

**DESARROLLO DE UNA METODOLOGÍA PARA LA
EVALUACIÓN DE GASIMETRÍA Y ESTADO
ACIDO-BASE DURANTE HEMODILUCIÓN
NORMOVOLÉMICA EN MURINOS CON
HEMOSUSTITUTOS BASADOS EN
PERFLUOROCARBONOS**

Autor:

TATIANA GARDEAZÁBAL GUTIÉRREZ

Asesor:

JUAN CARLOS BRICEÑO TRIANA

**Universidad de los Andes
Maestría en Ciencias Biomédicas
Enero 2006**

INDICE

Capítulo 1	Introducción	5
	Objetivos	7
Capítulo 2	Marco Teórico	8
2.1	Transporte de Oxígeno	8
2.2	Difusión de Gases a través de la Membrana	9
2.2.1	Presiones de O ₂ , CO ₂ en sangre, pulmones y tejidos	9
2.3	Gasto Cardíaco	10
2.3.1	Medición del Gasto Cardíaco por Termodilución	10
2.4	Transportadores Intravasculares de Oxígeno	10
2.4.1	Hemoglobina Modificada	11
2.4.2	Pefluorocarbonos	11
Capítulo 3	Metodología	14
3.1	Valores Normales	14
3.1.1	Parámetros Hematológicos	14
3.1.2	Parámetros Respiratorios	14
3.1.3	Parámetros Hemodinámicos	15
3.1.4	Gases Arteriales	15
3.2	Protocolo	15
3.2.1	Preparación de los Animales	15
3.2.2	Criterios de Inclusión	15
3.2.3	Toma de Muestras	16
3.2.4	Procedimiento	16
3.2.5	Parámetros de Dilución	16
3.3	Modelos Experimentales	17
3.3.1	Modelo 1	17
3.3.2	Modelo 2	19
3.3.3	Modelo 3	25
3.3.4	Modelo Actual	27
Capítulo 4	Resultados	29

4.1	Modelo 1	30
4.1.1	Experimento No. 1	30
4.1.2	Experimento No. 2	31
4.1.3	Experimento No. 3	31
4.1.4	Experimento No. 4	32
4.1.5	Experimento No. 5	33
4.1.6	Experimento No. 6	33
4.1.7	Experimento No. 7	34
4.1.8	Experimento No. 8	35
4.1.9	Experimento No. 9	35
4.1.10	Experimento No. 9 (fase 2)	36
4.2	Modelo 2	37
4.2.1	Experimento No. 10	37
4.2.2	Experimento No. 11	40
4.2.3	Experimento No. 12	43
4.2.4	Experimento No. 13	46
4.2.5	Experimento No. 14	49
4.2.6	Experimento No. 15	52
4.3	Modelo 3	56
4.3.1	Experimento No. 16	56
4.3.2	Experimento No. 17	58
4.3.3	Experimento No. 18	60
4.3.4	Experimento No. 19	62
4.4	Modelo Actual	65
4.4.1	Experimento No. 20	65
4.4.2	Experimento No. 21	67
4.4.3	Experimento No. 22	70
4.4.4	Experimento No. 23	72
4.4.5	Experimento No. 24	75
4.4.6	Experimento No. 25	75
4.4.7	Experimento No. 26	77

4.4.8	Experimento No. 27	80
4.4.9	Experimento No. 28	82
4.5	Resultados Agrupados	85
4.5.1	Modelo 2	85
4.5.1.1	Gasimetría	85
4.5.1.2	pH	85
4.5.1.3	Presión de Oxígeno	86
4.5.1.4	Presión de CO ₂	88
4.5.2	Modelo 3	89
4.5.2.1	Gasimetría	89
4.5.2.2	pH	89
4.5.2.3	Presión de Oxígeno	90
4.5.2.4	Presión de CO ₂	90
4.5.3	Modelo Actual	91
4.5.3.1	Gasimetría	91
4.5.3.2	pH	92
4.5.3.3	Presión de Oxígeno	93
4.5.3.4	Presión de CO ₂	94
4.5.3.5	Diferencia arterio-venosa	95
4.5.3.6	Lactato Sérico	95
4.5.3.7	Hemoglobina-Hematocrito	96
Capítulo 5	Conclusiones	97
	Bibliografía	100

Capítulo 1

INTRODUCCIÓN

Muchos procedimientos quirúrgicos involucran la pérdida de una gran cantidad de sangre, que es reemplazada temporalmente con líquidos endovenosos como coloides o cristaloides. Esta situación es conocida como hemodilución normovolémica, donde se reemplaza únicamente el volumen intravascular y no los componentes sanguíneos, con el fin de compensar la pérdida del líquido intravascular. Generalmente este procedimiento electivo, es utilizado antes de los procedimientos quirúrgicos y consiste en retirar una parte del volumen sanguíneo de un paciente, reemplazándolo por una solución isosmolar o por un expansor plasmático con el fin de mantener un volumen circulatorio constante. A la sangre retirada, se le adiciona un anticoagulante para luego ser administrada nuevamente según la necesidad del paciente, durante el procedimiento.

Cuando no la hemodilución no se hace de forma premeditada y se establece durante la cirugía de forma urgente, el volumen intravascular debe permanecer constante y se utilizan las sustancias anteriormente mencionadas para lograrlo. Pero el problema real va más allá del manejo del colapso vascular. Existe, secundario a la disminución de la cantidad de glóbulos rojos, una mayor afinidad de la hemoglobina restante por el oxígeno y por lo tanto, una disminución en el aporte de éste a los tejidos. Esto ocasiona hipoxia tisular que puede llevar finalmente a un daño celular irreversible. Para disminuir este problema, se han utilizado desde hace muchos años las transfusiones sanguíneas, con el fin de reponer los componentes sanguíneos perdidos durante el procedimiento quirúrgico. Estas transfusiones, son costosas y tienen un alto porcentaje de reacciones adversas.

La hemodilución electiva representa una ventaja en esta situación debido a que la disminución en la concentración de glóbulos rojos en la sangre total, representa una menor pérdida de éstos cuando se disminuye abruptamente el volumen intravascular. Además, la sangre se encuentra en un estado más fluido, lo que mejora el gasto cardiaco y por lo tanto, el aporte sistémico de oxígeno.

Desde hace mucho tiempo ha sido un reto encontrar algún medio que pueda reemplazar la función de la sangre en cuanto al transporte de gases. El objetivo principal es la disminución de la hipoxia tisular. Para esto, se han venido estudiando las emulsiones basadas en Perfluorocarbonos (PFC), unas sustancias que actúan como transportadores intravasculares de oxígeno, que permiten realizar el procedimiento de hemodilución, sin someter al paciente a condiciones de hipoxemia secundaria a la anemia inducida, proponiéndolas como la solución temporal a este problema.

La función de los transportadores intravasculares de oxígeno es la de obtener rápidamente oxígeno en los capilares pulmonares, y liberarlo fácilmente en los tejidos, transportando además el CO₂ de desecho hacia los pulmones nuevamente para eliminarlo del organismo.

Dentro del marco del estudio de las emulsiones basadas en PFC, se hace necesario emplear modelos experimentales en diferentes especies. Este estudio pretende desarrollar un modelo experimental de hemodilución normovolémica en murinos, para evaluar la eficacia de estas sustancias y su repercusión hemodinámica, gasimétrica y en el estado ácido-base.

OBJETIVOS

- Desarrollar un modelo experimental en murinos para evaluar la viabilidad de las emulsiones de PFC en hemodilución.
- Observar la eficacia y seguridad de las emulsiones de perfluorocarbonos mediante variables hemodinámicas, gasimétricas y marcadores del estado ácido-base.

Capítulo 2

MARCO TEÓRICO

2.1 Transporte de Oxígeno

Todos los procesos fisiológicos dependen de un continuo y efectivo aporte de oxígeno a los tejidos. Aunque todo el metabolismo celular requiere de este oxígeno, ningún tejido tiene la capacidad de almacenarlo para ser utilizado en los momentos en los que el aporte se vea afectado. Lo que ocurre en estos casos, es el inicio del metabolismo anaerobio, el cual es menos efectivo en cuanto a la producción de energía y que lleva finalmente a la producción de lactato.

El metabolismo aerobio, funciona dentro de un coordinado sistema corporal. El corazón, pulmones y sangre, son los encargados de hacer que el oxígeno llegue adecuadamente a los tejidos¹³. A nivel tisular, las células deben extraer oxígeno del ambiente extracelular y utilizarlo en los respectivos procesos metabólicos. La principal función de la circulación sistémica, es la de llevar la sangre oxigenada desde los pulmones a los tejidos del cuerpo de forma que las necesidades metabólicas se logren satisfacer.

La presión arterial de oxígeno (PaO_2), esta determinada por la concentración de oxígeno en el aire inspirado y la presión barométrica, la ventilación alveolar, la difusión del oxígeno desde el alveolo a los capilares pulmonares y la distribución y coordinación de la ventilación perfusión¹³.

El porcentaje de oxígeno en el aire ambiente es del 21% y no cambia con la altura. La presión barométrica es la suma de las presiones parciales de los gases constituyentes del aire ambiente y varía según la altura.

El oxígeno se transporta en la sangre en su mayoría unido a la hemoglobina, aunque en una pequeña cantidad, aproximadamente el 2% es transportado disuelto en el plasma. La presencia de la hemoglobina en la sangre permite el transporte de una cantidad 30 a 100 veces mayor a la que sería transportada si el oxígeno fuera disuelto únicamente en el plasma¹⁴. De la misma forma, el dióxido de carbono se combina con sustancias químicas en la sangre que facilitan su transporte aproximadamente 20 veces.

La molécula de oxígeno se combina con el grupo hemo de la hemoglobina para ser transportada. Cuando la PO_2 es alta, el oxígeno permanece unido a este grupo, pero cuando es baja se libera de su unión. El *porcentaje de saturación de la hemoglobina* representa la cantidad de oxígeno que se encuentra fijo a la hemoglobina mientras se aumenta la PO_2 . Cada gramo de hemoglobina puede combinarse con 1.34ml de oxígeno, aproximadamente 20ml de oxígeno en 100ml de sangre si la saturación es del 100%, en condiciones ideales. Sin embargo, en condiciones normales se transportan 5ml de oxígeno por cada 100ml de sangre¹⁴. De la misma forma, en condiciones normales, se transportan 4ml de CO_2 por cada 100ml de sangre.

2.2 Difusión de gases a través de la membrana

La unidad respiratoria se compone de *bronquiolo respiratorio, conductos alveolares, atrios y alvéolos*. Los capilares rodean en forma de red, las delgadas paredes de los alvéolos, haciendo que los gases alveolares se encuentren muy cerca de la sangre capilar¹⁴. Esta proximidad permite el intercambio gaseoso a través de la membrana respiratoria.

La membrana respiratoria se compone de 6 capas que participan en el proceso del intercambio. El espesor aproximado de la membrana respiratoria es de 0.63 micras y en algunos lugares puede ser de 0.2 micras¹⁴. A su paso por los capilares, los eritrocitos deben deformarse haciéndolo rozar la pared capilar. Esto significa que el CO_2 , y el O_2 no se ponen en contacto con el plasma durante el proceso de difusión, lo que lo hace mas efectivo.

2.2.1 Presiones de O_2 y CO_2 en sangre, pulmones y tejidos

Los gases se mueven de un lugar a otro por un proceso llamado difusión, que requiere un gradiente de presión entre un lugar y otro. El oxígeno difunde de los alvéolos a la sangre porque la presión en el alveolo es mayor que en los capilares; A nivel tisular, la PO_2 es mayor en la sangre capilar lo que hace difundir el oxígeno desde ahí a las células del tejido. Cuando el oxígeno es metabolizado por el tejido se produce CO_2 . La PCO_2 elevada en las células del tejido hace que este difunda de estas hacia los capilares y luego

por el mismo gradiente de presión es capaz de difundir hacia los alvéolos para ser eliminado ¹⁴.

2.3 Gasto cardiaco

El gasto cardiaco es una variable hemodinámica de gran importancia. Define la función del corazón en cuanto al volúmen latido y su relación con la frecuencia cardíaca.

2.3.1 Medición del gasto cardiaco por el método de termodilución

El siguiente método fue descrito por Cabrales et al en el 2003 ¹⁷. Requiere la implantación de un sensor de temperatura (termocupla) en el arco aórtico a través de arteria carótida izquierda y de un catéter en la vena yugular derecha, para la administración de fluidos.

Se administra una cantidad determinada de solución intravenosa, a una temperatura conocida a través del catéter yugular. La temperatura de la sangre disminuye súbitamente, efecto que es registrado por el electrodo y reproducido a una imagen.

El principio original indica que es posible relacionar el volumen inyectado con el cambio de la temperatura sanguínea y el tiempo, par calcular el gasto cardiaco.

El método descrito previamente por Fegler en 1954 y Levett en 1979 ¹⁷, implica la colocación de un catéter en la aurícula derecha y de un electrodo en la arteria pulmonar, con el fin de disminuir el error debido a la perdida del indicador en el lecho pulmonar.

La adecuada colocación de estos dispositivos determina el grado de precisión del instrumento. Los elementos son implantados en los lugares descritos por medio de visión fluoroscópica. El método utilizado es un acercamiento, dada la dificultad de implantar el catéter y el electrodo en las posiciones previamente descritas, en animales pequeños.

2.4 Transportadores intravasculares de oxígeno

Con el objetivo de proponer una solución al problema de las reacciones a las transfusiones sanguíneas y la disponibilidad de sangre en momentos críticos, se han venido estudiando diferentes moléculas que sean capaces de transportar oxígeno a través del torrente sanguíneo. Unas de ellas se describen a continuación.

2.4.1 Hemoglobina modificada

Existen muchas situaciones en las que es posible utilizar la hemoglobina modificada. Por ejemplo, en cirugía mayor y en el paciente politraumatizado, se requiere una cantidad no despreciable de sangre. Este tipo de hemosustituto no contiene grupos antigénicos, por lo cual es posible utilizarla sin necesidad de realizar pruebas cruzadas, lo que ahorra mucho tiempo en casos de urgencia. La idea es lograr utilizar un compuesto orgánico, de forma que no produzca grandes respuestas inmunológicas.

Las moléculas de hemoglobina (Hb), son extraídas de los glóbulos rojos y son llevadas a un proceso de microencapsulamiento o entrecruzamiento, con el fin de estabilizarlas y permitir un proceso de esterilización. El procedimiento consiste en reemplazar la membrana del glóbulo rojo por una membrana sintética, generalmente conformada por lecitina y colesterol ¹⁶. De esta forma, es posible almacenarlas en forma de liofilizado y reconstituirlas con una solución adecuada ¹⁵.

La hemoglobina microencapsulada es la primera forma de Hb modificada. La vida media de esta molécula en la circulación, es de 20 horas y su eliminación ocurre principalmente a nivel del sistema retículo-endotelial. Sin embargo, es necesario utilizar una membrana polimérica biodegradable para mejorar los parámetros de estabilidad y eliminación de ésta sustancia ¹⁵.

La hemoglobina entrecruzada es otro tipo de modificación. La molécula de Hb contiene grupos amino que se encuentran en su mayoría en su superficie. El procedimiento consiste en estabilizar hemoglobinas en su forma tetramérica con uniones internas alfa-beta o beta-beta, para prevenir la disociación. Se utiliza como reactivo el 3,5 dibromosalicil-bis-fumarato (DBBF) como reactivo para crear cadenas alfa-alfa, en un ambiente que mantiene la Hb en su estado reducido o tenso. El objetivo de entrecruzar las membranas de la Hb es evitar la ruptura de los tetrámeros de Hb a dímeros ¹⁵.

2.4.2 Perfluorocarbonos

Los Perfluorocarbonos (PFC) son moléculas capaces de transportar oxígeno, gracias a su capacidad de disolver gases en su interior. Están compuestos por átomos de Carbono y Flúor (F), pero pueden contener otros átomos como Nitrógeno (N) y Oxígeno (O).

Tienen uniones intramoleculares fuertes (covalentes) e intermoleculares débiles (Van der Wals)³. La presencia del Flúor en el compuesto, por ser un elemento inerte, le confiere propiedades únicas, como la baja tensión superficial, alta solubilidad, hidro y lipofobicidad. La facilidad que tienen de transportar gases se debe a las fuerzas de cohesión débiles entre las moléculas del líquido, que permiten la formación de poros donde se aloja el gas para ser transportado. Son además muy resistentes al calor y a la radiación, lo que los convierte en compuestos muy estables.

La preparación de estos PFC, consiste en reemplazar átomos de H por átomos de F en una molécula de hidrocarburo previamente formada o construyéndolo a partir de pequeños bloques fluorados. Esta segunda forma de fabricación permite mayor pureza, ya que no se somete el compuesto a la ruptura de enlaces previos de H al reemplazarlo por F¹². Actualmente es el método más utilizado.

El hecho de ser moléculas inertes, disminuye el riesgo de inducir reacciones inflamatorias exageradas. Esto se debe a la fuerza que exhiben intramolecularmente sus uniones. La unión Carbono-Flúor (C-F), es la unión más fuerte encontrada en la química orgánica³, además, la cadena central de C-C, aumenta la fuerza de sus uniones por la presencia del Flúor. La hidro y lipofobicidad, son consecuencia de los enlaces débiles, por esta razón que estos compuestos deben ser emulsificados para su aplicación intravenosa. Además esta última propiedad se relaciona con su condición de inerte, contribuyendo también a su tasa de excreción.

La solubilidad de gases dentro del PFC oscila entre 40 y 52 vol% para el oxígeno y 140-240 vol% para el CO₂. El tamaño de las partículas debe ser de aproximadamente 150 nm (4) y deben permanecer estables en presencia de sangre y otros fluidos corporales. Estos compuestos no tienen la capacidad de aumentar la presión oncótica del plasma a menos que se encuentren en presencia de expansores plasmáticos. Además, la mayoría de los agentes emulsificantes no cuentan con esta propiedad lo que da la posibilidad de utilizar estos expansores plasmáticos externamente, es decir, fuera de la emulsión.

Desde los años 60, se han utilizado estas emulsiones, siendo la primera de ellas, la basada en F-tributilamina, que tuvo que ser discontinuada por su extensa permanencia en los tejidos y su difícil eliminación¹². Se han estudiado desde entonces diferentes compuestos con el fin de obtener moléculas más puras, con menos reacciones adversas y

que permitan reproducción más fácil. El Fluorodecalin, es utilizado actualmente, por presentar una presión de vapor adecuada y una permanencia corta dentro de los tejidos. Su problema radica en la dificultad para estabilizarlo dentro de una emulsión⁴.

Hasta el momento se han fabricado muchas de estas emulsiones basadas en PFC, intentando modificar la molécula, los agentes emulsificantes y sus propiedades al contacto con la sangre. Se han realizado muchos estudios en diferentes modelos que simulen situaciones reales en humanos, con el fin de obtener datos concretos sobre su farmacocinética.

En 1999, la Fundación Cardio-Infantil publicó un estudio en que se utilizó Oxyfluor (emulsión de Perfluorocarbonos) durante bypass cardiopulmonar, comparado con Lactato de Ringer¹. Los resultados mostraron aumento en el aporte tisular de oxígeno, y en la reserva de transporte de oxígeno mediada por los glóbulos rojos (GR), en presencia de emulsiones compuestas por el PFC. Sin embargo, los efectos secundarios que se han descrito en otras oportunidades con el uso de PFC, como acumulación tisular de líquido y acidosis cerebral, no mostraron ninguna mejoría.

En el 2004, el departamento bioingeniería de la Universidad de California- San Diego y la Universidad de Los Andes, publicaron un artículo en el que se quería observar el aporte y consumo de oxígeno en la microcirculación, después de administrar una emulsión de PFC². Ellos demostraron que existe un incremento en el aporte local de oxígeno a los tejidos, en roedores sometidos a oxígeno puro posterior a la administración de esta emulsión, debido al aumento de la PaO₂.

Como éstos, otros autores han tratado de demostrar la eficacia de los PFC en situaciones extremas de hipovolemia y anemia, pero aún faltan estudios concluyentes que logren comprobarlo.

Capítulo 3

METODOLOGÍA

Este capítulo muestra la evolución en el desarrollo de la metodología para encontrar un modelo experimental que permitiera la evaluación de unas soluciones que pretenden ser utilizadas en humanos.

Para lograr establecer los criterios de inclusión y la metodología del estudio, se revisaron varios artículos publicados en la literatura, en los que se han realizado experimentos similares. Además se tuvieron en cuenta los valores hematológicos, respiratorios y hemodinámicos normales para la especie.

Primero se describirá la metodología general propuesta como protocolo inicial y luego se describirán los cuatro modelos experimentales desarrollados durante el periodo de investigación, hasta llegar al que se utiliza actualmente.

3.1 Valores Normales

3.1.1 Parámetros hematológicos

Glóbulos rojos (x 10 ul)	5.4-8.5
Hematocrito (%)	37 – 49
Volumen sanguíneo total (ml/kg)	50 – 65

3.1.2 Parámetros respiratorios

Frecuencia respiratoria	70 - 110 /min.
Volumen corriente	0.5 – 2.0 ml
Ventilación minuto	75 - 130 ml/min
Diámetro de la traquea	1.6 – 7.7 mm
Capacidad pulmonar total	11.3 +/- 1.4 ml
Capacidad vital	8.4 +/- 1.7 ml
Capacidad funcional residual	3.9 +/- 0.8 ml

3.1.3 Parámetros Hemodinámicos

Frecuencia Cardíaca	250 - 500 x min
Presión arterial media diastólica	90 mm Hg
Gasto cardiaco	50 ml/min
Volúmen sanguíneo	6 ml/100 gr peso corporal

3.1.4 Gases Arteriales

pO ₂	93.2 mm Hg
pCO ₂	39.9 mm Hg
pH arterial	7.41
H ⁺	38.6 +/- 0.6 Nm
Base exceso	+1.8 +/- 0.4

** Valores tomados de www.ivis.com

3.2 Protocolo

Con un grupo de murinos y con la intención de llegar a un hematocrito (Hct) del 20-25%, se realizarán dos intercambios en dos grupos de estudio: un grupo control, conformado por los murinos hemodiluidos únicamente con un expansor plasmático y un grupo PFC, conformado por los murinos hemodiluidos con la emulsión de Perfluorocarbono.

3.2.1 Preparación de los Animales

Se utilizarán murinos entre 200 y 300 g, de la cepa Sprague Dawley o Wistar. Cada experimento tendrá una duración estimada de 5 horas, desde el momento en que se implantan los catéteres hasta la toma de última muestra luego de la segunda hemodilución.

3.2.2 Criterios de inclusión

- Murinos entre 200 y 300 g
- Hcto > 45%
- PaO₂ > 50 mmHg
- Lactato venoso 0.5-2.0 mmol/L

3.2.3 Toma de muestras

Antes de iniciar la primera hemodilución, se toman muestras para gases arteriales, venosos, hemoglobina y hematocrito (muestra 1). Si los valores cumplen con los criterios de inclusión se inicia el intercambio.

La segunda muestra corresponde a los valores encontrados 15 minutos después de terminar el primer intercambio y la tercera, a los valores encontrados 15 minutos luego del segundo intercambio con FIO₂ 100%.

3.2.4 Procedimiento

Se utiliza un grupo control y un grupo PFC. Se pretende llegar a un nivel de Hcto de 20 – 25% en dos intercambios.

Se realizan dos intercambios, cada uno del 40% del volumen sanguíneo estimado (6ml por cada 100gr de peso). Durante el segundo intercambio se utiliza el expansor plasmático en el grupo control y la emulsión de PFC.

3.2.5 Parámetros de Dilución

Peso del animal: 200 – 300 g

Volemia Total: 6 ml/100 g de peso

Volumen de hemodilución: 40% de volemia (en cada intercambio).

Hemodilución N° 1:

Se realizará inmediatamente después de la cateterización, a una velocidad de infusión de 200 microlitros por minuto. Se utiliza una solución tipo cristaloides (Lactato de Ringer) o un expansor plasmático tipo almidón (Hetastarch 10%), en grupo control y grupo PFC.

La vía arterial se utiliza para extraer el volumen sanguíneo, mientras se infunde el volumen equivalente del expansor plasmático a través de la vía venosa.

Hemodilución N° 2:

Los murinos son divididos en dos grupos: **1)** control: segunda hemodilución con HES 10% o Lactato de Ringer y **2)** Perfluorocarbono: segunda hemodilución con la emulsión de PFC (Perfluorodecalin).

Volumen de hemodilución: 40% de volemia.

Luego del segundo intercambio los animales se someten a una $F_{I}O_2$ del 100% durante 15 minutos y se toman muestras para gasimetría.

3.5 Modelos Experimentales

Se han implementado varios modelos experimentales con el fin de encontrar el más estable y confiable. Hasta el momento se han probado cuatro protocolos, el último de ellos con resultados favorables en cuanto al modelo animal.

3.3.1 Modelo 1

Los experimentos se realizaron durante los meses de febrero a junio en la sala de Cirugía Experimental de la Fundación Cardio Infantil y en el Laboratorio de Microcirugía de la Universidad Javeriana.

Equipos:

- Estereo Microscopio ZEISS (DFV)Sao Paulo
- Equipo básico de microcirugía (Aesculap)

Insumos:

- Tubo PET 50: ID: 0,58 mm (0,023'')
OD: 0,965 mm (0,036'')
- Silastic: ID: 0,51 mm (0,020'')
OD: 0,94 mm (0.037'')
- Solución heparinizada: 30 UI/ml
- Ketamina 5%

- Xylazine 2%
- Prolene 10-0
- Jeringas 1 cc

Construcción de Catéteres

Se fabricó un catéter híbrido de polietileno y silicona. El polietileno (PET 50), de 1,5 cm de longitud, con un diámetro interno de 0.58 mm, diámetro externo de 0.965 mm, se uso en la parte más distal del catéter y es la porción que queda dentro del vaso. La parte proximal del catéter está formada por el tubo de silicona, con una longitud de 4 cm y un diámetro interno de 0.508 mm, diámetro externo 0.939 mm.



Figura 1. Catéter de polietileno y silicona

La idea de construir un catéter de dos materiales diferentes, es que el polietileno, siendo un material rígido, evita el colapso del vaso durante la hemodilución. La silicona, permite mayor flexibilidad del dispositivo, lo que hace más fácil la tunelización de los catéteres hacia la parte dorsal del cuello y su adaptación al resto del sistema para acceso vascular.

Este catéter va unido en su parte proximal a un jelco 24 G, por el que se toman las muestras y se administran líquidos endovenosos.

Implantación de Catéteres

Los animales son anestesiados con Ketamina (60-90 mg/kg) y Xylazine (10 mg/kg) intramuscular. Se prepara el área quirúrgica en la cara anterior del cuello y se coloca en posición supina. Por medio de venodisección, se coloca un catéter venoso (vena

yugular) y uno arterial (arteria carótida), previamente llenos con solución salina heparinizada (30 UI/ml).

Técnica quirúrgica

1. Incisión transversal 1 cm por encima del extremo cefálico del esternón.
2. Disección roma del tejido entre plano muscular, hasta identificar la arteria carótida izquierda.
3. Disección de carótida y separación del nervio vago.
4. Reparación del vaso con prolene 10-0.
5. Colocación de clamp proximal y distal.
6. Ligadura de extremo cefálico del vaso.
7. Sección del vaso entre los clamps.
8. Se levanta la parte caudal del vaso y se introduce el catéter hasta la unión con la silicona.
9. Se libera el clamp caudal y se anuda el prolene 10-0 sobre el vaso.

Exteriorización

1. Disección hacia el dorso a través del plano muscular cervical.
2. Punción única con bisturí en dorso de cuello.
3. Tunelización de catéteres y exteriorización en región dorsal.
4. Fijación de catéteres con prolene 5-0.

Durante este primer periodo no se logró llegar a la fase de intercambios, debido a que los animales morían después del procedimiento.

3.3.2 Modelo 2

Los experimentos se realizaron durante el mes de julio en el Laboratorio de Microhemodinamia de la Universidad de California, San Diego.

Equipos:

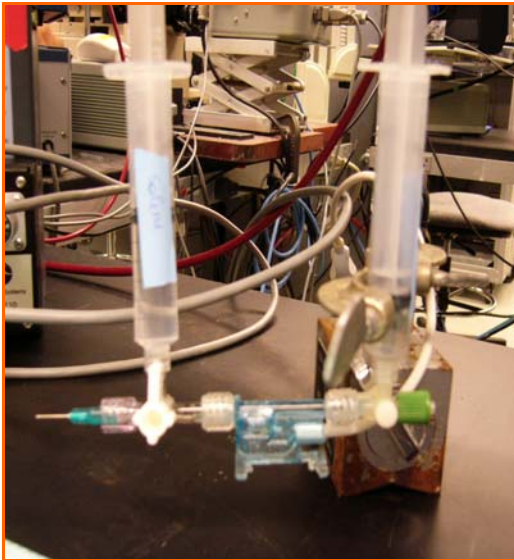
- Estereo microscopio LEICA S6E



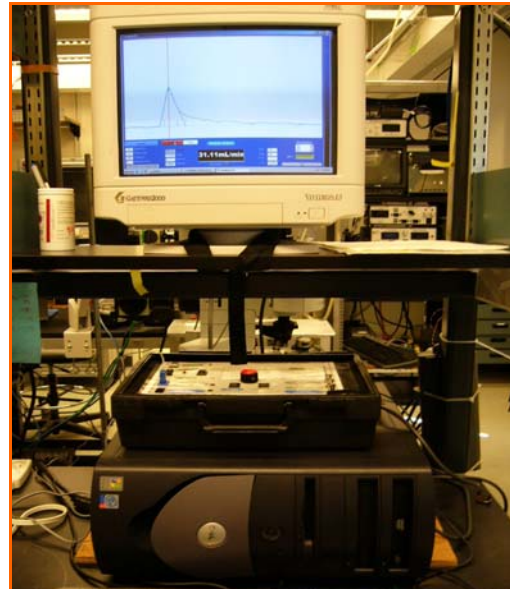
- Bomba de infusión



- Transductor de presión arterial media



- Monitor de gasto cardiaco



- Micro analizador de gases arteriales
Bayer (Rapidlab 248)



- Analizador de Hemoglobina



- Equipo de microcirugía
- Centrifuga

Insumos:

- Tubo PET 50: ID: 0,58 mm (0,023'')
OD: 0,965 mm (0,036'')
- Tubo PET 10: ID: 0,28 mm (0,011'')
OD: 0,61 mm(0,024'')
- Silastic: ID: 0,51 mm (0,020'')
OD: 0,94 mm (0.037'')
- Solución heparinizada: 30 UI/ml
- Solución Salina sin alcohol

- Pentotal Sódico al 2%
- Seda 4-0 y 5-0
- Jeringa 1 cc y 10 cc
- Jelco No. 14
- Aguja 23 G

Construcción de catéteres

Catéter Arterial: PET 10 (1 cm) extremo distal
 Silastic (1-2 cm) mitad
 PET 50 (15-20 cm) extremo proximal

Catéter venoso: PET 50 (0,5 m) extremo distal
 Silastic (1-2 cm) mitad
 PET 50 (15-20 cm) extremo proximal

Las partes se unen con seda 4-0 alrededor.

Preparación de catéteres

Los catéteres se llenan con solución salina heparinizada (20-30 UI/ml) y se ocluyen con pinza de Kelly protegida, antes de la inserción.

Implantación de Catéteres

Los animales son anestesiados con Tiopental Sódico (60 mg/kg) intraperitoneal. Se prepara el área quirúrgica en la cara anterior del cuello y se coloca en posición supina bajo el microscopio.

Bajo visión microscópica se coloca un catéter venoso (vena yugular derecha) y uno arterial (arteria carótida izquierda), previamente llenos con solución salina heparinizada (30 UI/ml), como se describe a continuación.

Colocación de transductor de gasto cardiaco:

Técnica quirúrgica:

1. Incisión longitudinal 0,5 cm. por encima del extremo cefálico del esternón.
2. Disección roma del tejido entre plano muscular, hasta identificar la arteria carótida izquierda.
3. Disección de carótida y separación del nervio vago.
4. Reparación del vaso con 3 suturas seda 4-0.
5. Se anuda la sutura cefálica.
6. Colocación de clamp en la parte más caudal de las suturas.
7. Arteriotomía transversa con tijera.
8. Se levanta la pared del vaso sobre la arteriotomía y se inserta el transductor una distancia de 3 cm.
9. Se aprieta el nudo distal hasta que quede firme y se desliza el catéter hacia adentro hasta que choque con el clamp.
10. Se libera el clamp y se introduce la parte restante del catéteres hasta el límite con la silicona.
11. Se aprieta el nudo más caudal y el cefálico se anuda sobre el catéter en la unión de la silicona con el PET.

Exteriorización:

1. Disección hacia el dorso a través del plano muscular cervical.
2. Punción única con jelco No. 14 protegido hacia el dorso.
3. Extracción de mandril y paso de catéteres a través del jelco.

Colocación de Catéteres*Catéter venoso (Vena Yugular Derecha):*

1. Incisión longitudinal 0,5 cm. por encima del extremo cefálico del esternón.

2. Disección roma del tejido entre plano muscular, hasta identificar la vena yugular derecha.
3. Reparó del vaso con 2 suturas seda 4-0.
4. Se anuda la sutura cefálica.
5. Sección parcial del vaso con tijera.

Catéter arterial (Arteria Femoral Común)

1. Incisión oblicua en región inguinal derecha, disección subdérmica.
2. Disección por planos hasta identificar arteria femoral común y separación del nervio y vena femorales.
3. Reparó del vaso con 3 suturas seda 5-0, y colocación del clamp proximal.
4. Se anuda la sutura distal.
5. Arteriotomía transversa con tijera.

Inserción:

1. Se levanta la pared del vaso sobre la incisión y se inserta la porción distal del catéter.
2. Se aprieta el nudo proximal hasta que quede firme y se desliza el catéter hacia adentro hasta el límite con la silicona.
3. Se aprieta el nudo más proximal y el distal se anuda sobre el catéter en la unión de la silicona con el PET.

Hemodilución

Se realizaron dos hemodiluciones del 40% del volumen sanguíneo, a una velocidad de 200 microlitros por minuto, inmediatamente después de terminar el procedimiento para la colocación de los catéteres y el transductor.

Se conectaron los catéteres a una bomba de infusión donde se introduce la velocidad deseada y se inició el intercambio, según el protocolo antes mencionado.

Las fracciones inspiradas de oxígeno se manejan como $F_I O_2$ 21% aire ambiente y $F_I O_2$ 100% utilizando una máscara de no reinhalación.

El experimento termina 45 minutos después del segundo intercambio con la toma de muestras para gasimetría y hematocrito-hemoglobina.

Toma de Muestras

Durante el experimento se tomaran muestras para gasimetría arterial y venosa, hemoglobina y hematocrito. En este protocolo se registran 6 muestras: 1) basales; 2) luego del primer intercambio con FIO₂ 21%; 3) antes del segundo intercambio con FIO₂ 21%; 4) luego del segundo intercambio con FIO₂ 21%; 5) luego del segundo intercambio con FIO₂ 100%; 6) luego del segundo intercambio con FIO₂ 21%.

Monitorización

Se realizará monitoreo de frecuencia cardiaca y presión arterial media antes de iniciar los intercambios y durante la toma de muestras de forma continua, para registrar cada 30 minutos.

3.3.3 Modelo 3

Los experimentos se realizaron durante los meses de agosto a noviembre en la sala de Cirugía Experimental de la Fundación Cardio Infantil.

Equipos:

- Estéreo microscopio Olympus (SXZ7)
- Equipo de microcirugía (Roboz)
- Analizador de gases arteriales y química sanguínea(Bayer Rapidlab)
- Centrifuga

Insumos:

- Tubo PET 50: ID: 0,58 mm (0,023'')
OD: 0,965 mm (0,036'')

- Tubo PET 10: ID: 0,28 mm (0,011'')
OD: 0,61 mm(0,024'')
- Silastic: ID: 0,51mm (0,020'')
OD: 0,94 mm (0.037'')
- Solución heparinizada: 30 UI/ml
- Tiopental Sódico al 2%
- Lactato de Ringer
- Seda 4-0 y 5-0
- Jeringa 1 cc y 10 cc
- Jelco No. 14
- Aguja 23 G

Implantación de Catéteres

Los animales son anestesiados con Tiopental Sódico (60 mg/kg) intraperitoneal. Se prepara el área quirúrgica en la cara anterior del cuello y se coloca en posición supina bajo el microscopio. Se coloca un catéter venoso (vena yugular derecha) y uno arterial (arteria carótida izquierda), previamente llenos con solución salina heparinizada (30 UI/ml).

La técnica quirúrgica descrita para el modelo 2 es la misma utilizada para este modelo, con la diferencia que no se utilizó un transductor de gasto cardiaco, y se implantó el catéter arterial en la arteria carótida izquierda. No se disecaron los vasos femorales.

Hemodilución

Se realizan dos hemodiluciones del 40% del volumen sanguíneo, a una velocidad de 200 microlitros por minuto.

En este caso se conectan los catéteres a dos jeringas de 10 cc para realizar manualmente el intercambio.

Las fracciones inspiradas de oxígeno se manejan como $F_{I}O_2$ 21% aire ambiente y $F_{I}O_2$ 100% utilizando una máscara de no reinhalación.

Monitorización

No fue posible monitorizar los signos vitales de los animales de este modelo debido a dificultades técnicas con el equipo.

3.3.4 Modelo Actual

Los experimentos se realizaron durante los meses de agosto a noviembre en la sala de Cirugía Experimental de la Fundación Cardio Infantil.

Equipos:

- Estéreo microscopio Olympus (SXZ7)
- Equipo de microcirugía (Roboz)
- Analizador de gases arteriales y química sanguínea (Bayer Rapidlab)
- Centrifuga

Insumos:

- Tubo PET 50: ID: 0,58 mm (0,023'')
OD: 0,965 mm (0,036'')
- Tubo PET 10: ID: 0,28 mm (0,011'')
OD: 0,61 mm (0,024'')
- Silastic: ID: 0,51 mm (0,020'')
OD: 0,94 mm (0,037'')
- Solución heparinizada: 30UI/ml
- Tiopental Sódico al 2%
- Hidroxietilstarch 10% (HES 10%)
- Seda 4-0 y 5-0

- Jeringa 1 cc y 10 cc
- Jelco No. 14
- Aguja 23 G

Implantación de Catéteres

Los animales son anestesiados con Tiopental Sódico (60 mg/kg) intraperitoneal. Se prepara el área quirúrgica en la cara anterior del cuello y se coloca en posición supina bajo el microscopio. Se coloca un catéter venoso (vena yugular derecha) y uno arterial (arteria carótida izquierda), previamente llenos con solución salina heparinizada (30 UI/ml).

La técnica quirúrgica descrita para el modelo 2 es la misma utilizada para este modelo, con la diferencia que no se utilizó un transductor de gasto cardiaco, y se implantó el catéter arterial en la arteria carótida izquierda. No se disecaron los vasos femorales.

Hemodilución

Se realizan dos hemodiluciones del 40% del volumen sanguíneo, a una velocidad de 200 microlitros por minuto.

En este caso se conectan los catéteres a dos jeringas de 10 cc para realizar manualmente el intercambio.

Las fracciones inspiradas de oxígeno se manejan como $F_I O_2$ 21% aire ambiente y $F_I O_2$ 100% utilizando una máscara de no oxígeno.

Monitorización

No fue posible monitorizar los signos vitales de los animales de este modelo debido a dificultades técnicas con el equipo.

Capítulo 4

RESULTADOS

Este capítulo presenta los resultados de veintiocho experimentos realizados desde la fase de cateterización hasta lograr los dos intercambios. Los resultados de cada experimento se mostrarán inicialmente, seguidos de los resultados agrupados en cada modelo experimental. La tabla 1 muestra el perfil de todos los experimentos; fecha, sexo, solución intravenosa utilizada en primer intercambio, solución intravenosa utilizada en segundo intercambio. Los resultados de cada experimento se dividen en 3 secciones: 1) Gasimetría, 2) Química Sanguínea 3) Variables hemodinámicas.

No. Del Experimento	Fecha	Sexo	Peso (gramos)	Cepa	Solución 1er intercambio	Solución 2do intercambio
1	10/03/05	HEMBRA	400	SD		
2	06/04/05	MACHO	300	W		
3	15/04/05	MACHO	220	W		
4	19/04/05	HEMBRA	250	SD		
5	22/04/05	MACHO	240	W		
6	27/04/05	MACHO	300	W		
7	03/05/05	HEMBRA	285	SD		
8	06/05/05	MACHO	400	W		
9	17/05/05	HEMBRA	296	SD		
10	14/07/05	MACHO	271	SD	HES10%	PFC
11	15/07/05	MACHO	274	SD	HES10%	HES10%
12	18/07/05	MACHO	343	SD	HES 10%	PFC
13	19/07/05	MACHO	295	SD	HES 10%	PFC
14	20/07/05	MACHO	315	SD	HES 10%	HES 10%
15	22/07/05	MACHO	318	SD	HES10%	PFC
16	28/09/05	MACHO	280	W	L RINGER	
17	05/10/05	MACHO	305	W	L RINGER	
18	28/10/05	MACHO	297	W	L RINGER	
19	09/11/05	MACHO	266	W	L RINGER	
20	23/11/05	MACHO	220	W	HES 10%	PFC
21	12/12/05	MACHO	200	W	HES 10%	HES 10%
22	14/12/05	MACHO	300	W	HES 10%	HES 10%
23	20/12/05	MACHO	306	W	HES10%	PFC
24	21/12/05	MACHO	400	W	HES10%	PFC
25	21/12/05	MACHO	310	W	HES 10%	PFC
26	26/12/05	MACHO	285	W	HES 10%	PFC
27	28/12/05	MACHO	275	W	HES 10%	PFC
28	11/01/06	MACHO	275	W	HES10%	PFC

Tabla 1. Perfil de los experimentos.

4.1 Modelo 1

Se realizaron 9 experimentos, cinco de estos en la Fundación Cardioinfantil con murinos de la cepa Wistar y cuatro en la Universidad Javeriana con murinos de la cepa Sprague Dawley, con la ayuda del Dr. Carlos Gustavo Rueda, ortopedista y cirujano de mano. Se logró concluir la primera fase del protocolo, cateterizando satisfactoriamente la vena yugular externa y la arteria carótida externa, por venodisección, obteniendo retorno sanguíneo adecuado.

4.1.1 EXPERIMENTO No. 1

Descripción del Experimento

Fecha: 10/03/05

Cepa: Sprague Dawley (hembra)

Peso: 400 g

Volumen Sanguíneo: 24 ml

Volumen de Intercambio: 9.6 ml

Anestesia:

- Ketamina 90 mg/kg
- Xylazine 10mg/kg

Luego de administrar la anestesia, el animal se fijó en una mesa de trabajo, en decúbito dorsal. Bajo visión con microscopio, se realizó una única incisión cervical anterior con el fin de localizar la arteria carótida del lado derecho y la vena yugular del lado izquierdo. Se intentó pasar el catéter previamente heparinizado (solución salina heparinizada), por punción a la arteria carótida derecha. Esta punción resultó fallida debido al diámetro del catéter con respecto al vaso, por lo que se durante el procedimiento se decidió seccionar y ligar el vaso en su parte cefálica, para introducir el catéter en la parte caudal. Se introdujo el catéter en el vaso 5mm y se fijó alrededor del mismo con una sutura monofilamento 10-0. Se verificó la permeabilidad del sistema y se fijó al tejido circundante. Se realizó igual procedimiento con la vena yugular externa del lado izquierdo, logrando el acceso vascular y la permeabilidad deseada.

Finalmente se tunelizaron los catéteres hacia la cara dorsal del cuello y se fijaron a la piel con seda 5-0. Se cerró la herida con seda 5-0, puntos separados.

Luego de 12 horas de esta primera fase, el animal murió, por lo cual no se logró realizar la segunda fase del experimento.

4.1.2 EXPERIMENTO No. 2

Descripción del Experimento

Fecha: 06/04/05

Cepa: Wistar (macho)

Peso: 300 g

Volumen Sanguíneo: 18 ml

Volumen de Intercambio: 7.2 ml

Anestesia:

- Ketamina 90 mg/kg
- Diazepam 1 mg/kg

Se cateterizó arteria carótida derecha, e introdujo el catéter en el vaso 5mm y se fijó alrededor del mismo con un monofilamento 7-0. Se verificó la permeabilidad del sistema, se heparinizaron el tapón y los catéteres. Se realizó igual procedimiento con la vena yugular externa del lado izquierdo, con difícil acceso venoso, por debilidad de las paredes.

Fue necesario canalizar el lado contralateral por daño de los vasos inicialmente canalizados. Se realizó eutanasia, ya que con una sola fuente de irrigación cerebral, no es posible la oxigenación adecuada por circulación colateral ni adecuado retorno venoso.

4.1.3 EXPERIMENTO No. 3

Descripción del Experimento

Fecha: 15/04/05

Cepa: Wistar (macho)

Peso: 220 g

Volumen Sanguíneo: 13.2 ml

Volumen de Intercambio: 5.2 ml

Anestesia:

- Ketamina 90 mg/kg

Luego de 20 minutos de iniciar el procedimiento el animal murió, al parecer por causa respiratoria.

Se realizó exploración de la vía aérea, encontrando gran dificultad para la intubación orotraqueal. Se midió el diámetro de la traquea para calcular el tamaño del tubo orotraqueal. El diámetro fue 5 F.

4.1.4 EXPERIMENTO No. 4

Descripción del Experimento

Fecha: 19/04/05

Cepa: Sprague Dawley (hembra)

Peso: 250 g

Volumen Sanguíneo: 15 ml

Volumen de Intercambio: 6.0 ml

Anestesia:

- Ketamina 90 mg/kg
- Xylazine 10 mg/kg

Se realizó una incisión cervical transversa, hasta identificar los vasos del cuello. Se colocaron clamps vasculares proximal y distal a la arteria carótida derecha, para lograr cateterizar los vasos con la menor pérdida de sangre. Se realizó una arteriotomía con una aguja 21G, y luego se introdujo el catéter arterial. Se verificó la permeabilidad al retirar los clamps y encontrar retorno sanguíneo. Se introdujo el catéter en el vaso 5mm y se fijó alrededor del mismo con un monofilamento 8-0. Se verifico la permeabilidad del sistema, heparinización de tapón y catéteres. Se realizó igual procedimiento con la vena yugular externa del mismo lado, logrando el acceso vascular y la permeabilidad deseada.

Se tunelizaron los catéteres hacia la cara dorsal del cuello, sin fijarlos a la piel. Se realizaron lavados con solución heparinizada, cada 30 minutos.

Luego de 2 horas de esta primera fase, aún con catéteres permeables el animal murió.

4.1.5 EXPERIMENTO No. 5

Descripción del Experimento

Fecha: 22/04/05

Cepa: Wistar (macho)

Peso: 240 g

Volumen Sanguíneo: 14.4 ml

Volumen de Intercambio: 5.7 ml

Anestesia:

- Ketamina 75 mg/kg
- Xylazine 10 mg/kg

Se realizó una incisión cervical transversa anterior y se disecó hasta identificar la arteria carótida lado derecho y la vena yugular lado izquierdo. Se ocluyó parcialmente el vaso arterial con ayuda de dos reparos de seda 4-0. Se realizó una punción con el catéter utilizando la guía, hasta introducirlo totalmente 5 mm. Se verificó la permeabilidad al soltar los reparos y encontrar retorno sanguíneo. Se introdujo el catéter en el vaso 5mm y se fijó alrededor del mismo con un monofilamento 8-0. Se realizó igual procedimiento con la vena yugular externa del mismo lado, logrando el acceso vascular y la permeabilidad deseada.

Se tunelizaron los catéteres hacia la cara dorsal del cuello, sin fijarlos a la piel. Se realizaron lavados con solución heparinizada, cada 30 minutos.

Luego de 8 horas de esta primera fase, aún con catéteres permeables el animal murió.

4.1.6 EXPERIMENTO No. 6

Descripción del Experimento

Fecha: 27/04/05

Cepa: Wistar (macho)

Peso: 300 g

Volumen Sanguíneo: 18 ml

Volumen de Intercambio: 7.2 ml

Anestesia:

- Ketamina 75 mg/kg
- Xylazine 10 mg/kg

Se realizó disección cervical hasta identificar arteria carótida lado derecho y vena yugular lado izquierdo. Se ocluyó parcialmente el vaso arterial con ayuda de dos reparos proximal y distal de seda 4-0. Se realizó una punción sobre la arteria con el catéter utilizando la guía. La arteria fue seccionada durante la punción. Por esta razón el procedimiento se dio por terminado, ya que la pérdida sanguínea fue moderada y no fue posible encontrar el cabo proximal de la arteria.

4.1.7 EXPERIMENTO No. 7

Descripción del Experimento

Fecha: 03/05/05

Cepa: Sprague Dawley (hembra)

Peso: 285 g

Volumen Sanguíneo: 17.1 ml

Volumen de Intercambio: 6.8 ml

Anestesia:

- Ketamina 90 mg/kg
- Xylazine 10 mg/kg

Luego de administrar la anestesia, el animal se fijó en una mesa de trabajo, en decúbito dorsal. Bajo visión con microscopio, se realizó una única incisión cervical anterior con el fin de localizar la arteria carótida del lado derecho y la vena yugular del lado izquierdo. Se seccionaron los vasos arterial y venoso en su tercio distal y se ligaron con un monofilamento 8-0. Se introdujo el catéter previamente heparinizado en el vaso 5mm y se fijó alrededor del mismo con un monofilamento 8-0. Se heparinizó también el catéter y el jelco. Se verificó la permeabilidad del sistema y se fijó al tejido circundante. Se realizó igual procedimiento con la vena yugular externa del lado izquierdo, logrando el acceso vascular y la permeabilidad deseada.

Finalmente se tunelizaron los catéteres hacia la cara dorsal del cuello y se fijaron a la piel con seda 5-0. Se cerró la herida con seda 5-0, puntos separados.

Luego de 1 hora de esta primera fase, el animal murió.

4.1.8 EXPERIMENTO No. 8

Descripción del Experimento

Fecha: 06/05/05

Cepa: Wistar (macho)

Peso: 400 g

Anestesia:

- Ketamina 50 mg/kg
- Xylazine 5 mg/kg

Se pretendía encontrar la dosis adecuada de anestésico y del relajante muscular para realizar el procedimiento con un tiempo de recuperación menos prolongado.

Luego de 10 minutos de la administración de los medicamentos, el animal se encontraba en el plano anestésico deseado. A las 2 horas y media, presentó una recuperación parcial haciendo movimientos de las patas. La recuperación total del animal se dio a las 3 horas y media de la aplicación del anestésico. No presentó cambios de comportamiento en el postoperatorio.

4.1.9 EXPERIMENTO No. 9

Descripción del Experimento

Fecha: 17/05/05

Cepa: Sprague Dawley (hembra)

Peso: 296 g

Volumen Sanguíneo: 17.7 ml

Volumen de Intercambio: 7.08 ml

Anestesia:

- Ketamina 75 mg/kg
- Xylazine 10 mg/kg

Luego de administrar la anestesia, el animal se fijó en una mesa de trabajo, en decúbito dorsal. Bajo visión con microscopio, se realizó una única incisión inguinal derecha con el fin de localizar los vasos femorales. Se repararon y seccionaron los vasos femorales superficiales, siendo necesario además ligar la arteria femoral profunda, por riesgo de sangrado. Se repararon con un monofilamento 8-0. Se introdujo el catéter previamente heparinizado en el vaso 5mm y se fijó alrededor del mismo con un monofilamento 8-0. Se heparinizó también el catéter y el jelco. Se verificó la permeabilidad del sistema y se fijó al tejido circundante. Finalmente se tunelizaron los catéteres hacia el dorso y se fijaron a la piel con seda 5-0. Se cerró la herida con seda 5-0, puntos separados.

El murino tuvo una mejor recuperación en el período postoperatorio, aunque la irrigación de la extremidad se vió comprometida. Luego de 24 horas del procedimiento el animal murió.

Al realizar la autopsia se encontró un hematoma sobre el sitio de inserción de los catéteres, aunque estos se encontraban dentro de los vasos, se evidenció un hemotórax derecho, lo que probablemente se asoció en este caso en particular, con la muerte del animal.

4.1.10 EXPERIMENTO No. 9 (Fase 2)

Descripción del Experimento

Fecha: 19/05/05

Cepa: Sprague Dawley (hembra)

Peso: 296 g

Volumen Sanguíneo: 17.7 ml

Volumen de Intercambio: 7.08 ml

Anestesia:

- Ketamina 75 mg/kg
- Xylazine 10 mg/kg

Luego de administrar la anestesia, el animal se fijó en una mesa de trabajo, en decúbito dorsal. Bajo visión con microscopio, se realizó una única incisión cervical transversa de 0,5cm. Se diseco hasta encontrar arteria carótida derecha y vena yugular derecha. Se

repararon y se mantuvieron en tensión durante la punción. Con una aguja se realizó la arteriotomía puntiforme. Se repararon con un monofilamento 8-0. Se introdujo el catéter previamente heparinizado en el vaso 5mm y se fijó alrededor del mismo con un monofilamento 8-0. Se heparinizó también el catéter y el jelco. Se verificó la permeabilidad del sistema y se fijó al tejido circundante. Finalmente se tunelizaron los catéteres hacia el dorso y se fijaron a la piel con seda 5-0. Se cerró la herida con seda 5-0, puntos separados.

El animal tuvo una recuperación completa en el período postoperatorio.

Hemodilución

Luego de 48h de la colocación de los catéteres, el animal se sometió a hemodilución. En un inmovilizador de acrílico, y con los catéteres en el dorso, se inició el procedimiento verificando la permeabilidad del sistema. El catéter arterial estaba totalmente permeable y presentaba retorno de sangre. El catéter venoso no presentaba retorno en el momento de iniciar el experimento, pero permitía la infusión de líquidos endovenosos sin resistencia alguna.

Se extrajeron 0.3 ml de sangre arterial para gasimetría que evidenció adecuados parámetros de oxigenación y una base exceso en el límite.

Luego de esta toma de muestras el roedor presentó un período de agitación dentro del inmovilizador y los catéteres fueron extraídos bruscamente.

No fue posible concluir la fase de hemodilución, no se tomaron muestras venosas.

4.2 Modelo 2

Se implementaron dos soluciones intravenosas en el segundo intercambio: HES 10% (n=2) y PFC (n=4).

4.2.1 EXPERIMENTO No. 10

Descripción del Experimento

Fecha: 14/07/05

Cepa: Sprague Dawley (macho)

Peso: 271 g

Volumen Sanguíneo: 16.25 ml

Volumen de Intercambio (40%): 6.5 ml

Solución Intercambio 1: HES 10%

Solución Intercambio 2: Emulsión PFC

Anestesia: Tiopental Sódico 60mg/kg (Intraperitoneal)

Hemodilución

Luego de lograr una temperatura corporal entre 36 y 37°C, censada a través del transductor de gasto cardíaco, se tomaron mediciones de gasto cardíaco según el protocolo descrito anteriormente y se inició la hemodilución. Cada intercambio tuvo una duración de 33 minutos. Se tomaron las muestras para gases arteriales y reportes para gasto cardíaco, además de la monitorización de frecuencia cardíaca y presión arterial.

Hemoglobina-Hematocrito

Tabla 2. Datos de Hemoglobina y hematocrito para experimento No. 10.

	Hb (g/dL)	Hcto (%)
Basales	15.4	48.2
Post 1 ^{er}	8.1	25.1
Pre 2 ^{da}	10.1	32
Post 2 (21%)	7.9	21.5
Post 2 (100%)	6.8	21.5
Post 2 (21%)	9	20.2

Variables Hemodinámicas

Tabla 3. Variables hemodinámicas experimento No. 10.

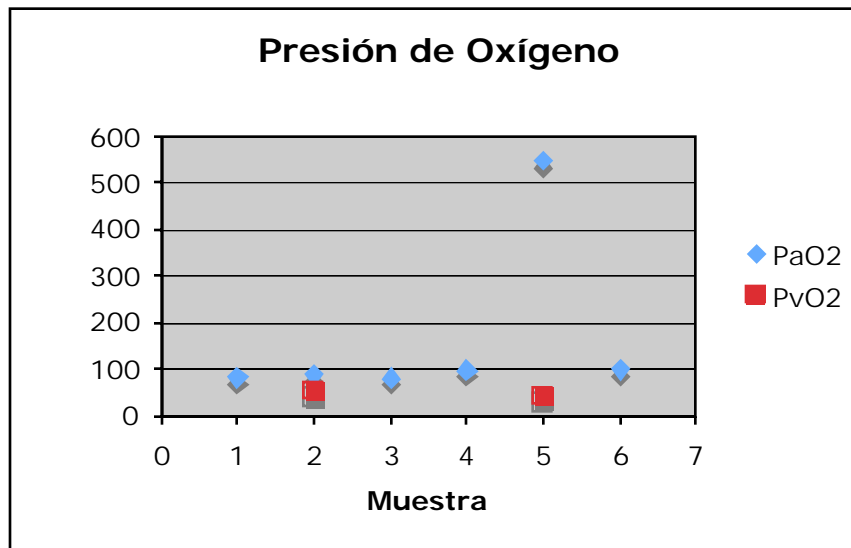
	FC	PAM	GC (L/min)
Basales	414	99	36.26
Post 1 ^{er}	413	102	52.43
Pre 2 ^{da}	416	107	37.21
Post 2 (21%)	443	99	38.35
Post 2 (100%)	457	105	32.41
Post 2 (21%)	400	80	

Gasimetría

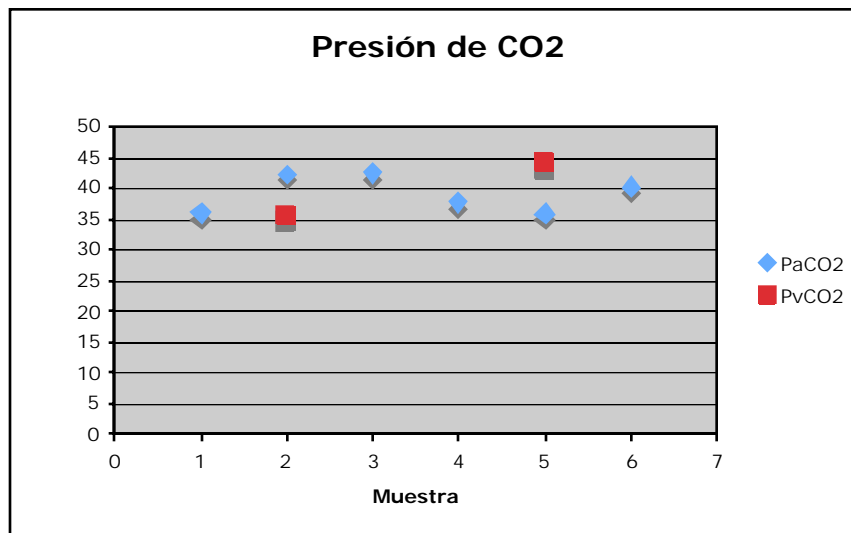
Tabla 4. Datos de gasimetría para experimento No. 10.

	PaO ₂ (mmHg)	PvO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	PvCO ₂ (mmHg)	pH _a	pH _v
Basales	81.3		36		7.433	
Post 1 ^{er}	87.1	51.4	42.3	35.5	7.42	7.403
Pre 2 ^{da}	80		42.4		7.428	
Post 2 (21%)	97.8		37.7		7.445	
Post 2 (100%)	547.3	41.2	35.9	44	7.473	7.415
Post 2 (21%)	99.2		40.2		7.426	

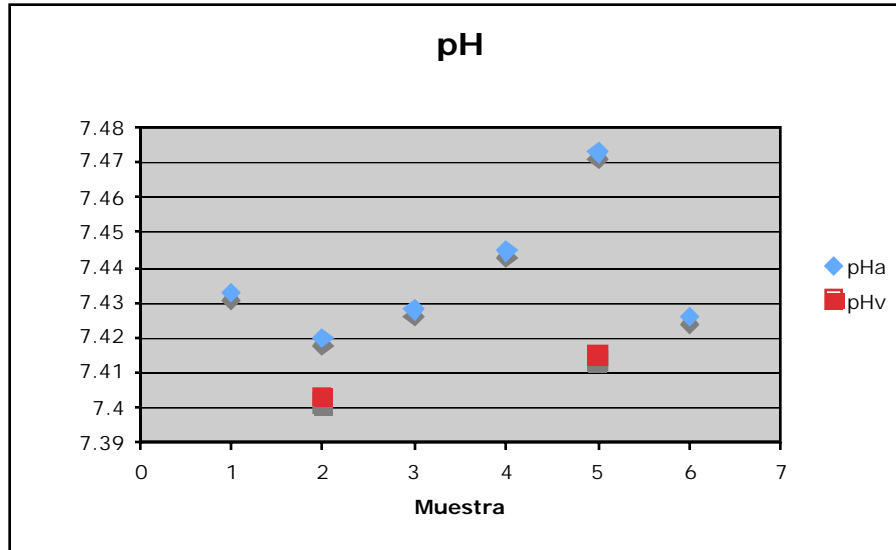
Gráficas



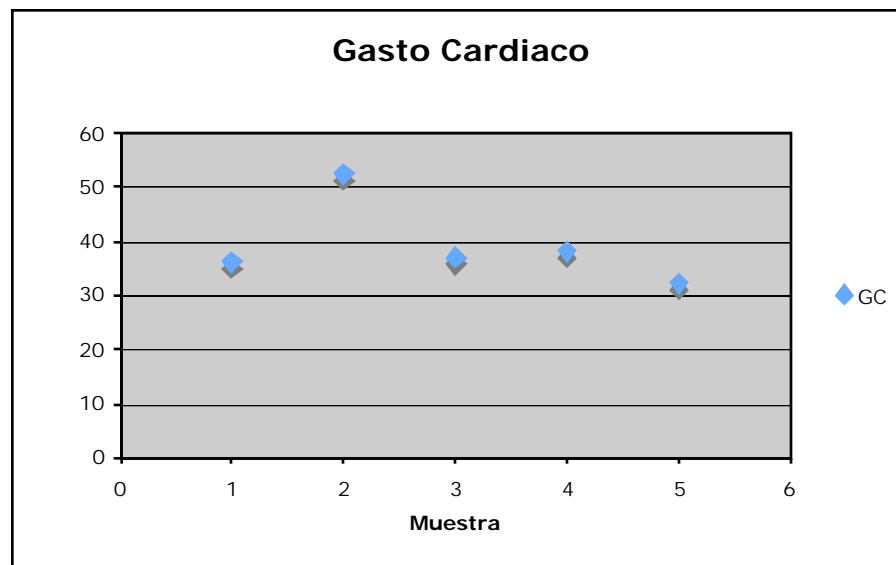
Gráfica No. 1. Comportamiento de la PO₂ durante dos hemodiluciones para el experimento No. 10.



Gráfica No. 2. Comportamiento de la PCO₂ durante dos hemodiluciones para el experimento No. 10.



Grafica No 3. Comportamiento del pH durante dos hemodiluciones para el experimento No. 10.



Grafica No 4. Comportamiento del Gasto Cardíaco en dos hemodiluciones para el experimento No. 10.

4.2.2 EXPERIMENTO No. 11

Descripción del Experimento

Fecha: 15/07/05

Cepa: Sprague Dawley (macho)

Peso: 274 g

Volumen Sanguíneo: 16.44 ml

Volumen de Intercambio (40%): 6.6ml

Solución Intercambio 1: HES 10%

Solución Intercambio 2: HES 10%

Anestesia: Tiopental Sódico 60 mg/kg (Intraperitoneal)

Hemodilución

Luego de lograr una temperatura corporal entre 36 y 37°C, censada a través del transductor de gasto cardíaco, se tomaron mediciones de gasto cardíaco según el protocolo descrito anteriormente y se inició la hemodilución. Cada intercambio tuvo una duración de 33 minutos. Se tomaron las muestras para gases arteriales y reportes para gasto cardíaco, además de la monitorización de frecuencia cardíaca y presión arterial.

Hemoglobina-Hematocrito

Tabla 5. Datos de Hemoglobina y hematocrito para experimento No. 11.

	Hb (g/dL)	Hcto (%)
Basales	14.3	46
Post 1 ^{er}	9	29
Pre 2 ^{da}	8.8	27
Post 2 (21%)	4.7	16
Post 2 (100%)	6.2	19
Post 2 (21%)	6.2	18.5

Variables Hemodinámicas

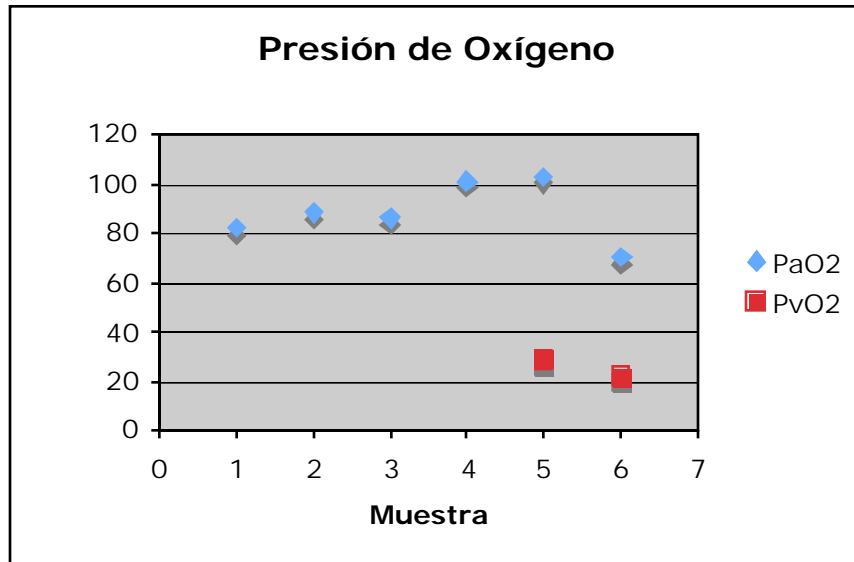
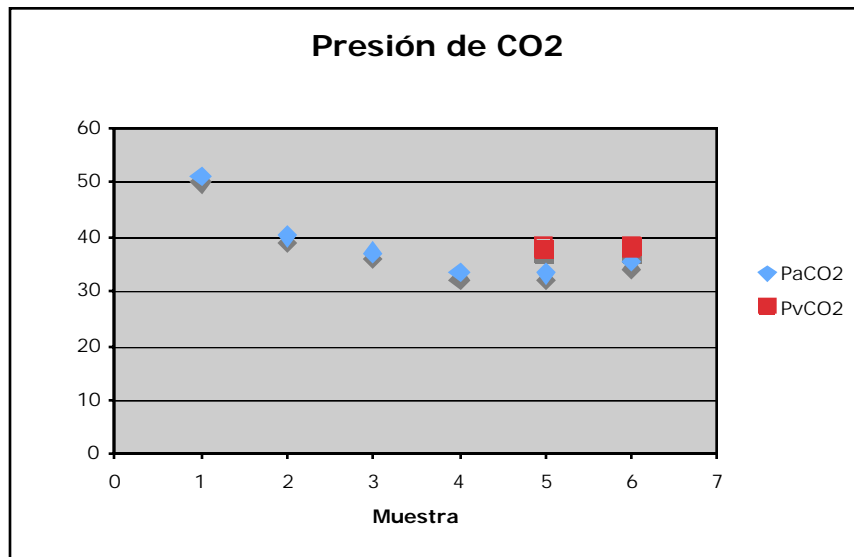
Tabla 6. Variables hemodinámicas experimento No. 11.

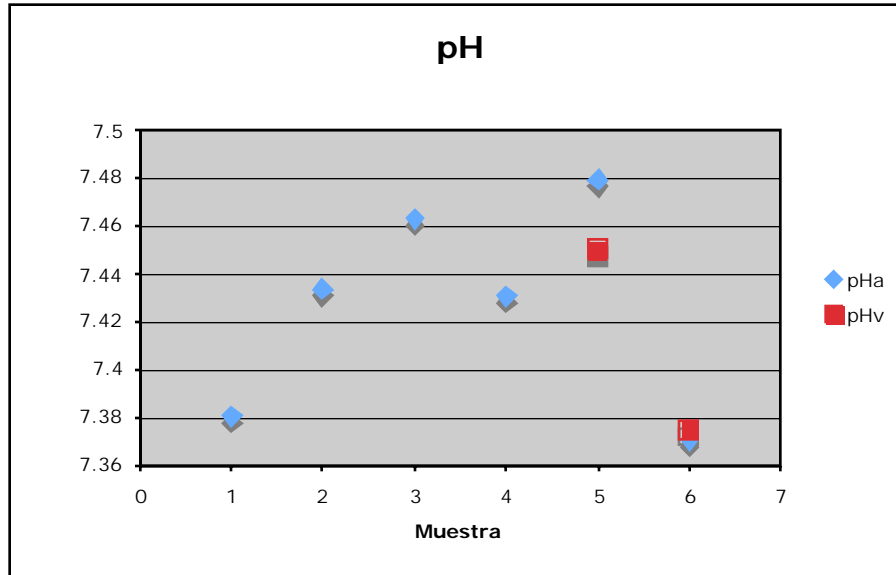
	FC	PAM	GC (L/min)
Basales	407	106	35.07
Post 1 ^{er}	383	86	48.97
Pre 2 ^{da}	396	77	30.43
Post 2 (21%)	396	46	29.6
Post 2 (100%)	404	88	38.06
Post 2 (21%)	486	61	43.85

Gasimetría

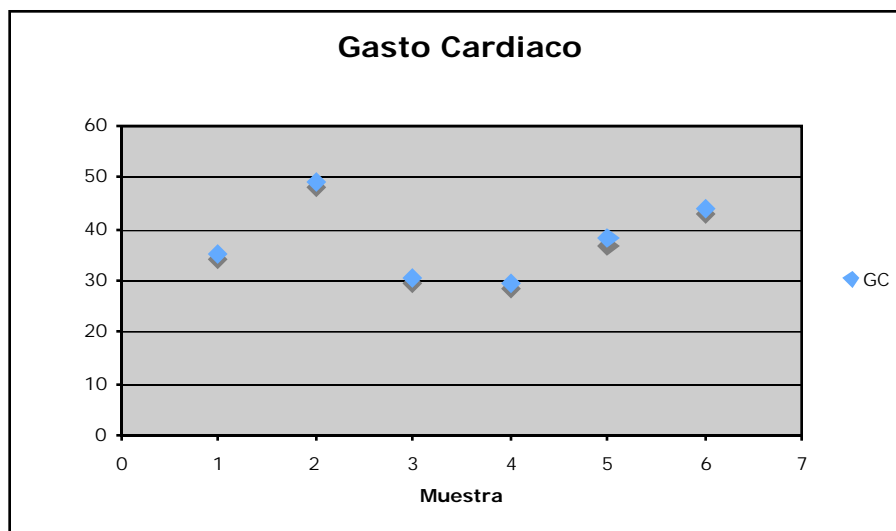
Tabla 7. Datos de gasimetría para experimento No. 11.

	PaO ₂ (mmHg)	PvO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	PvCO ₂ (mmHg)	pHa	pHv
Basales	81.9		51.1		7.381	
Post 1 ^{er}	88.3		40.1		7.434	
Pre 2 ^{da}	86.2		37.1		7.463	
Post 2 (21%)	100.9		33.4		7.431	
Post 2 (100%)	102.9	28.3	33.2	37.8	7.479	7.45
Post 2 (21%)	70.2	21.7	40.2	37.9	7.371	7.375

GráficasGráfica No 5. Comportamiento de la PO₂ durante dos hemodiluciones para el experimento No. 11.Gráfica No 6. Comportamiento de la PCO₂ durante dos hemodiluciones para el experimento No 11.



Grafica No 7. Comportamiento del pH durante dos hemodiluciones para el experimento No 11.



Grafica No 8. Comportamiento del Gasto Cardíaco en dos hemodiluciones para el experimento No. 11.

4.2.3 EXPERIMENTO No. 12

Descripción del Experimento

Fecha: 18/07/05

Cepa: Sprague Dawley (macho)

Peso: 343 g

Volumen Sanguíneo: 20.58 ml

Volumen de Intercambio (40%): 8.2ml

Solución Intercambio 1: HES 10%

Solución Intercambio 2: PFC

Anestesia: Tiopental Sódico 60mg/kg (Intraperitoneal)

Hemodilución

Luego de lograr una temperatura corporal entre 36 y 37°C, censada a través del transductor de gasto cardíaco, se tomaron mediciones de gasto cardiaco según el protocolo descrito anteriormente y se inició la hemodilución. Cada intercambio tuvo una duración de 41 minutos. Se tomaron las muestras para gases arteriales y reportes para gasto cardiaco, además de la monitorización de frecuencia cardiaca y presión arterial.

Hemoglobina-Hematocrito

Tabla 8. Datos de Hemoglobina y hematocrito para experimento No. 12.

	Hb (g/dL)	Hcto (%)
Basales	11.9	46
Post 1 ^{er}	9.4	28
Pre 2 ^{da}	9.7	29
Post 2 (21%)	6.4	20
Post 2 (100%)	7.5	17.5
Post 2 (21%)	6.9	21

Variables Hemodinámicas

Tabla 9. Variables hemodinámicas experimento No. 12.

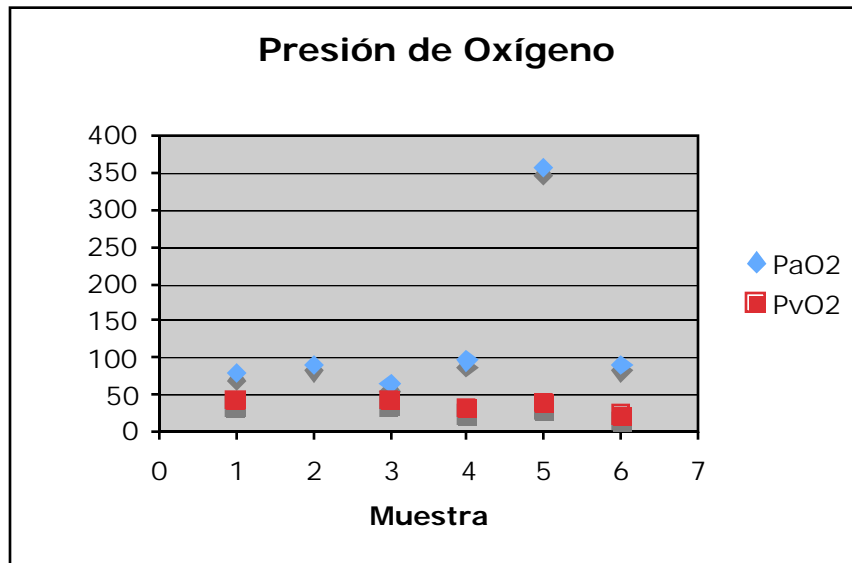
	FC	PAM	GC (L/min)
Basales	457	114	43.59
Post 1 ^{er}	403	93	47.04
Pre 2 ^{da}	396	77	37.06
Post 2 (21%)	374	44	35.95
Post 2 (100%)	345	64	28.15
Post 2 (21%)	487	46	

Gasimetría

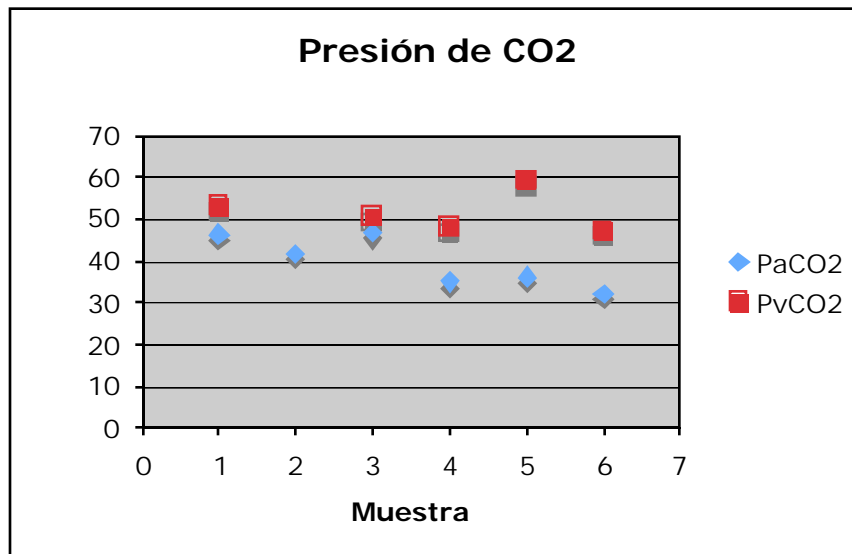
Tabla10. Datos de gasimetría para experimento No. 12.

	PaO ₂ (mmHg)	PvO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	PvCO ₂ (mmHg)	pHa	pHv
Basales	79.8	41.3	46.4	53.2	7.416	7.395
Post 1 ^{er}	91.3		41.8		7.436	
Pre 2 ^{da}	65.5	42.5	46.8	50.6	7.385	7.367
Post 2 (21%)	95.9	30.8	35.1	48.1	7.435	7.304
Post 2 (100%)	355.5	38.3	36.2	59.2	7.401	7.253
Post 2 (21%)	90.8	22.4	32.3	47.4	7.322	7.245

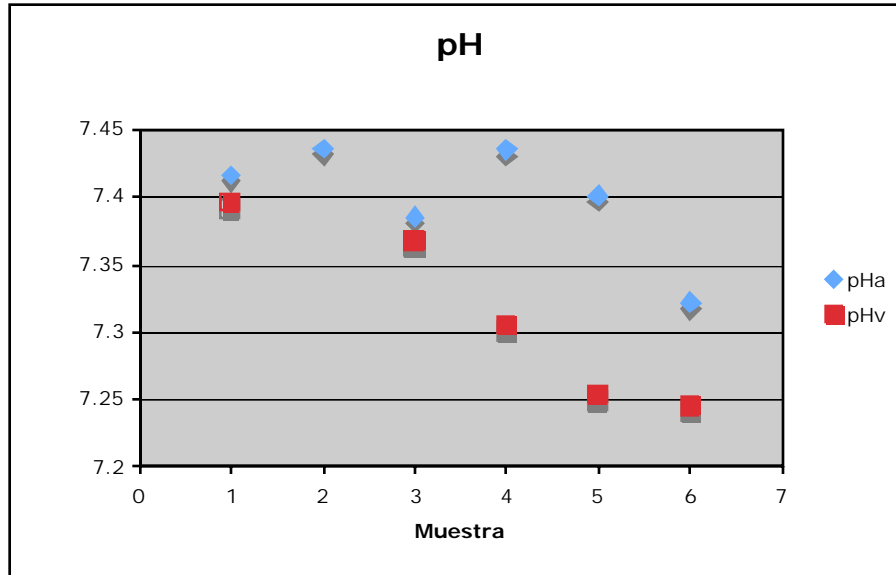
Gráficas



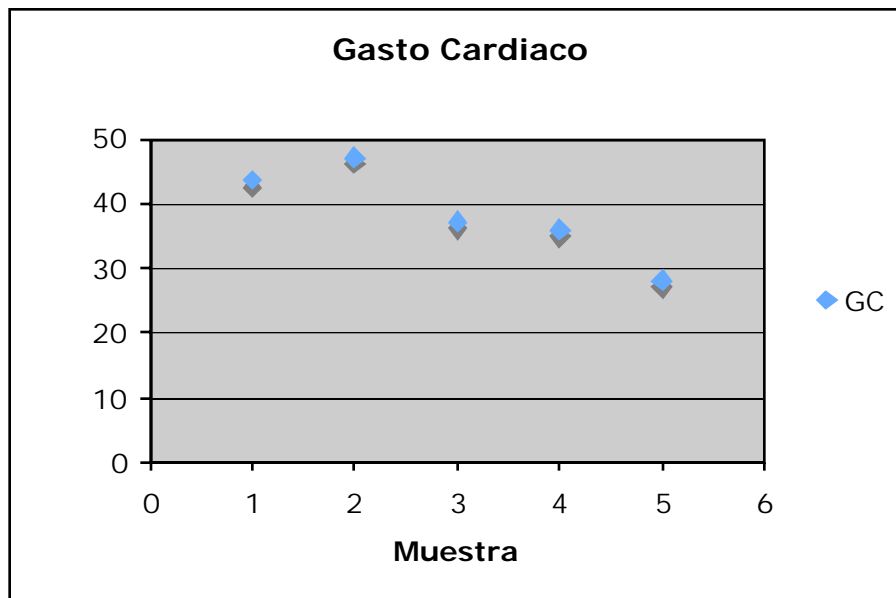
Grafica No 9. Comportamiento de la PO₂ durante dos hemodiluciones para el experimento No. 12.



Grafica No 10. Comportamiento de la PCO₂ durante dos hemodiluciones para el experimento No. 12.



Gráfica No 11. Comportamiento del pH durante dos hemodiluciones para el experimento No. 12.



Gráfica No 12. Comportamiento del Gasto Cardíaco en dos hemodiluciones para el experimento No. 12.

4.2.4 EXPERIMENTO No. 13

Descripción del Experimento

Fecha: 19/07/05

Cepa: Sprague Dawley (macho)

Peso: 295 g

Volumen Sanguíneo: 17.7 ml

Volumen de Intercambio (40%): 7.1 ml

Solución Intercambio 1: HES 10%

Solución Intercambio 2: PFC

Anestesia: Tiopental Sódico 60 mg/kg (Intraperitoneal)

Hemodilución

Luego de lograr una temperatura corporal entre 36 y 37°C, censada a través del transductor de gasto cardíaco, se tomaron mediciones de gasto cardíaco según el protocolo descrito anteriormente y se inició la hemodilución. Cada intercambio tuvo una duración de 36 minutos. Se tomaron las muestras para gases arteriales y reportes para gasto cardíaco, además de la monitorización de frecuencia cardíaca y presión arterial.

Hemoglobina-Hematocrito

Tabla 11. Datos de Hemoglobina y hematocrito para experimento No. 13.

	Hb (g/dL)	Hcto (%)
Basales	14.8	48
Post 1 ^{er}		
Pre 2 ^{da}	9.3	30
Post 2 (21%)	7.8	21
Post 2 (100%)	9.1	22
Post 2 (21%)	8.9	21

Variables Hemodinámicas

Tabla 12. Variables hemodinámicas experimento No. 13.

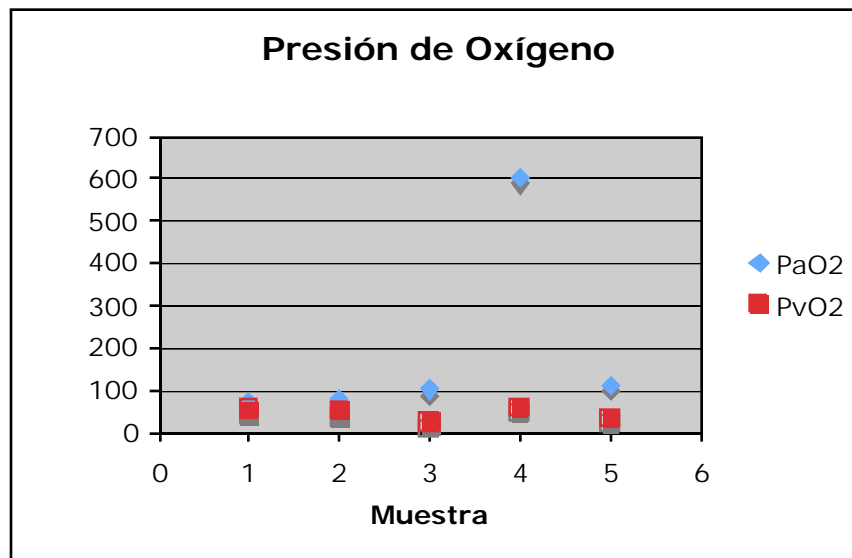
	FC	PAM	GC (L/min)
Basales	456	114	46.16
Post 1 ^{er}			
Pre 2 ^{da}	470	98	50.51
Post 2 (21%)	452	88	25.48
Post 2 (100%)	405	112	26.7
Post 2 (21%)	419	72	20.98

Gasimetría

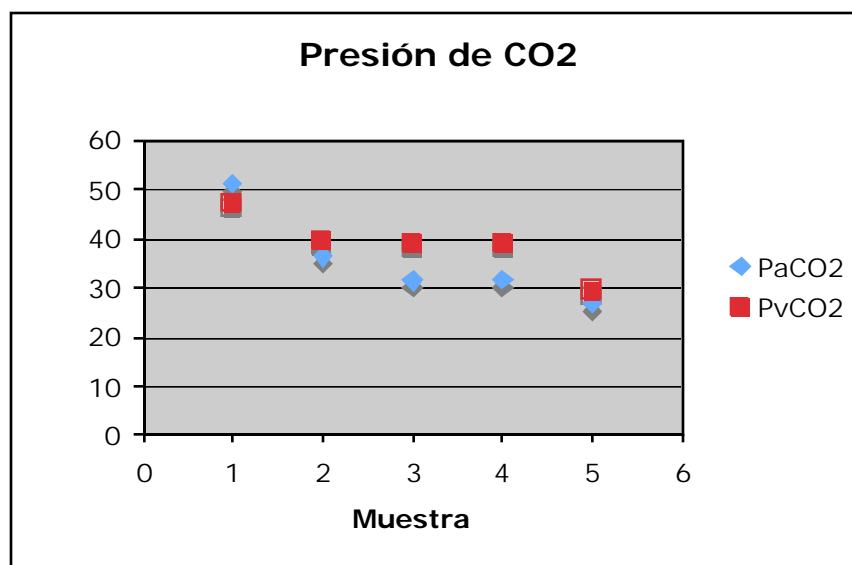
Tabla 13. Datos de gasimetría para experimento No. 13.

	PaO ₂ (mmHg)	PvO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	PvCO ₂ (mmHg)	pHa	pHv
Basales	74.6	54.9	51	47.1	7.385	7.441
Post 1 ^{er}						
Pre 2 ^{da}	78.8	49.9	36.3	39.6	7.449	7.435
Post 2 (21%)	102.2	24.5	31.4	39.1	7.439	7.393
Post 2 (100%)	602.6	59.5	31.5	39.1	7.473	7.377
Post 2 (21%)	113.5	34.8	26.7	29.4	7.441	7.439

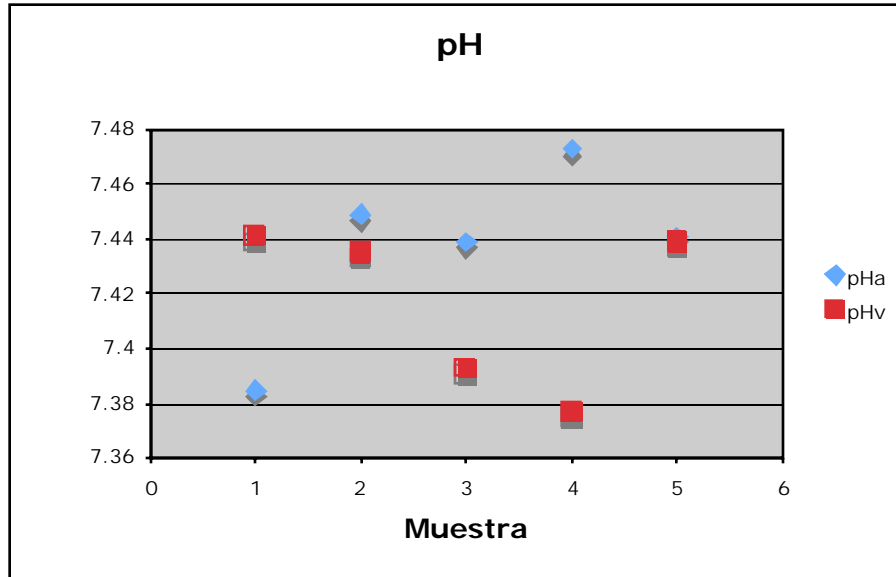
Gráficas



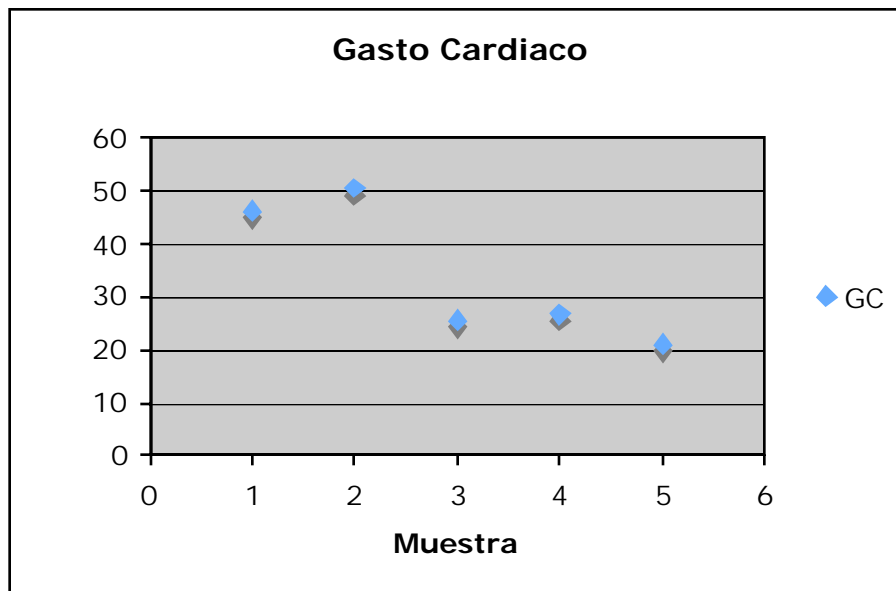
Gráfica No 13. Comportamiento de la PO₂ durante dos hemodiluciones para el experimento No. 13.



Gráfica No 14. Comportamiento de la PCO₂ durante dos hemodiluciones para el experimento No. 13.



Grafica No 15. Comportamiento del pH durante dos hemodiluciones para el experimento No. 13.



Grafica No 16. Comportamiento del Gasto Cardíaco en dos hemodiluciones para el experimento No. 13.

4.2.5 EXPERIMENTO No. 14

Descripción del Experimento

Fecha: 20/07/05

Cepa: Sprague Dawley (macho)

Peso: 315 g

Volumen Sanguíneo: 18.9 ml

Volumen de Intercambio (40%): 7.5 ml

Solución Intercambio 1: HES 10%

Solución Intercambio 2: HES10%

Anestesia: Tiopental Sódico 60 mg/kg (Intraperitoneal)

Hemodilución

Luego de lograr una temperatura corporal entre 36 y 37°C, censada a través del transductor de gasto cardíaco, se tomaron mediciones de gasto cardíaco según el protocolo descrito anteriormente y se inició la hemodilución. Cada intercambio tuvo una duración de 38 minutos. Se tomaron las muestras para gases arteriales y reportes para gasto cardíaco, además de la monitorización de frecuencia cardíaca y presión arterial.

Hemoglobina-Hematocrito

Tabla 14. Datos de Hemoglobina y hematocrito para experimento No. 14.

	Hb (g/dL)	Hcto (%)
Basales	17.4	47
Post 1 ^{er}	9.4	27
Pre 2 ^{da}	9.6	29
Post 2 (21%)	5.6	21
Post 2 (100%)	6.6	19
Post 2 (21%)	5.4	18

Variables Hemodinámicas

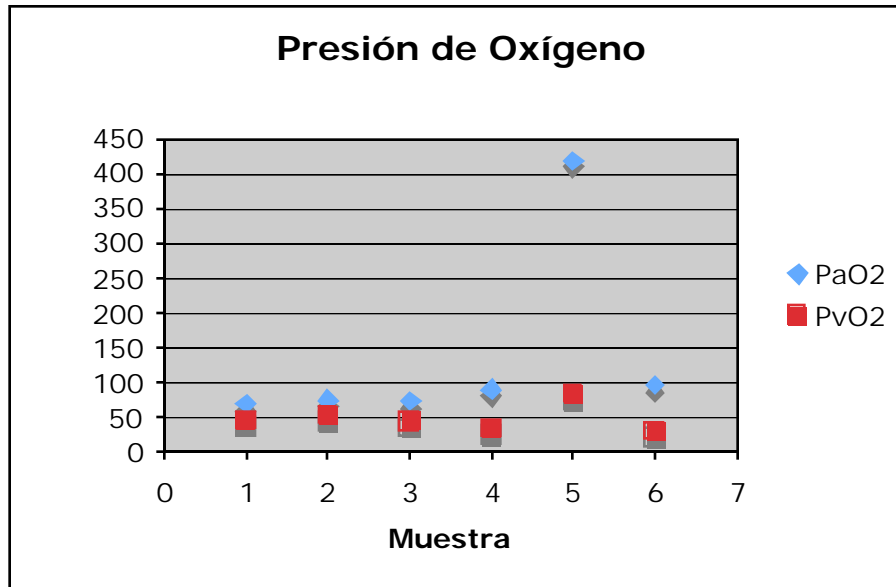
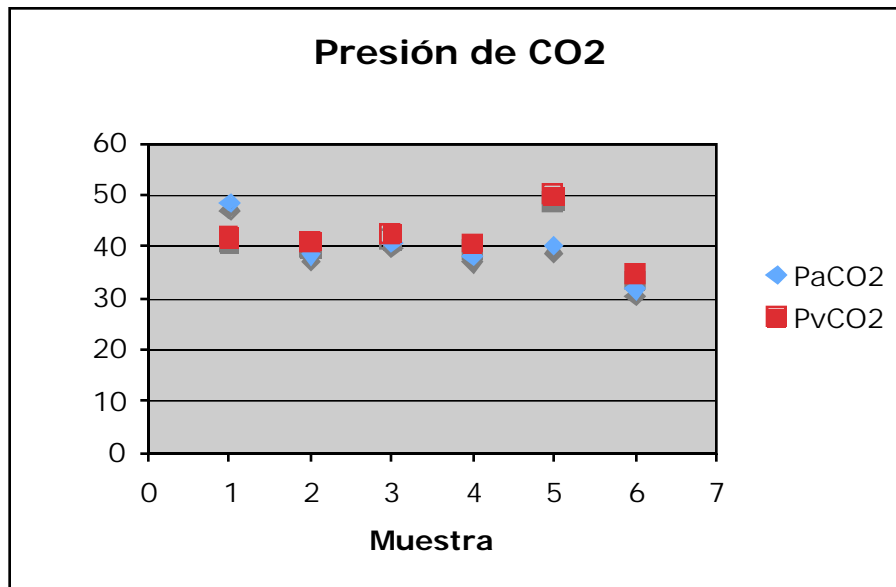
Tabla 15. Variables hemodinámicas experimento No. 14.

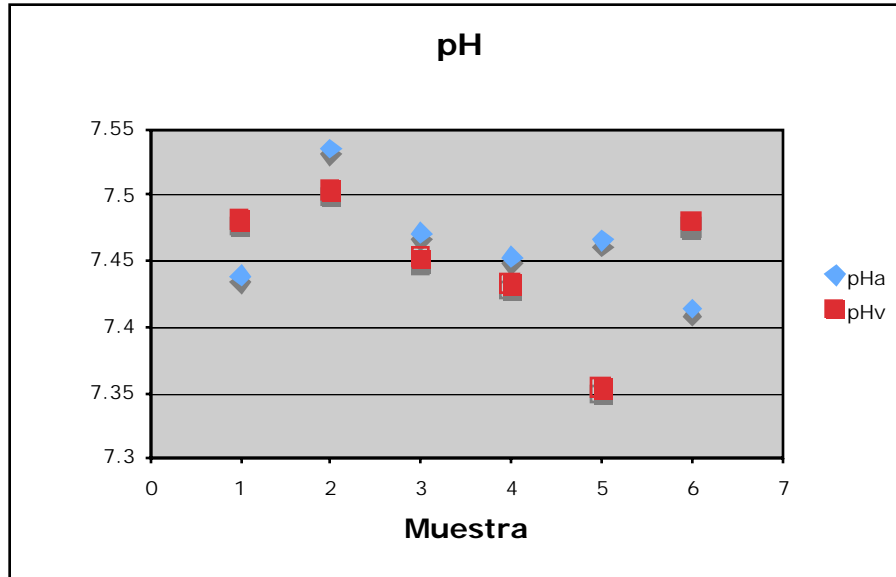
	FC	PAM	GC (L/min)
Basales	483	124	31.11
Post 1 ^{er}	476	91	50.51
Pre 2 ^{da}	427	115	25.48
Post 2 (21%)	384	59	26.7
Post 2 (100%)	478	138	20.98
Post 2 (21%)	341	43	

Gasimetría

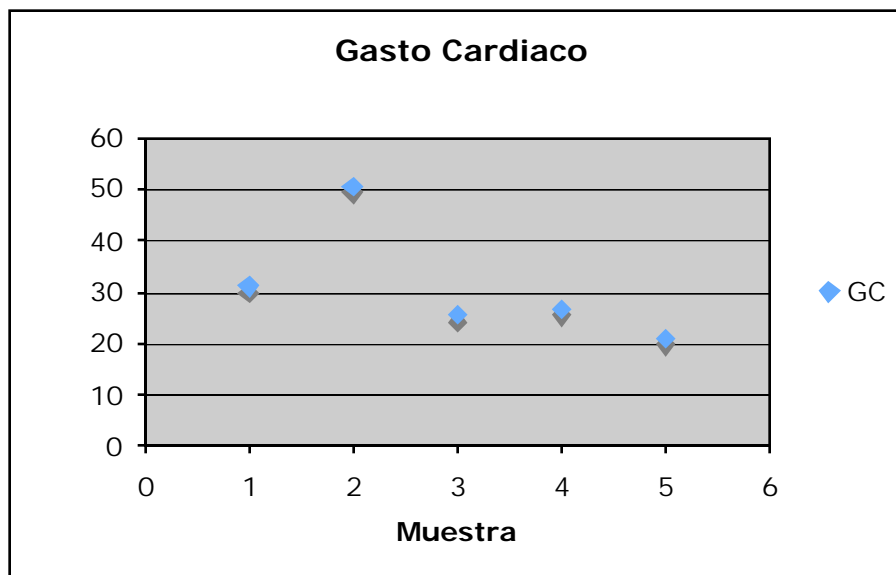
Tabla 16. Datos de gasimetría para experimento No. 14.

	PaO ₂ (mmHg)	PvO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	PvCO ₂ (mmHg)	pHa	pHv
Basales	70.3	45.6	48.2	41.6	7.439	7.481
Post 1 ^{er}	75.7	52.7	38.4	40.6	7.536	7.503
Pre 2 ^{da}	73.4	43.9	40.8	42.3	7.471	7.452
Post 2 (21%)	90.4	33.7	38.1	40.3	7.453	7.432
Post 2 (100%)	418.8	83.8	40	49.7	7.466	7.353
Post 2 (21%)	96.7	30.1	31.6	34.5	7.414	7.48

GráficasGráfica No 17. Comportamiento de la PO_2 durante dos hemodiluciones para experimento No. 14.Gráfica No 18. Comportamiento de la PCO_2 durante dos hemodiluciones para experimento No. 14.



Gráfica No 19. Comportamiento del pH durante dos hemodiluciones para experimento No. 14.



Gráfica No 20. Comportamiento del Gasto Cardíaco en dos hemodiluciones para experimento No. 14.

4.2.6 EXPERIMENTO No. 15

Descripción del Experimento

Fecha: 22/07/05

Cepa: Sprague Dawley (macho)

Peso: 318 g

Volumen Sanguíneo: 19.08 ml

Volumen de Intercambio (40%): 7.6 ml

Solución Intercambio 1: HES 10%

Solución Intercambio 2: PFC

Anestesia: Tiopental Sódico 60 mg/kg (Intraperitoneal)

Hemodilución

Luego de lograr una temperatura corporal entre 36 y 37°C, censada a través del transductor de gasto cardíaco, se tomaron mediciones de gasto cardíaco según el protocolo descrito anteriormente y se inició la hemodilución. Cada intercambio tuvo una duración de 39 minutos. Se tomaron las muestras para gases arteriales y reportes para gasto cardíaco, además de la monitorización de frecuencia cardíaca y presión arterial.

Hemoglobina-Hematocrito

Tabla 17. Datos de Hemoglobina y hematocrito para experimento No. 15.

	Hb (g/dL)	Hcto (%)
Basales	16.6	49
Post 1 ^{er}	10.1	31
Pre 2 ^{da}	10.5	31
Post 2 (21%)	7.9	21
Post 2 (100%)	10	24
Post 2 (21%)	8.4	24

Variables Hemodinámicas

Tabla 18. Variables hemodinámicas experimento No. 15.

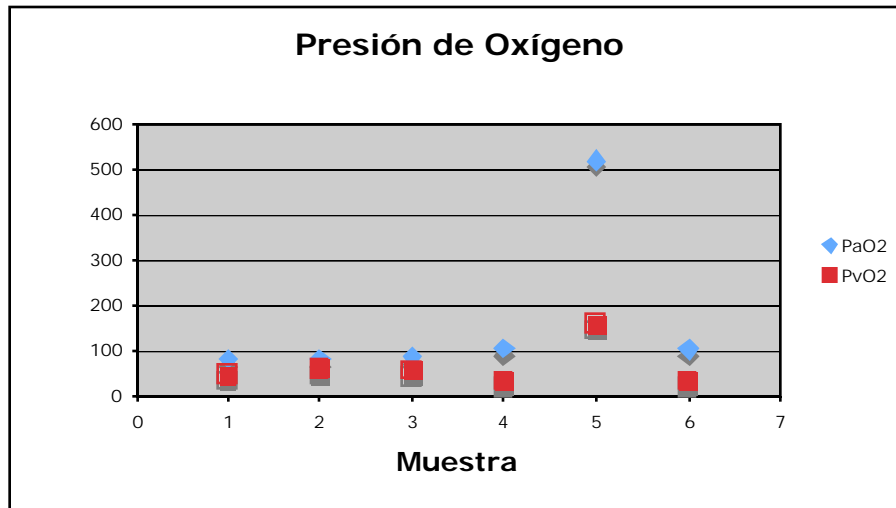
	FC	PAM	GC (L/min)
Basales	408	123	26.1
Post 1 ^{er}	404	92	32.55
Pre 2 ^{da}	375	78	27.14
Post 2 (21%)	424	76	25.67
Post 2 (100%)	369	91	30.4
Post 2 (21%)	367	70	

Gasimetría

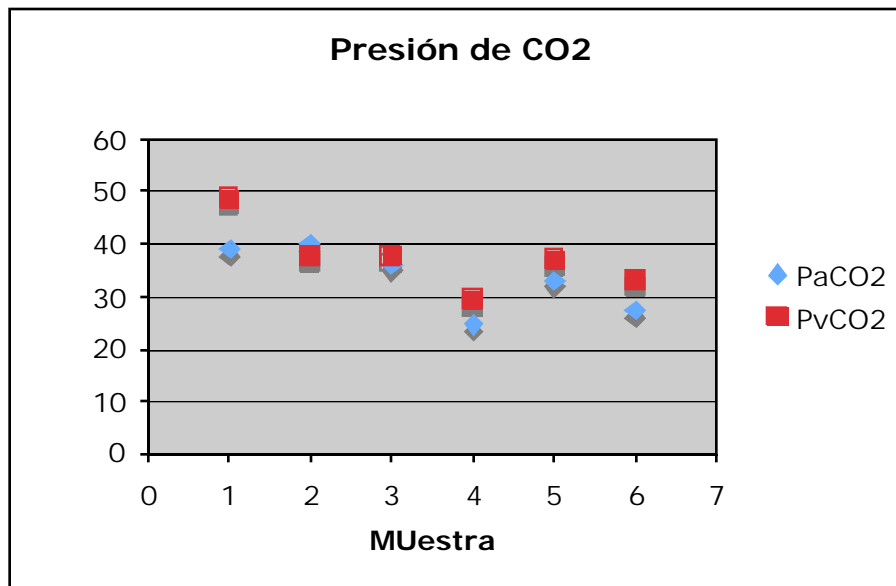
Tabla 19. Datos de gasimetría para experimento No. 15.

	PaO ₂ (mmHg)	PvO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	PvCO ₂ (mmHg)	pHa	pHv
Basales	82.1	47.2	39	48.6	7.46	7.386
Post 1 ^{er}	82.9	61	40.1	37.6	7.464	7.468
Pre 2 ^{da}	86.7	57.5	36.1	37.6	7.462	7.45
Post 2 (21%)	105.9	32.1	24.6	29.3	7.508	7.503
Post 2 (100%)	520.5	160.1	33	36.9	7.473	7.401
Post 2 (21%)	104.5	32	27.3	33.1	7.519	7.453

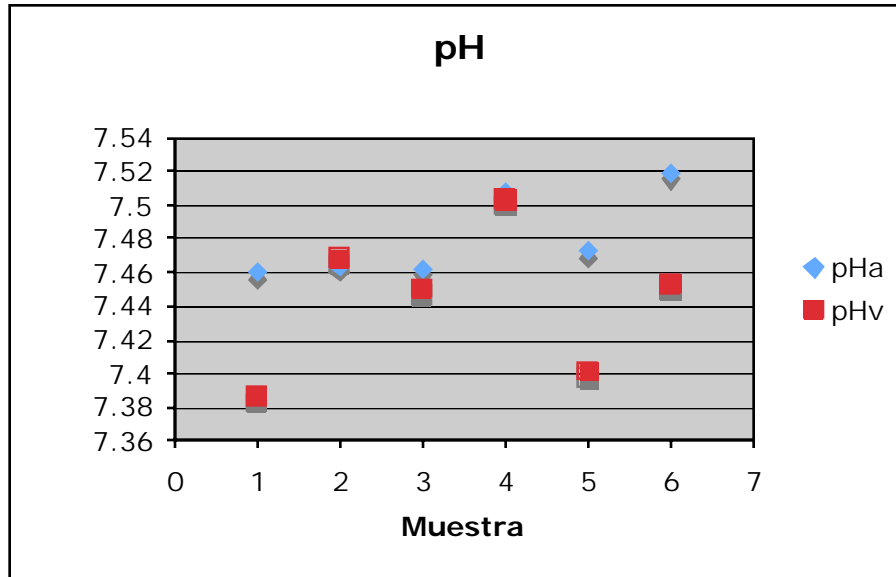
Gráficas



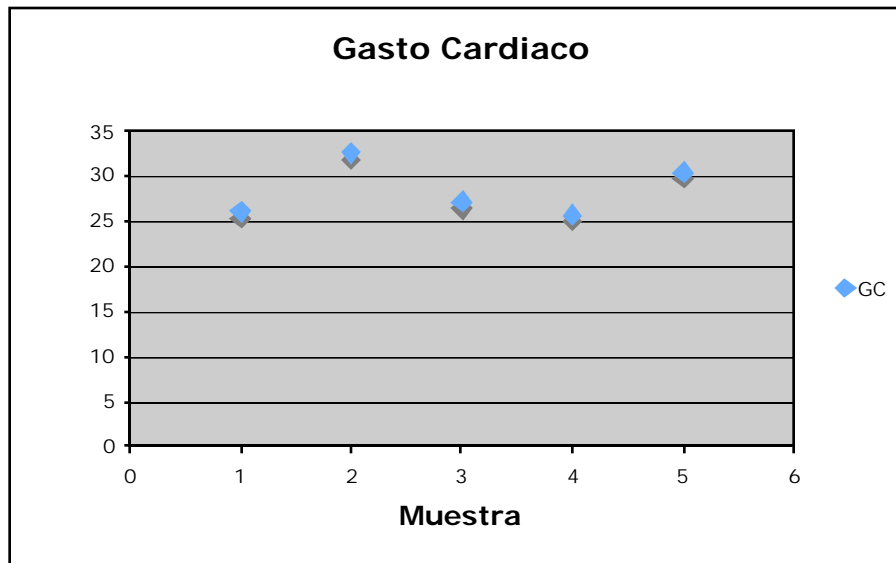
Gráfica No 21. Comportamiento de la PO₂ durante dos hemodiluciones para experimento No. 15.



Gráfica No 22. Comportamiento de la PCO₂ durante dos hemodiluciones para experimento No. 15.



Grafica No 23. Comportamiento del pH durante dos hemodiluciones para experimento No. 15.



Grafica No 24. Comportamiento del Gasto Cardiaco en dos hemodiluciones para experimento No. 15.

4.3 Modelo 3

4.3.1 EXPERIMENTO No. 16

Descripción del Experimento

Fecha: 28/09/05

Cepa: Wistar (macho)

Peso: 280 g

Volumen Sanguíneo: 16.8 ml

Volumen de Intercambio (40%): 6.72 ml

Solución Intercambio 1: Lactato de Ringer

Anestesia: Tiopental Sódico 60mg/kg (Intraperitoneal)

Luego de administrar la anestesia, el animal se fijó en una mesa de trabajo, en decúbito dorsal. Bajo visión con microscopio, se colocaron los catéteres previamente heparinizados en arteria carótida común izquierda y vena yugular común derecha. Se tunelizaron los catéteres hacia el dorso.

Hemodilución

Se tomaron muestras basales para gasimetría tanto arterial como venosa antes del primer intercambio y luego del mismo. El intercambio tuvo una duración de 31 minutos.

Luego de este intercambio, el animal murió.

Química sanguínea

Tabla 20. Datos de Hemoglobina, Hematocrito y lactato sérico para experimento No. 16.

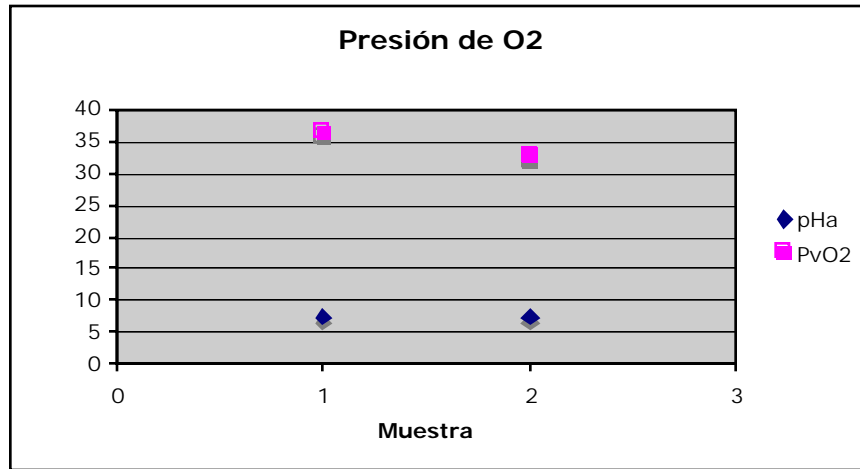
	Hb (g/dL)	Hcto (%)	Lactato (a) (mmol/L)	Lactato (v) (mmol/L)
Control	14.9	44	1.04	1.26
15'	10.5	31	5.3	

Gasimetría

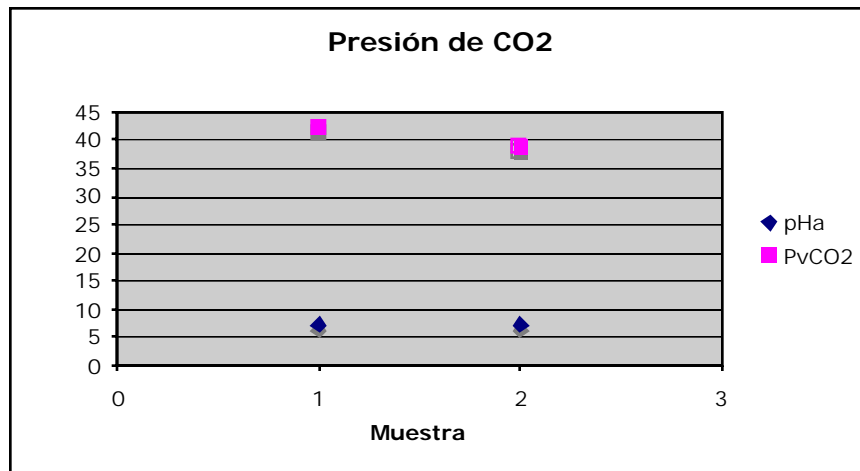
Tabla 21. Datos de gasimetría para experimento No.16.

	PaO ₂ (mmHg)	PvO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	PvCO ₂ (mmHg)	pHa	pHv
Control	40.9	36.3	40	42.2	7.288	7.289
15'	61.2	32.7	30.6	38.8	7.269	7.262

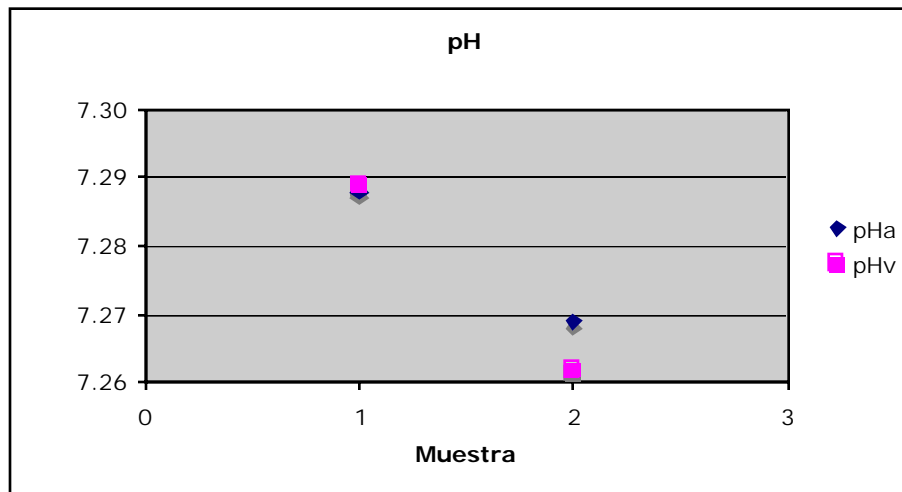
Gráficas



Grafica No 25. Comportamiento de la PO_2 durante una hemodilución para experimento No. 16.



Grafica No 26. Comportamiento de la PCO_2 durante una hemodilución para experimento No. 16.



Grafica No 27. Comportamiento del pH durante una hemodilución para experimento No. 16.

4.3.2 EXPERIMENTO No. 17

Descripción del Experimento

Fecha: 05/10/05

Cepa: Wistar (macho)

Peso: 305 g

Volumen Sanguíneo: 18.3 ml

Volumen de Intercambio (40%): 7.32 ml

Solución Intercambio 1: Lactato de Ringer

Anestesia: Tiopental Sódico 60mg/kg (Intraperitoneal)

Hemodilución

Se tomaron muestras basales para gasimetría tanto arterial como venosa antes del primer intercambio y luego del mismo. El intercambio tuvo una duración de 37 minutos.

Luego de este intercambio, el animal murió.

Química sanguínea

Tabla 22. Datos de Hemoglobina, Hematocrito y lactato sérico para experimento No. 17.

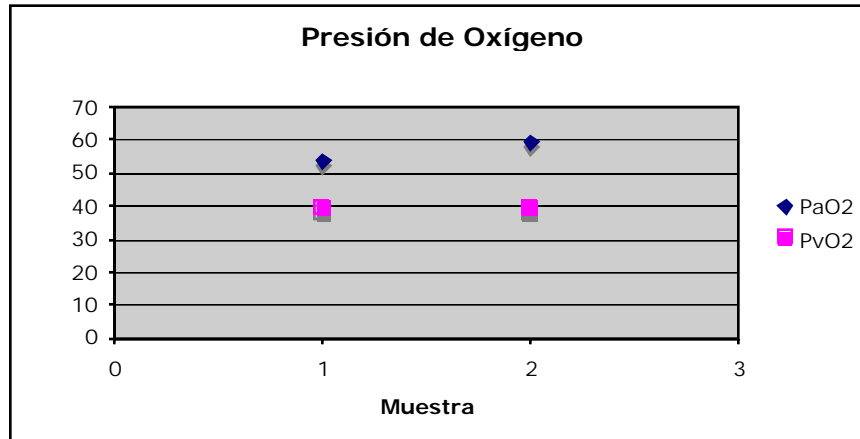
	Hb (g/dL)	Hcto (%)	Lactato (a) (mmol/L)	Lactato (v) (mmol/L)
Control	14.3	43		1.98
15'	10.4	31		5.8

Gasimetría

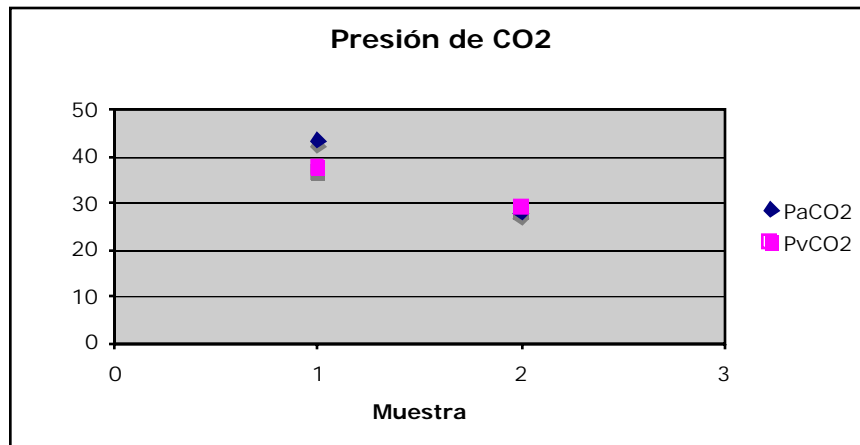
Tabla 23. Datos de gasimetría para experimento No. 17.

	PaO ₂ (mmHg)	PvO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	PvCO ₂ (mmHg)	pHa	pHv
Control	53.5	39.4	43.3	37.3	7.344	7.401
15'	59.2	39.4	27.8	29.0	7.440	7.427

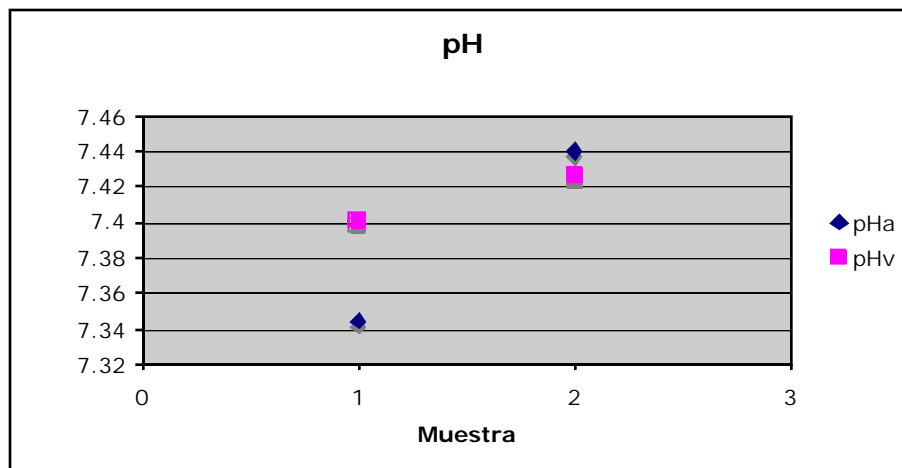
Gráficas



Grafica No 28. Comportamiento de la PO_2 durante una hemodilución para experimento No. 17.



Grafica No 29. Comportamiento de la PCO_2 durante una hemodilución para experimento No. 17.



Grafica No 30. Comportamiento del pH durante una hemodilución para experimento No. 17.

4.3.3 EXPERIMENTO No. 18

Descripción del Experimento

Fecha: 28/10/05

Cepa: Wistar (macho)

Peso: 297 g

Volumen Sanguíneo: 17.82 ml

Volumen de Intercambio (40%): 7.12ml

Solución Intercambio 1: Lactato de Ringer

Anestesia: Tiopental Sódico 60mg/kg (Intraperitoneal)

Hemodilución

Se tomaron muestras basales para gasimetría. Cada intercambio tuvo una duración de 36 minutos. Se tomaron las muestras para gases arteriales al terminar el primer intercambio.

Química sanguínea

Tabla 24. Datos de Hemoglobina, Hematocrito y lactato sérico para experimento No. 18.

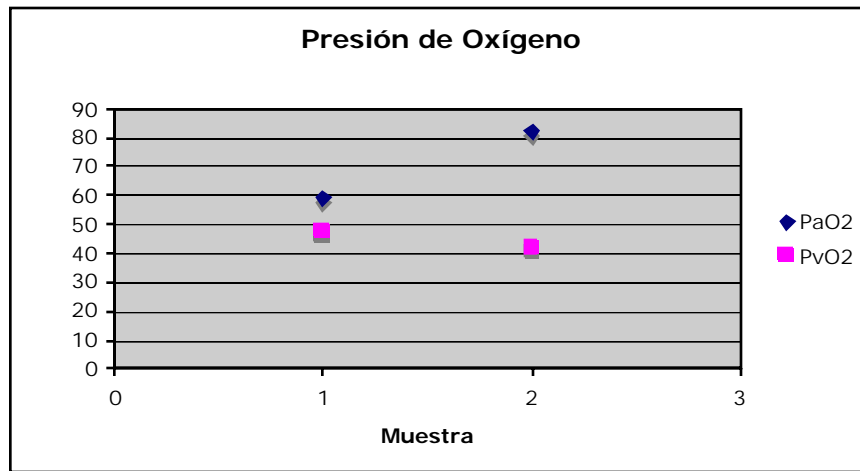
	Hb (g/dL)	Hcto (%)	Lactato (a) (mmol/L)	Lactato (v) (mmol/L)
Control	13.1	39		1.33
15'	10.9	32		6.14

Gasimetría

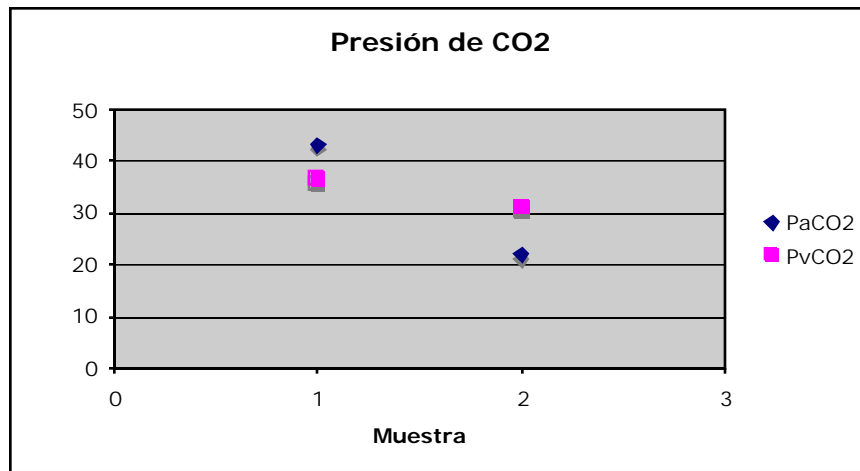
Tabla 25. Datos de gasimetría para experimento No. 18.

	PaO ₂ (mmHg)	PvO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	PvCO ₂ (mmHg)	pHa	pHv
Control	59.1	47.9	43.3	36.6	7.298	7.301
15'	82.1	42.2	22.0	31.2	7.303	7.263

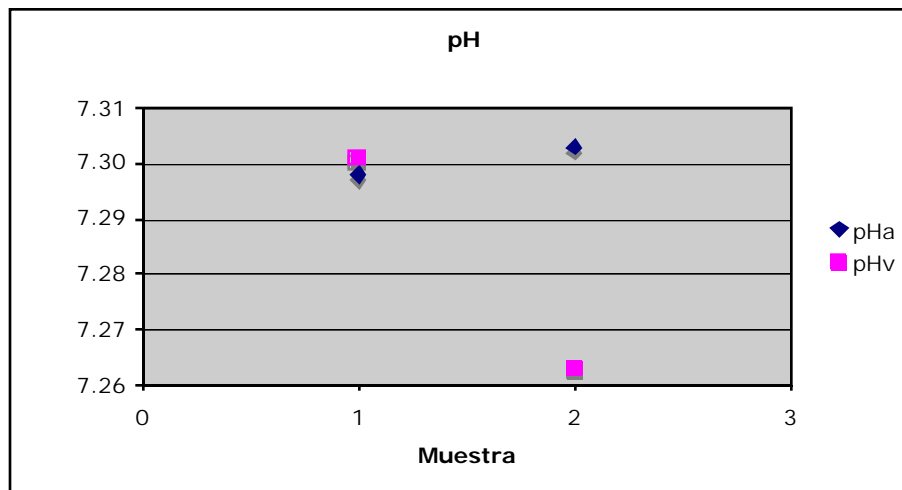
Gráficas



Grafica No 31. Comportamiento de la PO_2 durante una hemodilución para experimento No. 18.



Grafica No 32. Comportamiento de la PCO_2 durante una hemodilución para experimento No. 18.



Grafica No 33. Comportamiento del pH durante una hemodilución para experimento No. 18.

4.3.4 EXPERIMENTO No. 19

Descripción del Experimento

Fecha: 09/11/05

Cepa: Wistar (macho)

Peso: 266 g

Volumen Sanguíneo: 15.96 ml

Volumen de Intercambio (40%): 6.38 ml

Solución Intercambio 1: Lactato de Ringer

Anestesia: Tiopental Sódico 60mg/kg (Intraperitoneal)

Hemodilución

Se tomaron muestras basales para gasimetría. El intercambio tuvo una duración de 32 minutos. Se adicionó un aporte de oxígeno por cánula nasal de 3 Lts/min.

Química sanguínea

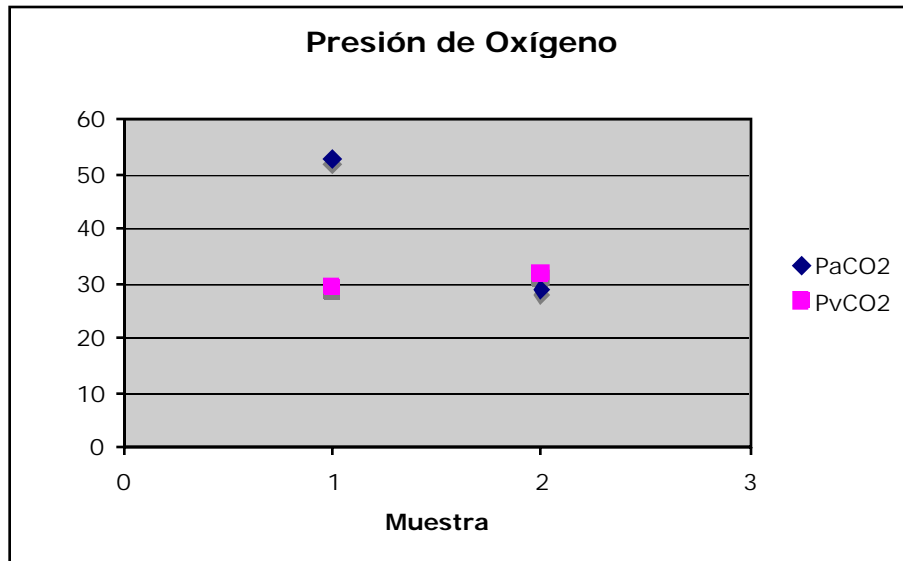
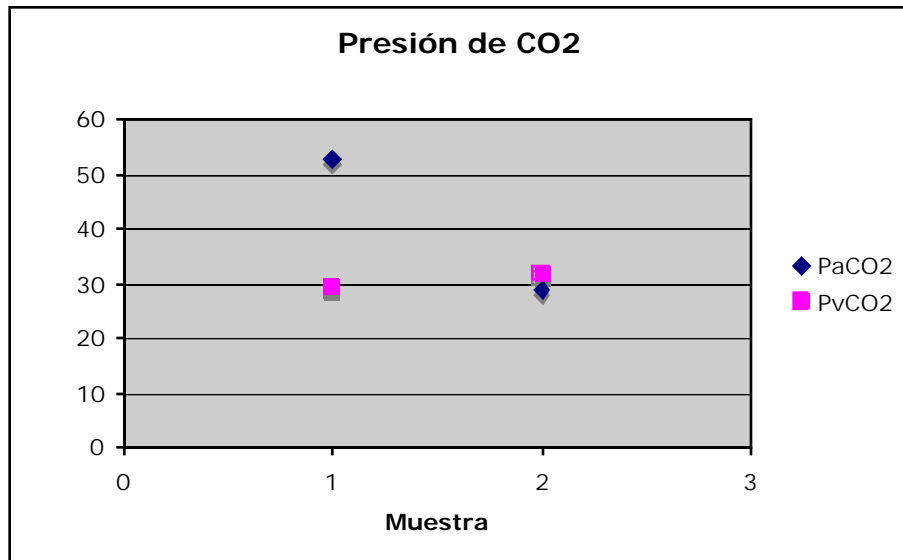
Tabla 26. Datos de Hemoglobina, Hematocrito y lactato sérico para experimento No. 19.

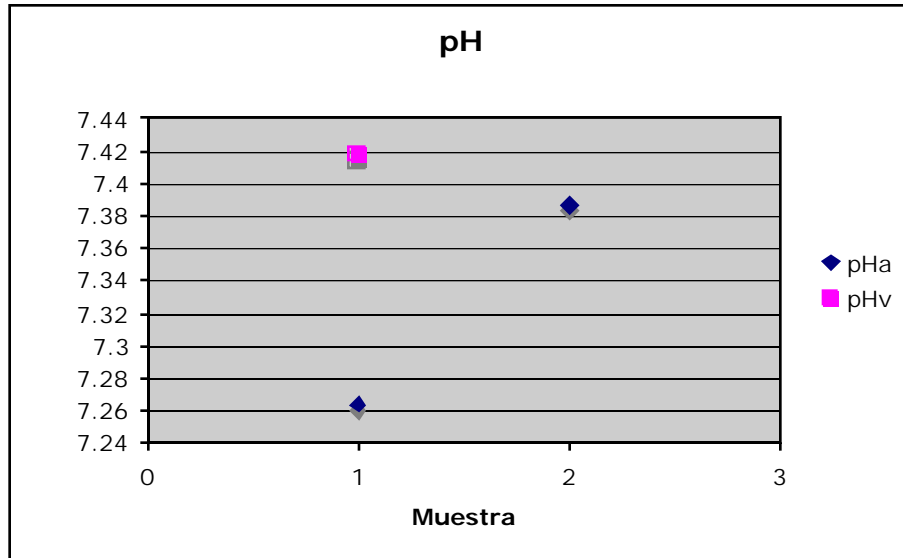
	Hb (g/dL)	Hcto (%)	Lactato (a) (mmol/L)	Lactato (v) (mmol/L)
Control	16.4	48		2.92
15'	11.9	35		4.79

Gasimetría

Tabla27. Datos de gasimetría para experimento No. 19.

	PaO ₂ (mmHg)	PvO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	PvCO ₂ (mmHg)	pHa	pHv
Control	115.4	64.3	52.8	29.4	7.264	7.417
15'	64.6	39.8	29.0	31.9	7.387	

GráficasGráfica No 34. Comportamiento de la PO₂ durante una hemodilución para experimento No. 19.Gráfica No 35. Comportamiento de la PCO₂ durante una hemodilución para experimento No. 19.



Grafica No 36. Comportamiento del pH durante una hemodilución para experimento No. 19.

4.4 Modelo Actual

4.4.1 EXPERIMENTO No. 20

Descripción del Experimento

Fecha: 23/11/05

Cepa: Wistar (macho)

Peso: 220 g

Volumen Sanguíneo: 13.2 ml

Volumen de Intercambio (40%): 5.2 ml

Solución Intercambio 1: HES 10%

Solución Intercambio 2: Emulsión PFC

Anestesia: Tiopental Sódico 60 mg/kg (Intraperitoneal)

Hemodilución

Se tomaron muestras basales para gasimetría. Se adiciono un aporte de oxígeno por cánula nasal a 3Lts/min. Cada intercambio tuvo una duración de 26 minutos. El periodo entre los intercambio fue de 20 minutos. Se tomaron las muestras para gases arteriales al terminar cada intercambio.

Química sanguínea

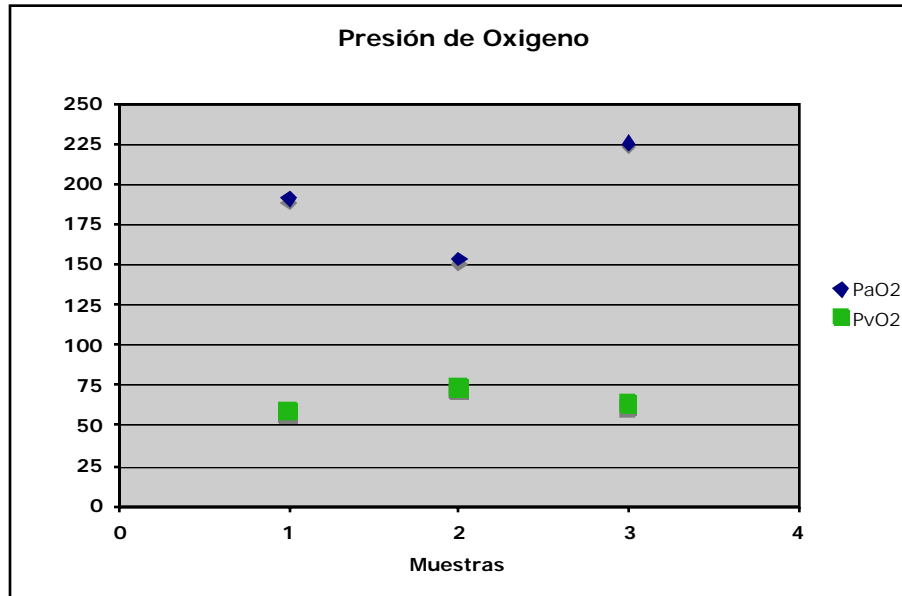
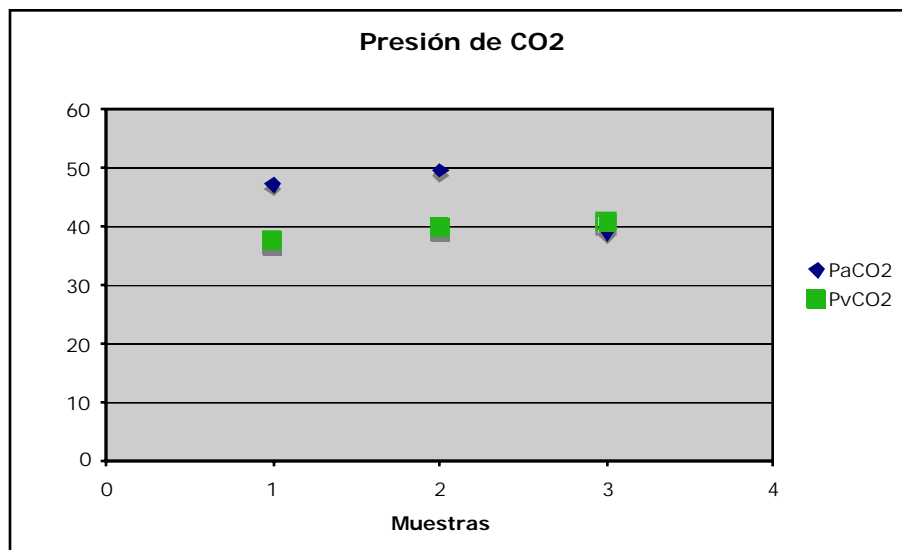
Tabla 28. Datos de Hemoglobina, Hematocrito y lactato sérico para experimento No. 20.

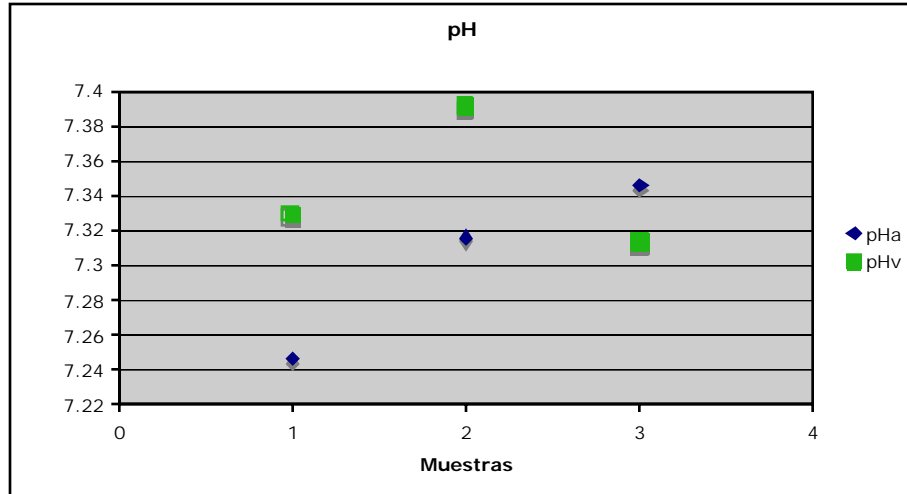
	Hb (g/dL)	Hcto (%)	Lactato (a) (mmol/L)	Lactato (v) (mmol/L)
Control	14.3	45		1.62
15'	9.2	28	0.55	
Post	7.5	22	2.94	

Gasimetría

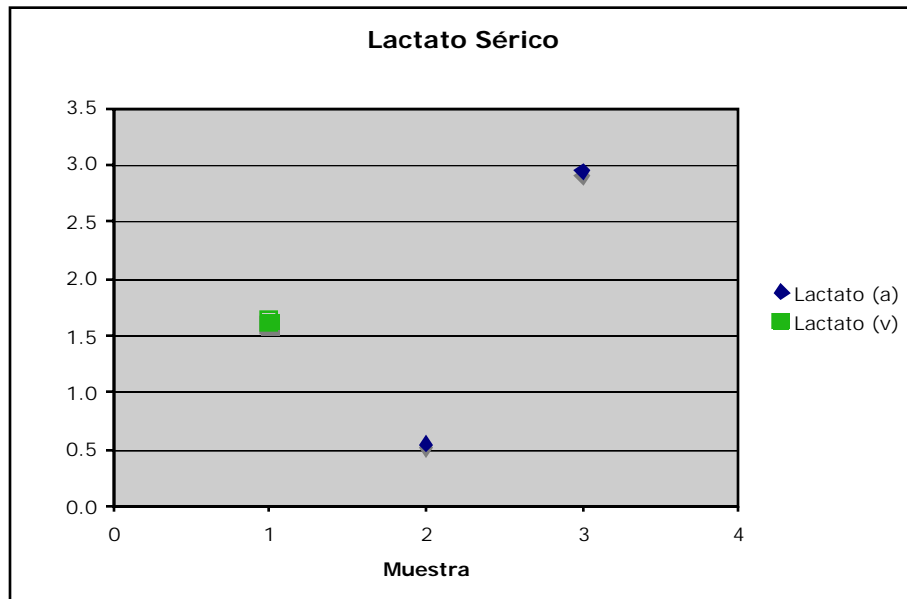
Tabla 29. Datos de gasimetría para experimento No. 20.

	PaO ₂ (mmHg)	PvO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	PvCO ₂ (mmHg)	pHa	pHv
Control	190.5	58.8	47.2	37.5	7.247	7.329
15'	153.2	73.5	49.6	39.8	7.316	7.391
Post	225.1	63.3	39	40.8	7.346	7.313

GráficasGráfica No 37. Comportamiento de la PO_2 durante dos hemodiluciones para experimento No. 20.Gráfica No 38. Comportamiento de la PCO_2 durante dos hemodiluciones para experimento No. 20.



Gráfica No 39. Comportamiento del pH durante dos hemodiluciones para experimento No. 20.



Gráfica No 40. Comportamiento de Lactato Sérico durante dos hemodiluciones para experimento No. 20.

4.4.2 EXPERIMENTO No. 21

Descripción del Experimento

Fecha: 12/12/05

Cepa: Wistar (macho)

Peso: 200 g

Volumen Sanguíneo: 12 ml

Volumen de Intercambio (40%): 4.8 ml

Solución Intercambio 1: HES 10%

Solución Intercambio 2: HES 10%

Anestesia: Tiopental Sódico 60mg/kg (Intraperitoneal)

Hemodilución

Se tomaron muestras basales para gasimetría. Se adiciono un aporte de oxígeno por cánula nasal a 3Lts/min. Cada intercambio tuvo una duración de 24 minutos. El periodo entre los intercambios fue de 22 minutos. Se tomaron las muestras para gases arteriales al terminar cada intercambio.

Química sanguínea

Tabla 30. Datos de Hemoglobina, Hematocrito y lactato sérico para experimento No. 21.

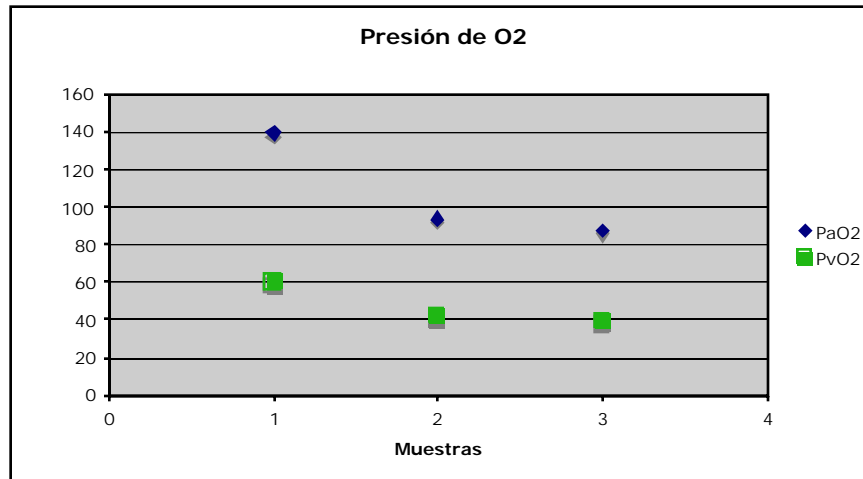
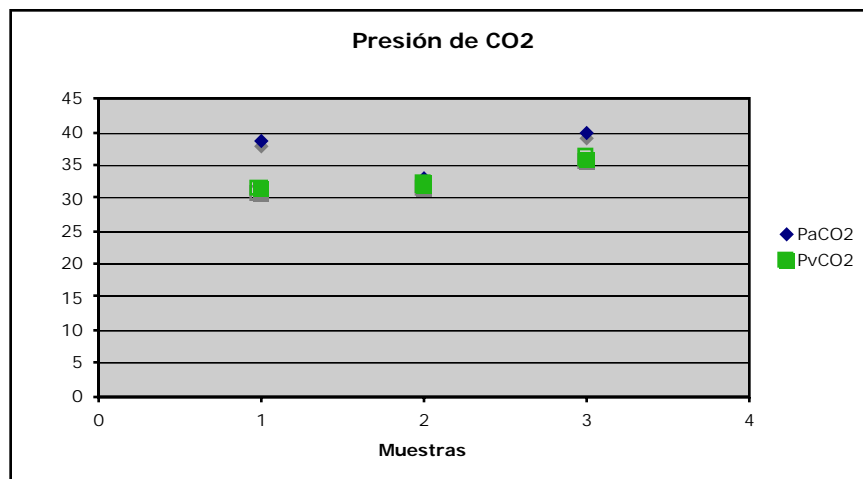
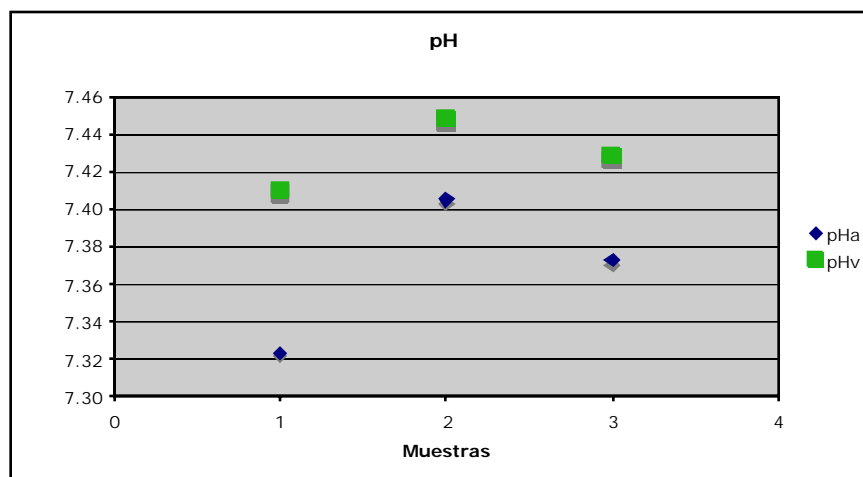
	Hb (g/dL)	Hcto (%)	Lactato (a) (mmol/L)	Lactato (v) (mmol/L)
Control	16.4	48	1	1.31
15'	10.7	31	0.76	1.06
Post	7.6	22	1.08	1.28

Gasimetría

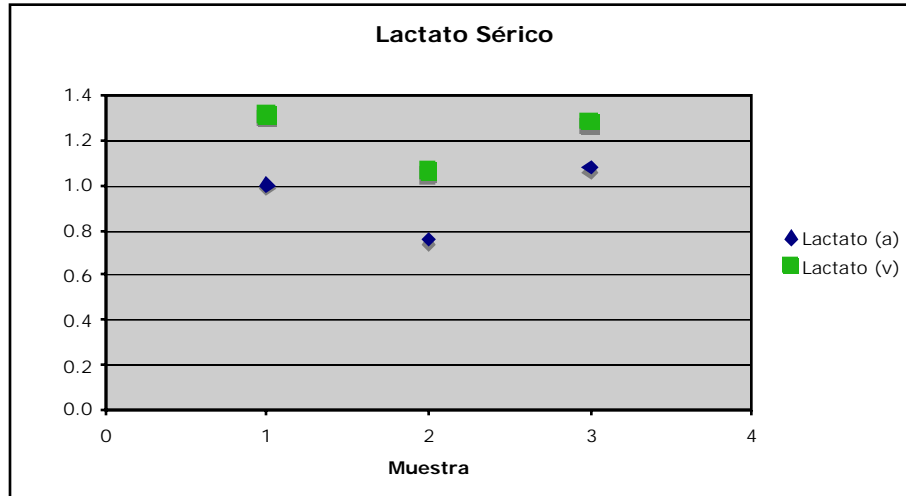
Tabla 31. Datos de gasimetría para experimento No. 21.

	PaO ₂ (mmHg)	PvO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	PvCO ₂ (mmHg)	pHa	pHv
Control	139.6	60.1	38.5	31.3	7.324	7.41
15'	94.1	41.9	32.9	31.9	7.405	7.448
Post	87.9	39.7	39.8	35.9	7.373	7.428

Gráficas

Grafica No 41. Comportamiento de la PO₂ durante dos hemodiluciones para experimento No. 21.Grafica No 42. Comportamiento de la PCO₂ durante dos hemodiluciones para experimento No. 21.

Grafica No 43. Comportamiento del pH durante dos hemodiluciones para experimento No. 21.



Grafica No 44. Comportamiento de Lactato Sérico durante dos hemodiluciones para experimento No. 21.

4.4.3 EXPERIMENTO No. 22

Descripción del Experimento

Fecha: 14/12/05

Cepa: Wistar (macho)

Peso: 300 g

Volumen Sanguíneo: 18 ml

Volumen de Intercambio (40%): 7.2 ml

Solución Intercambio 1: HES 10%

Solución Intercambio 2: HES 10%

Anestesia: Tiopental Sódico 60 mg/kg (Intraperitoneal)

Hemodilución

Se tomaron muestras basales para gasimetría. Se adiciono un aporte de oxígeno por cánula nasal a 3Lts/min. Cada intercambio tuvo una duración de 36 minutos. El periodo entre los intercambios fue de 19 minutos. Se tomaron las muestras para gases arteriales al terminar cada intercambio.

Química sanguínea

Tabla 32. Datos de Hemoglobina, Hematocrito y lactato sérico para experimento No. 22.

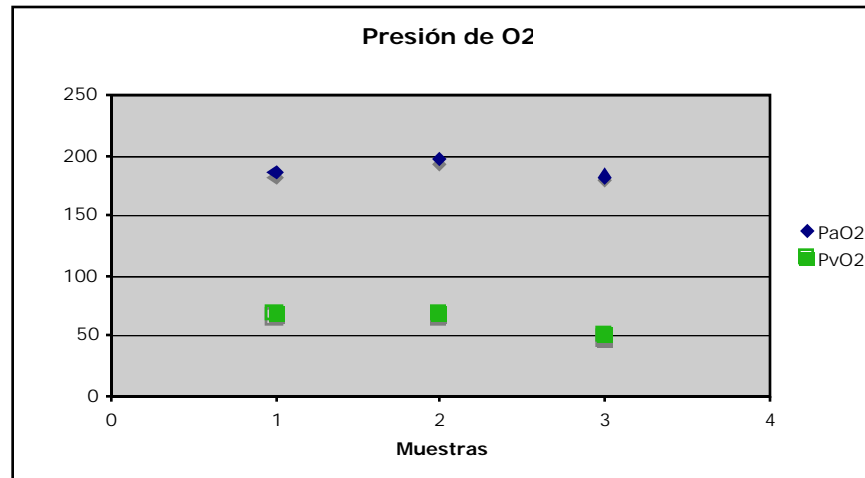
	Hb (g/dL)	Hcto (%)	Lactato (a) (mmol/L)	Lactato (v) (mmol/L)
Control	16.7	49	1.18	2.29
15'	8.4	25	0.39	
Post	5.6	16	0.93	0.94

Gasimetría

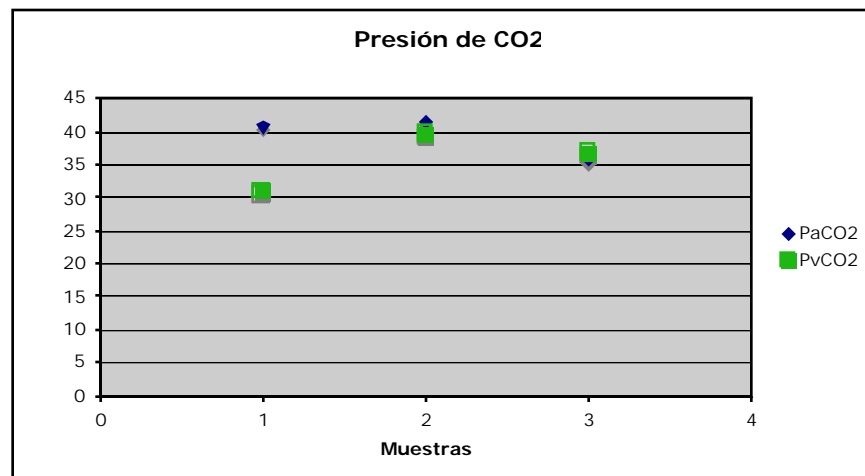
Tabla 33. Datos de gasimetría para experimento No. 22.

	PaO ₂ (mmHg)	PvO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	PvCO ₂ (mmHg)	pHa	pHv
Control	184.9	68.7	40.8	31	7.218	7.279
15'	196.5	68.6	41.3	39.5	7.239	7.322
Post	182.3	50.1	35.7	36.7	7.408	7.39

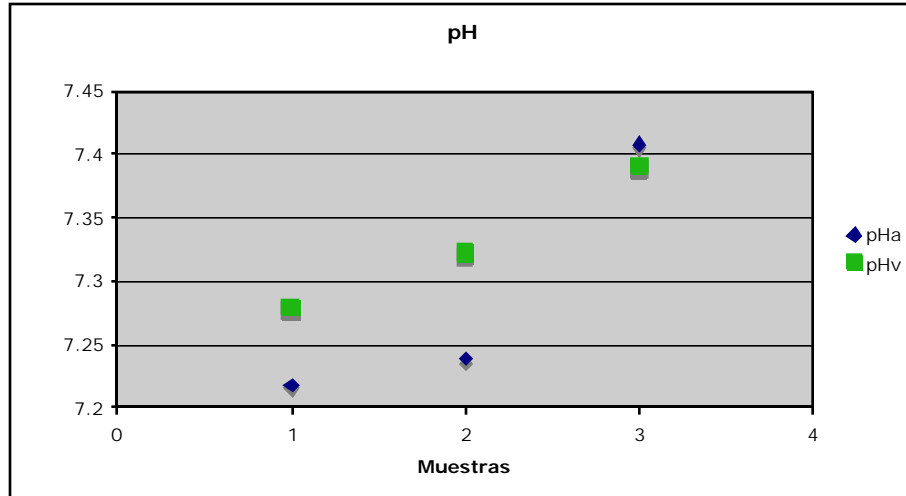
Gráficas



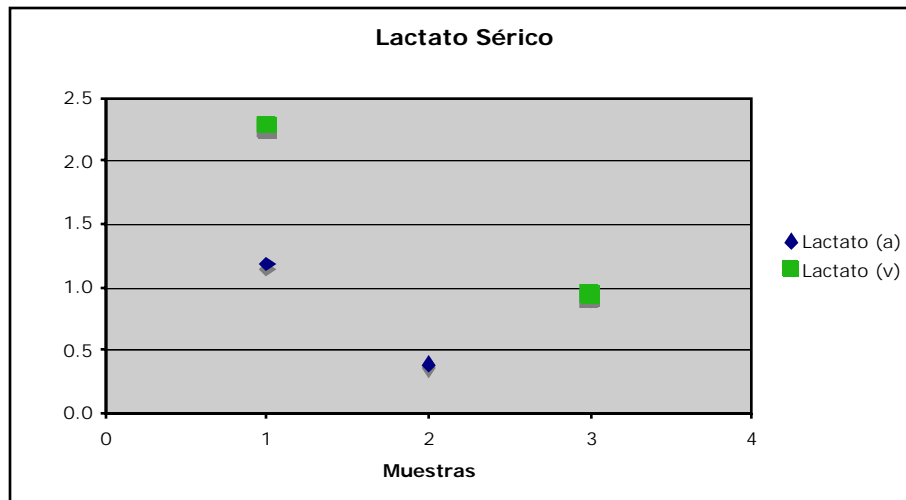
Grafica No 45. Comportamiento de la PO₂ durante dos hemodiluciones para experimento No. 22.



Grafica No 46. Comportamiento de la PCO₂ durante dos hemodiluciones para experimento No. 22.



Gráfica No 47. Comportamiento del pH durante dos hemodiluciones para experimento No. 22.



Gráfica No 48. Comportamiento de Lactato Sérico durante dos hemodiluciones para experimento No. 22.

4.4.4 EXPERIMENTO No. 23

Descripción del Experimento

Fecha: 20/12/05

Cepa: Wistar (macho)

Peso: 306 g

Volumen Sanguíneo: 18.36 ml

Volumen de Intercambio (40%): 7.3 ml

Solución Intercambio 1: HES 10%

Solución Intercambio 2: Emulsión de PFC

Anestesia: Tiopental Sódico 60mg/kg (Intraperitoneal)

Hemodilución

Se tomaron muestras basales para gasimetría. Se adiciono un aporte de oxígeno por cánula nasal a 3Lts/min. El primer intercambio tuvo una duración de 36 minutos, 40 segundos. Se tomaron las muestras para gases arteriales al terminar el primer intercambio.

No fue posible realizar el segundo intercambio ya que el animal murió luego de la primera hemodilución.

Química sanguínea

Tabla 34. Datos de Hemoglobina, Hematocrito y lactato sérico para experimento No. 23.

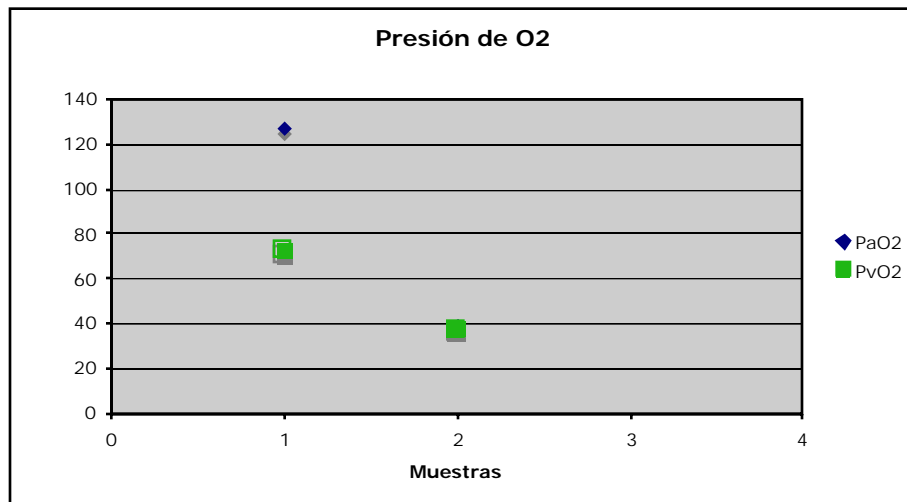
	Hb (g/dL)	Hcto (%)	Lactato (a) (mmol/L)	Lactato (v) (mmol/L)
Control	17.2	51	0.7	2.27
15'				2.57
Post				

Gasimetría

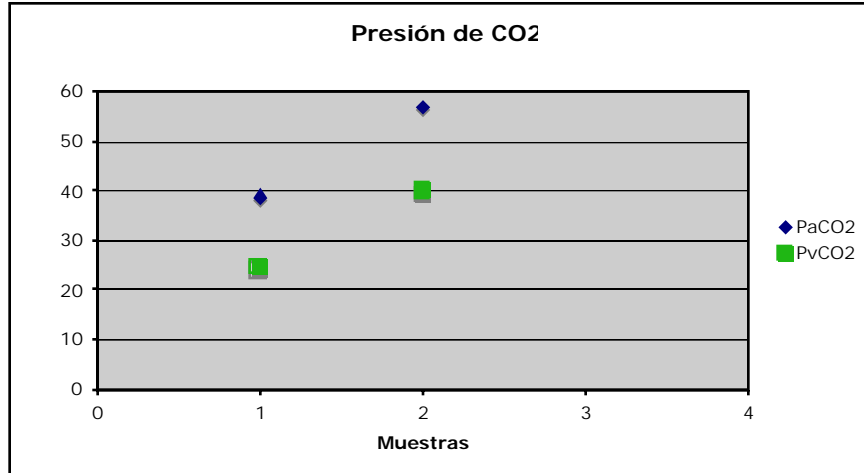
Tabla 35. Datos de gasimetría para experimento No 23.

	PaO ₂ (mmHg)	PvO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	PvCO ₂ (mmHg)	pHa	pHv
Control	126.6	72.5	38.8	24.7	7.289	7.359
15'	38.7	37.6	57.1	40	7.203	7.374
Post						

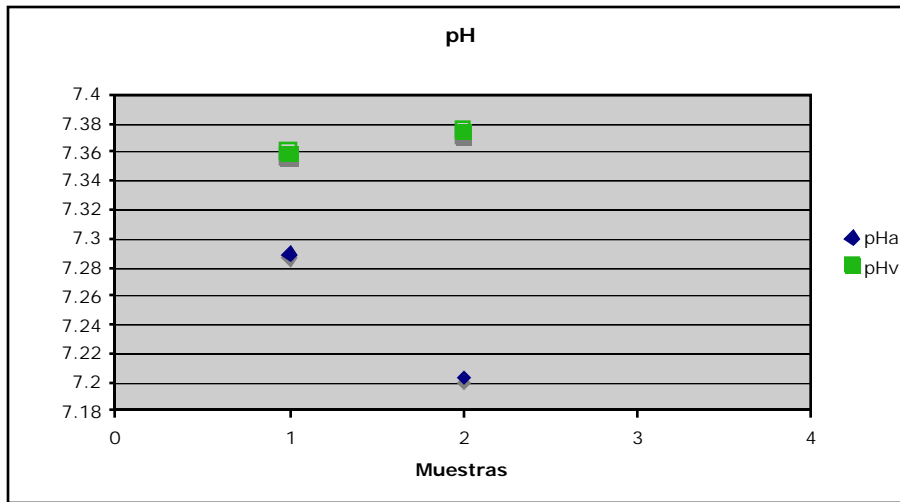
Gráficas



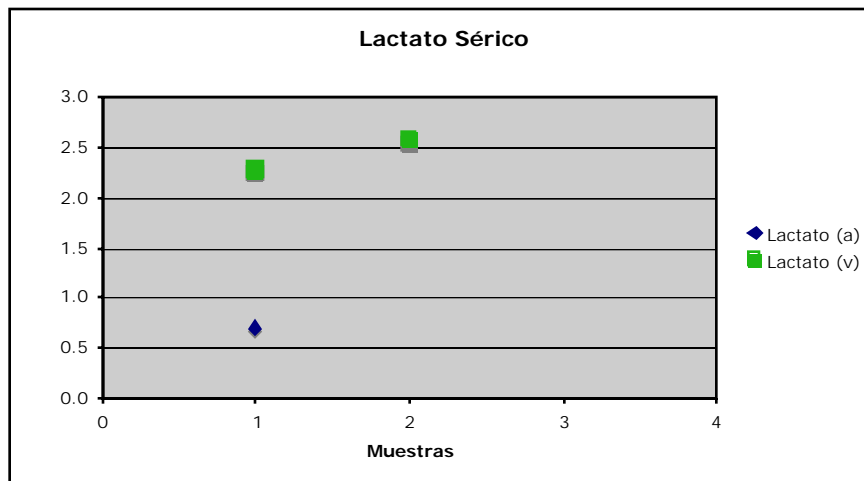
Gráfica No 49. Comportamiento de la PO₂ durante una hemodilución para experimento No 23.



Gráfica No 50. Comportamiento de la PCO₂ durante una hemodilución para experimento No 23.



Gráfica No 51. Comportamiento del pH durante una hemodilución para experimento No 23.



Gráfica No 52. Comportamiento de Lactato Sérico durante una hemodilución para experimento No 23.

4.4.5 EXPERIMENTO No. 24

Descripción del Experimento

Fecha: 21/12/05

Cepa: Wistar (macho)

Peso: 400 g

Volumen Sanguíneo: 24 ml

Volumen de Intercambio (40%): 9.6 ml

Solución Intercambio 1: HES 10%

Solución Intercambio 2: Emulsión de PFC

Anestesia: Tiopental Sódico 60 mg/kg (Intraperitoneal)

Luego de administrar la anestesia, el roedor presento una convulsión por lo cual se decidió no realizar la implantación de los catéteres ni la hemodilución.

4.4.6 EXPERIMENTO No. 25

Descripción del Experimento

Fecha: 21/12/05

Cepa: Wistar (macho)

Peso: 310 g

Volumen Sanguíneo: 18.6 ml

Volumen de Intercambio (40%): 7.4 ml

Solución Intercambio 1: HES 10%

Solución Intercambio 2: Emulsión de PFC

Anestesia: Tiopental Sódico 60mg/kg (Intraperitoneal)

Hemodilución

Se tomaron muestras basales para gasimetría. Se adiciono un aporte de oxigeno por cánula nasal a 3Lts/min. El primer intercambio tuvo una duración de 36 minutos, 40 segundos. Se tomaron las muestras para gases arteriales al terminar el primer intercambio.

No fue posible realizar el segundo intercambio ya que el animal murió luego de la primera hemodilución.

Química sanguínea

Tabla 36. Datos de Hemoglobina, Hematocrito y lactato sérico para experimento No. 25.

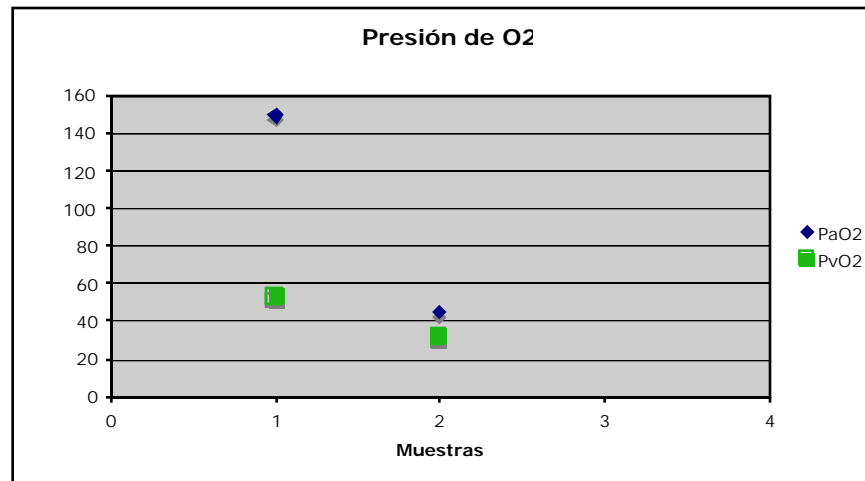
	Hb (g/dL)	Hcto (%)	Lactato (a) (mmol/L)	Lactato (v) (mmol/L)
Control	18.8	55	0.74	1.89
15'	9.2	27	1.97	1.67

Gasimetría

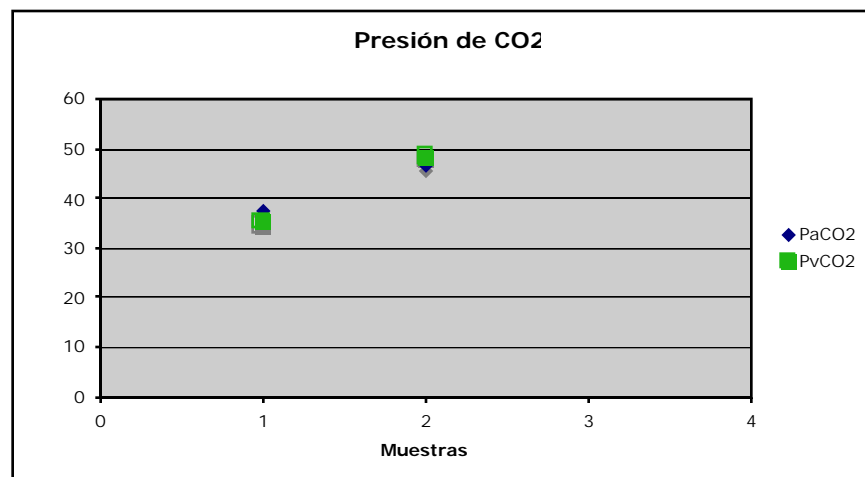
Tabla 37. Datos de gasimetría en un intercambio para experimento No. 25.

	PaO ₂ (mmHg)	PvO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	PvCO ₂ (mmHg)	pHa	pHv
Control	149.8	53	37.4	35.3	7.307	7.333
15'	44.6	31.6	46.4	48.4	7.377	7.367

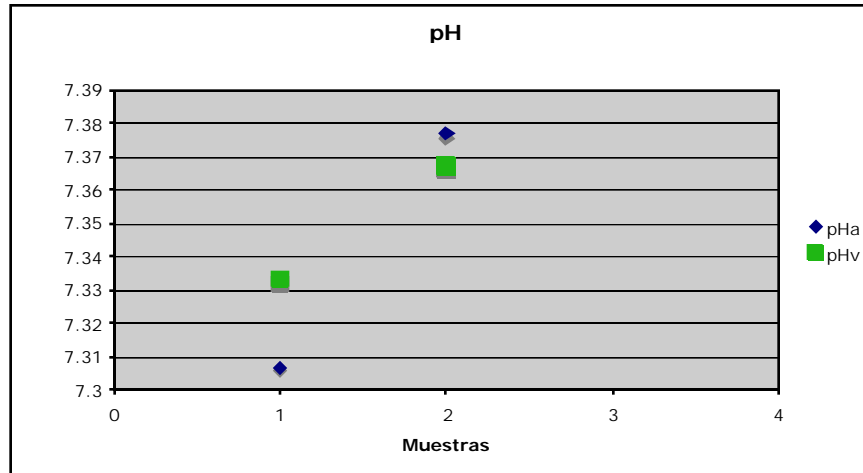
Gráficas



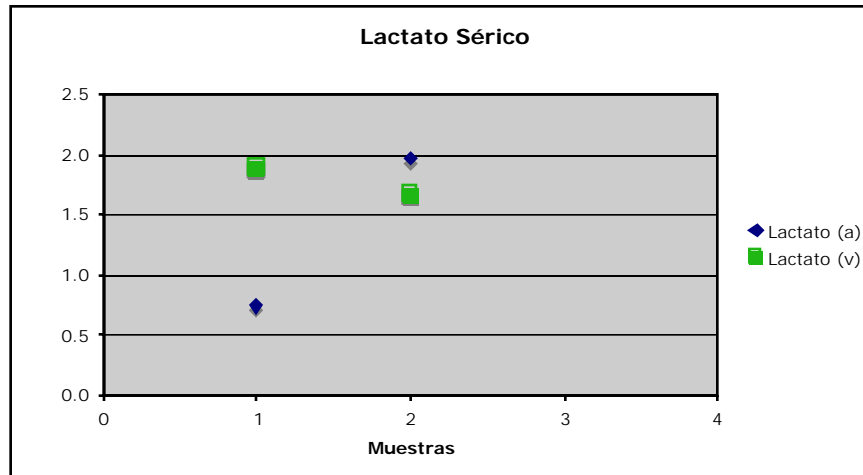
Gráfica No 53. Comportamiento de la PO₂ durante una hemodilución para experimento No. 25.



Gráfica No 54. Comportamiento de la PCO₂ durante una hemodilución para experimento No. 25.



Gráfica No 55. Comportamiento del pH durante una hemodilución para experimento No. 25.



Gráfica No 56. Comportamiento de Lactato Sérico durante una hemodilución para experimento No. 25.

4.4.7 EXPERIMENTO No. 26

Descripción del Experimento

Fecha: 26/12/05

Cepa: Wistar (macho)

Peso: 285 g

Volumen Sanguíneo: 17.1 ml

Volumen de Intercambio (40%): 6.8 ml

Solución Intercambio 1: HES 10%

Solución Intercambio 2: Emulsión de PFC

Anestesia: Tiopental Sódico 60 mg/kg (Intraperitoneal)

Hemodilución

Se tomaron muestras basales para gasimetría. Se adiciono un aporte de oxigeno por cánula nasal a 3Lts/min. El primer intercambio tuvo una duración de 36 minutos, 40 segundos. Se tomaron las muestras para gases arteriales al terminar el primer intercambio.

No fue posible realizar el segundo intercambio ya que el animal presento dificultad respiratoria severa y posteriormente muerte en la fase final de la primera hemodilución.

Química sanguínea

Tabla 38. Datos de Hemoglobina, Hematocrito y lactato sérico para experimento No. 26.

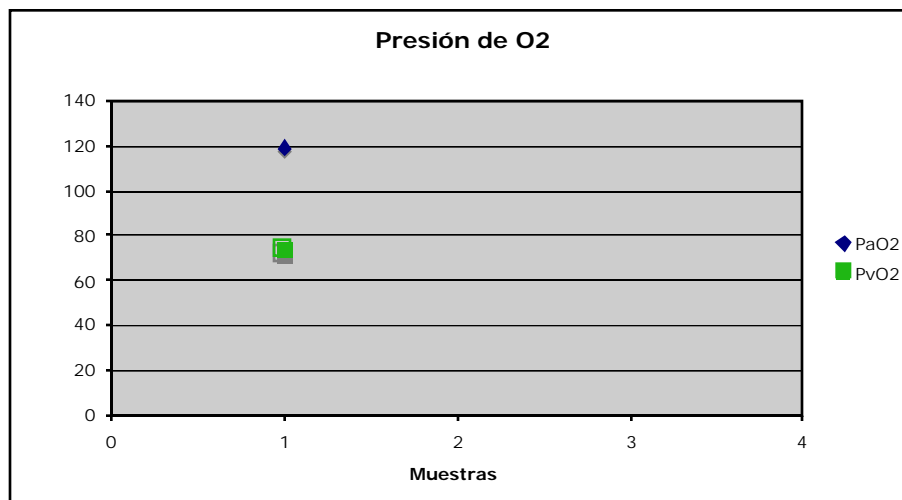
	Hb (g/dL)	Hcto (%)	Lactato (a) (mmol/L)	Lactato (v) (mmol/L)
Control	16.3	48	0.52	0.99

Gasimetría

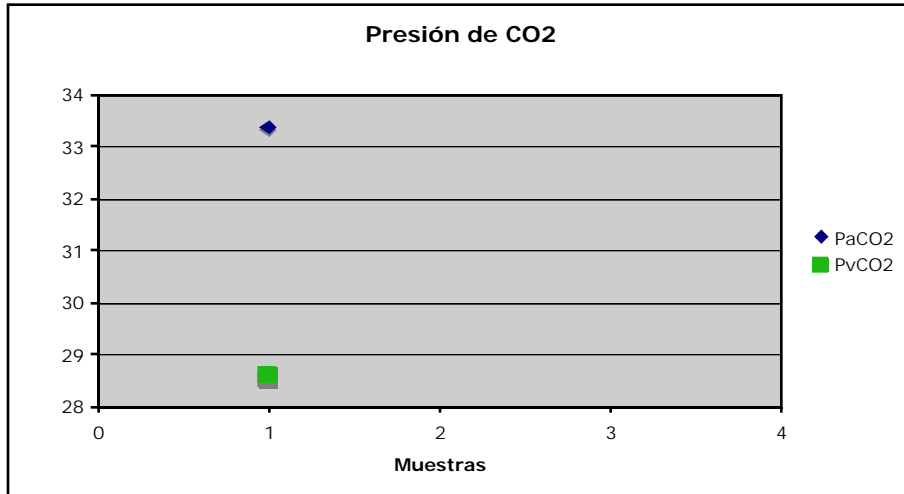
Tabla 39. Datos de gasimetría en un intercambio para experimento No. 26.

	PaO ₂ (mmHg)	PvO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	PvCO ₂ (mmHg)	pHa	pHv
Control	118.8	73.6	33.4	28.6	7.31	7.344

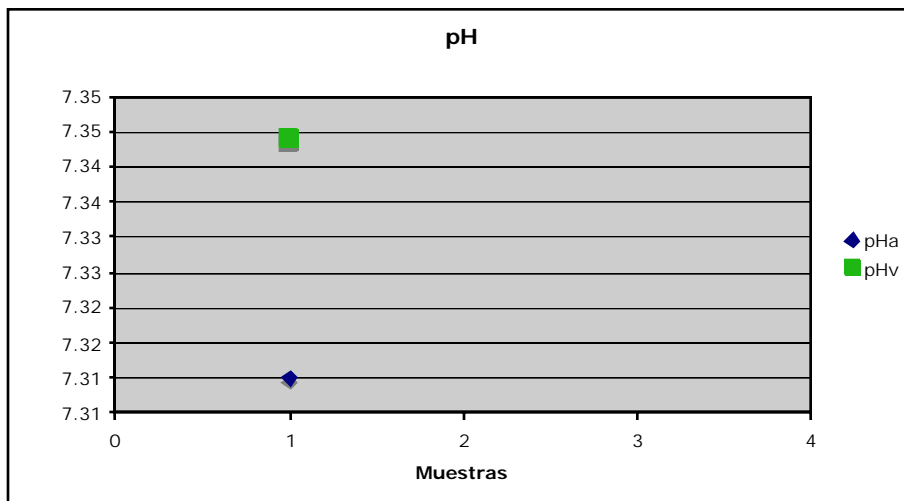
Gráficas



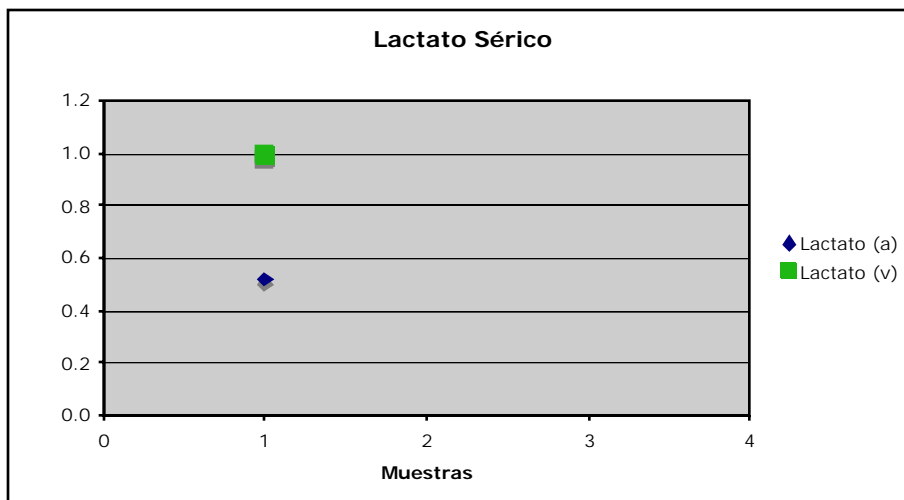
Gráfica No 57. Comportamiento de la PO₂ durante una hemodilución para experimento No. 26.



Grafica No 58. Comportamiento de la PCO₂ durante una hemodilución para experimento No. 26.



Grafica No 59. Comportamiento del pH durante una hemodilución para experimento No. 26.



Grafica No 60. Comportamiento de Lactato Sérico durante una hemodilución para experimento No. 26.

4.4.8 EXPERIMENTO No. 27

Descripción del Experimento

Fecha: 28/12/05

Cepa: Wistar (macho)

Peso: 275 g

Volumen Sanguíneo: 16.5 ml

Volumen de Intercambio (40%): 6.6 ml

Solución Intercambio 1: HES 10%

Solución Intercambio 2: Emulsión de PFC

Anestesia: Tiopental Sódico 60 mg/kg (Intraperitoneal)

Hemodilución

Se tomaron muestras basales para gasimetría. Se adiciono un aporte de oxígeno por cánula nasal a 3Lts/min. Cada intercambio tuvo una duración de 32 minutos. El periodo entre los intercambios fue de 25 minutos. Se tomaron las muestras para gases arteriales al terminar cada intercambio.

Química sanguínea

Tabla 40. Datos de Hemoglobina, Hematocrito y lactato sérico para experimento No. 27.

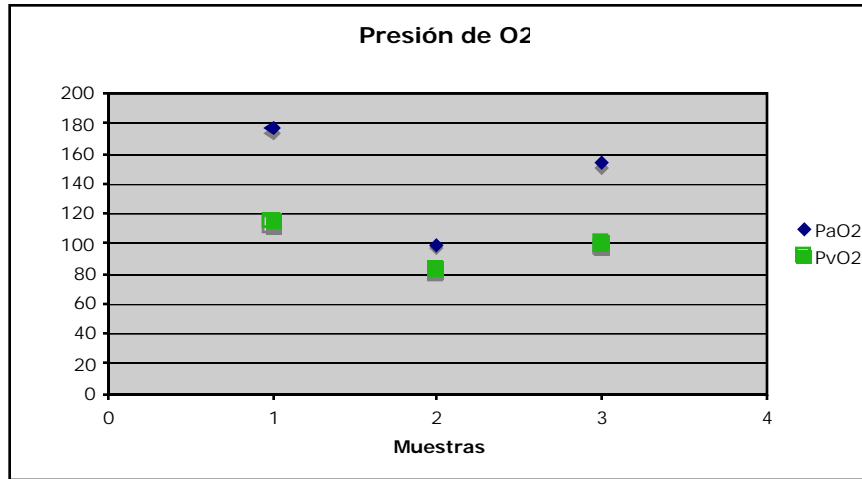
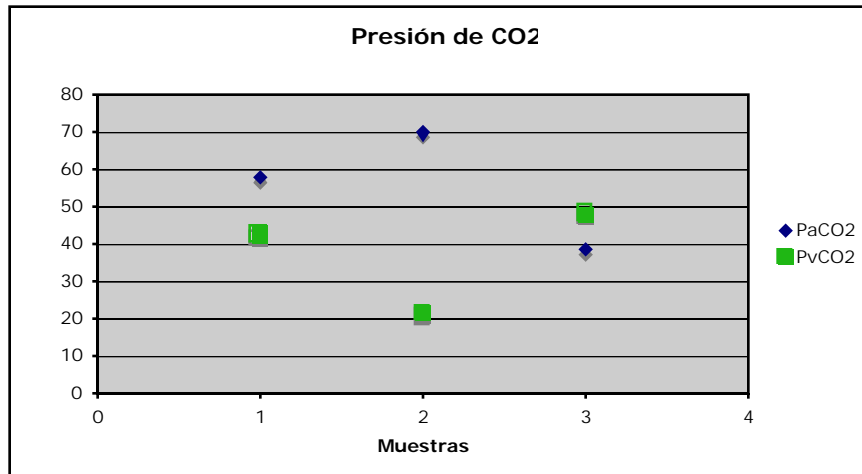
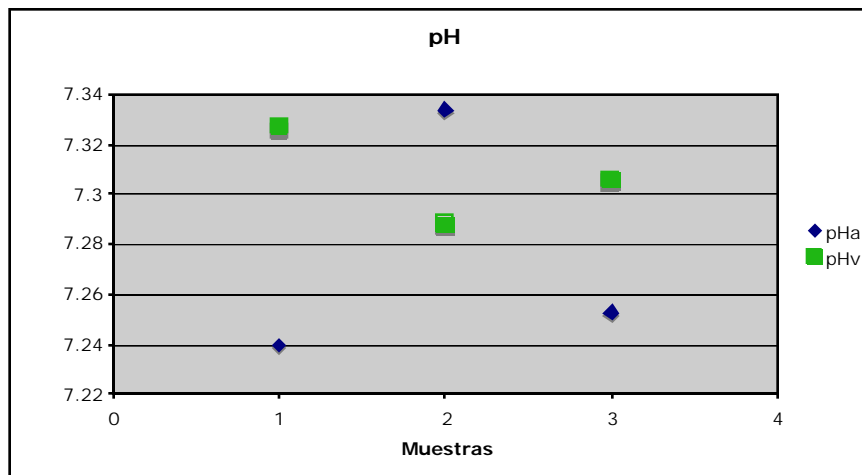
	Hb (g/dL)	Hcto (%)	Lactato (a) (mmol/L)	Lactato (v) (mmol/L)
Control	17.3	51	0.34	1.18
15'			0.47	0.78
Post	5.9	17	4.73	

Gasimetría

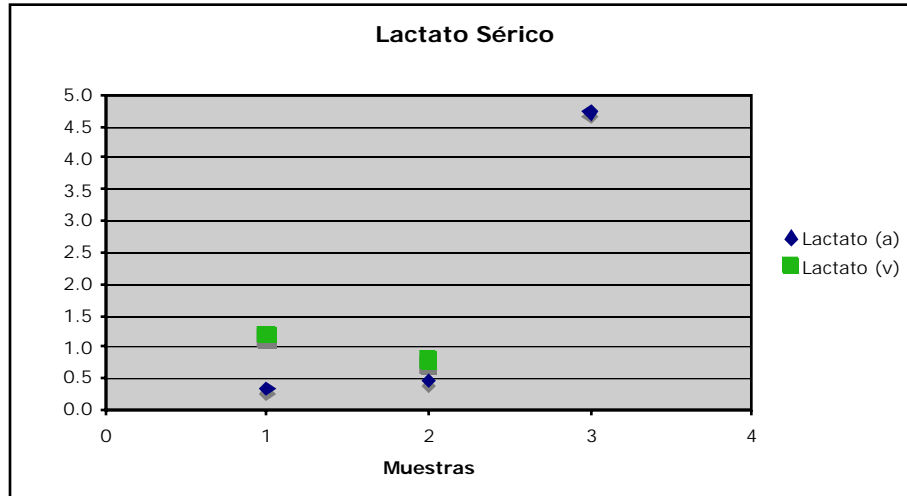
Tabla 41. Datos de gasimetría para experimento No. 27.

	PaO ₂ (mmHg)	PvO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	PvCO ₂ (mmHg)	pHa	pHv
Control	176.6	115	57.9	42.4	7.24	7.327
15'	99.5	83.3	69.7	21.4	7.334	7.288
Post	153.8	100	38.3	48	7.253	7.306

Gráficas

Grafica No 61. Comportamiento de la PO₂ durante dos hemodiluciones para experimento No. 27.Grafica No 62. Comportamiento de la PCO₂ durante dos hemodiluciones para experimento No. 27.

Grafica No 63. Comportamiento del pH durante dos hemodiluciones para experimento No. 27.



Grafica No 64. Comportamiento de Lactato Sérico durante dos hemodiluciones para experimento No. 27.

4.4.9 EXPERIMENTO No. 28

Descripción del Experimento

Fecha: 11/01/06

Cepa: Wistar (macho)

Peso: 275 g

Volumen Sanguíneo: 16.5 ml

Volumen de Intercambio (40%): 6.6 ml

Solución Intercambio 1: HES 10%

Solución Intercambio 2: Emulsión de PFC

Anestesia: Tiopental Sódico 60 mg/kg (Intraperitoneal)

Hemodilución

Se tomaron muestras basales para gasimetría. Se adiciono un aporte de oxígeno por cánula nasal a 3Lts/min. Cada intercambio tuvo una duración de 32 minutos. El periodo entre los intercambio fue de 20 minutos. Se tomaron las muestras para gases arteriales al terminar cada intercambio.

Química sanguínea

Tabla 42. Datos de Hemoglobina, Hematocrito y lactato sérico para experimento No. 28.

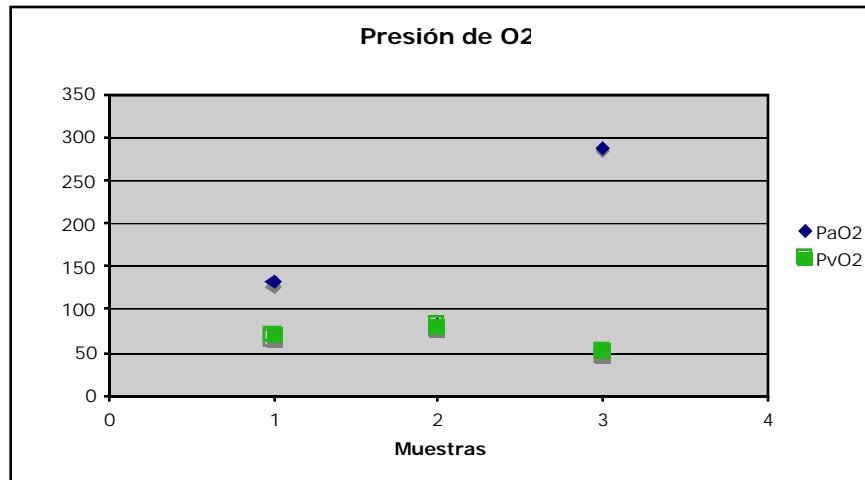
	Hb (g/dL)	Hcto (%)	Lactato (a) (mmol/L)	Lactato (v) (mmol/L)
Control	15.2	45		1.39
15'	9.4	28	0.5	
post	7.6	22	2.63	2.9

Gasimetría

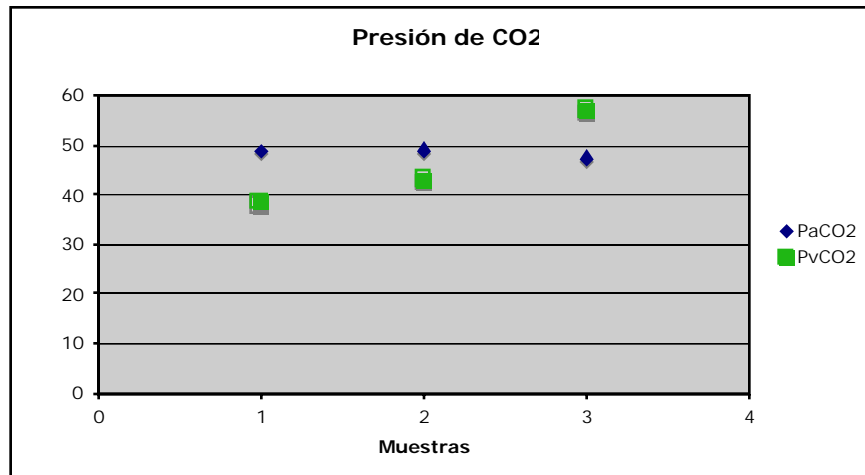
Tabla 43. Datos de gasimetría para experimento No. 28.

	PaO ₂ (mmHg)	PvO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	PvCO ₂ (mmHg)	pHa	pHv
Control	132.8	70.4	48.9	38.5	7.286	7.336
15'	83.5	81.1	49	43.1	7.35	7.395
Post	289.1	51.4	47.4	57.1	7.3	7.253

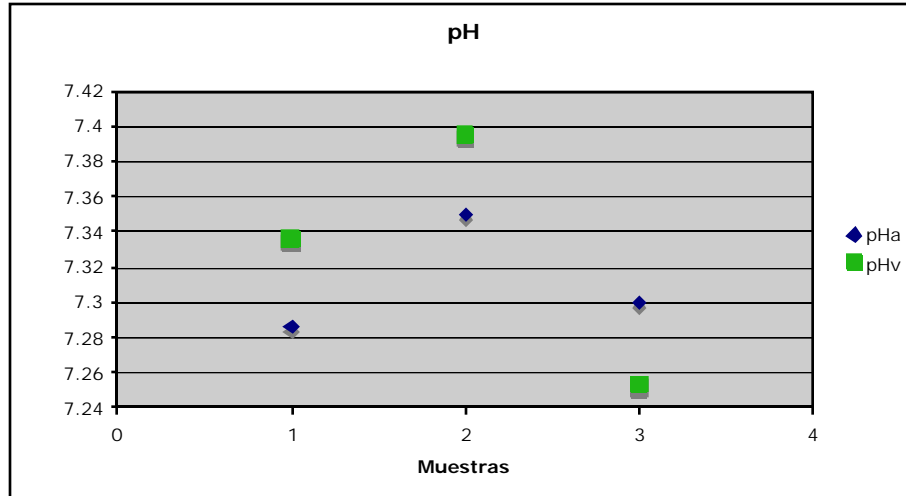
Gráficas



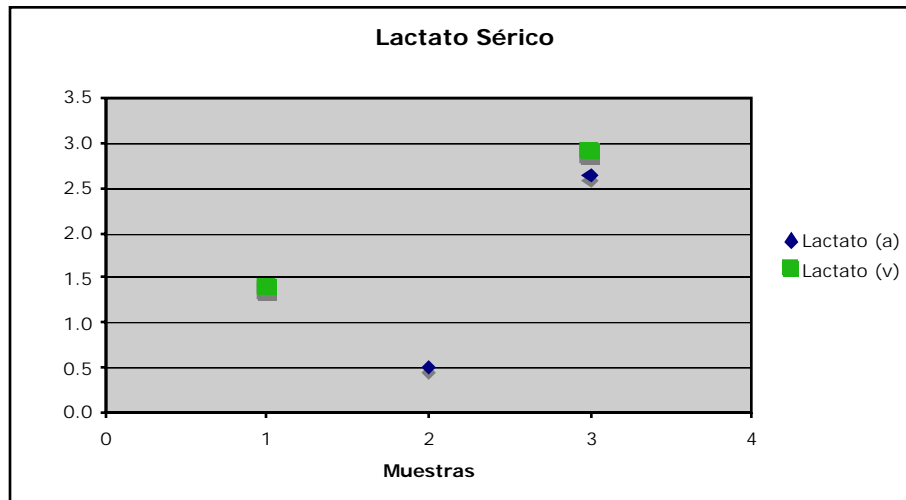
Gráfica No 65. Comportamiento de la PO₂ durante dos hemodiluciones para experimento No. 28.



Gráfica No 66. Comportamiento de la PCO₂ durante dos hemodiluciones para experimento No. 28.



Grafica No 67. Comportamiento del pH durante dos hemodiluciones para experimento No. 28.



Grafica No 68. Comportamiento de Lactato Sérico durante dos hemodiluciones para experimento No. 28.

4.5 Resultados Agrupados

Este capítulo muestra los resultados de los dos grupos experimentales dentro de cada modelo experimental.

4.5.1 Modelo 2

4.5.1.1 Gasimetría

Las variables se analizaron de forma independiente y entre tratamientos. La muestra 1 corresponde al valor basal. La muestra 2 al valor 15 minutos luego del primer intercambio con $F_{I}O_2$ 21%, la muestra 3 al valor 30 minutos luego del primer intercambio con $F_{I}O_2$ 21%, la muestra 4 al valor 15 minutos luego del segundo intercambio con $F_{I}O_2$ 21%, la muestra 5 al valor 30 minutos luego del segundo intercambio $F_{I}O_2$ 100% y la muestra 6 al valor 45 minutos luego del segundo intercambio $F_{I}O_2$ 21%.

4.5.1.2 pH

Como se muestra en el gráfico No. 69, el pH_a se elevó luego del primer intercambio en ambos grupos, para caer nuevamente al terminar el segundo intercambio y recuperarse al incrementar la $F_{I}O_2$.

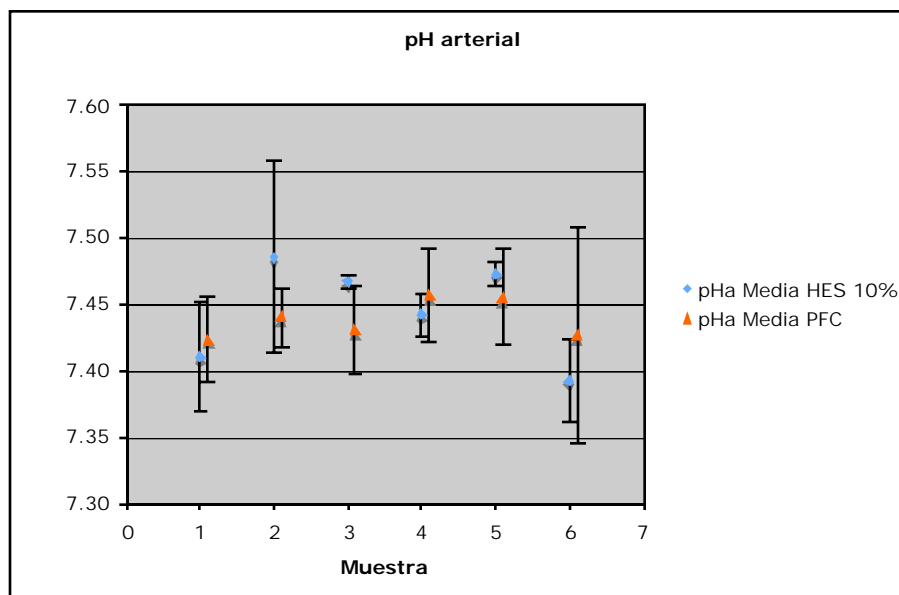


Gráfico No 69. Comportamiento del pH_a en dos hemodiluciones. (puntos: media; líneas: desviación estándar).

Como se muestra en el gráfico No. 70, el pHv en el grupo HES 10% inició en un valor más elevado que en el grupo PFC, pero el comportamiento en ambos grupos fue similar. Presento una elevación luego del primer intercambio para caer luego del segundo y recuperarse levemente al final del experimento.

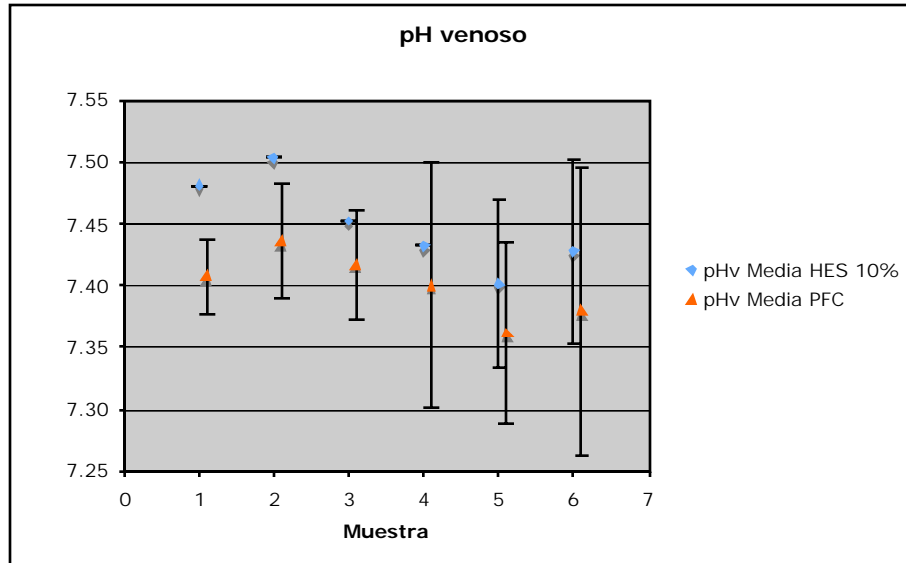


Gráfico No 70. Comportamiento del pHv en dos hemodiluciones. (puntos: media; líneas: desviación estándar).

4.5.1.3 PO_2

Ver gráfico 71. La PaO_2 se mantuvo relativamente constante durante todo el experimento, presentando un incremento importante al aumentar la $F_I O_2$, especialmente en los animales tratados con la emulsión de PFC.

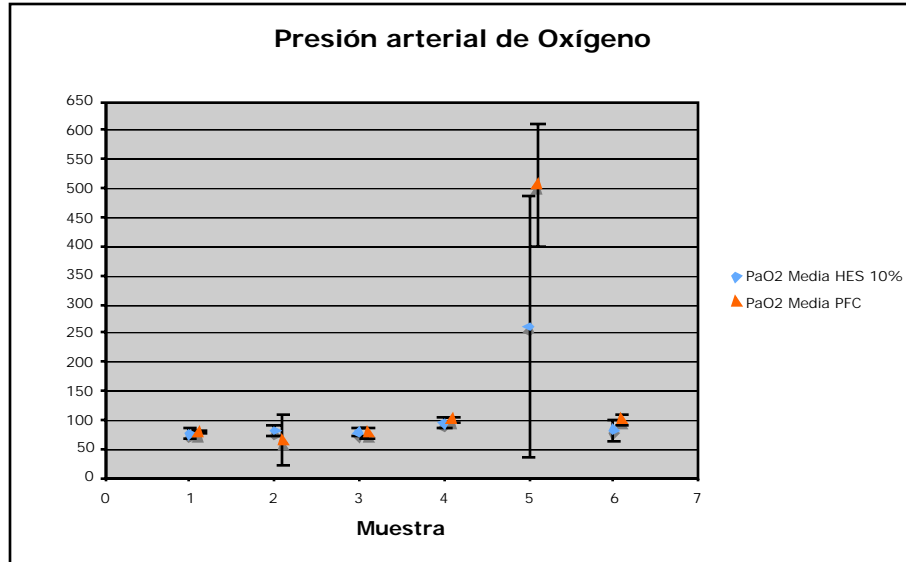


Gráfico No. 71. Comportamiento de la PaO₂ en dos hemodiluciones. (puntos: media; líneas: desviación estándar).

La PvO₂, al igual que la PaO₂, en ambos grupos, presenta un comportamiento similar durante todas las fases del experimento. Presenta una recuperación importante después del segundo intercambio al aumentar la FIO₂, especialmente en el grupo PFC. Ver Gráfico No. 72.

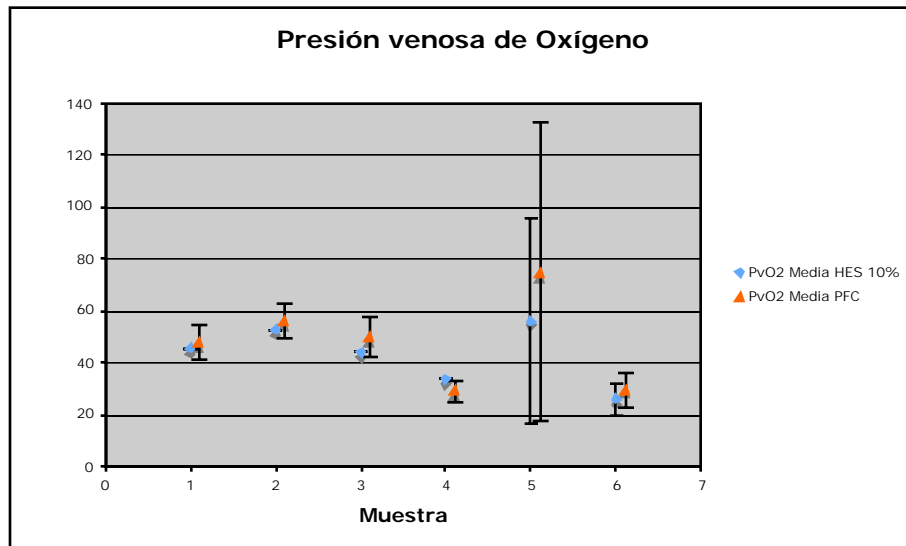


Gráfico No. 72. Comportamiento de la PvO₂ en dos hemodiluciones. (puntos: media; líneas: desviación estándar).

4.5.1.4 PCO_2

Ver gráfico No. 73. La $PaCO_2$ disminuyó progresivamente asociada al incremento de la PO_2 , especialmente en el grupo tratado con la emulsión de PFC.

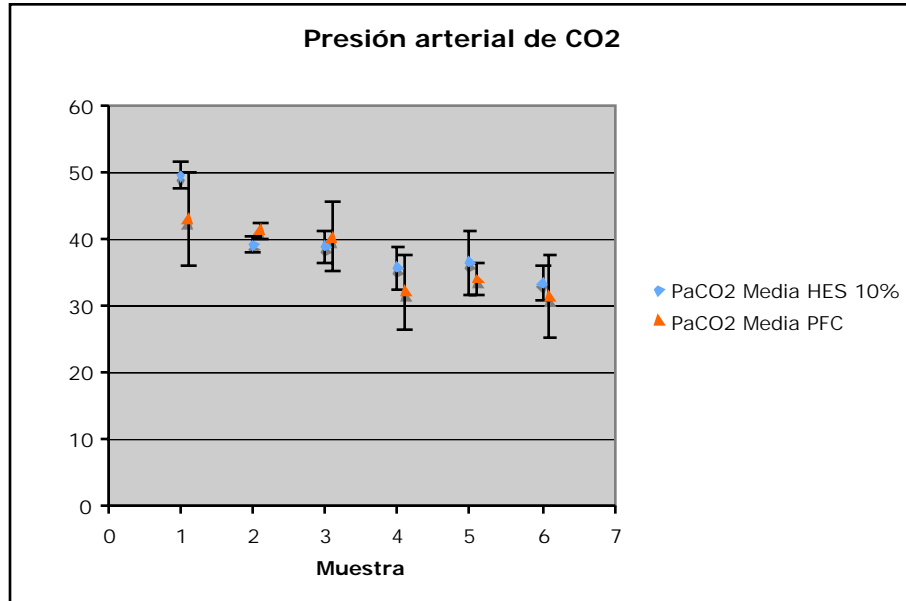


Gráfico No. 73. Comportamiento de la $PaCO_2$ en dos hemodiluciones. (puntos: media; líneas: desviación estándar).

La $PvCO_2$ presentó una caída constante durante el experimento. Ver Gráfico No.74.

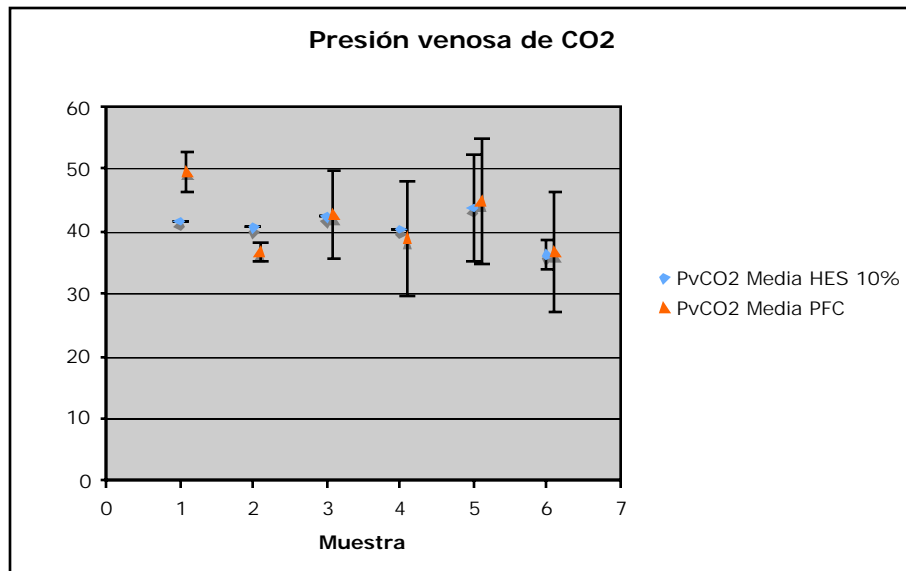


Gráfico No. 74. Comportamiento de la $PvCO_2$ en dos hemodiluciones. (puntos: media; líneas: desviación estándar).

4.5.2 Modelo 3

Los experimentos citados a continuación corresponden al grupo control.

4.5.2.1 Gasimetría

La muestra 1 corresponde al valor basal. La muestra 2 al valor 15 minutos luego del primer intercambio con F_1O_2 21%.

Las muestras 3 a 5 no fueron posibles de obtener debido a que los animales murieron luego del primer intercambio posiblemente por alguna causa de origen pulmonar o depresión respiratoria.

4.5.2.2 pH

Ver gráfico No. 75. El pH_a se elevó luego del primer intercambio con respecto al valor basal. De forma inversa, el pH_v disminuyó luego del primer intercambio. No se modificó la F_1O_2 al terminar el intercambio.

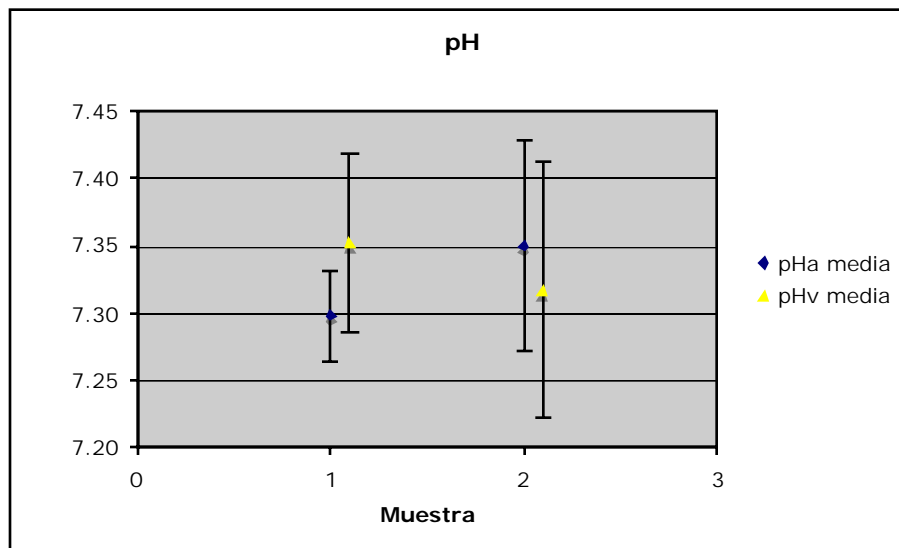


Gráfico No 75. Comportamiento del pH en una hemodilución. (puntos: media; líneas: desviación estándar).

4.5.2.3 PO_2

Ver gráfico No. 76. La PaO_2 se mantuvo relativamente constante durante el intercambio, aunque antes de iniciar el segundo se puede observar un incremento. La PvO_2 descendió levemente. No se modificó la $F_I O_2$.

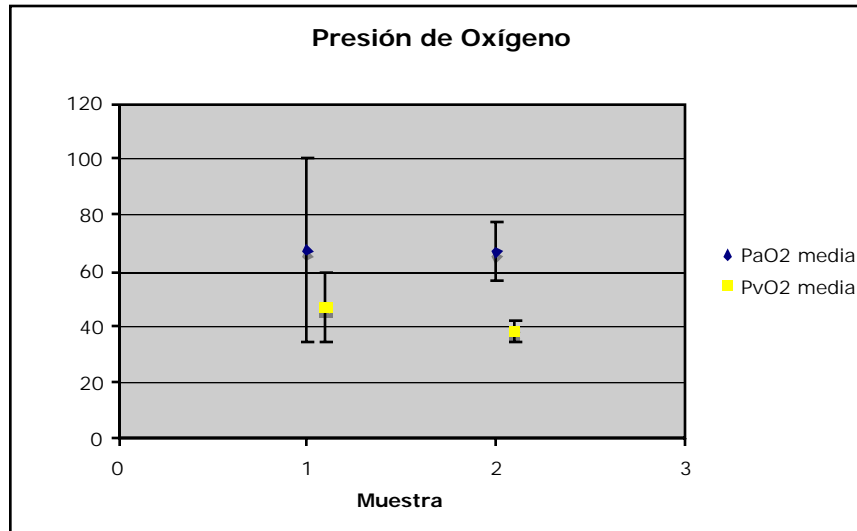


Gráfico No. 76. Comportamiento de la PO_2 en una hemodilución. (puntos: media; líneas: desviación estándar).

4.5.2.4 PCO_2

Ver gráfico No. 77. La PCO_2 tanto arterial como venosa, disminuyó progresivamente asociada al incremento de la PO_2 , luego del primer intercambio, sin realizar cambios en la $F_I O_2$.

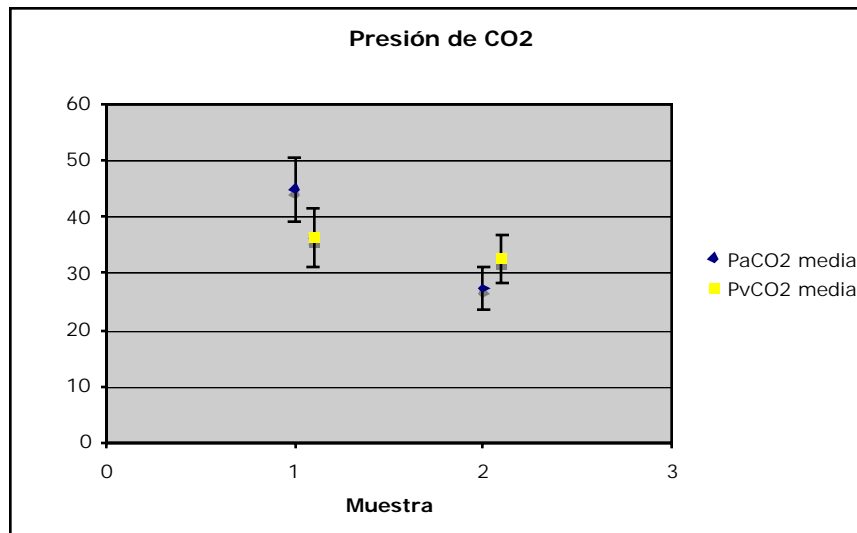


Gráfico No. 77. Comportamiento de la PCO_2 en una hemodilución. (puntos: media; líneas: desviación estándar).

4.5.3 Modelo Actual

Se realizaron dos intercambios del 40% del volumen sanguíneo estimado. Para el primer intercambio se utilizó un expansor plasmático, solución intravenosa compuesta de almidón (HES 10%) en ambos grupos. Para el segundo se utilizó la emulsión de PFC asociado al expansor plasmático en un 20%.

Se utilizaron dos soluciones intravenosas en el segundo intercambio: Grupo control (n=2): HES 10% y grupo PFC (n=3): emulsión de PFC.

Se obtuvieron datos de los 3 periodos (control, posterior al primer intercambio y luego del segundo intercambio con PFC), en dos hemodiluciones.

4.5.3.1 Gasimetría

La muestra 1 corresponde al valor basal. La muestra 2 al valor 15 minutos luego del primer intercambio con $F_{I}O_2$ 21%, la muestra 3 al valor 15 minutos luego del segundo intercambio con $F_{I}O_2$ 100%.

En las tablas 2 y 3 se describen los resultados de los dos grupos de investigación para el modelo actualmente utilizado y su estadística descriptiva.

Tabla 44. Resultados agrupados en grupo PFC para el modelo actual.

	pHa		pHv	
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar
Control	7.25	0.02	7.33	0.00
15'	7.33	0.01	7.35	0.06
Post	7.30	0.04	7.29	0.03
	PaCO₂		PvCO₂	
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar
Control	51.3	5.75	39.4	2.58
15'	56.1	11.78	34.7	11.69
Post	41.5	5.06	48.6	8.16
	PaO₂		PvCO₂	
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar
Control	166.6	30.11	81.4	29.67
15'	112.0	36.51	79.3	5.14
Post	222.6	67.68	71.5	25.33

Tabla 45 . Resultados agrupados en grupo control para el modelo actual.

	pHa		pHv	
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar
Control	7.23	0.02	7.30	0.03
15'	7.27	0.05	7.35	0.04
Post	7.37	0.04	7.35	0.05
	PaCO₂		PvCO₂	
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar
Control	39.6	1.62	31.1	0.21
15'	37.1	5.94	35.7	5.37
Post	37.7	2.89	36.3	0.56
	PaO₂		PvCO₂	
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar
Control	162.2	32.03	64.4	6.08
15'	145.3	72.40	55.2	18.88
Post	135.1	66.75	44.9	7.35

4.5.3.2 pH

Gráfico No. 78. El pHa se elevó luego del primer intercambio en ambos grupos, permaneciendo estable hasta después del segundo, recuperándose al incrementar la F₁O₂. Con una media de 7,25 para el primer periodo, 7,33 para el segundo y 7,30 para el tercero.

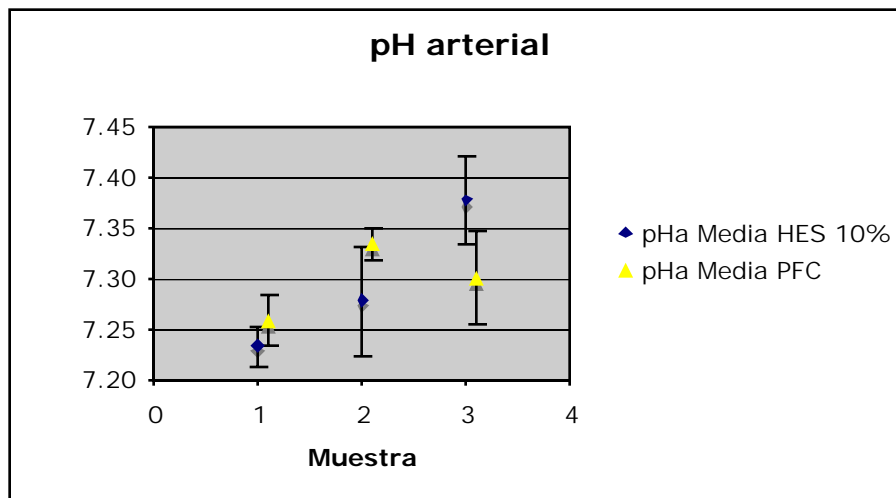


Gráfico No. 78. Comportamiento del pHa en dos hemodiluciones. (puntos: media; líneas: desviación estándar).

El pHv se incremento luego del primer intercambio a niveles equivalentes y descendió de forma importante en el grupo PFC. Ver Gráfico No. 79.

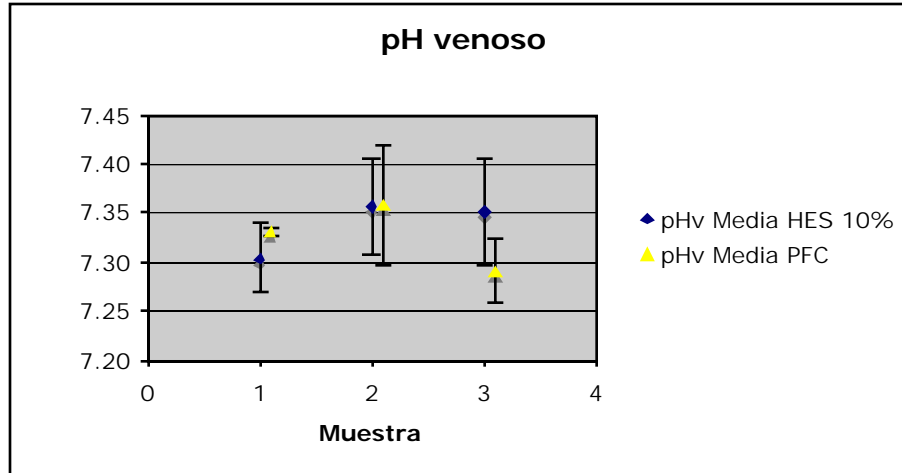


Gráfico No. 79. Comportamiento del pHv en dos hemodiluciones. (puntos: media; líneas: desviación estándar).

4.5.3.3 PO_2

Ver gráfico 80. La PaO_2 cayó luego del primer intercambio en el grupo PFC y se mantuvo relativamente constante en el grupo control. Luego de aumentar la $F_I O_2$, el grupo PFC evidenció un incremento importante de la PO_2 , al contrario del grupo control en donde los valores permanecieron constantes.

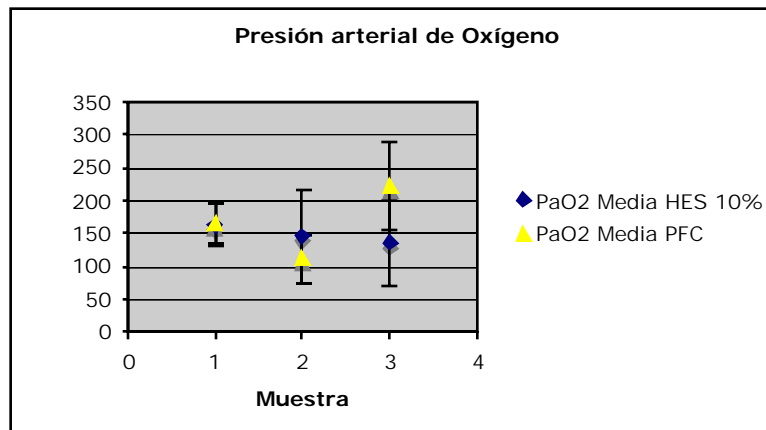


Gráfico No. 80. Comportamiento de la PaO_2 en dos hemodiluciones. (puntos: media; líneas: desviación estándar).

La PvO_2 se mantuvo relativamente constante en ambos grupos experimentales, presentando un descenso mínimamente significativo. Ver Gráfico No. 81.

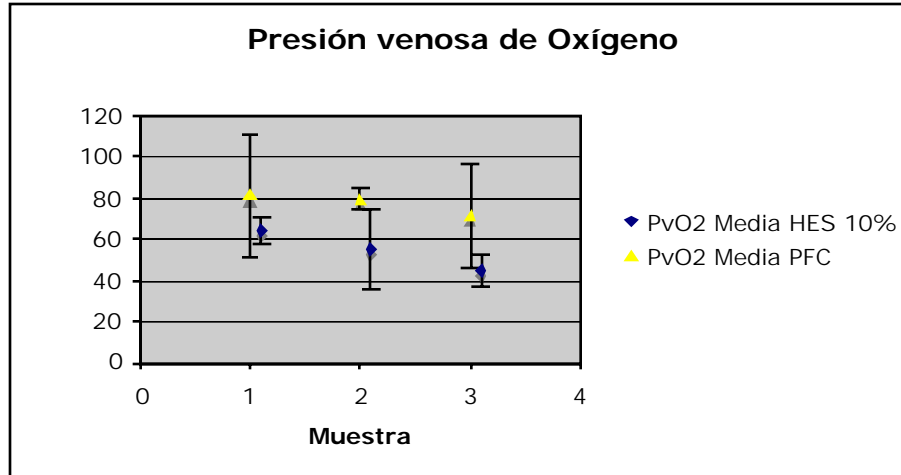


Gráfico No. 81. Comportamiento de la PvO_2 en dos hemodiluciones. (puntos: media; líneas: desviación estándar).

4.5.3.4 PCO_2

Ver gráfico No. 82. Se evidenció un leve incremento de la $PaCO_2$ luego del primer intercambio en el grupo PFC. Luego disminuyó progresivamente asociada al incremento de la PO_2 , especialmente en el grupo tratado con la emulsión de PFC.

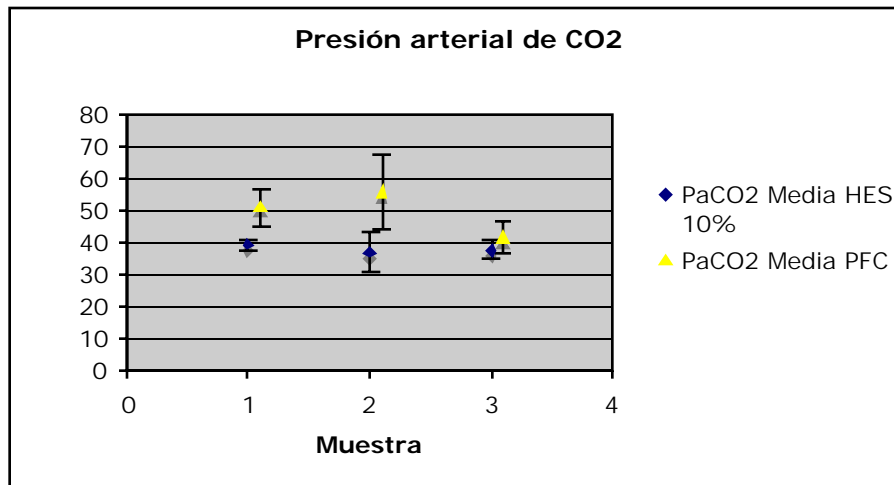


Gráfico No. 82. Comportamiento de la $PaCO_2$ en dos hemodiluciones. (puntos: media; líneas: desviación estándar).

Durante las tres fases reportadas en los experimentos de este modelo, la $PvCO_2$ evidenció un incremento hacia las fases tardías de la hemodilución, con predominio en el grupo PFC. Ver gráfico No. 83.

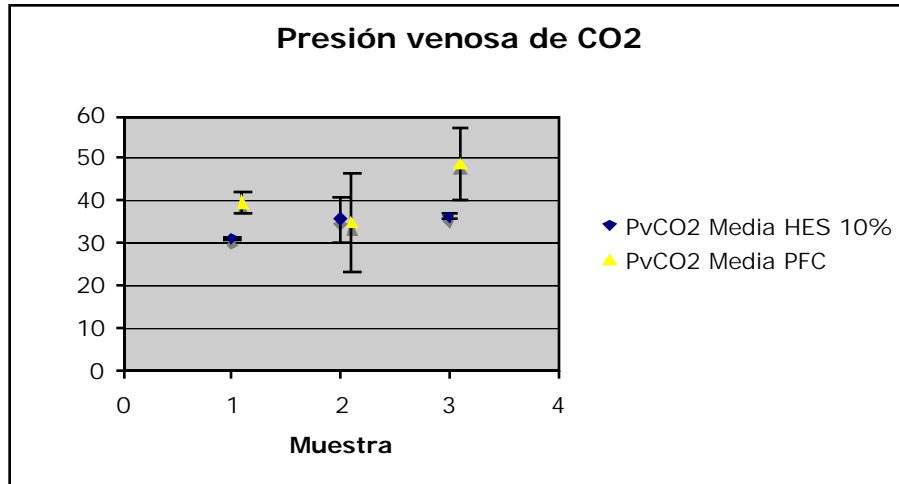


Gráfico No. 83. Comportamiento de la PvCO₂ en dos hemodiluciones. (puntos: media; líneas: desviación estándar).

4.5.3.5 Diferencia arterio-venosa

No se evidenciaron grandes cambios en la D(a-v) en el grupo evaluado con HES 10%. El grupo PFC evidenció un importante aumento en la D(a-v) luego de incrementar la FIO₂.

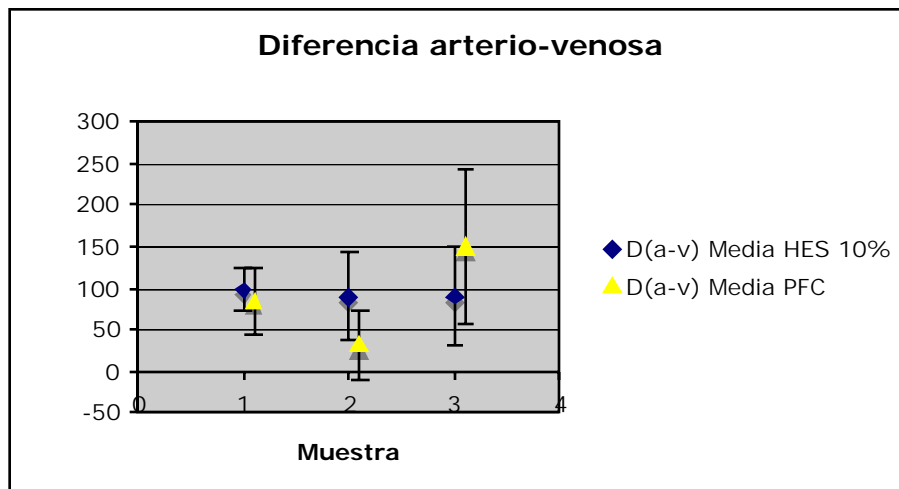


Gráfico No. 84. Comportamiento de la D(a-v) en dos hemodiluciones. (puntos: media; líneas: desviación estándar).

4.5.3.6 Lactato sérico

El lactato arterial mostró un incremento hacia el final del experimento, en ambos grupos. En el grupo PFC este aumento se hizo más evidente en esta última fase. Ver Gráfico No.

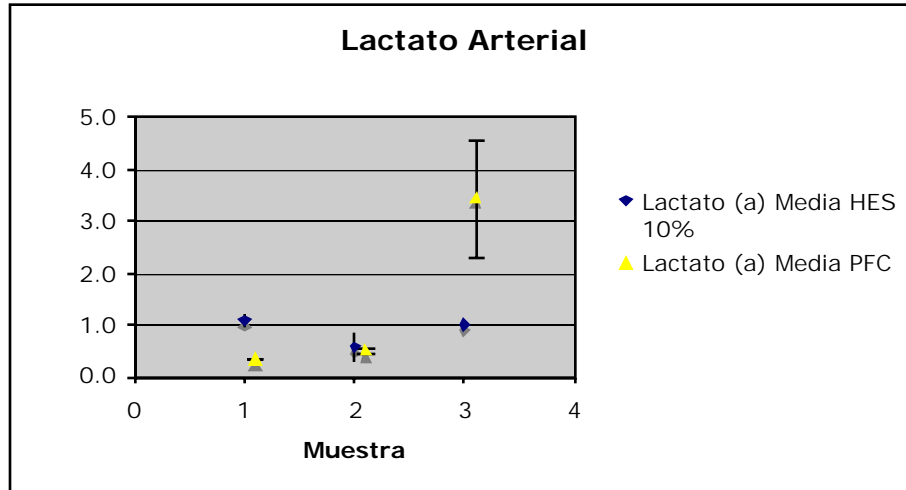


Gráfico No. 85. Comportamiento del lactato arterial en dos hemodiluciones. (puntos: media; líneas: desviación estándar).

Ver Gráfico No. 86. El lactato venoso, al igual que el arterial, se incrementó hacia la segunda hemodilución en el grupo PFC. El grupo HES 10% no presentó mayores alteraciones después del cambio de la FIO_2 .

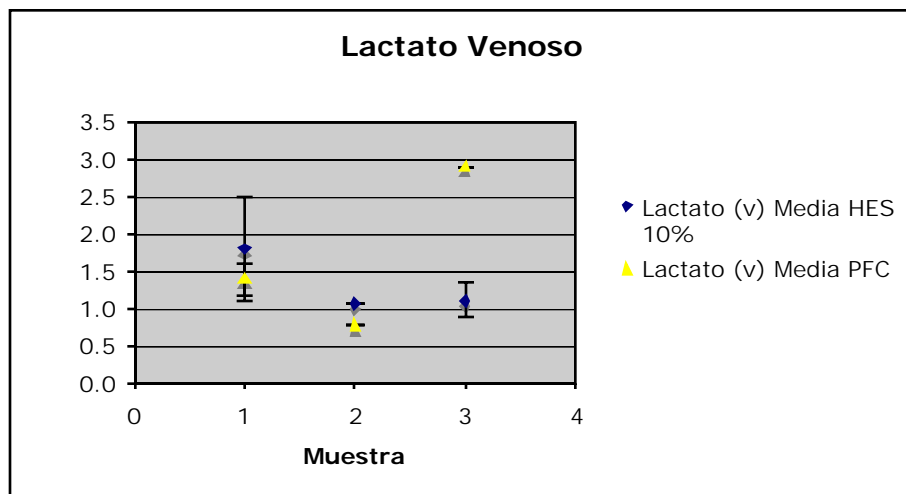


Gráfico No. 86 Comportamiento del lactato venoso en dos hemodiluciones. (puntos: media; líneas: desviación estándar).

4.5.3.7 Hemoglobina-Hematocrito

El hematocrito descendió entre 10 y 12% en cada intercambio, consiguiendo un valor entre 20 y 22% luego de terminar el procedimiento.

Capítulo 5 CONCLUSIONES

Durante este tiempo de experimentación e implementación de diversos modelos animales, se encontraron una serie de dificultades que se resolvieron en el transcurso de este año.

Se desarrolló la metodología para establecer un modelo experimental en el cual es posible realizar dos intercambios sin grandes repercusiones hemodinámicas, gracias a ciertas diferencias con modelos utilizados por otros grupos de investigación. Se ha comprobado que el modelo animal adoptado funciona, y que es posible obtener datos concretos acerca de los cambios en los parámetros de oxigenación al utilizar una emulsión basada en PFC comparada con un expansor plasmático.

Encontramos que la mortalidad reportada en nuestro grupo de experimentación está posiblemente relacionada con el tipo de solución intravenosa utilizado para reestablecer el volumen sanguíneo extraído y no con la dosis anestésica, ya que los animales en los que se lograron dos intercambios recibieron la misma dosis anestésica que estos.

Se observó una gran diferencia entre el comportamiento de los murinos hemodiluidos con cristaloides y los hemodiluidos con almidón. Estos últimos presentaron mejor tolerancia al procedimiento y mejor patrón respiratorio durante el mismo. Esto puede deberse probablemente a las características hiperosmolares del HES, lo que permite reponer la volemia extraída exactamente por la volemia infundida. En el caso de los cristaloides se hace necesario administrar hasta 3 veces el volumen extraído, ya que solo un tercio de esta solución permanece en el espacio intravascular .

Las muestras se procesaron en laboratorio clínico de la Fundación Cardioinfantil, donde logramos analizar micro volúmenes de sangre en muestras capilares para obtener los valores de gasimetría y química sanguínea. Esto representa una ventaja en cuanto a los volúmenes cuantificados para la hemodilución, con igual fidelidad en el resultado.

Dada la complejidad de realizar la intubación orotraqueal antes de iniciar los intercambios, los animales no fueron intubados y los experimentos se realizaron con un aporte de oxígeno a través de una cánula nasal a 3 L/min durante el primer intercambio y con un mascarador de no reinhalación con O₂ 100% luego del segundo. Aunque el control de la FIO₂ podría ser menos acertado, logramos reducir la mortalidad provocada por el procedimiento de intubación dada la dificultad del mismo. Observamos que los animales se encontraban hemodinámicamente estables si recibían un adecuado aporte de oxígeno.

Los parámetros de gasimetría evidenciaron una diferencia importante en cuanto a las presiones arteriales de oxígeno cuando se utiliza una emulsión basada en PFC, comparada con el expansor plasmático, a favor de la emulsión. La PaO₂ en el grupo PFC alcanzó valores por encima de los 200mmHg, mientras que en el grupo control estuvieron alrededor de 150 e incluso por debajo de este. La PaCO₂, se mantuvo constante en los dos grupos, lo que demuestra nuevamente la efectividad del PFC, dado que la diferencia arteriovenosa en este grupo es significativamente mayor. Esto confirma la capacidad de transporte de gases de la molécula de PFC, además de la facilidad para liberarlo en el tejido.

El lactato sérico mostró un incremento en la última fase del experimento en ambos grupos, aunque más significativo en el grupo de la emulsión de PFC. Este efecto puede deberse a la interferencia con su metabolismo a nivel del tejido, más que con un déficit de oxígeno a este nivel, como se ha reportado previamente en protocolos experimentales similares ⁷.

La emulsión de PFC logró transportar y entregar oxígeno a los tejidos en este modelo experimental de hemodilución normovolémica y demostró una mejor oxigenación tisular comparada con el expansor plasmático al 10%.

El desarrollo de este modelo en murinos presentaba desafíos técnicos que pudieron ser superados. El principal aporte de este estudio fue desarrollar un modelo experimental que permite evaluar nuevas opciones terapéuticas para la pérdida aguda de sangre en

ausencia de unidades de glóbulos rojos. Se hace necesaria la evaluación de parámetros de toxicidad y seguridad para continuar la evaluación de estas emulsiones en especies más avanzadas, con el fin de encontrar un modelo que se acerque cada vez más a la fisiología humana.

BIBLIOGRAFÍA

1. Briceño JC, Rincón IE, Vélez JF, Castro I, Arcos MI, Velásquez CE. "Oxygen Transport and Consumption During Experimental Cardiopulmonary Bypass Using Oxyfluor". *ASAIO Journal*; 45: 322-327, 1999.
2. Cabrales P, Tsai A, Frangos J, Briceño JC, Intaglietta M. "Oxygen delivery and consumption in the microcirculation alter extreme hemodilution with perfluorocarbons". *Am J Physiol Heart Circ Physiol*; 287: H320–H330, 2004.
3. Riess JG. "Oxygen carriers ("Blood Substitutes")-Raison d'Etire, Chemistry, and Some Physiology". MRI Institute, University of California at San Diego, CA. *Chem. Rev*; 101:2797-2919, 2001.
4. Chang TMS, Geyer RP. "Blood Substitutes". Marcel Dekker, Inc. New York, 1989.
5. Riess JG. "Fluorocarbon-Based Oxygen-Delivery: Basic Principles and Product Development". *Blood Substitutes: Principles, Methods, Products and Clinical Trials*. 1998.
6. Kreisberg R. "Lactate Homeostasis and Lactic Acidosis". *Annals of Internal Medicine*; 92(Part1): 227-237. 1980.
7. Stone JJ, Piccione W, Berrizbeitia LD, Dance GR, Schoen FJ, Shemin RJ, Cohn LH. "Hemodynamic, Metabolic, and Morphological Effects of Cardiopulmonary Bypass with a Fluorocarbon Priming Solution". *Ann Thorac Surg*. 41:419-424, Abril 1986.
8. Sedova LA, Kochetygov NI, Berkos MV, Pjatowskaja. "Side reaction caused by the Perfluorocarbon emulsions in intravenous infusion to experimental animals". *Art. Cells, Blood Subs., and Immob. Biotech.*, 26(2): 149-157. 1998.
9. Briceño JC. "State of the Art and Challenges in Blood Substitutes Research: A Case Study on Perfluorocarbon-Based Oxygen Carriers". *Blood Substitutes*. 2004.
10. Holman WL, Spruell RD, Ferguson ER, Clymer JJ, Vicente WV, Murrah CP, Pacifico AD. "Tissue Oxygenation with Graded Dissolved Oxygen Delivery

- 101101during Cardiopulmonary Bypass”. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 110(3): 774- 785. 1995.
11. Spruell RD, Ferguson ER, Clymer JJ, Vicente WV, Murrah CP, Holman WL. “Perfluorocarbons are Effective Oxygen Carriers in Cardiopulmonary Bypass”. *ASAIO J*, 41: M636-M641. 1995.
 12. Riess JG, Arlen C, Greiner J, LeBlanc M, Manfredi A, Pace S, Varescon C, Zarif L. “Design, Síntesis and Evaluation of Fluorocarbons and Surfactants for In Vivo Applications: New Perfluoroalkylated Polihydroxylated Surfactants”.
 13. Treacher DF, Leach RM. “Oxygen transport- 1. Basic principles”. *BMJ*, Vol 317, Nov 1998.
 14. Guyton AC. “Tratado de Fisiología Médica”. Octava edición, editorial Interamerica-McGraw-Hill, 1991.
 15. Ming T. “Artificial Red Blood Cell Substitutes”. Facultad de Medicina Universidad de McGill, Montreal, Canadá.
 16. Zuck T, Riess JG. “Current Status of Injectable Oxygen Carriers”. University of Cincinnati, Université de Nice–Sophia Antipolis.
 17. Cabrales P, Acero C, Intaglietta M, Tsai AG. “Measurement of the cardiac output in small animals by thermodilution”. *Microvascular Research*, 66:77- 82, 2003.