles de AT insuficientemente bajos o AT disfuncional y pueden

requerir dosis adicionales de heparina para alcanzar el objetivo TCA con un riesgo concomitante de heparina residual en la fase postoperatoria. Alternativamente, los niveles de AT pueden restaurarse mediante la suplementación de AT recombinante antes de CPB (Recomendación I)

### **Algoritmos de heparinización.**

Su aplicación podría contribuir a mejorar las estrategias de anticoagulación, especialmente en pacientes resistentes a la heparina, pero actualmente faltan estudios que evalúen la efectividad de estos modelos.

### **Medidas para prevenir el rebote de heparina.**

El rebote de heparina es el resultado de la concentración de heparina residual en sangre en la fase postoperatoria. Una afirmación con respecto al manejo óptimo de la anticoagulación con heparina está limitada por la falta de estudios prospectivos y comparativos. Sin embargo, el manejo de heparina guiado por el nivel de heparina debe considerarse sobre el manejo guiado por TCA para reducir el sangrado, especialmente en pacientes que son resistentes a la heparina.

### **Protamina**

El complejo heparina-protamina conduce a la disociación de la heparina de la antitrombina y al restablecimiento de las propiedades procoagulantes de la sangre. La dosis de protamina se basa generalmente en la dosis inicial o total de heparina aplicada al paciente en una relación 1:1 (Recomendación IIa). Estudios han demostrado que la dosificación de protamina basada en la dosis inicial o total de heparina se ha asociado con tiempos de coagulación prolongados y hemorragia microvascular en comparación con la dosis de protamina basada en la concentración de heparina medida después del procedimiento (Recomendación IIb).

### **Trombocitopenia Inducida por heparina.**

En pacientes con trombocitopenia inducida por heparina tipo 2 (HIT), los anticuerpos se generan contra el complejo antigénico de la heparina y factor plaquetario.<sup>4</sup> Este complejo antígeno-anticuerpo puede causar activación hemostática

y plaquetaria y tromboembolismo severo. En resumen, en pacientes con anticuerpos HIT, en quienes la cirugía no se puede posponer, se puede considerar la anticoagulación con bivalirudina cuando el riesgo de sangrado es aceptable.

El uso de heparina en se deben evitar los períodos pre y posoperatorio. (Recomendación IIa).

### **Manejo de la Anticoagulación durante ECLS / ECMO**

Los sistemas ECLS (veno-arterial) y de oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO veno-venoso) son dispositivos que están diseñados para dar soporte al corazón y/o pulmones cuando hay fallo temporal, los pacientes con estos sistemas requieren anticoagulación a largo plazo, lo que se asocia con un mayor riesgo de trombosis o sangrado. La mayoría de estos pacientes expuestos a ECC (Circulación extracorpórea) a largo plazo, desarrollan el síndrome de Von Willebrand adquirido.

La heparina no fraccionada es el estándar para la anticoagulación de estos pacientes. Existen variaciones inter institucionales significativas en el manejo de la anticoagulación y el seguimiento de ECLS / ECMO, debido a la diferencia en los reactivos, los sistemas de detección y los valores de referencia de los diferentes ensayos empleados. Particularmente en pacientes adultos, los datos se limitan a estudios pequeños retrospectivos, de un solo centro. Los estudios de resultados clínicos son raros y en su mayoría carecen de suficiente poder para permitir sacar conclusiones válidas y fiables.

### **C. PAUTAS DE LA STS/SCA Y AMSECT: ANTICOAGULACIÓN DURANTE EL BYPASS CORONARIO.<sup>4</sup>**

Estas sociedades científicas basaron sus esfuerzos de producir recomendaciones conjuntas debido a que una parte críticamente importante de CPB es el uso de la terapia anticoagulante. Hasta la fecha de publicación de esta guía conjunta, no existían pautas de práctica basadas en evidencia que definieran el manejo óptimo de la anticoagulación durante la realización de la CPB. Como resultado, la práctica en esta área ha sido muy variable y poco estandarizada de acuerdo con la base de evidencia hasta la fecha.

### Anticoagulación durante el bypass cardiopulmonar.

Dosificación de heparina para inicio y mantenimiento de CPB. Se debe medir un test funcional de anticoagulación en sangre completa, TCA y demostrar una anticoagulación adecuada antes del inicio y a intervalos regulares durante la derivación cardiopulmonar (Recomendación I).

La administración del bolo de UFH se hará de acuerdo al peso del paciente, sin embargo, teniendo en cuenta que la respuesta a la heparina es heterogénea en cada paciente, se debe realizar prueba terapéutica funcional de inhibición del coágulo antes del inicio de CPB. Es razonable usar pruebas de tiempo de coagulación activado (TCA) que produzcan tiempos de coagulación "activados al máximo", ya que son menos susceptibles a la hipotermia y se relacionan más estrechamente con la actividad del factor Xa en comparación con las pruebas que emplean un solo activador; los valores superiores a 480 segundos se consideran con frecuencia terapéuticos (Recomendación IIa).

El uso de una fórmula de dosis-respuesta de heparina puede identificar una sensibilidad reducida a la heparina, pero no ha sido demostrado ser más útil que la dosis de heparina basada en el peso para determinar la dosis de heparina requerida para lograr un TCA adecuado para iniciar CPB. (Recomendación IIb).

Se podría considerar el uso del monitoreo de la concentración de heparina además de la TCA, para el mantenimiento de la anticoagulación durante CPB, ya que se ha asociado con una reducción significativa en la generación de trombina, fibrinólisis y activación de neutrófilos. Sin embargo, sus efectos sobre el sangrado postoperatorio y el requerimiento de transfusión son inconsistentes. (Recomendación IIb).

Durante el CPB la administración de rutina de UFH a intervalos fijos con monitoreo de TCA puede ser considerado y ofrecer una alternativa segura para monitorear la concentración de heparina (recomendación IIb)

El tiempo de coagulación activado (TCA) es considerado el estándar de oro en el monitoreo de la anticoagulación para CPB. Tradicionalmente, el estándar de oro para medir los efectos anticoagulantes de la heparina son la inhibición del factor Xa

(anti-Xa) actividad. El factor Xa es un objetivo principal para la heparina no fraccionada y se puede medir fácilmente en plasma utilizando ensayos de laboratorio. Los diversos estudios que buscan validar una nueva medida de actividad de heparina, o un ensayo de tiempo de coagulación, usan la actividad anti-Xa como el estándar de oro para hacer la comparación. Sin embargo, los ensayos en plasma para la actividad anti-Xa no están idealmente adaptados como pruebas a la cabecera del paciente (*Point of care*). La medición Anti-Xa sirve como una prueba de validación para nuevos ensayos "*Point of care*" que reflejan la actividad anti-Xa.

La anticoagulación documentada de los pacientes que tienen CPB es necesaria y se chequea rutinariamente con un TCA. Sin embargo, los dispositivos ACT varían considerablemente en sus plataformas de medición, activadores, volúmenes de muestra y sensibilidades a elementos externos como hemodilución, hipotermia y farmacoterapias concomitantes.

El muestreo arterial versus muestreo de sangre venosa y un período de espera de hasta 15 minutos no afectan significativamente el resultado de TCA. Actualmente hay muchos instrumentos y plataformas disponibles para medir los valores de TCA. Para utilizar racionalmente un dispositivo TCA para pacientes sometidos a CPB, es importante entender cómo funciona la plataforma de prueba, el objetivo terapéutico que corresponde a un valor histórico de 480 segundos, y qué tan bien se correlacionan los resultados con la actividad anti-Xa.

Pruebas que utilizan un grado máximo de activación de muestra de sangre mediante el uso de activadores múltiples o más potentes, producen tiempos de coagulación más cortos en relación con el estándar TCA, que posee un solo activador. Las pruebas que utilizan la muestra activada al máximo también reportan menos variabilidad en los tiempos de coagulación y son menos susceptibles a la prolongación por hipotermia y artefactos. La activación máxima elimina la variabilidad inducida por la hemodilución de los factores de coagulación.<sup>4</sup>

### Contraindicaciones del uso de heparina y sus alternativas.

Las escalas clínicas que usan una caída del recuento de plaquetas superior al 50% o un evento trombotico entre 5 y 14 días después de una exposición a heparina en conjunto,

con la determinación de anticuerpo contra heparina-plaquetas pueden diagnosticar trombocitopenia heparina inducida (HIT). Para pacientes con diagnóstico de HIT y que necesitan una operación urgente que requiere CPB, la bivalirudina es una opción (Recomendación IIa). En pacientes con disfunción renal significativa que son seropositivos para HIT y requieren operación urgente con CPB, el uso de plasmaféresis, argatroban, o heparina con agentes antiplaquetarios (como tirofiban, ilioprost) puede considerarse, entendiendo que hay un mayor riesgo de sangrado (recomendación IIb)

### **Reversión de la anticoagulación durante la cirugía cardíaca.**

La dosificación de protamina para la reversión de heparina: puede ser beneficioso para calcular la dosis de reversión de protamina basado en una valoración de la heparina existente en sangre. Esta técnica se ha asociado con una reducción sangrado y transfusión de sangre (Recomendación IIa).

Es adecuado limitar la relación protamina/heparina a menos de 2,6 mg de protamina por 100 unidades de heparina porque las dosis totales por encima de esto (sobredosis de protamina) inhiben la función plaquetaria, prolongan el ACT y aumentan el riesgo de sangrado (Recomendación IIa).

### **CONCLUSIONES**

Aunque se requieren más estudios prospectivos para confirmar las diferencias entre las distintas metodologías para el monitoreo de heparina durante la CBP, el uso de pruebas en sangre entera, en la cabecera del paciente están ampliamente recomendados tanto en las intervenciones de cirugía cardíaca con CBP como en los procedimientos de ELSO/ECMO.

### **REFERENCIAS**

1. Moreno Ruiz N, Mora Pabón G. HEPARINA NO FRACCIONADA EN EL MANEJO DEL SÍNDROME CORONARIO AGUDO. Revista de la Facultad de Medicina. 2007;55(1):43-53.
2. ELSO Guidelines for Cardiopulmonary Extracorporeal Life Support Extracorporeal Life Support Organization, Version 1.4 August 2017 Ann Arbor, MI, USA. [internet] Disponible en: <https://www.elseo.org/Resources/Guidelines.aspx>
3. Domenico Pagano, Milan Milojevic, Michael I Meesters, Umberto Benedetto, Daniel Bolliger, Christian von Heymann, et al. 2017 EACTS/EACTA. Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.2018;53(1)Jan:79-111.
4. Shore-Lesserson L, Baker R, Ferraris V, Greilich P, Fitzgerald D, Roman P et al. The Society of Thoracic Surgeons, The Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and The American Society of ExtraCorporeal Technology: Clinical Practice Guidelines—Anticoagulation During Cardiopulmonary Bypass. The Annals of Thoracic Surgery. 2018;105(2):650-662.

# Uso de quelantes de hierro en cirugía cardíaca con circulación extracorpórea

*Use of iron chelators in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass.*

**DIEGO FARIA MARQUES FERREIRA**

*Biomédico Perfusionista – Instituto do Coração/FMUSP - Brasil*

## RESUMEN

**Resumen:** La derivación cardiopulmonar expone la sangre a superficies no fisiológicas y a fuerzas de cizallamiento que conducen a la destrucción mecánica de los glóbulos rojos con la liberación de hemoglobina libre en la circulación. En presencia de oxidantes como el peróxido de hidrógeno y el superóxido, el hierro libre se libera de las moléculas de hemo a la circulación. El hierro es un metal de transición que tiene la capacidad de donar o aceptar electrones individuales. Esto permite que el hierro neutralice los radicales libres y por lo tanto sirve como una defensa antioxidante crítica. Con el fin de mantener el estado oxidativo fisiológico de las células, el hierro es secuestrado con proteínas o cofactores. Los quelantes del hierro forman un complejo con el hierro y, por lo tanto, promueven su excreción a través de las vías urinarias o biliares. En varios modelos experimentales de insuficiencia renal aguda, el tratamiento previo de quelación del hierro y la deferoxamina, protege a los animales contra una amplia gama de insultos nefrotóxicos. En conclusión, se necesitan más estudios para determinar si el hierro catalítico en plasma puede servir como un biomarcador útil de insuficiencia renal aguda en seres humanos. Además, se necesitan ensayos clínicos con el poder adecuado para evaluar si las intervenciones dirigidas a las vías reguladoras del hierro pueden mejorar los resultados clínicos en la insuficiencia renal aguda humana. El tratamiento actual de la insuficiencia renal aguda sigue siendo en gran medida favorable. Sin embargo, los avances recientes en nuestra comprensión de la lesión renal y las vías de señalización de reparación en modelos preclínicos han permitido el desarrollo de varios productos farmacéuticos prometedores que actualmente se encuentran en ensayos clínicos en humanos.

**Palabras clave:** Hierro sérico, quelantes de hierro, insuficiencia renal aguda, cirugía cardíaca, circulación extracorpórea.

**Summary:** The cardiopulmonary bypass exposes blood to non-physiological surfaces and shear forces that lead to the mechanical destruction of red blood cells with the release of free hemoglobin in the circulation. In the presence of oxidants such as hydrogen peroxide and superoxide, free iron is released from hemo molecules into the circulation. Iron is a transition metal that has the ability to donate or accept individual electrons. This allows iron to neutralize free radicals and therefore serves as a critical antioxidant defense. In order to maintain the physiological oxidative state of the cells, iron is sequestered with proteins or cofactors. Iron chelators form a complex with iron and, therefore, promote its excretion through the urinary or bile ducts. In several experimental acute renal failure models, the pretreatment of chelation of iron and deferoxamine protects animals against a wide range of nephrotoxic insults. In conclusion, more studies are needed to determine if plasma catalytic iron can serve as a useful biomarker of acute renal failure in humans. In addition, clinical trials with adequate power are needed to assess whether interventions targeting iron regulatory pathways can improve clinical outcomes in human acute renal failure. Current treatment of acute renal failure remains largely favorable. However, recent advances in our understanding of kidney injury and repair signaling pathways in preclinical models have allowed the development of several promising pharmaceutical products that are currently in clinical trials in humans.

**Keywords:** Serum iron, iron chelators, acute renal failure, cardiac surgery, cardiopulmonary bypass

## INTRODUCCIÓN

La derivación cardiopulmonar (CPB) expone la sangre a superficies no fisiológicas y a fuerzas de cizallamiento que conducen a la destrucción mecánica de los glóbulos rojos con la liberación de hemoglobina libre en la circulación. En presencia de oxidantes como el peróxido de hidrógeno y el superóxido, el hierro libre se libera de las moléculas de hemo a la circulación. El hemo contiene hierro redox activo, que es capaz de participar en reacciones orgánicas e inorgánicas de radicales de oxígeno, como la estimulación de la peroxidación de lípidos y la catalización de la formación de radicales hidroxilo dañinos, con daño tisular posterior.<sup>1</sup> La hemólisis inducida por CPB sugiere que su impacto en la generación de oxidantes y el flujo sanguíneo puede agravar la lesión renal después de una cirugía cardíaca. El grado de hemólisis y sus efectos probablemente aumentarán en la población infantil debido a la mayor disparidad entre el volumen de sangre circulante de un bebé y el volumen del circuito de CPB que requiere que el circuito de CPB se prepare con sangre almacenada. La sangre almacenada es más propensa a la hemólisis, particularmente con un mayor tiempo de almacenamiento.<sup>2</sup> Además de completar la fragmentación de los glóbulos rojos, también puede haber daño subliminal de los glóbulos rojos que resulta en propiedades reológicas alteradas. El aumento de los niveles de los constituyentes de los glóbulos rojos y el agotamiento de sus eliminadores, la transferrina y la haptoglobina, dan como resultado varias secuelas clínicas graves, como el aumento de la resistencia vascular sistémica, el perfil de coagulación alterado, la disfunción plaquetaria, el daño tubular renal y el aumento de la mortalidad. Dicha lesión plantea la preocupación de que la insuficiencia renal aguda (IRA) asociada a CPB puede ser una forma de sideropatía renal y que la toxicidad relacionada con el hierro libre o inadecuadamente unida puede jugar un papel clave.<sup>3</sup>

## EL METAL DE HIERRO EN EL CUERPO.

El hierro es un metal de transición que tiene la capacidad de donar o aceptar electrones individuales. Esto permite que el hierro neutralice los radicales libres y por lo tanto sirve como una defensa antioxidante crítica. Con el fin de mantener el estado oxidativo fisiológico de las células, el hierro es secuestrado con proteínas o cofactores. Si se libera, el hierro

"libre" sirve como agente quimiotáctico para los neutrófilos y los macrófagos. La combinación de hierro y peróxido de hidrógeno (de los neutrófilos activados), genera iones férricos ( $Fe^{3+}$ ), y especies reactivas de oxígeno (ROS), cuya producción prolongada da como resultado un entorno crónicamente inflamado. El hierro también induce un fenotipo macrófago M1 proinflamatorio, que contribuye al daño tisular perpetuo y compromete la regeneración tisular ya que las células no pueden cambiar al fenotipo reparador M2.<sup>4</sup>

Si bien la mayor parte del hierro es intracelular y se almacena en proteínas que contienen hierro, hay una pequeña porción extracelular que está unida a la albúmina y los quelatos de bajo peso molecular, como el citrato, el acetato y el fosfato. Conocida como hierro catalítico o hierro libre, esta pequeña parte circula, participando en ciclos de reacciones redox entre sus estados ferroso y férrico. Cuando el oxígeno se reduce de forma incompleta al agua, esta porción de hierro es responsable de la conversión del peróxido de hidrógeno resultante en iones de radicales libres (reacción de Fenton), lo que causa daño oxidativo.<sup>5</sup> Esta secuencia de propagación de reacciones generadoras de radicales tiene efectos biológicos importantes porque uno de los objetivos para la lesión por radicales libres es el componente lipídico de las membranas celulares. La circulación de hierro libre aumenta la producción de ROS a través de las reacciones de Fenton y Haber Weis, agravando el estrés oxidativo y la IRA.<sup>6</sup>

La absorción de hierro se produce rápidamente (una hora después de la ingestión). El sitio de absorción se encuentra principalmente en el duodeno.<sup>7</sup>

El hierro existe en tres compartimentos dentro del cuerpo. El primer compartimento es la sangre, donde el hierro se une a la transferrina. El segundo compartimento y mucho más pequeño se llama la cuenca. El tercer compartimento es el tejido en el que el exceso de hierro libre puede reaccionar y causar toxicidad (corazón e hígado), pero es relativamente inaccesible.<sup>7</sup>

El hierro se filtra por el glomérulo y se reabsorbe en los túbulos renales. En modelos animales, la cantidad de hierro catalítico en el riñón aumenta rápidamente con una variedad de lesiones, que

incluyen isquemia-reperfusión, aminoglucósidos, cisplatino, rabdomiolisis y exposición al contraste. En humanos, los niveles de hierro catalítico en la sangre se usaron como un marcador sustituto de los niveles de hierro catalítico renal y también se encontró que reflejan el riesgo de IRA en la CPB, la enfermedad renal crítica y la exposición al contraste.<sup>5</sup>

El hierro unido a proteínas no hemo, incluida la ferritina, representa la asociación del hierro no hemo, mientras que el hierro unido a proteínas hemo representa la asociación de hierro hemo; Estas proteínas hemo incluyen hemoglobina, mioglobina, citocromos de la respiración, sensores de gas, enzimas P450, catalasa, peroxidasa, óxido nítrico sintasa, guanil ciclasas e incluso factores transcripcionales. La sobrecarga de hierro y la homeostasis alterada del hierro están involucradas en los procesos de envejecimiento.<sup>8</sup>

El hierro absorbido, fisiológicamente reciclado y absorbido, se envía a la principal proteína transportadora de hierro en la sangre. La transferrina se une al hierro libre y minimiza su potencial de toxicidad. Sin embargo, en algunos casos, la liberación de hierro libre puede exceder la capacidad de enlace de la hierro-transferrina. Además, la hemoglobina sérica libre es capaz de eliminar el óxido nítrico derivado del endotelio, lo que provoca vasoconstricción, disminución del flujo sanguíneo, activación de las plaquetas, aumento de la expresión de la endotelina-1 y lesión renal aguda. Parte de la hemoglobina libre también pasará a través de los glomérulos, aparecerá en la orina, liberará hierro y puede causar la oclusión de los túbulos renales con forma de hemoglobina y la necrosis de las células tubulares. En este punto, toda la capacidad de unión al hierro antioxidante se pierde y el suero presenta características prooxidantes.

Existe evidencia que indica que la generación de ROS puede contribuir al inicio y mantenimiento de la necrosis tubular aguda. Se ha demostrado que el estrés oxidativo desempeña un papel clave en el desarrollo de la IRA tóxica e isquémica. Los radicales libres de hierro se consideran una causa importante de lesión renal y pueden agravar el daño tubular. Pueden derivarse de hemólisis intravascular en la configuración de la CPB o liberarse de mitocondrias dañadas en el túbulo renal. La lesión por reperfusión durante la CPB puede agravar aún más el estrés oxidativo en la configuración de hierro libre en circulación.<sup>1</sup>

La lesión renal es una afección común y, a menudo, devastadora, asociada con un aumento notable en la duración, la mortalidad y el costo del hospital. Se ha apreciado durante mucho tiempo un papel importante para el hierro en la patogénesis de la insuficiencia renal.

Los datos en animales que demuestran un papel causal del hierro catalítico en la IRA sugieren que los niveles elevados de hierro catalítico pueden servir como un biomarcador importante y un mediador potencial de la IRA en humanos. Esta hipótesis se probó recientemente en una serie de estudios prospectivos de cohorte que evaluaron los niveles de hierro catalítico en plasma y suero en tres contextos clínicos: cirugía cardíaca asociada a la IRA, lesión renal aguda asociada a enfermedad crítica y lesión renal aguda inducida por contraste. En muchos de estos modelos, el tratamiento previo con un quelante de hierro previene o atenúa la lesión renal.<sup>9</sup>

El hierro catalítico se puede medir en plasma o suero mediante dos métodos diferentes: el análisis de hierro catalítico de bleomicina detectable (BDI) y el análisis de hierro de plástilo libre.<sup>9</sup>

Los quelantes del hierro forman un complejo con el hierro y, por lo tanto, promueven su excreción a través de las vías urinarias o biliares. En varios modelos experimentales de IRA, el tratamiento previo de quelación del hierro y la deferoxamina, protege a los animales contra una amplia gama de insultos nefrotóxicos. Además, la administración de apotransferrina o lipocalina asociada a gelatinasa neutrófila (NGAL), ambas moléculas endógenas de unión a hierro, protegen contra el daño renal, en modelos animales de lesión de isquemia-reperfusión renal. Sin embargo, solo unos pocos estudios pequeños han intentado extender estos hallazgos, de los modelos de daño renal agudo en animales, a los humanos.<sup>9</sup>

La sobredosis aguda de hierro, da como resultado una variedad de enfermedades gastrointestinales, cardiovasculares, nerviosas centrales, hepáticas, metabólicas y de coagulación. Actualmente se cree que la fisiopatología implica una generación de hidroxilo libre catalizada por hierro. Estos radicales hidroxilo libres dan como resultado la peroxidación lipídica que causa daño a las estructuras mitocondriales, lisosómicas y sarcolemmas de membrana con daño hepático y miocárdico subsiguiente.<sup>7</sup>

Los mecanismos patofisiológicos propuestos de IRA inducida por hierro catalítico son:

**1:** La hemólisis que puede ocurrir a través de procesos endógenos o exógenos da como resultado la liberación de hemoglobina libre en el plasma.

**2:** La hemoglobina libre está unida por haptoglobina, y el complejo es absorbido por monocitos y macrófagos a través del receptor CD163. Este también puede facilitar la endocitosis mediada por el receptor de hemoglobina libre, incluso en ausencia de haptoglobina.

**3:** Una vez internalizada, la hemoglobina se divide en hemo, que se degrada aún más por la hemooxigenasa-1 (HO-1) en monóxido de carbono (CO), biliverdina y  $Fe^{2+}$ . Este último se oxida a  $Fe^{3+}$  y es secuestrado por ferritina, que está regulada por la HO-1.

**4:** La hemoglobina libre, que no es secuestrada por la haptoglobina, puede oxidarse a hemo libre en la circulación.

**5:** El hemo libre es secuestrado por la hemopexina y absorbido por los hepatocitos, las células del músculo liso vascular y otros tipos de células a través del receptor captador de CD91, también conocido como proteína 1 relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad.

**6:** Cuando la capacidad de la haptoglobina y la hemopexina para eliminar la hemoglobina libre y el hemo libre se sobrecarga, respectivamente, la degradación no enzimática (es decir, en ausencia de HO-1) puede liberar hierro catalítico del hemo.

**7:** Este hierro catalítico cataliza la formación de radicales libres, que pueden dañar los componentes macromoleculares de las células, lo que resulta en IRA.

**8:** Incluso en ausencia de generación de hierro catalítico, la hemoglobina libre y el hemo libre pueden contribuir a la IRA a través de una variedad de mecanismos, incluido el secuestro de óxido nítrico (NO), que produce vasoconstricción, daño celular mediado por oxidantes, Lesión vascular e inducción de apoptosis en presencia de otros agonistas citotóxicos, como el factor de necrosis tumora.<sup>9</sup>

La sobrecarga crónica de hierro en pacientes con talasemia ocurre cuando el hierro se acumula como consecuencia del aumento de la absorción de hierro o de las transfusiones repetitivas. Las reservas totales de hierro del cuerpo se correlacionan mejor con la ferritina plasmática, que representa la forma de hierro soluble en agua del almacenamiento. Se produce una deposición sustancial de hierro en el hígado, el corazón, el páncreas, las glándulas suprarrenales y paratiroides, lo que lleva a muchas de las manifestaciones clínicas de toxicidad por hierro. La muerte suele deberse a insuficiencia miocárdica.<sup>7</sup> Por lo tanto, es necesario identificar la siderosis miocárdica y mejorar los tratamientos para las complicaciones cardíacas. Se ha demostrado que los pacientes con un aumento de la siderosis miocárdica tienen un mayor riesgo de disfunción sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo, arritmias e insuficiencia cardíaca.<sup>10</sup> El desarrollo posterior de una sobrecarga de hierro puede causar cardiomiopatía y la insuficiencia cardíaca sigue siendo la causa principal de muerte en la talasemia.<sup>11</sup> Los beneficios de la terapia de quelación subcutánea discontinua, a largo plazo, con deferoxamina para prolongar la supervivencia y reducir las complicaciones cardíacas en la beta-talasemia dependiente de transfusiones, están bien establecidos.<sup>12</sup>

Investigaciones recientes han demostrado una mayor protección del miocardio mediante el uso de eliminadores de radicales libres de oxígeno. En particular, se ha propuesto que la quelación del hierro con deferoxamina puede reducir la producción de radicales hidroxilo, moderando así la lesión por isquemia-reperfusión miocárdica. Este efecto de la deferoxamina puede estar relacionado tanto con su propiedad quelante del hierro como con la intervención en un mecanismo independiente del hierro.<sup>13</sup>

## DEFEROXAMINA

Desde 1962, cuando se demostró que la administración intramuscular de deferoxamina aumentaba la excreción urinaria de hierro, en pacientes con talasemia, se han hecho esfuerzos en todo el mundo para administrar deferoxamina parenteral para la quelación en paralelo con las transfusiones. Desde entonces, las inyecciones intramusculares de deferoxamina han sido reemplazadas por infusión subcutánea para uso en el

hogar. A lo largo de los años, la deferoxamina ha sido el agente quelante de hierro más eficaz disponible, también porque tiene efectos secundarios mínimos.<sup>14</sup> La deferoxamina también se ha utilizado para tratar la intoxicación por hierro desde 1965.<sup>7</sup>

El mesilato de deferoxamina, un ácido trihidroxámico natural producido por *Streptomyces pilosus*, aumenta la excreción urinaria de hierro, en pacientes con talasemia. Es el único agente quelante de hierro aprobado para los ensayos clínicos clínicos intramusculares, intravenosos o subcutáneos, que ha demostrado, que la terapia de quelación regular puede disminuir el hierro hepático, mejorar la disfunción cardíaca, pancreática y de otros órganos, mejorar el crecimiento y la maduración sexual y aumentar la supervivencia en la talasemia.<sup>15</sup>

La distribución de deferoxamina es de 5 a 10 minutos y la vida media de eliminación en pacientes con talasemia es de 3 horas.<sup>7</sup> Los estudios farmacocinéticos han demostrado que la deferoxamina es altamente hidrofílica y se metaboliza rápidamente por las enzimas plasmáticas, lo que lleva a una corta vida media de 12 minutos. Por lo tanto, hay una absorción disminuida por el tracto gastrointestinal y una eficacia limitada. En consecuencia, la deferoxamina se administró preferiblemente por vía subcutánea para el tratamiento de la sobrecarga de hierro.<sup>4</sup>

La desferoxamina se metaboliza, en gran parte, en el plasma por diversos metabolitos. Cuando no se metaboliza, se excreta principalmente por filtración glomerular y, en segundo lugar, por secreción tubular.<sup>7</sup>

La mayoría de los otros estudios clínicos, en humanos, se han centrado en el efecto protector de la deferoxamina en el miocardio contra la formación de radicales libres inducida por reperfusión en pacientes cardíacos, o en la prevención de la insuficiencia cardíaca inducida por hierro y la arritmia en la talasemia. Además, la deferoxamina se ha examinado como una medida preventiva para la hemorragia intracerebral y por lo tanto, el accidente cerebrovascular isquémico, ya que neutraliza la neurotoxicidad mediada por hierro, disminuyendo el edema cerebral y la muerte neuronal.<sup>4</sup>

Aunque la deferoxamina se considera un antídoto relativamente seguro, los efectos adversos se han reconocido con su mayor uso, lo que permite una evaluación más precisa de los riesgos asociados.<sup>7</sup> En dosis altas (más de 40 mg/kg/día), la administración subcutánea

de deferoxamina puede causar dolor e hinchazón en el lugar de la inyección, trastornos oculares, auditivos, neurológicos e insuficiencia renal, todos los cuales se revierten después de la interrupción del tratamiento.<sup>4</sup> Se han observado efectos pulmonares graves con dosis de infusión intravenosa de 10-20 mg/kg/h. Con respecto a la piel, se ha descrito una erupción generalizada muy rara.<sup>4</sup>

Varios ensayos controlados aleatorios del uso de quelantes de hierro para el tratamiento de la talasemia han demostrado que la deferoxamina tiene un buen perfil de seguridad en comparación con otros quelantes. No hubo reacciones reportadas por el uso tópico de deferoxamina.<sup>4</sup>

Por lo tanto, parece que la deferiprona podría reducir el riesgo de progresión a cardiomiopatía relacionada con el hierro al eliminar más hierro cardíaco que la deferoxamina subcutánea, y la función del ventrículo izquierdo y las mejoras del volumen del ventrículo izquierdo en pacientes con disfunción subclínica. Lo que puede producir un mayor beneficio pronóstico.<sup>10</sup>

#### HAPToglobina, FERRITINA, HEMO-OXIGENASA-1, HEPcidina Y OTRAS.

Aunque la haptoglobina se produce principalmente en el hígado, también se detectó la expresión de proteínas en el pulmón y se detectó ARNm en el riñón, el bazo, el timo y el corazón.<sup>16</sup>

Los complejos de hemoglobina-haptoglobina se eliminan rápidamente de la circulación a través de monocitos y macrófagos de tejido a través de receptores CD163. La haptoglobina libre tiene una vida media de 5 días, mientras que los complejos de hemoglobina-haptoglobina tienen una vida media de minutos. Los lisosomas degradan los restos de globina, mientras que el hemo-oxigenasa-1 (HO-1) convierte el hemo en  $Fe^{2+}$ ,  $CO_2$  y biliverdina. La biliverdina finalmente se convierte en bilirrubina a través de la biliverdina reductasa. Se cree que estos metabolitos tienen efectos antiinflamatorios. El  $Fe^{2+}$  también induce ferritina, que se une al hierro libre, evitando que genere especies reactivas de oxígeno.<sup>16</sup>

La heptoglobina también tiene diferentes funciones fisiológicas que el metabolismo de la hemoglobina. La haptoglobina sintetizada localmente puede proporcionar efectos antioxidantes y antimicrobianos. Puede suprimir la proliferación de linfocitos y la mitogénesis de células B, así

como la modulación de la función de los macrófagos mediante la inhibición de la hemaglutinación viral y la prostaglandina H2 sintasa. Al alterar la distribución de las células T auxiliares, la haptoglobina puede funcionar como un modulador del sistema inmunológico y puede ser en parte responsable de ciertas infecciones, alergias y trastornos autoinmunes. También se ha encontrado que la heptoglobina induce angiogénesis, especialmente en el subtipo Hp2-2. Se utilizan tres métodos comunes para medir la haptoglobina: espectrofotometría, métodos inmunorreactivos y electroforesis en gel.<sup>16</sup>

La ferritina es una proteína clave que es capaz de secuestrar grandes cantidades de hierro intracelular y, por lo tanto, protege contra el daño celular mediado por oxidantes. Recientes estudios en animales han resaltado la importancia de la expresión de ferritina de la cadena pesada tubular proximal renal en la regulación de la inflamación renal y la insuficiencia renal. Un estudio piloto de 30 pacientes encontró que los bajos niveles de ferritina sérica preoperatoria se asociaron con una mayor incidencia de IRA después de la cirugía cardíaca con CPB. Sin embargo, un estudio posterior más amplio (n=120) no pudo confirmar esta asociación.<sup>9</sup>

La HO-1 es la enzima limitante de la velocidad en la descomposición del hemo en monóxido de carbono, hierro y biliverdina. Una gran cantidad de datos de modelos animales respalda su relevancia como enzima citoprotectora en IRA. Además, un estudio reciente encontró que los polimorfismos genéticos comunes en el promotor del gen HO-1 se asocian con IRA postoperatorio en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. Por lo tanto, el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos que inducen la expresión de HO-1 renal y extrarenal como estrategia para la prevención de la IRA ha sido un tema de gran interés. Desafortunadamente, la mayoría de los inductores de HO-1 conocidos (por ejemplo, hemo libre, endotoxina, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) son compuestos que pueden ser peligrosos para la administración a humanos.<sup>9</sup>

El uso de técnicas de selección genómica, transcriptómica y proteómica para nuevos biomarcadores renales e investigación innovadora de tejido embrionario, lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL) se ha descrito recientemente como un biomarcador renal temprano altamente sensible y específico que debe estar implicado en la diferenciación de epitelio renal. El epitelio renal expresa y excreta grandes

cantidades de NGAL cuando se daña por lesión por isquemia-reperusión, nefrotoxinas y sepsis.<sup>3</sup>

La hepcidina es una hormona peptídica sintetizada en los hepatocitos y con una menor expresión detectada en el riñón, el corazón y el cerebro normales. El gen de la hepcidina humana codifica una proteína precursora de 84 aminoácidos, la pre-prohepcidina, que desencadena la escisión enzimática, dando como resultado una proteína de 64 aminoácidos, la prohepcidina. La hepcidina-25, la forma bioactiva de 25 aminoácidos, se produce luego mediante un procesamiento posterior a la traducción. La degradación adicional resulta en la producción de dos isoformas, hepcidina-20 y hepcidina-22.

La hepcidina media en el secuestro intracelular de hierro mediante la unión a los receptores de ferroportina del canal de exportación del canal de hierro en hepatocitos, enterocitos y macrófagos, lo que lleva a la endocitosis y la degradación de ferroportina y, por lo tanto, disminuye el flujo de hierro de los tejidos que exportan hierro. para el plasma. En el riñón, la hepcidina se expresa en el epitelio tubular apical de la extremidad ascendente gruesa del asa de Henle y el conducto colector cortical.<sup>3</sup>

Finalmente, la regulación directa de los receptores *knockout*, CD163 y CD91, podría aumentar la eficiencia de la hemoglobina y la eliminación del hemo de la circulación, respectivamente, y así atenuar el infarto agudo de miocardio mediado por hemo / hierro. Los glucocorticoides son conocidos inductores de la expresión de la superficie celular de CD163 en monocitos y la expresión de CD91 en macrófagos. Curiosamente, un estudio reciente descubrió que los glucocorticoides pueden ser beneficiosos para prevenir la IRA grave en pacientes sometidos a cirugía cardíaca.<sup>9</sup>

## DISCUSIÓN

Ambrosio *et al* demostraron que la administración de deferoxamina en el momento de la reperusión isquémica resultó en una mejor recuperación de la función miocárdica y del metabolismo energético.<sup>13</sup>

Menasch *et al* usó deferoxamina por vía intravenosa y como aditivo para la solución cardiopléjica en un grupo de pacientes sometidos a CPB. Encontraron que después de la derivación, los

neutrófilos recogidos de pacientes tratados con deferoxamina produjeron significativamente menos radicales superóxido que los de los pacientes de control. No hubo diferencias en el estado hemodinámico, la dependencia del soporte de agentes inotrópicos o las arritmias postoperatorias entre los dos grupos.<sup>13</sup> En un estudio de seguimiento del mismo grupo, los pacientes tratados con deferoxamina sometidos a cirugía cardíaca tenían parámetros de peroxidación de lípidos en plasma más bajos que el grupo de control, lo que sugiere un efecto potencialmente beneficioso sobre el estrés oxidativo mediado por hierro.<sup>9</sup>

Tenenbein *et al* describieron a cuatro pacientes adultos con una sobredosis aguda moderada de hierro que desarrollaron síndrome de dificultad respiratoria fatal después de recibir deferoxamina intravenosa a 15 mg/kg/h durante períodos prolongados de tiempo. Trastorno respiratorio desarrollado después de dosis totales de deferoxamina que van desde 24 a 120 g realizado durante 32 a 72 horas. La muerte ocurrió de 76 a 114 horas después de la ingesta de hierro. Los niveles iniciales de hierro sérico oscilaron entre 77 pml (430 pg/dl) a las 5 h después de la ingestión y 111 pmOl (620 pg/dl) a las 8 h. El síndrome de dificultad respiratoria fatal describe una constelación de hallazgos, que incluyen hipoxemia arterial grave, edema pulmonar no cardiogénico y aumento de la permeabilidad de la membrana capilar alveolar de varias causas diferentes. Puede ocasionar colapso alveolar, formación de membrana hialina, desajuste de ventilación por perfusión, pulmones rígidos, disminución del volumen tidal, aumento de la frecuencia respiratoria y deterioro del intercambio de oxígeno y CO<sub>2</sub>.<sup>7</sup>

Paraskevaïdis *et al* asignaron al azar a 45 pacientes que se sometieron a cirugía de revascularización miocárdica (CABG), para recibir una infusión intravenosa de deferoxamina por 8 horas, comenzando inmediatamente después de la inducción de la anestesia versus placebo. En comparación con el placebo, los pacientes tratados con deferoxamina tuvieron niveles más bajos de producción de radicales libres de oxígeno y una mayor fracción de eyección del ventrículo izquierdo a los 12 meses de seguimiento. Las tasas de IRA fueron similares entre los dos grupos.<sup>9</sup>

Fraga *et al* asignó al azar a 30 pacientes en estado crítico con

hipotensión sostenida para recibir terapia de combinación con deferoxamina y N-acetilcisteína versus placebo. Aunque la incidencia de IRA fue similar entre los dos grupos, los pacientes tratados con deferoxamina/N-acetilcisteína tuvieron niveles más bajos de creatinina en suero en comparación con los controles.<sup>9</sup>

Leaf *et al.* realizaron una cohorte prospectiva de 250 pacientes sometidos a cirugía cardíaca y encontraron una relación directa entre los niveles de hierro catalítico en plasma y una mayor probabilidad de insuficiencia renal aguda, mortalidad hospitalaria y lesión miocárdica postoperatoria.<sup>17</sup>

En particular, la deferoxamina no tiene efectos significativos en los corazones de los conejos adultos de control. Esta evidencia es consistente con los resultados del estudio de Tangui *et al.*, que muestra que la administración de deferoxamina puede reducir el daño dependiente de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/hierro (reacción de Fenton) en los corazones perfundidos de ratas adultas mayores, pero no en jóvenes. Según Tangui *et al.* Es posible que, como resultado de la permeabilidad alterada de la biomembrana dependiente del envejecimiento, el hierro de bajo peso molecular pueda atravesar la membrana sarcolémica en los cuerpos viejos, interactuando muy fuertemente con la deferoxamina quelante de hierro, que es poco permeable a las células. Esta alteración de la permeabilidad a la biomembrana puede deberse a un aumento de la peroxidación lipídica, que, de hecho, ocurre en corazones de conejo envejecidos.<sup>8</sup>

Se ha demostrado que la administración de haptoglobina tiene efectos profilácticos y terapéuticos en la lesión renal secundaria a la hemólisis. Además, la quelación del hierro con deferoxamina se consideró protectora contra la nefropatía pigmentaria en algunos modelos animales.<sup>1</sup>

Un estudio investigó si las concentraciones basales de haptoglobina influyeron en la incidencia de IRA y se informó que los pacientes con concentraciones iniciales más altas de haptoglobina tendrían una incidencia menor de IRA que los pacientes con una concentración basal más baja de haptoglobina. En particular, la suplementación previa con haptoglobina puede ser una estrategia razonable para eliminar el exceso de hemoglobina libre durante el período pico intraoperatorio. La administración de haptoglobina exógena

antes del CPB como medio para eliminar completamente la hemoglobina libre para reducir la incidencia de IRA puede ser posible. Los resultados de este estudio sugieren que la haptoglobina tiene un gran potencial para contrarrestar los efectos adversos de la hemoglobina libre.<sup>18</sup>

En un estudio observacional prospectivo que incluyó a 14 pacientes sometidos a cirugía cardíaca con CPB, se administró haptoglobina cuando la hemoglobina libre excedía los 30 mg/dl. El nivel de N-acetil-β-D-glicosaminidasa (NAG) después de la administración de haptoglobina fue de 43 mU/mg, que fue significativamente más bajo que el nivel de 169 mU/mg medido antes de la administración. También informaron que el nivel de microglobulina α1 después de la administración de haptoglobina fue significativamente menor que antes de la administración (104 frente a 45 µg/mg).<sup>19</sup> Otro estudio incluyó a 19 pacientes sometidos a cirugía cardíaca con CPB (n=8 para el grupo de control y n=11 para el grupo de haptoglobina). Para los pacientes asignados al grupo de haptoglobina, se agregaron 4000 unidades de haptoglobina al cebado. En el grupo de haptoglobina, el NAG en el ingreso a la unidad de cuidados intensivos fue significativamente menor que en el grupo de control (0,6 frente a 2,5 U/l). La gamma glutamiltranspeptidasa urinaria en el grupo de haptoglobina en el ingreso en la UCI fue menor que en el grupo control.<sup>19</sup>

La administración de haptoglobina puede reducir la incidencia de IRA. El uso de CPB, el sistema de recuperación de células y la transfusión de concentrado de glóbulos rojos almacenados causan la liberación de hemoglobina libre en el plasma sanguíneo. Si la concentración sérica de haptoglobina, que es un eliminador de hemoglobina libre, no es lo suficientemente alta, el aumento de la hemoglobina libre puede causar el agotamiento del óxido nítrico, el estrés oxidativo y la disfunción vascular. Además, la metahemoglobina generada a partir de la hemoglobina libre puede dañar los túbulos renales.

Además, los estudios han indicado que la captación de macrófagos del complejo haptoglobina-hemoglobina puede desempeñar un papel protector contra el daño tisular inducido por hierro por la expresión elevada de CD163, la secreción de citoquinas antiinflamatorias IL-10 y el aumento de la expresión de hemo oxigenasa-1. Estos mecanismos pueden contribuir a la disfunción renal que acompaña a la hemólisis.<sup>19</sup>

## CONCLUSIÓN

En conclusión, se necesitan más estudios para determinar si el hierro catalítico en plasma puede servir como un biomarcador útil de IRA en seres humanos. Además, se necesitan ensayos clínicos con el poder adecuado para evaluar si las intervenciones dirigidas a las vías reguladoras del hierro pueden mejorar los resultados clínicos en la IRA humana.

El tratamiento actual de la IRA sigue siendo en gran medida favorable. Sin embargo, los avances recientes en nuestra comprensión de la lesión renal y las vías de señalización de reparación en modelos preclínicos han permitido el desarrollo de varios productos farmacéuticos prometedores que actualmente se encuentran en ensayos clínicos en humanos. Estos incluyen agentes antiinflamatorios (recap, AB-103, ABT-719), antioxidantes (quelantes de hierro, arginato de hemo), vasodilatadores (levosimendan), inhibidores de la apoptosis (QPI-1002) y agentes restauradores (THR-184, BB-3), células madre mesenquimales (MSC)). Sin embargo, dada la compleja fisiopatología multifactorial de la IRA humana, es poco probable que cualquier agente individual induzca una respuesta saludable profunda y consistente.

## REFERENCIAS

1. Haase M, Bellomo R, Haase-Fielitz A. Novel Biomarkers, Oxidative Stress, and the Role of Labile Iron Toxicity in Cardiopulmonary Bypass-Associated Acute Kidney Injury. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(19):2024–33.
2. Mamikonian LS, Mamo LB, Brian Smith P, Koo J, Lodge AJ, Turi JL. Cardiopulmonary Bypass is Associated with Hemolysis and Acute Kidney Injury in Neonates, Infants and Children. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15(3):111–9.
3. Haase M, Bellomo R, Haase-Fielitz A. Novel Biomarkers, Oxidative Stress, and the Role of Labile Iron Toxicity in Cardiopulmonary Bypass-Associated Acute Kidney Injury. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(19):2024–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.12.046>
4. Tchanque-Fossuo CN, Dahle SE, Buchman SR, Rivkah Isseroff R. Deferoxamine: potential novel topical therapeutic for chronic wounds. *Br J Dermatol*. 2017;176(4):1056–9.
5. Benoit SW, Devarajan P. Acute kidney injury: emerging pharmacotherapies in current clinical trials. *Pediatr Nephrol*. 2017;1–9.
6. Leow EH, Chan YH, Ng YH, Lim JKB, Nakao M, Lee JH. Prevention of Acute Kidney Injury in Children Undergoing Cardiac Surgery: A Narrative Review. *World J Pediatr Congenit Hear Surg*. 2018;9(1):79–90. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2150135117743211>

7. Howland MA. Risks of parenteral deferoxamine for acute iron poisoning. *Clin Toxicol.* 1996;34(5):491-7.
8. Lapenna D, Ciofani G, Pierdomenico SD, Giamberardino MA, Porreca E. Iron status and oxidative stress in the aged rabbit heart. *J Mol Cell Cardiol.* 2018;114:328-33. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022282817303516>
9. Leaf DE, Swinkels DW. Catalytic iron and acute kidney injury. *Am J Physiol - Ren Physiol.* 2016;311(5):F871-6. Available from: <http://ajprenal.physiology.org/lookup/doi/10.1152/ajprenal.00388.2016>
10. Pennell DJ, Berdoukas V, Karagiorga M, Ladis V, Piga A, Gotsis ED, et al. beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Heart.* 2008;107(9):3738-44.
11. Tanner MA, Galanello R, Dessi C, Smith GC, Westwood MA, Agus A, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of the effect of combined therapy with deferoxamine and deferiprone on myocardial iron in thalassemia major using cardiovascular magnetic resonance. *Circulation.* 2007;115(14):1876-84.
12. Davis BA, Porter JB. Long-term outcome of continuous 24-hour deferoxamine infusion via indwelling intravenous catheters in high-risk beta-thalassemia. *Blood.* 2000;95(4):1229-36. Available from: <http://www.bloodjournal.org/content/95/4/1229.abstract>
13. Drossos G, Lazou a, Panagopoulos P, Westaby S. Deferoxamine cardioplegia reduces superoxide radical production in human myocardium. *Ann Thorac Surg.* 1995;59(1):169-72.
14. Olivieri NF, Buncic JR, Chew E, Gallant T, Harrison R V., Keenan N, et al. Visual and Auditory Neurotoxicity in Patients Receiving Subcutaneous Deferoxamine Infusions. *N Engl J Med.* 1986;314(14):869-73. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM198604033141402>
15. Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW, McLaren CE, Young NS, Tucker EE, et al. Efficacy of Deferoxamine in Preventing Complications of Iron Overload in Patients with Thalassemia Major. *N Engl J Med [Internet].* 1994 Sep;331(9):567-73. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199409013310902>
16. Shih AWY, Mcfarlane A, Verhovsek M. Haptoglobin testing in hemolysis: Measurement and interpretation. *Am J Hematol.* 2014;89(4):443-7.
17. Bolisetty S, Zarjou A, Agarwal A. Heme Oxygenase 1 as a Therapeutic Target in Acute Kidney Injury. *Am J Kidney Dis.* 2017;69(4):531-45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.10.037>
18. Wetz AJ, Richardt EM, Schotola H, Bauer M, Bräuer A. Haptoglobin and free haemoglobin during cardiac surgery - Is there a link to acute kidney injury? *Anaesth Intensive Care.* 2017;45(1):58-66.
19. Kubota K, Egi M, Mizobuchi S. Haptoglobin administration in cardiovascular surgery patients: Its association with the risk of postoperative acute kidney injury. *Anesth Analg.* 2017;124(6):1771-6.



**38<sup>o</sup>** CONGRESSO  
BRASILEIRO DE  
**CIRCULAÇÃO  
EXTRACORPÓREA**

Os novos horizontes  
da Perfusão

# MIEMBRO ALAP

## INSCRIPCIÓN CON DESCUENTO

**15 E 16 | MAIO | 2020**

Porto Alegre - RS

 [sbcec.com.br](http://sbcec.com.br)



**SBCEC**  
SOCIADADE BRASILEIRA DE CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA

## La otra mirada de Javier Segura

Nos dimos cita con Javier Segura Román en “su segunda casa”, el Hospital Nacional de Niños en San José de Costa Rica. Un país al que podemos definir como “*un hermoso jardín natural y humano*” por sus impactantes bellezas escénicas y la reconocida cordialidad y bonhomía de los “*ticos*”. Y precisamente por ofrecer tan disfrutables condiciones y cumplir con todos los requerimientos, Costa Rica ha sido escogida para ser la sede del próximo congreso de ALAP a celebrarse en el 2021.

Resulta sumamente gratificante escuchar de boca de sus colegas y pacientes, enaltecidos adjetivos sobre este perfusionista y médico pediatra de treinta y ocho años y padre de tres niños, que también ejerce la docencia universitaria. Además de reconocerle su sólida formación profesional y su dedicación al estudio y la investigación, todos enfatizan la noble naturaleza de su calidad humana: sencillez, humildad, generosidad, solidaridad... y tendremos que detenernos a riesgo de agotar el diccionario de los elogios.

Pero no estamos aquí para hablar de temas médico-quirúrgicos ni de las numerosas exigencias del ejercicio de la perfusión, que como bien nos apunta Javier: “Para ningún perfusionista es un secreto que en nuestro intenso ritmo de trabajo, nos encontramos a diario con situaciones sumamente estresantes, contingencias de vida o muerte”.

Hoy vamos a explorar la otra mirada del perfusionista:

**-Javier, todos te reconocen como un enamorado de la actividad física al aire libre, ¿Por qué has considerado tan importante abrir un espacio para el deporte dentro tu intensa actividad profesional?**

**J:** Los que trabajamos en un centro de salud, en contacto directo con pacientes, en mi caso niños, muchos de ellos con diagnósticos de extrema gravedad, necesitamos una válvula de escape que te permita aliviar las fuertes tensiones que vas acumulando, que te ayude a mantener un equilibrio



Perfusionista Javier Segura.

físico y mental. Esa válvula, para mí es el deporte. Disfruto integralmente mi labor como médico y perfusionista: resulta maravilloso y reconfortante poder ayudar a mucha gente, pero para continuar haciéndolo bien y conjugar mis mejores capacidades, yo también debo estar saludable y en forma.

**-Pero sabemos que no te has conformado con la práctica deportiva ocasional de los fines de semana, que has dado un paso más allá. ¿Cómo ha sido tu evolución hasta alcanzar logros personales en competiciones prestigiosas?**

**J:** Cuando era un niño que pasaba todas las vacaciones de verano serpenteando en bicicleta las calles de tierra por donde vivía y gracias a un reportaje de la televisión, concebí la ilusión de competir algún día en “La Ruta de los Conquistadores”. Una competencia de ciclismo de montaña (*mountain bike*), que sigue el trayecto de los conquistadores españoles cruzando el país de costa a costa en 3 días, desde el Pacífico hasta El Caribe con casi 400 km de recorrido: montañas, ríos, parques, volcanes y hasta puentes ferroviarios.

Esa idea fue la gran motivación para mantenerme sobre las dos ruedas de mi bici el mayor tiempo posible. Sin embargo, al iniciar mis estudios, las exigencias académicas la fueron desvaneciendo, me fui abandonando. Al punto de que a mis 28 años ya presentaba un cuadro preocupante de sobrepeso e hipertensión. Fue en este momento cuando se produce “el quiebre”. Renace la ilusión con el ímpetu de un volcán que despierta de un largo sueño. Retomo con entusiasmo el camino del deporte y luego de dos años de fuerte entrenamiento y rigurosa preparación, en el 2012 pude completar exitosamente mi tan deseada “Ruta de los Conquistadores”, para luego repetir esta significativa meta personal en el 2014. Ya no habría vuelta atrás. Luego de alcanzar ese hito, concentré mi atención en un nuevo y más complicado reto: El triatlón (*una combinación de tres disciplinas: natación, carrera y ciclismo*).

Este nuevo reto entrañaba verdaderos desafíos para mí: Tuve que vencer mi miedo al mar y aprender a nadar, primero en piscina, y luego en aguas abiertas. En 2014 luego de 6 meses de entrenamiento participé en mi primer triatlón.

Hasta la fecha he realizado más de doce competencias incluyendo dos competencias Ironman 70.3 y cuatro eventos Xterra (Triatlón de Montaña); más de diez carreras de Media Maratón; cuatro eventos de Maratón: Miami, Disney en Orlando, Berlín y la última, el 13 de octubre de 2019, la Maratón

de Chicago. Además he participado en cinco ediciones de las “100 millas del Rincón de la Vieja”, un evento de mountain bike que se realiza acá en Costa Rica, alrededor del Volcán Rincón de la Vieja en la Provincia de Guanacaste. Además participé en una edición de Trans Costa Rica, competencia de ciclismo de montaña de cuatro etapas y en múltiples eventos de natación en aguas abiertas.

**-Javier, todo eso que nos cuentas supone una gran disciplina, mucho compromiso y no menos sacrificio.**

**J:** Si, y a todo lo anterior habría que agregar una alimentación verdaderamente saludable y el definitivo alejamiento de vicios y malos hábitos como el tabaquismo, las drogas y los excesos con el alcohol. Sin embargo, los beneficios son incalculables y bien valen la pena.

**-¿Y cómo te las arreglas para mantenerte en esos niveles alta competencia?**

**J:** Debo entrenar entre 5 y 7 días a la semana, dependiendo de la época del año y los ciclos de rendimiento. Pertenezco a un equipo de triatlón llamado Kaizen Team, cuyo líder y entrenador es el profesor en educación física y entrenador Juan Rafael Mora Rojas, reconocido triatleta costarricense, con quien entreno desde hace 6 años.

**-Javier, sin duda alguna tu desempeño es digno de admiración y reconocimiento. Sin embargo, no somos muchos quienes nos sentimos tan atraídos a entregarnos en cuerpo y alma, como tú, a las disciplinas deportivas y mantener paralelamente una exitosa carrera profesional. ¿Qué les puedes decir a tus colegas que llevan una vida sedentaria y quizás con hábitos un tanto descuidados?**

**J:** Hacer algún tipo de actividad deportiva no supone necesariamente el tener que participar en competencias, esa es otra dimensión que se asume conscientemente y por decisión personal. ¡Pero hay tantas modalidades para elegir de acuerdo con las preferencias y estado físico de cada uno! Lo importante es iniciarse en alguna actividad física y hacerlo con regularidad. No es necesario pagar costosos gimnasios ni comprar máquinas complicadas para hacer ejercicios, eso es un mito que debe ser erradicado de nuestras mentes. Solo se requieren voluntad, un poco de disciplina y buena disposición para comenzar a ver los resultados. Algo sencillo como caminar a buen paso sería un excelente y promisorio comienzo y está

al alcance de todos, total las calles están siempre abiertas y no tenemos que pagar para usarlas. La actividad física es el mejor antídoto contra trastornos psiquiátricos como la depresión o la ansiedad, amén de la obesidad, la diabetes y la hipertensión arterial. Te vuelves más organizado, y definitivamente, tienes más energía para tu día a día; y por experiencia propia puedo afirmar que mejora tu concentración y tu rendimiento físico durante las largas horas frente a “la máquina” en un ambiente tan exigente como lo es el quirófano.

#### - ¿Cuál es tu próxima meta?

J: Siempre me gustaron los eventos deportivos de resistencia y de larga distancia. Para mí, es un reto personal probar hasta donde pueden llegar tus límites, y descubrir que si te esfuerzas, puedes alcanzar tus objetivos con disciplina y paciencia. A lo largo de estos años, lejos de aburrirme, siento cada vez más deseos de seguir adelante y de alcanzar lo que me propongo. Mi próximo objetivo es realizar el Ironman completo, competencia de triatlón que consta de 3,8 km de natación, 180 km de ciclismo y una maratón, 42 km a pie.

#### -Un saludo de despedida.

J: - Muchos éxitos y prosperidad para todos. Espero poder abrazarlos personalmente algún día, cuando nos encontremos en la carretera caminando, trotando o pedaleando. Pongámonos en marcha de inmediato. Les aseguro que su vida y la forma de ver las cosas, cambiará para siempre. No quiero despedirme sin compartir la emoción de haber sido escogidos como país

sede del congreso de ALAP en el 2020. Con el mayor de los gustos seré su anfitrión personal. Aquí los esperamos para que juntos entonemos nuestro clásico ¡Pura Vida!

Así nos despedimos de Javier Segura Román, un joven profesional con mucho ángel, que irradia alegría y vocación de servicio. Una persona vital como el mismo se define: “*papá, triatleta, ciclista, maratonista, profesor universitario, médico pediatra, pero sobre todo perfusionista*”



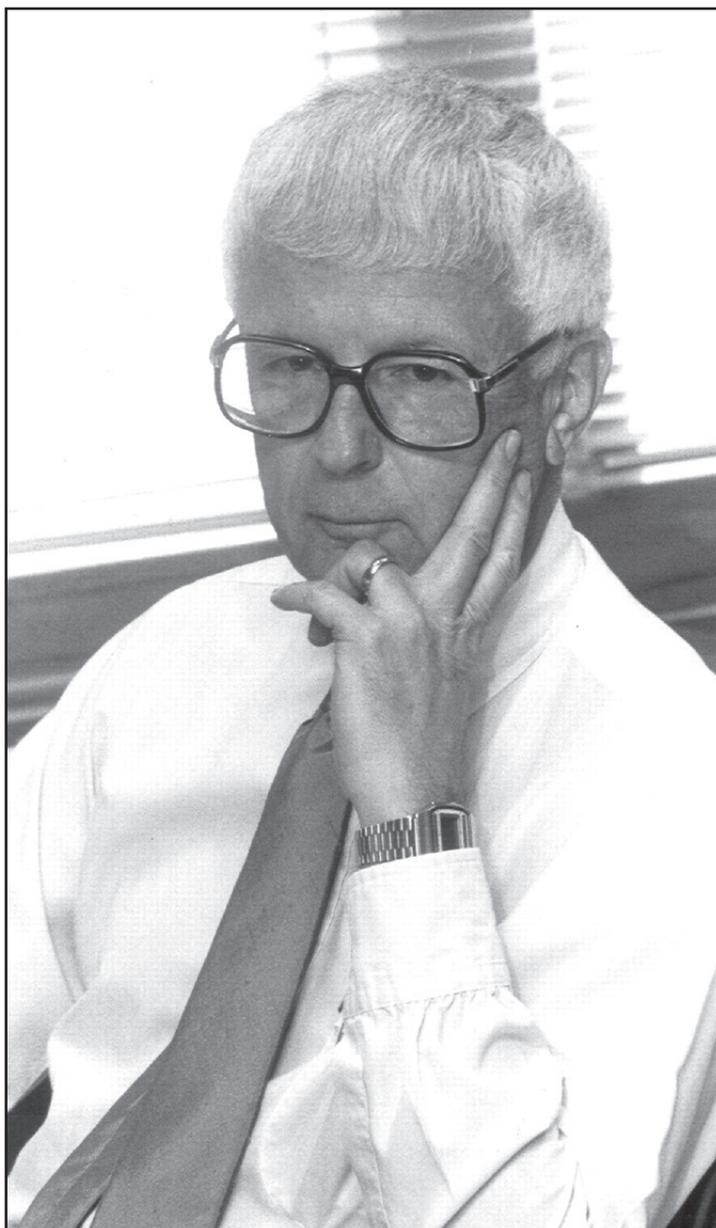
Atleta Javier Segura

## John W. Kirklin. El cirujano que rescató la circulación extracorpórea.

*The surgeon that saved extracorporeal circulation.*

**ALEXEI SUÁREZ RIVERO**

Editor en Jefe, Revista En Bomba



John W. Kirklin

John Webster Kirklin nació el 5 de abril de 1917 en la población de Muncie, Indiana, en los Estados Unidos de América, donde pasó toda su niñez y adolescencia.

Obtuvo su título de grado en la Universidad Médica de Harvard en el año 1942. Durante sus años iniciales de formación, mientras realizaba un entrenamiento para su especialidad en el Boston Children's Hospital bajo la tutela del Dr. Robert Gross, desarrollo un gran interés por las cardiopatías congénitas, lo que hizo que desestimara su inclinación inicial por la neurocirugía. Ya para el año 1950 había concluido su entrenamiento y se había ganado un puesto dentro del Departamento de Cirugía de la Clínica Mayo, en Rochester.

En el año 1952, después de obtener un resultado desalentador, durante una cirugía para corregir una estenosis pulmonar, él y sus colegas Earl Wood y David Donald, decidieron que necesitaban una máquina de corazón – pulmón, para poder realizar una cirugía cardiaca segura y de precisión.

Entonces realizaron un viaje para visitar a los tres cirujanos, que en aquella época, se encontraban involucrados en el desarrollo de la circulación extracorpórea, William Mustard en Toronto, Forest Dodrill en Detroit y John Gibbon en Philadelphia. Al final de este viaje tomaron la decisión de construir una máquina similar a la que había desarrollado Gibbon y la compañía IBM. Gibbon generosamente les había entregado una copia de los planos de su máquina, junto a un resumen de sus más de 17 años de experiencia acumulada de trabajo de laboratorio.

Años después el propio Gibbon confesó que se había sentido un poco frustrado ante la idea de que Kirklin, con todos los recursos disponibles en la Clínica Mayo, fuese el primero en alcanzar realizar exitosamente la cirugía a corazón abierto, con circulación extracorpórea, como de hecho lo fue.

Gibbon fue el primero en realizar exitosamente una cirugía a corazón abierto, con el empleo de una máquina de corazón pulmón en el año 1953, tras un intento fallido. Otros dos pacientes fueron intervenidos por él con resultados fatales, no debidos del todo a la circulación extracorpórea, sino también asociados al pobre desarrollo de los medios diagnósticos. Entre otras razones, la imposibilidad de reproducir su resultado inicial, hizo que Gibbon se apartara para siempre de la cirugía cardiaca, después de haber dedicado su vida al desarrollo de esta tecnología.

Kirklin, de vuelta en la Clínica Mayo, puso toda la información en manos del Departamento de Ingeniería, que construyó una máquina, con algunas modificaciones, pero con el mismo principio de funcionamiento y empleando el mismo oxigenador de pantalla. La llamaron máquina de Mayo-Gibbon. El sistema era bastante complejo y requería de 4 técnicos para prepararla y operarla.

Los estudios clínicos se iniciaron en marzo de 1955. Se planificaron 8 operaciones y todos llegaron al acuerdo de que realizarían las 8 cirugías incluso si los 7 primeros pacientes fallecían. En ese punto detendrían el estudio para analizar los resultados antes de proseguir con nuevas operaciones. De hecho, del número inicial de cirugías planificadas, 4 pacientes fallecieron y 4 sobrevivieron, desde entonces y hasta esta fecha han mantenido un programa de operaciones a corazón abierto. Durante un breve período de tiempo (1955-1956) existieron solo dos hospitales en el mundo donde se realizaban diariamente operaciones a corazón abierto, el Hospital de la Universidad de Minnesota con Lillehei y la Clínica Mayo con Kirklin, ambos a apenas 108 km de distancia. Cirujanos de todas partes del mundo visitaron estos centros para ver a los dos doctores trabajando, entre ellos el Dr. Donald Ross, que describe su experiencia como sigue y cito:

*“Cuando me convertí en consultante, el Guy’s Hospital me mando a un viaje de tres meses a América. Lillehei seguía siendo el número uno y Kirklin era impresionante. Recuerdo mi viaje a Minneapolis para ver a Lillehei y fue como un circo. Había una gran galería con cerca de cincuenta personas entrando y saliendo desenfrenadamente. Comenzaron entre las siete y las ocho de la mañana y Lillehei entró cerca de las once. El salón era un caos lleno de tubos y cañerías por todos lados. El paciente evolucionó favorablemente, pero pensé que no estaba seguro de poder realizar esta clase de cirugía en medio de esa confusión. Desde Minnesota viajé en ómnibus hasta la Clínica Mayo para visitar a Kirklin. Él y Lillehei eran grandes rivales en aquella época. Entrar al salón de Kirklin era como entrar a una catedral; no había ruidos, no había excitación. Nos sentamos y observamos mientras Kirklin hablaba pausadamente. La puerta se abrió y rodaron la máquina que conectaron al paciente, entonces hizo la operación. Salí convencido, Kirklin se mostró tranquilo y calmado.”*

Kirklin no solo introdujo la circulación extracorpórea en la práctica clínica, sino fue pionero investigador en muchas de las técnicas asociadas a la derivación cardiopulmonar.

En el año 1966 aceptó un puesto en la Universidad de Alabama desde donde desarrolló el más respetado y exitoso programa de formación en Cirugía Cardiovascular del país. Su analítica aproximación intelectual a los problemas en cirugía cardiovascular le ganó el respeto y reconocimiento internacional.

Junto a su colega Dr. Brian Barratt-Boyes, Kirklin compiló un libro de texto monumental que aún hoy constituye una referencia autoritaria en cirugía cardiaca.

En el año 1972 recibió la Medalla Lister por sus contribuciones a la ciencia quirúrgica. En 1977, se convirtió en el sexto en recibir el Premio Ray C. Fish, la medalla del Texas Heart Institute, por sus logros y contribuciones.

## Acumulando dudas sobre tipos de flujo y fármacos asociados.

*Accumulating doubts about flow types and associated drugs.*

**ROY ROJAS ZELEDÓN**

*Médico Anestesiólogo y Perfusionista. Hospital San Juan de Dios. Costa Rica.*

Señor editor del artículo de “Influencia clínica del uso de dos flujos arteriales y el uso de drogas vasoactivas en circulación extracorpórea”, con gran interés he leído el trabajo de investigación, encontrando algunos cuestionamientos metodológicos y de resultados que me generan más dudas que repuestas.

¿Cuál es el beneficio demostrado de utilizar fármacos, especialmente vasodilatadores, con flujos altos? Esto sobretodo si se utiliza bajo un concepto tan complejo como calidad de perfusión, donde prácticamente la única evidencia tangible son los niveles de lactato, y este parámetro ha sido sumamente cuestionado como reflejo único de una perfusión óptima. También la utilización de flujos altos con fármacos vasodilatadores para contrarrestar el efecto de una y otra técnica, plantean una contradicción farmacológica que muchos consideramos no válida.

Creo que las variables más importantes de medir en el paciente con fármacos vasodilatadores, colocados de manera intencionada, siguen siendo: efecto sobre la perfusión tisular, algo difícil de evidenciar desde el punto de vista de laboratorio y la homogeneidad en el calentamiento aunado a la prevención del fenómeno de “*after drop*” o caída después de la temperatura a la salida de la circulación extracorpórea.

Algo que llama la atención es que variables como mortalidad y estancia en la unidad de terapia intensiva se vieron afectadas en el grupo 2, donde se utilizó altos flujos y vasodilatadores, haciendo cuestionable su recomendación como técnica de perfusión, aunado a un mayor gasto urinario en los pacientes del grupo 1. Sigo pensando que debemos plantearnos seriamente la aplicación del concepto de “Perfusión guiada por objetivos”, que se ha extrapolado desde el siglo pasado.

El mismo se basa en los conceptos de Shoemaker utilizados en las unidades de cuidados intensivos, donde el flujo se

ajusta a la combinación e interpretación de una serie de variables dinámicas, algunas de ellas, como: características del paciente, tipo de procedimiento, gasto urinario, presiones posmembrana, presiones arteriales, lactato, estado ácido base, variables del contenido arterial de oxígeno, determinantes del consumo metabólico, delta p del CO<sub>2</sub> veno-arterial, oximetría cerebral y/o somática y cualquier otra variable que nos indique un perfusión global y focal óptima. Estos flujos incluso la AmSECT recomienda que sean fijados antes del inicio de la CEC por el equipo a cargo del procedimiento (Estándar 10 y 11).

Estas combinaciones (flujos, vasoconstrictores y/o vasodilatadores) serán más fáciles de aplicar a futuro cuando se midan otras variables de vital importancia como son: autorregulación cerebral y patrones de microcirculación, para evitar caer en fenómenos como: perfusión de lujo (flujo más de lo necesario); perfusión subóptima (flujo no acoplado a las necesidades metabólicas) o incoherencia hemodinámica (no correlación entre parámetros macros de presión arterial y perfusión tisular).

### REFERENCIAS

1. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, Waxman K, Lee TS. Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest*. 1988;94:1176-86.
2. Eugene A. Hessel II, MD, FACS. What's New in Cardiopulmonary Bypass. *Journal Of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2019;33:2296-2326.
3. Andrea Carsetti, et al. Haemodynamic coherence in perioperative setting. *Best Practice and Research Clinical Anaesthesiology*. 2016;30: 445-52.
4. Daijiro Hori, et al. Optimal blood pressure during cardiopulmonary bypass defined by cerebral autoregulation monitoring. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;154: 1590-8.

# TEST EN BOMBA

TEST EN BOMBA

A continuación, se presentarán unas preguntas similares a las que se encontrarán en el examen del Board Latinoamericano de Perfusión.

El objetivo de esta práctica es determinar estadísticamente el desempeño del simposio ALAP como temas preparativos para el examen, así como también la formulación de las preguntas

- 1- El examen es anónimo, no coloque nombre
- 2- Seleccione sólo una respuesta
- 3- Intente no dejar ninguna respuesta en blanco

## PREGUNTAS- VERSIÓN A

### 1. ¿CUÁLES SON LOS MECANISMOS DE FORMACIÓN DE LA ORINA?

- a. Filtración, reabsorción, excreción y eliminación.
- b. Filtración, reabsorción, secreción y excreción.
- c. Excreción, absorción y eliminación.
- d. Excreción, secreción, absorción y eliminación.

### 2. ¿CUÁL ES EL CONCEPTO DE ÍNDICE DE FILTRACIÓN GLOMERULAR?

- a. Volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la cápsula de Bowman.
- b. Volumen que se filtra en un minuto en la cápsula de Bowman.
- c. Unidad de tiempo necesaria para filtrar la sangre dentro del glomérulo.
- d. Unidad de volumen que se filtra en el asa de Henle.

### 3. PORCENTAJE DEL GASTO CARDÍACO QUE SE PERFUNDE AL RIÑÓN:

- a. 25%
- b. 10%
- c. 15%
- d. 20%

### 4. ES UNA RECOMENDACIÓN DE LAS NUEVAS GUÍAS DE SOCIEDAD DE CIRUGÍA TORÁCICA STS Y SOCIEDAD AMERICANA DE TECNOLOGÍA EXTRACORPÓREA AMSECT DE CONSERVACIÓN DE SANGRE.

- a. Disminuir el estímulo de las vías de la reacción inflamatoria colocando esteroides en el cebado.
- b. Disminuir la Activación del sistema renina angiotensina utilizando flujo pulsátil.

- c. Minimizar la succión de los aspiradores de la bomba.
- d. Aumentar la aspiración del campo operatorio.

### 5. EL TRASPORTE DENOMINADO COTRASPORTE O ANTIPORTE SE LLEVA A CABO POR:

- a. Canales de proteínas.
- b. Proteínas transportadoras.
- c. Proteínas transportadoras que dejan pasar a dos moléculas diferentes en sentido opuesto.
- d. Proteínas transportadoras que dejan pasar moléculas por difusión facilitada.

### 6. EN CUANTO A LA HEMODILUCIÓN SEGÚN LAS NUEVAS GUÍAS DE LA SOCIEDAD DE CIRUGÍA TORÁCICA STS Y SOCIEDAD AMERICANA DE TECNOLOGÍA EXTRACORPÓREA AMSECT

- a. Es recomendable la disminución del hematocrito HCT en CEC a cifras de 20% a 34°C para perfundir distalmente los capilares.
- b. Hematocritos entre 19-25 % durante la CEC están asociados a riesgo de insuficiencia renal, aumento de la mortalidad y edema pulmonar.
- c. La transfusión de sangre es la opción más recomendada en CEC para el aumento de hematocrito.
- d. La hemodilución es inversamente proporcional al hematocrito y su valor dependerá del protocolo institucional.

### 7. SON TÉCNICAS DE AHORRO SANGUÍNEA LAS SIGUIENTES EXCEPTO:

- a. Uso de salvador de células
- b. Uso de primado retrogrado autólogo
- c. Uso de hemoconcentrador
- d. Uso de bomba centrífuga

**8. SON MATERIALES DE TRANSMISIÓN DE TEMPERATURA EN UN OXIGENADOR:**

- a. Acero inoxidable, aluminio o capilares de polietileno.
- b. Capilares de polietileno y titanio.
- c. Acero inoxidable y silicona.
- d. Silicona y aluminio.

**9. LA TASA DE TRANSFERENCIA DE CO<sub>2</sub> EN UN OXIGENADOR ESTÁ CONDICIONADA POR LA RELACIÓN VENTILACIÓN /PERFUSIÓN O V/Q**

- a. La relación de ventilación perfusión varia de 0.8 – 1.3.
- b. La ventilación debe ser 2 veces mayor a la perfusión del paciente.
- c. La ventilación es independiente de la perfusión en CEC.
- d. La transferencia de CO<sub>2</sub> está condicionada por la membrana del oxigenador.

**10. LA PERMEABILIDAD DE LA MEMBRANA CELULAR ES UNA PROPIEDAD QUE:**

- a. Permite que los lípidos tengan más facilidad de desplazarse lateralmente.
- b. Es consecuencia del ambiente hidrofílico interno de la membrana.
- c. Solo puede crear gradiente iónico.
- d. Depende de la distribución heterogénea de los lípidos en la membrana.

**11. LA PRESIÓN DELTA P SE REFIERE A:**

- a. La diferencia de la presión de perfusión menos la presión premembrana.
- b. La diferencia de la presión post membrana y la presión media.
- c. La diferencia entre la presión pre y post membrana.
- d. La diferencia entre la presión del paciente y la del circuito de CEC.

**2. ¿CUÁL DE LAS PRESIONES DE MEMBRANA SE ESPERA SEA MAYOR A 40-60 MM HG?**

- a. La presión premembrana.
- b. La presión postmembrana.

- c. Presión del filtro arterial.
- d. Presión del hemoconcentrador.

**13. LA MEMBRANA CELULAR ESTÁ CONFORMADA POR:**

- a. Una capa de lípidos y glucosa.
- b. Una capa de proteínas.
- c. Una bicapa lipídica.
- d. Una capa de colesterol.

**14. ¿EN QUÉ CONDICIÓN EL MIOCARDIO TIENE MENOR CONSUMO DE OXÍGENO?**

- a. En arresto Hipotérmico
- b. En arresto Hipertérmico
- c. Con cardioplejía hemática
- d. Con normoplejía

**15. ¿QUÉ FUNCIONES CUMPLEN LAS PROTEÍNAS EN LA MEMBRANA CELULAR?**

- a. Son elementos de comunicación y transportadores.
- b. Son elementos de adhesión y de soporte estructural.
- c. Son receptores de señales externas.
- d. Son elementos de comunicación, transporte, adhesión y receptores de señal.

**16. ¿CUÁL ES EL TIPO DE COMUNICACIÓN INTER AURICULAR MÁS FRECUENTE?**

- a. Perimembranosa
- b. Ostium Primum
- c. Muscular
- d. Ostium secundum

**17. ¿CUÁL ES LA TÉCNICA HABITUAL PARA CORREGIR EL CORAZÓN UNIVENTRICULAR?**

- a. Rastelli
- b. Jatene
- c. Fontan
- d. Konno

**18. EL TIPO DE CONEXIÓN ANÓMALA TOTAL DE VENAS PULMONARES MÁS FRECUENTES ES:**

- a. Supracardiaca
- b. Intracardiaca
- c. Infracardiaca
- d. Mixto

**19. DE LAS SIGUIENTES PATOLOGÍAS ¿CUÁL ES FRECUENTE QUE SEA UNA URGENCIA QUIRÚRGICA?**

- a. Comunicación inter auricular.
- b. Comunicación inter ventricular.
- c. Canal aurículo ventricular.
- d. Conexión anómala total de venas pulmonares.

**20. ¿A QUÉ NIVEL DE LA NEFRONA ACTÚA LA FUROSAMIDA?**

- a. En el glomérulo
- b. En el túbulo próximal ascendente
- c. En el túbulo colector
- d. Porción ascendente del asa de Henle

**21. EL NIVEL DE EVIDENCIA CIENTÍFICA 1 A PARA EL USO DE UNA TÉCNICA O CONDUCTA EN PERFUSIÓN SE REFIERE A:**

- a. Estudios descriptivos no experimentales
- b. Al menos un estudio controlado aleatorizado
- c. Metanálisis de estudios controlados aleatorizados
- d. Estudio de cohortes o de casos.

**22. LA ADMINISTRACIÓN DE ERITROPOYETINA Y HIERRO EN EL MANEJO DE CONSERVACIÓN DE LA SANGRE PARA CASOS DE SANGRAMIENTO POSEE UN NIVEL DE EVIDENCIA:**

- a. I a
- b. II b
- c. III
- d. II 3

**23. EL USO DE RUTINA DEL AUTOTRANSFUSOR EN CIRUGÍA CARDÍACA CON CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA SEGÚN LAS GUÍAS DE****CONSERVACIÓN DE SANGRE, DE LA SOCIEDAD DE CIRUGÍA TORÁCICA STS, SOCIEDAD DE ANESTESIOLOGOS CARDIOVASCULARES SCA Y SOCIEDAD AMERICANA DE TECNOLOGÍA EXTRACORPÓREA AMSECT, ES DE GRAN UTILIDAD PARA LA CONSERVACIÓN DE LA SANGRE, POSEE UN NIVEL DE EVIDENCIA.**

- a. Nivel A
- b. Nivel B
- c. Nivel C
- d. Nivel Ib

**24. 1 GR DE HEMOGLOBINA TRANSPORTA:**

- a. 1,90 ml de O<sub>2</sub>
- b. 1,36 ml de O<sub>2</sub>
- c. 2,10 ml de O<sub>2</sub>
- d. 1,52 ml de O<sub>2</sub>

**25. LA FISIOLÓGIA RENAL ES PARTICULARMENTE DEPENDIENTE DEL:**

- a. VO<sub>2</sub>
- b. CaCO<sub>2</sub>
- c. DO<sub>2</sub>
- d. PaO<sub>2</sub>

**26. SE RECOMIENDA EN CEC APORTAR UN DO<sub>2</sub>:**

- a. < 190 ml/min/m<sup>2</sup>
- b. >220 ml/min/m<sup>2</sup>
- c. 2 veces mayor al VO<sub>2</sub>
- d. Entre 190 y 230 ml/min/m<sup>2</sup>

**27. LA CARDIOPLEJÍA CUSTODIOL HTK ES UNA CARDIOPLEJÍA:**

- a. Intercelular
- b. Extracelular
- c. Mixta
- d. Intracoronaria

**28. QUE SUCEDERÍA SI LA SOLUCIÓN DE LAVADO DEL AUTOTRANSFUSOR FUERA AGUA DESTILADA (SOLUCIÓN HIPOTÓNICA):**

- a. Los glóbulos rojos se hincharían y luego se romperían.
- b. No sucedería nada.
- c. Los glóbulos rojos se encogerían de tamaño.
- d. Los glóbulos rojos durarían más tiempo.

**29. ¿CUÁL ES EL PORCENTAJE APROXIMADO DE HEMATOCRITO EN UNA BOLSA DE SANGRE DEL CELL SAVER O AUTOTRANSFUSOR, UNA VEZ LAVADA?**

- a) 50%
- b) 20 %
- c) 35%
- d) 80%

**30. LA ONDA DICRÓTICA OCURRE EN QUÉ FASE DEL CICLO CARDÍACO:**

- a. Fase sistólica
- b. Fase diastólica
- c. Entre ambas fases
- d. En la onda P

**31. LA HIPERCAPNIA PRODUCE A NIVEL CEREBRAL:**

- a. Vasodilatación
- b. Vasoconstricción
- c. Edema
- d. Aumenta la presión

**32. LOS FILTROS ARTERIALES SUELEN TENER:**

- a. Entre 0.2- 3 micras
- b. Entre 20-25 micras
- c. Entre 32 – 45 micras
- d. Todos tienen 25 micras

**33. CUÁL ES EL MEJOR Y MÁS RÁPIDO PARÁMETRO PARA VALORAR OPTIMA PERFUSIÓN:**

- a. Sat arterial
- b. Glicemia
- c. Sat venosa
- d. Lactato

**34. ¿CUÁL ES EL MATERIAL DE LAS FIBRAS DEL OXIGENADOR DE CORTA DURACIÓN (6 HORAS)**

- a. Poliuretano
- b. Polipropileno
- c. Polimetilpenteno
- d. Polisulfona

**35. DENTRO DE LAS VENTAJAS DE LA HEMODILUCIÓN PODEMOS DESTACAR LAS SIGUIENTES CARACTERÍSTICAS EXCEPTO:**

- a. Reducción de la viscosidad de la sangre
- b. Aumento del flujo regional
- c. Aumento de la oferta de oxígeno a los tejidos
- d. Reducción de la necesidad de la heparina.

**36. LOS FABRICANTES DE OXIGENADORES EN GENERAL RECOMIENDAN QUE LA FRACCIÓN INSPIRADA DE OXÍGENO AL ENTRAR EN CEC SEA:**

- a. 40-50%
- b. 80- 100%
- c. 21%
- d. 70%

**37. LA COMPLICACIÓN MÁS GRAVE QUE PUEDE OCURRIR EN LOS PRIMEROS MOMENTOS AL ENTRAR EN CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA ES:**

- a. Ruptura de la línea arterial.
- b. Disección de la aorta.
- c. Hipotensión arterial.
- d. Hipovolemia, bajo volumen en el reservorio.

**38. LA PRESIÓN DE PERFUSIÓN ANTES DE ENTRAR EN BOMBA CON UN PACIENTE CANULADO ES IGUAL A:**

- a. La presión sistémica del paciente.
- b. La presión venosa central.
- c. Las resistencias vasculares sistémicas en dinas.
- d. La presión en cuña.

**39. EL GASTO CARDÍACO SE EXPRESA EN:**

- a. Lt/min/m<sup>2</sup>
- b. Lt/min
- c. Frecuencia /Kg
- d. Ml/kg/min

**40. CUÁNTO ES LA VOLEMIA DE UN PACIENTE DE 3KG:**

- a. 3000 cc
- b. 270 cc
- c. 180 cc
- d. 500 cc

**41. ¿CUÁL DE LAS SIGUIENTES ASEVERACIONES ES COMPLETAMENTE CIERTA, CUANDO UN CORAZÓN ESTÁ FIBRILANDO?**

- a. El potasio es el responsable de la arritmia.
- b. El ventrículo izquierdo no eyecta sangre durante esta arritmia.
- c. La temperatura es la responsable de la situación.
- d. Se debe colocar inmediatamente un marcapaso.

**42. ¿QUÉ ES NECESARIO QUE OCURRA PARA QUE UN CORAZÓN SE DETENGA EN DIÁSTOLE POR LA CARDIOPLEJÍA ANTERÓGRADA Y QUE SE GARANTICE SU PROTECCIÓN?**

- a. Que la válvula mitral coapte bien.
- b. Que no haya insuficiencia aórtica.
- c. Que la presión del paciente sea menor a la cardioplejía.
- d. Que la cardioplejía pase a 300 mm de hg.

**43. ¿CUÁL DE LOS SIGUIENTES ELECTROLITOS SE PUEDE PRESCINDIR EN GRAN CANTIDAD EN UNA SOLUCIÓN DE CARDIOPLEJÍA?**

- a. Magnesio
- b. Potasio
- c. Calcio
- d. Bicarbonato

**44. SON PARÁMETROS UTILIZADOS PARA MEDIR EL DESEMPEÑO DE UN OXIGENADOR:**

- a. Transferencia de oxígeno, transferencia de CO<sub>2</sub>, caída de presión, transferencia de temperatura.
- b. Hemolisis, superficies biocompatibles, transferencia de temperatura, eliminación de CO<sub>2</sub>
- c. Transmisión de temperatura, caída de presión.
- d. Hemolisis, eliminación de CO<sub>2</sub> y transferencia de oxígeno.

**45. ¿CUÁL DE LAS SIGUIENTES ASEVERACIONES ES LA CORRECTA?**

- a. Las plaquetas tienen el menor peso molecular, y miden 6 $\mu$ .
- b. Los glóbulos rojos tienen el menor peso molecular, y miden 6.5 $\mu$ .
- c. Los glóbulos blancos tienen el mayor peso molecular porque son las células más grandes.
- d. Los glóbulos rojos tienen el mayor peso molecular, y miden 6.5 $\mu$ .

**46. ¿CUÁL ES LA CANTIDAD CORRECTA DE ANTICOAGULANTE DURANTE AUTOTRANSFUSIÓN?**

- a. 20,000 unidades de Heparina en 1,000ml de 0.9% NaCl.
- b. 15,000 unidades de Heparina en 500ml de 0.9% NaCl.
- c. 30,000 unidades de Heparina en 500ml de 0.9% NaCl.
- d. 40,000 unidades de Heparina en 1,000ml de 0.9% NaCl.

**47. ¿CUÁL DE LAS SIGUIENTES ASEVERACIONES ES LA CORRECTA, RESPECTO A LA SANGRE LAVADA INTRA-OPERATORIAMENTE Y COLECTADA A TEMPERATURA AMBIENTE?**

- a. La unidad de autotransfusión expira 6 horas desde que se termina el procedimiento.
- b. La unidad de autotransfusión expira 4 horas desde que comenzó el procedimiento.
- c. La unidad de autotransfusión expira 6 horas desde que comenzó el procedimiento.
- d. La unidad de autotransfusión expira 4 horas desde que termino el procedimiento.

**48. UN RADICAL LIBRE ES:**

- a. Una molécula con un electrón desapareado en su capa más externa.
- b. Una molécula de nitrógeno que se une a dos moléculas de oxígeno.
- c. El producto de la unión de una molécula de agua y dos electrones.
- d. Una molécula con todos sus orbitales completos.

**49. ¿CUÁL DE LOS SIGUIENTES GASES ES MÁS SOLUBLE, POR LO QUE TIENE UN COEFICIENTE DE SOLUBILIDAD ALTO?**

- a. CO<sub>2</sub>
- b. O<sub>2</sub>
- c. H
- d. N

**50. ¿QUÉ FACTORES INTERVIENEN EN LA FLUIDEZ DE LA MEMBRANA CELULAR?**

- a. La estructura bilipídica de la membrana celular.
- b. La mayor concentración de colesterol.
- c. La longitud y el grado de saturación de las cadenas de ácidos grasos de los fosfolípidos.
- d. La concentración de los fosfolípidos.

**51. EL CO<sub>2</sub> EN SANGRE ES TRANSPORTADO MAYORITARIAMENTE:**

- a. Unido a proteínas.
- b. Disuelto
- c. En forma de ácido carbónico.
- d. En forma de bicarbonato.

**52. LA RELACIÓN DO<sub>2</sub>/VO<sub>2</sub> < 5, NOS INDICA:**

- a. Producción aeróbica de CO<sub>2</sub>.
- b. Flujo adecuado en circulación extracorpórea.
- c. Hiperlactatemia
- d. Mayor aclaramiento de CO<sub>2</sub>.

**53. ¿CUÁL DE LOS SIGUIENTES DATOS NO ES NECESARIO PARA ESTIMAR EL CONTENIDO ARTERIAL DE OXÍGENO?**

- a. VO<sub>2</sub>
- b. SaO<sub>2</sub>
- c. Hemoglobina
- d. PaO<sub>2</sub>

**54. EL FUNCIONAMIENTO DEL NIRS (ESPECTROSCOPIA INFRARROJA) SE EXPLICA CON LA LEY DE:**

- a. Dalton
- b. Hagen-Poiseuille
- c. Beer-Lambert
- d. Fick

**55. SON EFECTOS DE LA HIPERCAPNEA, EXCEPTO:**

- a. Eleva la meseta de autorregulación.
- b. Eleva la presión de perfusión cerebral.
- c. Eleva el flujo sanguíneo cerebral.
- d. Disminuye la presión intracraneana.

**56. SON FACTORES QUE MODIFICAN EL FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL, EXCEPTO:**

- a. Gasto cardíaco
- b. Estado ácido-base
- c. Sangrado mínimo
- d. Prematuridad

**57. A LA LUZ DE LA EVIDENCIA ACTUAL, SE CONSIDERA QUE LA AUTORREGULACIÓN CEREBRAL ESTÁ INTACTA CUANDO:**

- a. Índice de oximetría cerebral < 0,3
- b. Índice de oximetría cerebral = 1
- c. Presión arterial media > 50 mmHg
- d. Presión arterial media > 60 mmHg

# NORMAS DE PUBLICACIÓN

La revista En Bomba es una revista digital internacional dedicada a la publicación de artículos científicos y de opinión dentro del campo de la circulación extracorpórea, la cirugía cardiovascular y los cuidados intensivos.

Es una publicación oficial de la Asociación Latinoamericana de Perfusión (ALAP). Publica artículos en idioma español e inglés. Con una frecuencia de tres números por año en las secciones de artículo editorial, artículos originales, artículos de revisión, caso clínico, artículo de opinión, imágenes, cartas al editor y test En Bomba.

En Bomba publica sus contenidos a texto completo en la siguiente dirección electrónica: <https://www.revistaenbombaalap.org> En Bomba es una revista que sigue el principio de acceso libre a todos los contenidos publicados en ella.

Todas las contribuciones originales serán evaluadas antes de ser aceptadas, por revisores expertos designados por los editores. El envío de un artículo a la revista implica que es original y que no ha sido previamente publicado ni está siendo evaluado para su publicación en otra revista. Los artículos editoriales y artículos de revisión se publicarán solo previa solicitud por parte del Editor.

Los trabajos admitidos para publicación quedan en propiedad de ALAP y su reproducción total o parcial deberá ser convenientemente autorizada. El autor de correspondencia deberá cumplimentar la carta de cesión de estos derechos una vez que el artículo haya sido aceptado.

## Envío de manuscritos

Los manuscritos para En Bomba se enviarán a través de la página web [www.asociacionalap.com](http://www.asociacionalap.com) en la pestaña Revista En Bomba. Para enviar un manuscrito solo tiene que entrar en dicha página y seguir las instrucciones de la pantalla. En caso de duda, ponerse en contacto con la siguiente dirección [editor@asociacionalap.com](mailto:editor@asociacionalap.com)

## Responsabilidades éticas

Los autores firmantes de los artículos aceptan la responsabilidad definida por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)).

Los trabajos que se envían para su evaluación, deben haberse elaborado respetando las recomendaciones internacionales sobre investigación clínica:

(Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial revisada recientemente): [<https://www.wma.net/es/politicas-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-et>

[cos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/\) y con animales de laboratorio de la Sociedad Americana de Fisiología, disponible en <http://www.the-aps.org/mm/Science-Policy/AnimalResearch/Animal-Research-Intro>](http://www.the-aps.org/mm/Science-Policy/AnimalResearch/Animal-Research-Intro)

Los estudios aleatorizados deberán seguir las normas CONSORT 2010 disponibles en:

[http://www.consort-statement.org/Media/Default/Downloads/Translations/Spanish\\_es/Spanish%20CONSORT%20Statement.pdf](http://www.consort-statement.org/Media/Default/Downloads/Translations/Spanish_es/Spanish%20CONSORT%20Statement.pdf)

## Autoría

En Bomba se adhiere a los criterios de autoría de los artículos científicos definidos por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, por los que todo autor ha de cumplir cada una de las siguientes características:

- Contribuir sustancialmente a la concepción y el diseño, adquisición de datos, o su análisis e interpretación.
- Redactar el artículo o hacer una revisión crítica de su contenido intelectual.
- Dar la aprobación final a la versión que se publicará.
- Acceder a asumir responsabilidades sobre todos los aspectos del artículo y a investigar y resolver cualquier cuestión relacionada con la exactitud y veracidad de cualquier parte del trabajo.

## Consentimiento informado

Si se reproducen fotografías o datos de pacientes, éstos no deben ser identificativos del sujeto. En todos los casos, los autores deben haber obtenido el consentimiento informado escrito del paciente que autorice su publicación, reproducción y divulgación en soporte papel y en Internet en la revista En Bomba.

Asimismo, los autores son responsables de obtener los oportunos permisos para reproducir en la revista material (texto, tablas o figuras) publicado previamente. Estos permisos deben solicitarse tanto al autor como a la editorial que ha publicado dicho material.

## Conflicto de intereses

Cada uno de los autores deberá cumplimentar el documento específico del conflicto de intereses disponible en la pestaña de: Revista En Bomba bajo el título: Formulario conflicto de interés.

## Protección de datos

Los datos de carácter personal que se solicitan, van a ser tratados en un fichero automatizado del que es titular ALAP

con la finalidad de gestionar la publicación del artículo redactado por Ud. en la revista.

Salvo que indique lo contrario, al enviar el artículo Ud. autoriza expresamente que sus datos relativos a nombre, apellidos, dirección profesional y correo electrónico sean publicados en la revista En Bomba, así como en la página web de la revista, con la finalidad de que se conozca la autoría del artículo y de que los lectores se puedan comunicar.

## Instrucciones para los autores

Se considerarán para publicación los artículos sobre metodología de estudios que cumplan con las siguientes normas:

- Estudio prospectivo aleatorizado doble ciego (o ciego en casos concretos éticos o irrefutables).
- Disponer del consentimiento del Comité Ético y de Investigación de la Institución.
- Disponer del consentimiento firmado del paciente.
- Acreditar financiación para su ejecución.

Todos los manuscritos se adecuarán a las normas de publicación.

Se entiende que el autor de correspondencia de la publicación, se responsabiliza de la normativa y que el resto de los autores conoce, participa y está de acuerdo con el contenido del manuscrito.

### 1. Artículos originales:

#### Presentación del documento

El manuscrito se redactará en letra arial tamaño 10 a doble espacio, con márgenes de 2,5 cm y páginas numeradas. Tiene una extensión máxima de 5000 palabras, contando desde la página frontal hasta el final y excluyendo únicamente las tablas.

Consta de dos documentos: primera página y manuscrito. El manuscrito sigue el siguiente orden: a) resumen estructurado en español y palabras clave; b) resumen estructurado en inglés y palabras clave; c) cuadro de abreviaturas en español e inglés; d) texto; e) bibliografía; f) pies de figuras; g) tablas (opcional), y h) figuras (opcional).

#### Primera página

- Título completo en español e inglés (menos de 150 caracteres incluyendo espacios).
- Nombre y apellido de los autores.
- Centro de procedencia (departamento, institución, ciudad y país) y fuente de financiación, en su caso.
- Dirección postal completa del autor a quien debe dirigirse la correspondencia, teléfono, fax y dirección electrónica.
- Se especificará el número total de palabras del manuscrito (excluyendo únicamente las tablas).

## Resumen estructurado

El resumen, con una extensión máxima de 250 palabras, estará estructurado en cuatro apartados: a) Introducción y objetivos; b) Métodos; c) Resultados, y d) Conclusiones. Debe ser comprensible por sí mismo y no debe contener citas bibliográficas.

No se aceptarán abreviaturas, excepto las unidades de medidas. Se aceptarán acrónimos de nombres de estudios, ensayos, registros y escalas sin desarrollar la primera vez, siempre y cuando estén ampliamente difundidos en la literatura. Se incluirán al final entre 3 y 10 palabras clave en español y en inglés. Para las palabras clave se sugiere el uso de términos establecidos descritos en los Descriptores en Ciencias de Salud, DeCS para el idioma español (disponible en: <http://decs.bvsa-lud.org/>) y los Medical Subject Headings, MeSH (para el idioma inglés disponible en: <https://www.nlm.nih.gov/mesh/>). Se incluirá traducción al inglés del resumen y de las palabras clave, con idéntica estructuración.

## Texto

Constará de los siguientes apartados: a) Introducción; b) Métodos; c) Resultados; d) Discusión, y e) Conclusiones, cada uno de ellos adecuadamente encabezado. Se utilizarán subapartados adecuadamente titulados para organizar cada uno de los apartados.

Se utilizarán un máximo de 6 abreviaturas, que serán convenientemente explicadas en forma de cuadro. Deberá remitirse la traducción de este cuadro al inglés.

Los agradecimientos figurarán al final del texto.

## Bibliografía

Las referencias bibliográficas se citarán en secuencia numérica, en formato superíndice, de acuerdo con su orden de aparición en el texto. Se emplearán números arábigos preferiblemente al final de la oración después del signo de puntuación. En el caso de que se citen secuencias consecutivas de referencias, no será necesario incluirlas todas ej. (se citan: 1, 2, 3, 4 solo sería necesario incluir 1-4); de no ser consecutivas solo se separarán por (“”).

No se incluirán, entre las citas bibliográficas, comunicaciones personales, manuscritos o cualquier dato no publicado. Todo ello, sin embargo, puede estar incluido entre paréntesis, dentro del texto.

El 70% de las referencias bibliográficas deben ser de publicaciones realizadas dentro de los últimos 5 años.

Si se citaran abstracts de menos de 2 años de antigüedad, se les identificará con: [abstract], colocado después del título.

Para la referencia a revistas médicas se utiliza la versión oficial abreviada del título de la revista.

El estilo y puntuación de las referencias sigue el formato sugerido por el International Committee of Medical Journal Editors (Vancouver) que se recomienda en: [https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

Por ejemplo:

### **Revista médica.**

Lista de todos los autores. Si el número de autores es superior a seis, se incluirán los seis primeros, añadiendo la partícula latina et al. Ejemplo:

1. González M, Ruiz Ros JA, Pérez-Paredes M, Lozano ML, Giménez DM, Martínez-Corbalán F, et al. Efecto de la administración precoz de pravastatina en los valores de proteína C reactiva y de interleucina 6 en la fase aguda del infarto de miocardio con elevación del segmento ST. Rev Esp Cardiol.2004;57:916-23.

### **Capítulo en libro.**

Autores, título del capítulo, editores, título del libro, ciudad, editorial y páginas. Ejemplo:

23. Nabel EG, Nabel GJ. Gene therapy for cardiovascular disease. En: Haber E, editor. Molecular cardiovascular medicine. New York: Scientific American; 1995. p. 79-96.

### **Libro.**

Cite las páginas específicas. Ejemplo:

30. Cohn PF. Silent myocardial ischemia and Infarction. 3rd ed. New York: Mansel Dekker; 1993. p. 33.

### **Material electrónico**

Artículo de revista en formato electrónico.

Ejemplo:

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs. [serie en internet]. 2002 Jun [citado 12 Ago 2002];102(6): [aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/Wawatch.htm>

La bibliografía se remitirá como texto estándar, nunca como notas al pie. No se aceptarán los códigos específicos de los programas de gestión bibliográfica.

### **Figuras**

Las figuras correspondientes a gráficos y dibujos se enviarán en formato TIFF o JPEG preferentemente, con una resolución no inferior a 300 dpi y utilizando el color negro para

líneas y texto. Estarán ordenadas con números arábigos de acuerdo con su orden de aparición en el texto.

Las gráficas, símbolos, letras, etc., serán de tamaño suficiente para poderse identificar claramente al ser reducidas. Los detalles especiales se señalarán con flechas, utilizando para estos y para cualquier otro tipo de símbolos el trazado de máximo contraste respecto a la figura.

En los pies de figuras se identificarán las abreviaturas empleadas, por orden alfabético.

Las figuras no deben incluir datos que permitan conocer la procedencia del trabajo o la identidad del paciente. Las fotografías de personas deben realizarse de manera que no sean identificables (no solo es suficiente el uso de la barra negra sobre los ojos del paciente), o se adjuntará el consentimiento de su uso por parte de la persona fotografiada.

### **Tablas**

Se numerarán con números arábigos de acuerdo con su orden de aparición en el texto.

Cada tabla se escribirá a doble espacio en una hoja aparte, preferiblemente en formato Microsoft Excel u otro que facilite su edición posterior por la revista

Debe incluirse un título en su parte superior y en la parte inferior se deben describir las abreviaturas empleadas por orden alfabético. El contenido es autoexplicativo y los datos que se incluyen no figuran en el texto ni en las figuras.

### **2. Artículos de revisión:**

El manuscrito se redactará en letra arial tamaño 10 a doble espacio, con márgenes de 2,5 cm y páginas numeradas. Tendrá una extensión máxima de 5 000 palabras, contando desde la página frontal hasta el final y excluyendo únicamente las tablas.

Estará conformado por dos documentos: primera página y manuscrito. En la primera página se debe incluir la misma información solicitada en el acápito destinado a los artículos originales. El manuscrito sigue el siguiente orden: a) resumen en español y palabras clave; b) resumen en inglés y palabras clave; c) cuadro de abreviaturas en español e inglés; d) texto; e) bibliografía; f) pies de figuras; g) tablas (opcional), y h) figuras (opcional).

### **Resumen**

El resumen, no es necesario que sea estructurado, tendrá una extensión máxima de 250 palabras, y contendrá en un solo párrafo: Introducción y objetivos, métodos, discusión y conclusiones. Es comprensible por sí mismo y no contiene

citas bibliográficas.

El resto de los acápites se estructurarán de igual manera que en los artículos originales.

### **3. Casos clínicos:**

Los artículos enviados a esta sección tendrán una extensión máxima de 3000 palabras contadas a partir de la página frontal y excluyendo las tablas.

Estará conformado por dos documentos: primera página y manuscrito. En la primera página se debe incluir la misma información solicitada en el acápite destinado a los artículos originales. El manuscrito debe seguir el siguiente orden: a) resumen en español y palabras clave; b) resumen en inglés y palabras clave; c) cuadro de abreviaturas en español e inglés; d) texto; e) bibliografía; f) pies de figuras; g) tablas (opcional), y h) figuras (opcional).

El texto se distribuirá en las siguientes secciones: Introducción, presentación del caso, discusión y conclusiones.

### **4. Artículo de opinión:**

En esta sección se receptorán artículos de opinión o consenso, así como aquellos de índole social o histórico que sean de común interés para la profesión y la región. Los criterios expresados en estos manuscritos no necesariamente reflejan la posición o criterio de la revista, ni de la ALAP.

El manuscrito se redactará en letra arial tamaño 10 a doble espacio, con márgenes de 2,5 cm y páginas numeradas. Tendrá una extensión máxima de 3 000 palabras, contando desde la página frontal hasta el final y excluyendo únicamente las tablas.

Estará conformado por dos documentos: primera página y manuscrito. En la primera página se debe incluir la misma información solicitada en el acápite destinado a los artículos originales. En el manuscrito se incluirá el texto. Los acápites quedan a discreción del autor, no se requiere el envío de resúmenes para estos artículos.

### **5. Imágenes:**

En esta sección se recibirán artículos con imágenes representativas consideradas de interés científico para la profesión.

El envío debe incluir un primer documento donde se incluya la información general, solicitada para los otros artículos, sólo se aceptará un máximo de tres autores.

Se aprobará un máximo de tres imágenes en formato JPG o TIFF, con un tamaño no mayor de 10 MB. En el caso de audiovisuales (video) un fichero digital cuya resolución mínima debe ser de 720 pixeles y una duración de no más de 15 minutos. Se recomienda en formato MPG con un tamaño no mayor de 50 MB.

Las imágenes se enviarán con un texto explicativo de no más de 250 palabras, acompañado de palabras clave en idioma español e inglés. Todas las señalizaciones o marcas en las imágenes deben estar explicadas en el texto.

### **6. Cartas al editor:**

Debe remitirse a este apartado la correspondencia sobre temas editoriales o relacionada con artículos publicados en la Revista. Solo se admitirán para valoración las cartas recibidas en las 8 semanas posteriores a la publicación del artículo de referencia y que no incluyan datos originales. Excepto en los casos que se publique en esta sección por encargo del Comité Editorial de la Revista.

El envío debe hacerse en dos documentos, en la primera debe incluirse la información solicitada sobre los autores y el título en idioma español e inglés, según las normas descrita para los artículos originales, incluyendo un máximo de cuatro autores.

El manuscrito tendrá una extensión máxima de 800 palabras, dos figuras o imágenes y ninguna tabla.

### **7. Foto de autor**

Junto con el respectivo trabajo y sus instrucciones, el autor debe adjuntar una foto personal para ser publicada con su trabajo. Requisitos:

Formato cuadrado JPG  
Resolución: 150 DPI  
Tamaño referencial:  
300 px x 300 px  
(10 x 10 cm)

### **8. Test En Bomba**

En esta sección fija de la revista se publicará un cuestionario de tipo test, para ayudar a la formación continuada de los perfusionistas. Las respuestas correctas serán publicadas en el mismo número, en la última página, siguiente junto al nuevo cuestionario.



La escuela de perfusion de **CEDIMAT** ofrece una **MAESTRÍA EN CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA Y PERFUSIÓN** de 2 años que cumple con altos estándares educativos y de calidad

Es un programa amplio con énfasis en cirugía cardíaca pediátrica, adulto, adulto congénito y ECMO.

escríbenos a [alapescuelaRD@gmail.com](mailto:alapescuelaRD@gmail.com)



# TEST EN BOMBA REFRESCA TUS CONOCIMIENTOS

TEST EN BOMBA

1- EL CEBADO ESTÁTICO DE UN OXIGENADOR SE REFIERE A:  
a. El cebado del oxigenador a través de la línea de  
respiración.  
b. El nivel mínimo de flujo en el oxigenador después del  
cebado sin flujo a través de él.

2- LA CONCENTRACIÓN NORMAL DE FIBRINOGENO EN EL PLASMA HUMANO ES:  
a. 100 a 200 mg/dl.  
b. 125 a 600 mg/dl.  
c. 200 a 400 mg/dl.  
d. 300 a 700 mg/dl.

3- LA FUNCIÓN DE LA VITAMINA K EN LA COAGULACIÓN ES:  
a. Actuar como cofactor para la activación de heparina sulfata  
de la coagulación.  
b. Neutralizar los efectos circulantes de heparina sulfata  
en la coagulación del suero en la cascada de coagulación.

4- LA HEMODIÁLISIS INTERMITENTE PERITONEAL ES:  
a. Un procedimiento de diálisis peritoneal que utiliza  
un fluido de diálisis que se cambia varias veces al día.  
b. Un procedimiento de diálisis peritoneal que utiliza  
un fluido de diálisis que se cambia una vez al día.

5- EL CONTENIDO DE OXÍGENO EN LA TRACCIÓN INSPIRADA DE UN OXIGENADOR DE UNO A DOS ES:  
a. Igual al contenido de oxígeno en el ambiente.  
b. Menor que el contenido de oxígeno en el ambiente.  
c. Mayor que el contenido de oxígeno en el ambiente.  
d. Igual al contenido de oxígeno en el ambiente más el contenido de oxígeno en el fluido de diálisis.

6- EN CUANTO A LA MEDICIÓN DE OXÍGENO P-P1-P2:  
a. La P1 es mayor a la P2 debido a la resistencia que ofrece el  
oxigenador.  
b. La P2 es mayor a la P1 debido a las resistencias vasculares  
sistémicas del paciente.

7- EL CONTENIDO ARTERIAL DE OXÍGENOS:  
a. La tracción inspirada de oxígeno (FIO<sub>2</sub>) proporcionada  
por el mezclador de gases de la máquina de circulación  
extracorpórea.  
b. La suma del oxígeno unido a la hemoglobina y al oxígeno  
dissuelto en el plasma.

8- CUAL DE LAS SIGUIENTES DOS PROTEÍNAS TIENE MAYOR PESO  
MOLECULAR, POR LO TANTO APORTA MAYOR VISCOSIDAD A LA SANGRE:  
a. Albumina.  
b. Fibrinógeno.

9- EL VO<sub>2</sub> SE DEFINE:

a. Aparición de oxígeno reflejado por la saturación arterial.  
b. Consumo de oxígeno reflejado por la diferencia del  
contenido de oxígeno arterial-venoso multiplicado por el gasto  
cardíaco.  
c. La diferencia entre la saturación arterial y la saturación  
venosa.



Asociación Latinoamericana de Perfusión  
UNA ASOCIACIÓN POR Y PARA LOS PERFUSIONISTAS  
UNA PASIÓN - UN PACIENTE - UNA VIDA  
[www.asociacionalap.com](http://www.asociacionalap.com)

# TE INVITAMOS A PUBLICAR

## tus investigaciones y experiencias

envíanos tu manuscrito a [editor@asociacionalap.com](mailto:editor@asociacionalap.com)

Revista  
**ENBOMBA**

Órgano oficial de difusión de 



# LA COMUNICACIÓN ES IMPORTANTE

## ¡Mantente informado!

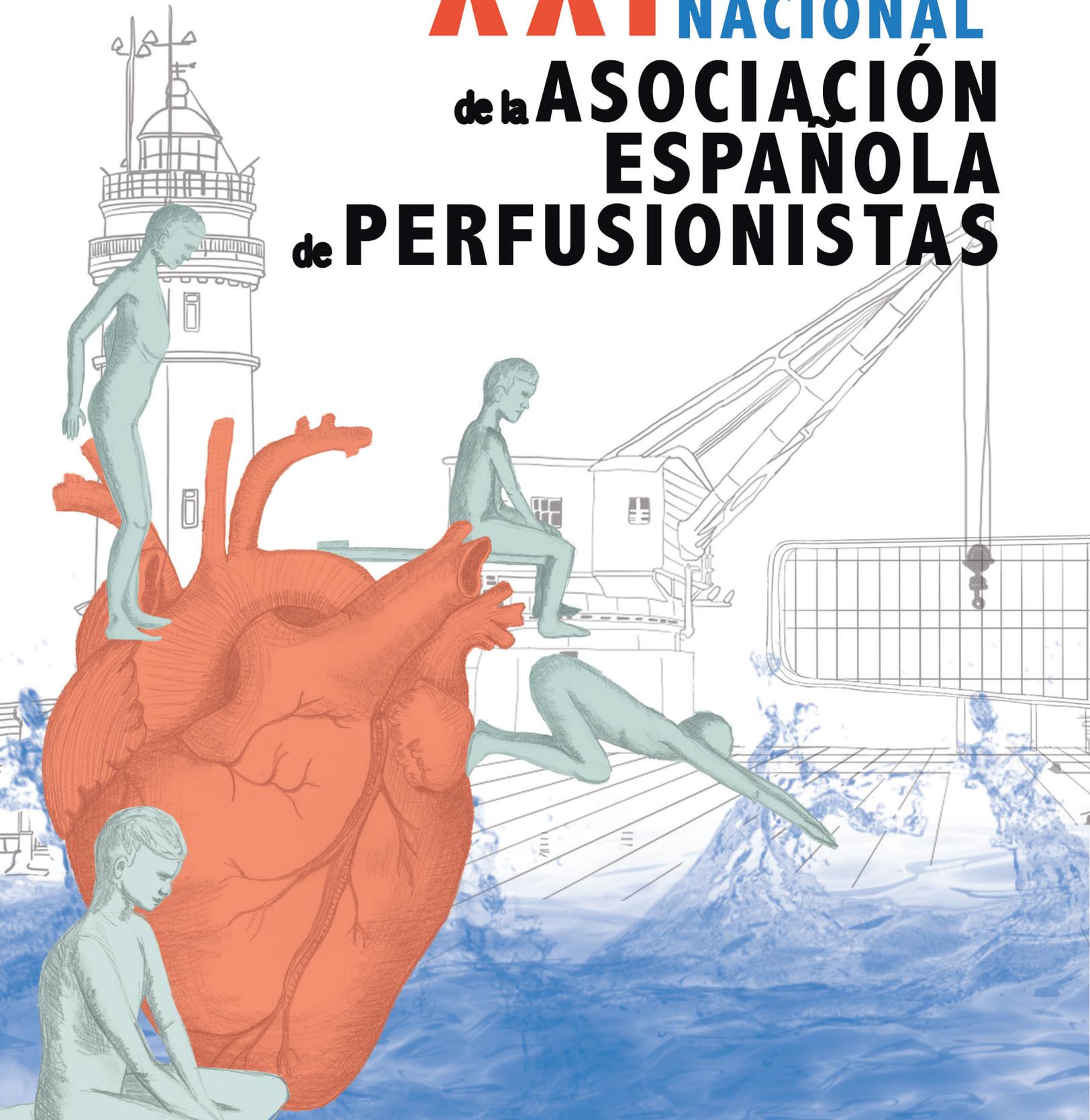
**f** /perfusionlatinoamericana

**@**alperfusion



**XXI** CONGRESO  
NACIONAL

de la **ASOCIACIÓN  
ESPAÑOLA  
de PERFUSIONISTAS**



**SANTANDER**

**18 al 20 de junio 2020**





# ¡PERFUSIONISTA TE INVITAMOS A SER PARTE DE NUESTRO EQUIPO!

ingresa a nuestra página web  
sección membresías y sigue los pasos

[www.asociacionalap.com](http://www.asociacionalap.com)

para más información consulta:  
[operaciones@asociacionalap.com](mailto:operaciones@asociacionalap.com)