

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

In vivo performance of microporous membrane oxygenators in cardiac surgery.

BRIÍGIDA AGUERREVERE BRANGER¹, JULIA JOSEFINA RODRÍGUEZ¹, JOAN RAMON TORRELLA GUID²

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 O₂), transferencia de dióxido de carbono (transferencia de CO₂), 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 O₂ 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 CO₂ 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 O₂, presión transmembrana, consumo de O₂, 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 O₂), Carbon dioxide transfer (CO₂ 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: O₂ 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 CO₂ 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: O₂ transference, transmembrane pressure, O₂ 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 (O₂ y CO₂), 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. O₂), Transferencia de dióxido de carbono (Transf CO₂), 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.¹ 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 ± 2 meq/l. Temperatura 37 ± 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.²

1- Transferencia de oxígeno, 2- Transferencia de CO₂, 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 CO₂ 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 CO₂ 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 O₂.

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 CO₂.

La presión parcial del CO₂ 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 O₂ (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 (VO₂),³ la medición se

realiza en mlO₂/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.⁴

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 O₂ de 100%, bajo las condiciones de sangre venosa en la entrada del oxigenador.⁵

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.⁶

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

Transferencia de oxígeno (consumo de oxígeno) mlO₂/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

SaO₂= Saturación Arterial

SavO₂= Saturación Venosa

paO₂= Presión parcial arterial de oxígeno

pvO₂= Presión parcial venosa de oxígeno

Transferencia de dióxido de carbono CO₂ (ml/min).

Existen diferentes métodos para calcular la transferencia de CO₂. 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

%ΔCO₂= Cambio en la concentración entre los flujos de entrada y salida de CO₂ (mlCO₂/lgas)²

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_e= barrido o flujo de gases utilizado con el mezclador de gases en la máquina de circulación extracorpórea para eliminar CO₂ expresado en l/min

F_eCO₂= Fracción espirada de CO₂ 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 CO₂ es despreciable y que ambos el VCO₂ 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 0,874.⁷

Ecuación de Fick.

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

Q_c= Flujo.

Pudiera plantearse esta tercera fórmula pero hay que tomar en cuenta que a diferencia del O₂, el CO₂ 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 CO₂ 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.⁸

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.⁴ 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 ΔP .⁹

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.¹⁰

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.¹¹

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 temperatura¹². 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.¹³ 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.¹⁴

El coeficiente de viscosidad dinámica (η) 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%.¹⁵

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 CO₂.

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 CO₂ se realiza en el primer tercio del capilar, el intercambio de O₂ es un poco más lento ya que la hemoglobina debe saturarse.¹⁸

El intercambio de CO₂ se realiza más rápido que en el alveolo debido a que la concentración de CO₂ a nivel de las fibras capilares es mínimo o casi nulo.⁷

Superficie de la membrana aprox. 70 m².

Superficie de la membrana varía entre 0,5 -2,5 m².

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 ΔP .

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.¹⁶

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.¹⁷

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).¹⁹

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%²⁰. 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 CO₂, 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 ⁶ /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.²¹

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 ⁻¹)	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 LS30.²²

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.¹⁰

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 O₂ (ml/min), transferencia de CO₂ (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 ≤ 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 ≥ 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.²³

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.²⁴

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.

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
ΔP 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 ; ΔP , 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

ΔP 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. O₂, Transferencia de oxígeno; Transf CO₂, Transferencia de CO₂; ΔP , 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 ₂ ml/min	315 ± 76	370 ± 195	0,152

± Desviación estándar. Transf. O₂, 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 O₂ 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%.

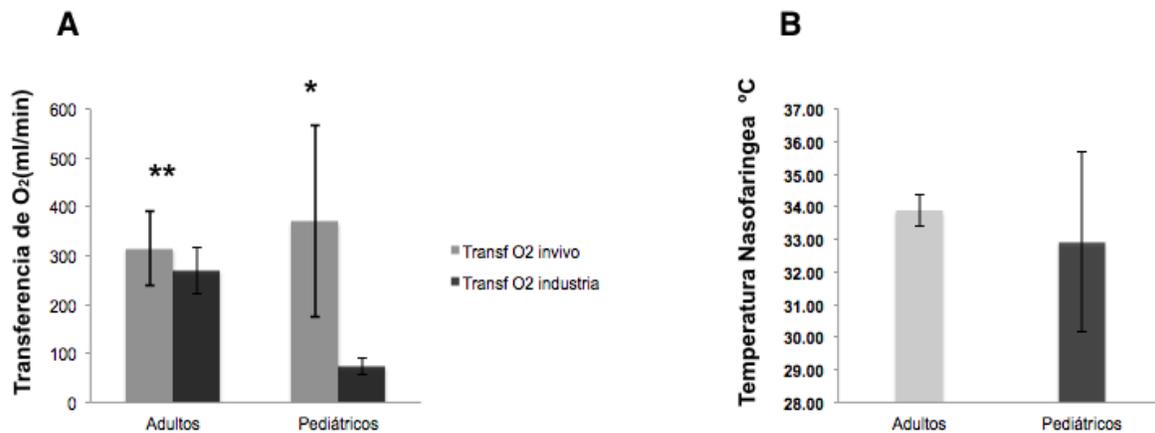


Figura 4. A. Transferencia de O₂ por edad según trabajo e industria. B. Temperatura nasofaringea manejada en circulación extracorpórea. Datos presentados como media ± desviación estándar ** p= 0,004 *p<0,001.

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 nasofaringea 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 O₂ 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 O₂ 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 ₂	-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 O₂ in vivo superan los datos de la industria, adultos 315 ± 76 vs 270 ± 48 (mlO₂/min) pediátricos 370 ± 195 vs 74 ± 17 (mlO₂/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, numero; r, coeficiente de correlación de Pearson.

Oxigenador	n	Transferencia O ₂	
		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, numero; 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.²⁵ La disminución 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%.¹⁵ 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 FIO₂, 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 FIO₂ 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, PaO₂ y PvO₂ 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.²⁶

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.²⁷ Valores elevados de glicemia elevan las viscosidad aun en sujetos no diabéticos. ²⁸ 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).²⁹ 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 CO₂, 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 O₂ que muestra la industria siendo esta no significativa, en cuanto a las mediciones de Transferencia de CO₂, 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 ₂		Transferencia de CO ₂		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 PCO₂. 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 CO₂ 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 CO₂ es mayor que el del oxígeno y menos factores dependen de su difusión favoreciendo su transferencia de manera más eficiente que el oxígeno.²⁵

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 CO₂ 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 O₂, Transferencia de CO₂, 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 O₂ 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 O₂ 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-

5. La transferencia de CO₂ in vivo es similar a las tablas in vitro, debido a que el coeficiente de difusión del CO₂ 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,

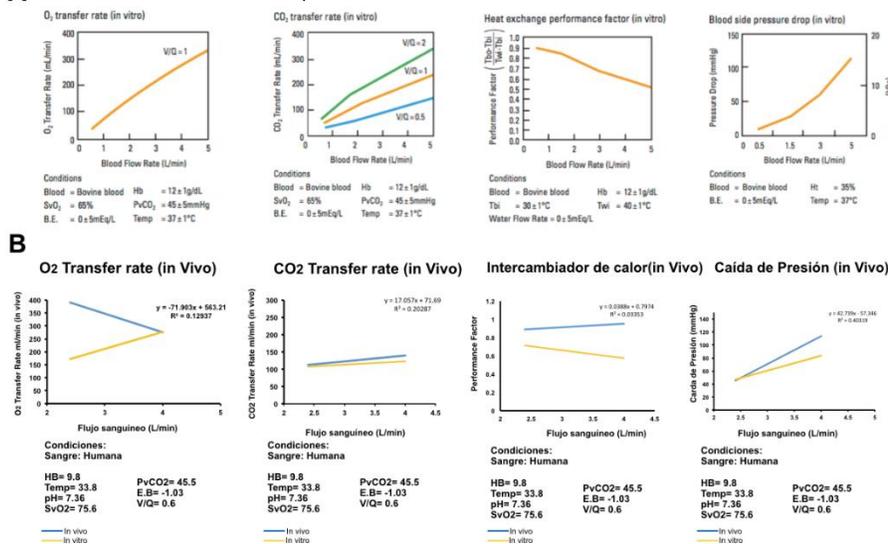


Figura 5. Gráficas comportamiento oxigenador Terumo RX15 in vivo vs in vitro. A Industria in vitro, B in vivo.

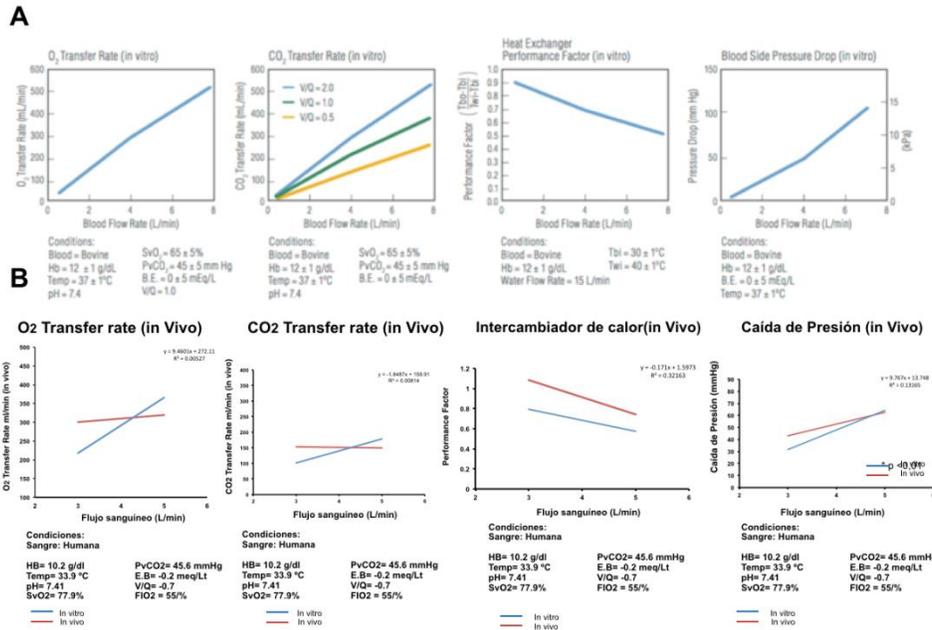


Figura 6. Gráficas comportamiento oxigenador Terumo FX 25 in vivo vs in vitro. A Industria *in vitro*, B *in vivo*.

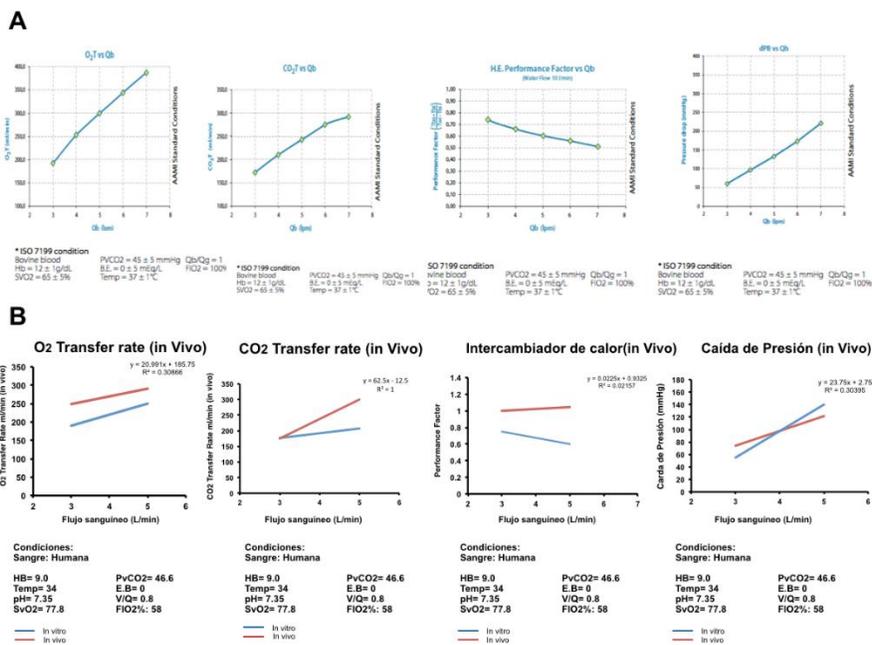


Figura 7. Gráficas comportamiento oxigenador Euroset Skipper AF in vivo vs in vitro. A Industria *in vitro*, B *in vivo*.

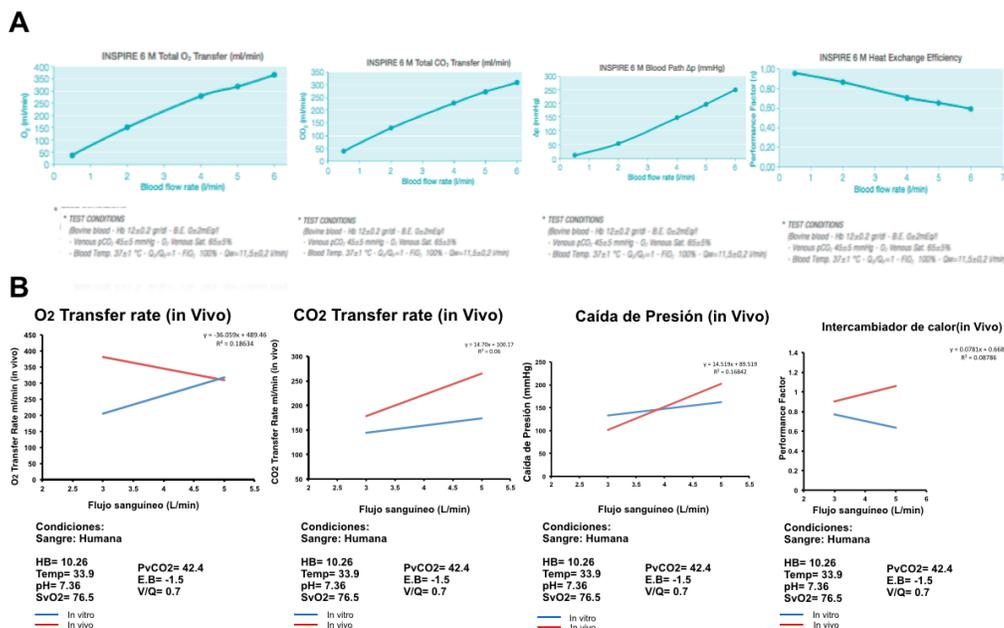


Figura 8. Gráficas comportamiento oxigenador Livanova Inspire in vivo vs in vitro. A Industria *in vitro*, B *in vivo*.

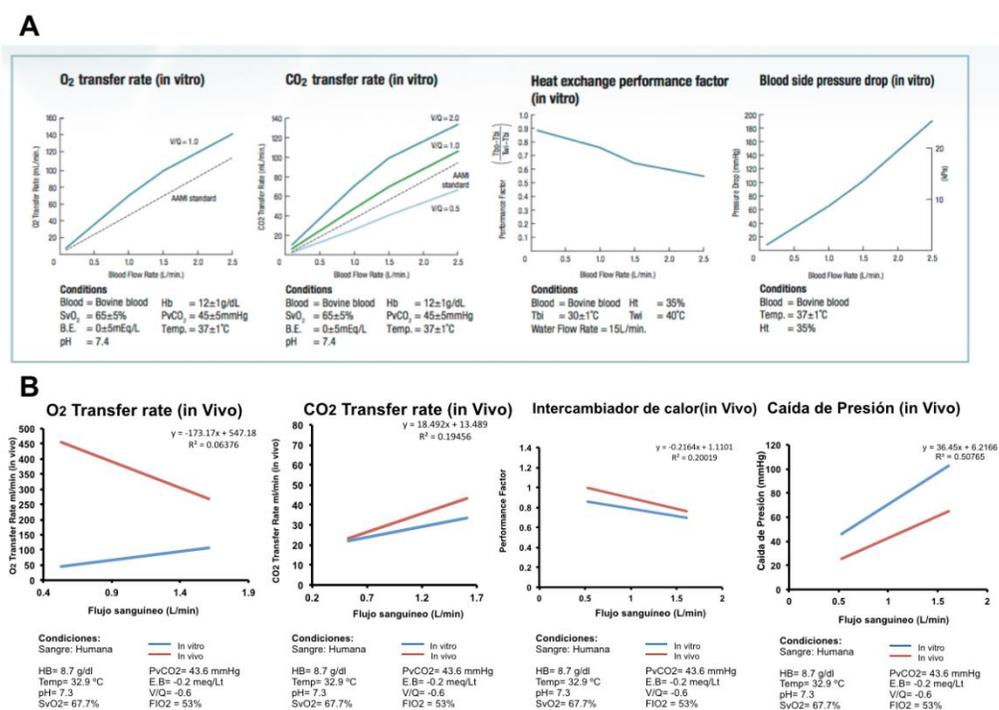


Figura 9. Gráficas comportamiento oxigenador Terumo RX05 in vivo vs in vitro. A Industria *in vitro*, B *in vivo*.

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. 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, HISSSEN 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.rmclc.2015.11.001
22. Windberger U, Baskurt OK. Comparative Hemorheology.; 2007. 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. 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