

Artículos originales

# Estudio experimental comparativo entre una bomba centrífuga y un nuevo sistema pulsátil: valoración plaquetaria y estudio histológico tras circulación extracorpórea

Jesús Herreros<sup>1</sup>, Enrique J. Berjano<sup>2</sup>,  
Josu Sola<sup>3</sup>, Wouter Vlaanderen<sup>4</sup>,  
Laura Sales-Nebot<sup>2</sup>, Pedro Más<sup>4</sup>,  
Clemente Padrós<sup>4</sup>, Pedro Díaz<sup>4</sup>,  
José A. Páramo<sup>5</sup>, Gregorio Rábago<sup>1</sup>,  
Salvador Mercé<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Cirugía Cardiovascular, Clínica Universitaria, Universidad de Navarra. Pamplona

<sup>2</sup>Centro de Investigación e Innovación en Bioingeniería, Universidad Politécnica de Valencia. Valencia

<sup>3</sup>Departamento de Patología, Clínica Universitaria, Universidad de Navarra. Pamplona

<sup>4</sup>Departamento de Investigación y Desarrollo, Mercé V. Electromedicina S.L. Valencia

<sup>5</sup>Departamento de Hematología, Clínica Universitaria, Universidad de Navarra. Pamplona

**Introducción y objetivo.** El objetivo de esta investigación fue estudiar el daño en órganos y el efecto sobre las plaquetas de una nueva bomba pulsátil para circulación extracorpórea (CEC) con respecto a una bomba centrífuga Biomedicus.

**Materiales y métodos.** Trece cerdos, ocho en el grupo pulsátil (GP) y cinco en el grupo de centrífuga (GC) fueron sometidos a CEC durante 180 min, siendo sacrificados 180 min después (3 h post-CEC). Se realizó entonces un estudio morfológico de fragmentos de pared ventricular, hígado, pulmón y riñón. El estudio plaquetario fue tanto cuantitativo como cualitativo con un sistema PFA-100.

**Resultados y discusión.** El descenso en el número de plaquetas desde valores basales hasta 3 h post-CEC fue significativo sólo en GC ( $p = 0,009$ ). La función plaquetaria se alteró en ambos grupos, pero el valor col/ADP se incrementó significativamente sólo en el GC ( $p < 0,001$ ). El incremento de col/EPI fue mayor en el GC ( $p = 0,07$ ) que en el GP ( $p = 0,2$ ). En el GC, se observó necrosis hepática centrolobulillar acompañada de dilatación sinusoidal y congestión, múltiples focos de isquemia miocárdica, y un moderado edema pulmonar intersticial. En el GP, se observó congestión cen-

**Experimental comparative study between a centrifugal and a new pulsatile pump: platelet assessment and histological study after extracorporeal circulation**

**Introduction and objective.** The aim of this investigation was to study organ injury and the effect on platelets of a new pulsatile pump for extracorporeal circulation (ECC) compared to a Biomedicus centrifugal pump.

**Materials and methods.** Thirteen pigs, eight in pulsatile group (PG) and five in centrifugal group (CG), underwent partial extracorporeal circulation during 3 h. The animals were euthanized 3 h post-ECC. Morphological study of fragments of ventricular wall, liver, lung and kidney was performed thereafter. The platelet study was both quantitative and qualitative with a PFA-100 system.

**Results and discussion.** The decrease of platelets count from baseline to 3 h post-ECC was only significant in CG ( $p = 0.009$ ). Platelet function was impaired in both groups, but the value of col/ADP increased significantly only in CG ( $p < 0.001$ ). The increase of col/EPI was larger in CG ( $p = 0.07$ ) than in PG ( $p = 0.2$ ). In CG, we observed centrolobular hepatic necrosis accompanied by sinusoidal dilatation and congestion, multiple focuses of

Correspondencia:  
Jesús Herreros González  
Departamento de Cirugía Cardiovascular  
Clínica Universitaria  
Universidad de Navarra  
Avda. Pío XII, 36  
31008 Pamplona

Recibido 18 abril 2005  
Aceptado 19 julio 2006

**trolobulillar difusa en el hígado, congestión y dilatación capilar de baja intensidad en la pared ventricular, y edema septal pulmonar intersticial no significativo. En el riñón, ambos grupos mostraron cambios degenerativos de las células tubulares.**

**Conclusiones.** La nueva bomba preserva bien las plaquetas en comparación con la bomba Biomedicus. Además, los resultados del estudio morfológico sugieren una mayor perfusión periférica en GP.

**Palabras clave:** Plaquetas. Circulación extracorpórea. Estudio morfológico. Perfusion.

## **APOYO FINANCIERO**

Este estudio ha sido parcialmente financiado por el Instituto de la Mediana y Pequeña Industria Valenciana (IMPIVA - Generalitat Valenciana), el Centro para el Desarrollo Tecnológico e Industrial (Programas Nacionales), y el Ministerio de Ciencia y Tecnología (PROFIT - Programa Nacional de Diseño y Producción Industrial).

## **DECLARACIÓN DE POTENCIALES CONFLICTOS DE INTERÉS**

Los doctores Herreros, Sola, Páramo y Rábago declaran no tener ningún contrato laboral, ni de prestación de servicios, ni de consultoría con la empresa que comercializa la bomba centrífuga ni con la empresa Mercé V. Electromedicina. El Dr. Berjano es consultor científico de Mercé V. Electromedicina. L. Sales-Nebot goza de una beca de especialización asociada a un proyecto de investigación subvencionado por Mercé V. Electromedicina.

Reproducido con permiso de Wichtig Editore (Herreros, et al. Platelet dysfunction in cardiopulmonary bypass: an experimental comparative study between a centrifugal and a new pulsatile pump. Int J Artif Organs 2003;26(12):1086-94) y de Blackwell Publishing (Herreros, et al. Injury in organs after cardiopulmonary bypass: a comparative experimental morphological study between a centrifugal and a new pulsatile pump. Int J Artif Organs 2004;28(8):738-42).

## **Introducción**

La mayoría de los procedimientos de circulación extracorpórea cardiopulmonar (CEC) son realizados usando

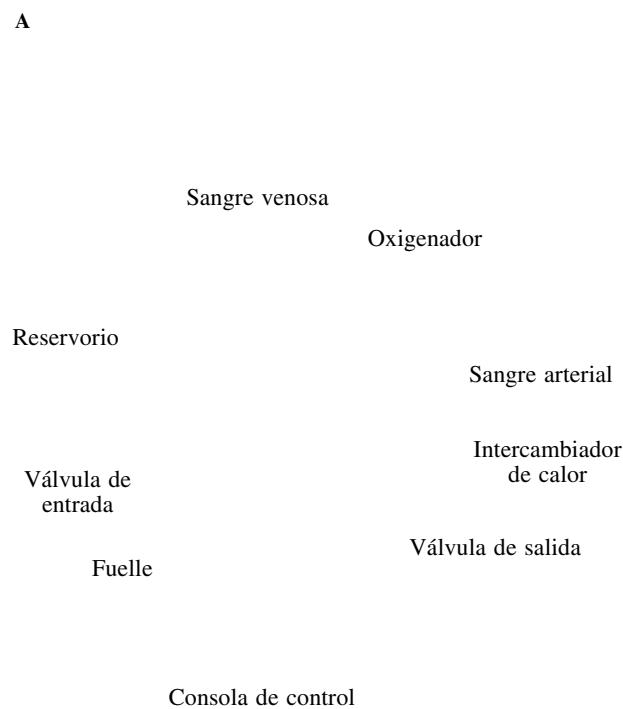
**myocardial ischemia, and mild to moderate pulmonary interstitial edema. In PG, we observed diffuse centrilobular sinusoidal congestion in the liver, congestion and capillary dilatation of low intensity in the ventricular wall, and non significant pulmonary interstitial septal edema. In the kidney, both groups showed degenerative changes of tubular cells and non-significant tubular dilatation.**

**Conclusiones.** The new pulsatile pump preserves the platelets well compared to a Biomedicus pump. Moreover, these results suggest a better peripheral circulation in the PG.

**Key words:** Platelets. Cardiopulmonary bypass. Extracorporeal circulation. Morphologic study. Perfusion.

un flujo no pulsátil con bombas de rodillo o centrífugas. Aunque diferentes estudios experimentales<sup>1</sup> y clínicos<sup>2,3</sup> han demostrado que la perfusión pulsátil ofrece ventajas hemodinámicas significativas frente a la perfusión no pulsátil, el modo pulsátil sólo ha recibido una aceptación clínica limitada<sup>4</sup>. Las causas pueden ser la inadecuada experiencia clínica en el uso de la perfusión pulsátil<sup>2</sup> o la ausencia de sistemas de bombeo pulsátil tecnológicamente satisfactorios. Hasta la fecha, se han diseñado diferentes bombas pulsátiles para CEC, sin embargo únicamente aquellas basadas en bombas de rodillo modificadas y centrífugas modificadas han recibido aprobación para uso clínico. Estos dos tipos de bombas no son capaces de reproducir ondas de flujo y presión similares a las fisiológicas. Por esta razón, hemos diseñado y construido un nuevo sistema de bombeo basado en una cámara de admisión/expulsión con un fuelle controlado por pistón<sup>5</sup>. Un sistema basado en computador permite el control preciso de los movimientos del fuelle. De esta forma, es posible crear formas de onda de presión y flujo adecuadas. Además, la frecuencia de bombeo y el volumen de eyección son programables independientemente, pudiendo ser el primero sincronizado con señales fisiológicas (ECG o presión arterial).

Anterior a este estudio experimental, llevamos a cabo un estudio hidrodinámico utilizando un simulador mecánico circulatorio<sup>6</sup>. Los resultados mostraron que el sistema proporciona una salida desde 0,5-7,8 l/min (con presiones de poscarga de ≈100 mmHg). La frecuencia de bombeo pudo ser programada entre 30-110 lpm, y el volumen de eyección desde 10-100 ml. Sin embargo, hasta la fecha, otras características como la respuesta hemodinámica, hematológica y de daño en órganos permanecían desconocidas. Por ello, el principal objetivo de este trabajo fue valorar el efecto de este nuevo sistema.



**Figura 1.** A: diagrama esquemático de la nueva bomba. B: sistema Physioheart® diseñado para circulación extracorpórea cardiopulmonar.

ma de bombeo sobre las plaquetas y sobre órganos vitales por medio de un estudio experimental comparativo entre dicho sistema y una bomba centrífuga.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Bomba fisiológica pulsátil

La nueva bomba fisiológica pulsátil (Fig. 1) consiste en dos secciones: una unidad desechable y un sistema de control<sup>5</sup>. En la parte superior hay un reservorio para la sangre venosa. En la parte inferior del reservorio, hay un orificio central que permite la comunicación a través de una válvula de entrada unidireccional con una cámara donde hay alojado un fuelle. La posición del fuelle se controla por medio de un eje metálico que transmite movimientos ascendentes y descendentes. La cámara comunica con un intercambiador de calor y un oxigenador por medio de una válvula de salida unidireccional. El sistema de control (situado en la parte inferior) permite un control preciso del movimiento del eje, el cual puede también sincronizarse con señales fisiológicas.

Durante cada ciclo, la bomba parte inicialmente de un estado de reposo con las dos válvulas cerradas y el fuelle en su posición más extendida. Cuando el fuelle baja, la válvula de entrada se abre, y entonces la cámara se llena de sangre venosa, mientras la válvula de salida permanece cerrada. El rango del movimiento del fuelle depende del valor programado de volumen sistólico. Cuando el fuelle asciende de nuevo, la válvula de entrada cierra rápidamente, y debido a la presión en la cámara, la válvula de salida se abre y la sangre fluye hacia el intercambiador de calor y el oxigenador. Al final del ciclo la válvula de salida se vuelve a cerrar. Con este nuevo sistema, es posible programar independientemente la frecuencia de bombeo, el volumen sistólico y la velocidad de los movimientos ascendentes y descendentes del fuelle.

### Diseño experimental

Este estudio cumplió con las directrices de la Unión Europea concernientes con la experimentación animal. Los experimentos fueron llevados a cabo en 13 cerdos de pesos entre 40-60 kg. La figura 2 muestra el sistema

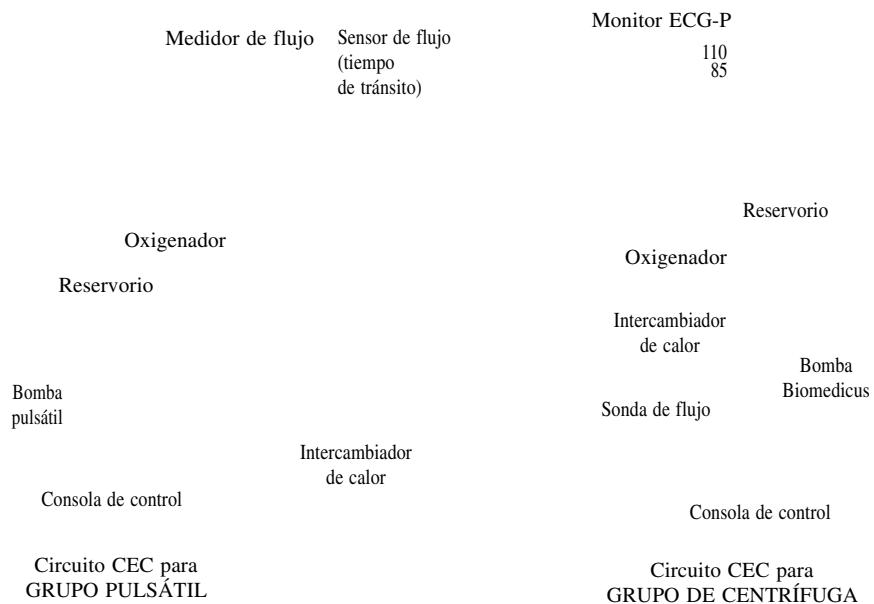


Figura 2. Configuración experimental empleada en nuestro estudio.

experimental utilizado en este estudio. Los animales fueron sometidos a circulación extracorpórea parcial (CEC) durante 180 min. Se establecieron dos grupos de acuerdo con la bomba utilizada: grupo pulsátil (GP) ( $n = 8$ , pesos 50-55 kg,  $52,8 \pm 1,8$  kg) usando una nueva bomba pulsátil Physioheart® (Mercé V. Electromedicina SL, España); y grupo de centrífuga (GC) ( $n = 5$ , pesos 45-60 kg,  $52,4 \pm 5,0$  kg) usando una bomba centrífuga Bio-Pump® Plus (Medtronic, USA) en modo continuo. Se practicó una esternotomía media y, después de heparinización sistémica de 300 unidades/kg, se canularon la aorta ascendente y las venas cavas. La CEC comenzó con la bomba pulsátil o la centrífuga de acuerdo con el grupo estudiado. En ambos se utilizó un oxigenador Affinity (Medtronic, USA) y hemodilución parcial. Regulamos el flujo de la bomba pulsátil mediante la programación del volumen sistólico (35-40 ml) y la frecuencia de bombeo (60-75 lpm) con objeto de conseguir 2-3 l/min de salida. Mediante la programación de la velocidad de rotación de la Biomedicus se mantuvo igualmente un caudal de bomba entre 2-3 l/min. La CEC fue mantenida durante 3 h con hipotermia ( $35^{\circ}\text{C}$ ) en ambos grupos. Cada hora se repitió una dosis de heparina de 150 unidades/kg.

Durante la CEC, llevamos a cabo controles de pH cada 30 min, intentando mantener su valor entre 7,4-7,5 mediante dos estrategias: 1) administración de bicarbonato, y 2) regulación de parámetros circulatorios y respiratorios. No observamos diferencias aparentes entre los grupos con relación a las estrategias de control de pH.

Una vez finalizada la CEC, se neutralizó la heparina, se decanuló, y se cerró la esternotomía. Los animales fueron sacrificados 3 h después de que la CEC fuera suspendida. Se llevó a cabo un estudio morfológico que incluyó una biopsia de corazón (pared ventricular libre izquierda), hígado, pulmón y riñón. Las muestras de tejidos (3-4 mm de grosor) fueron valoradas macroscópicamente con objeto de elegir la más representativa; fijadas en formalina 10% durante 24-27 h, y cortadas en fragmentos de 4  $\mu\text{m}$ . Se usaron tinciones con hematoxilina-eosina (H&E), PAS y tricrómica de Masson (TM). Las alteraciones fueron valoradas semicuantitativamente por medio de una escala desde 0 hasta +++, siempre que fue posible. En el resto de los casos, sólo se documentó la presencia o ausencia de alteraciones.

El estudio hemodinámico consistió en la medida de la presión arterial (monitor Sirecust 961, Siemens, USA) y del equilibrio ácido-base. También se midió el flujo en arteria carótida y tronco braquiocefálico utilizando una sonda 4-mm-Butterfly de medición de flujo (MediStim, Norway).

El estudio hematológico incluyó la medida de hematocrito, hemoglobina, glóbulos blancos (WBC) y función plaquetaria tomados a un nivel basal, 3 h después de iniciada la CEC (3 h CEC) y 3 h después de suspenderla (3 h post-CEC). El estudio plaquetario fue tanto cuantitativo (analizador automático ABX Pentra 120, Roche, US) como cualitativo (PFA-100, Dade-Behring, USA). La prueba PFA (prueba de función plaquetaria frente a col/EPI = colágeno epinefrina y col/ADP =

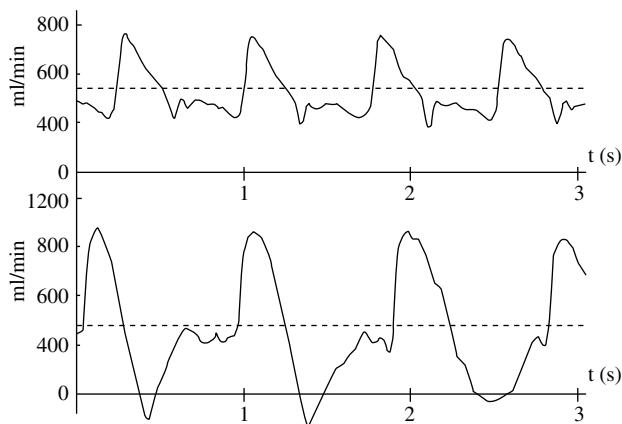


Figura 3. Formas de onda del flujo medido en tronco braquiocefálico para el grupo centrífuga (superior) y grupo pulsátil (inferior).

colágeno adenosina fosfato) y su metodología han sido descritos previamente<sup>7</sup>. Los resultados se comunican como PFA, tanto con epinefrina (EPI) como con adenosina difosfato (ADP). Los valores de referencia en nuestro laboratorio son < 160 s (rango 90-159 s) con epinefrina y < 120 s con ADP (rango 80-119 s).

## Método estadístico

Los valores hematológicos fueron expresados como media  $\pm$  desviación típica. Las comparaciones estadísticas entre grupos (centrífugo y pulsátil) y entre períodos (basal, 3 h CEC, y 3 h post-CEC) se llevaron a cabo mediante un análisis de la varianza (ANOVA). Un valor de probabilidad inferior a 0,05 fue considerado como significativo.

## RESULTADOS

Durante la CEC no hubo diferencias significativas entre los grupos ni en la presión arterial media (PAM) ( $54 \pm 9$  mmHg en GP frente a  $56 \pm 13$  mmHg en GC), ni en la evolución del estado del ácido base (pH 7,4-7,5). Debido a la CEC parcial, el GC mostró pulsatilidad en la presión arterial (diferencia sistólica-diastólica) asociada con el flujo natural del corazón. Esta pulsatilidad fue de  $\approx 18$  mmHg para el GC y  $\approx 27$  mmHg para el GP. Esto puede ser observado también en las formas del flujo medido en el tronco braquiocefálico para ambos grupos (Fig. 3).

## Hematología

Los valores basales no mostraron diferencias significativas entre grupos ( $p = 0,81$  hemoglobina;  $p = 0,79$  hematocrito;  $p = 0,82$  WBC). Los valores de hemoglo-

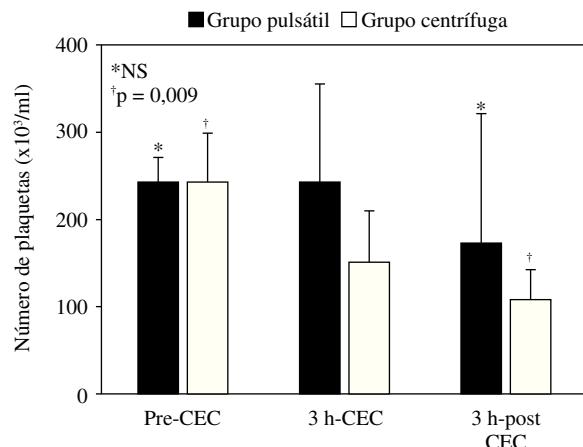


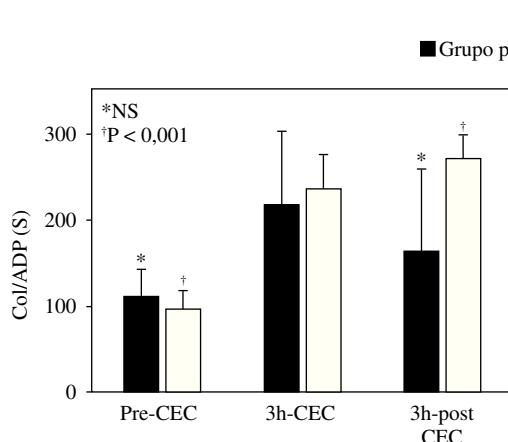
Figura 4. Cambios en el número de plaquetas (media  $\pm$  desviación típica) asociada con la CEC. NS: no significativo ( $p > 0,05$ ).

bina mostraron un descenso en ambos grupos entre el valor basal y 3 h post-CEC. Concretamente, de  $9,7 \pm 1,4$  g/dl ( $p = 0,28$ ) en el GP, y de  $10,3 \pm 0,9$  g/dl a  $8,6 \pm 1,3$  g/dl ( $p = 0,16$ ) en el GC. El descenso de los valores de hematocrito tampoco fue significativo en ningún grupo. Sin embargo, el descenso en el GC de  $30,8 \pm 1,9\%$  a  $27,1 \pm 5,5\%$  ( $p = 0,29$ ) fue mayor que en el GP de  $31,8 \pm 8,0\%$  a  $29,8 \pm 4,6\%$  ( $p = 0,51$ ). El número de WBC mostró un descenso en ambos grupos de basal a 3 h post-CEC, siendo significativo en el GC (de  $9,6 \pm 1,8$  a  $6,5 \pm 2,5 \times 10^3/\text{ml}$ ;  $p = 0,02$ ) y no significativo en el GP (de  $9,2 \pm 2,9$  a  $6,7 \pm 3,7 \times 10^3/\text{ml}$ ;  $p = 0,18$ ).

## Estudio cuantitativo y cualitativo plaquetario

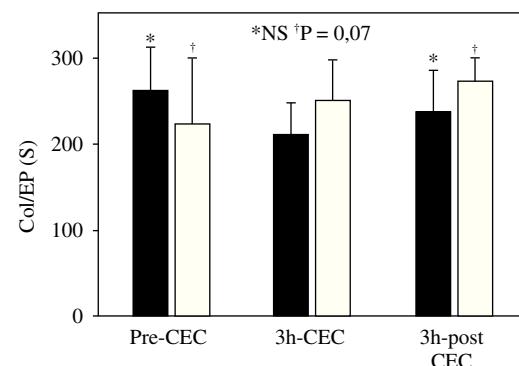
La CEC causó tanto alteraciones en el número de plaquetas como en su función. La figura 4 muestra los cambios en el número de las plaquetas durante el experimento. Los valores basales no mostraron diferencias entre grupos ( $p = 0,91$ ). El número de plaquetas 3 h post-ECC fue menor en relación con el valor basal en ambos grupos, sin embargo este descenso fue significativo en el GC (de  $244,4 \pm 54,6$  a  $107,6 \pm 34,5 \times 10^3/\text{ml}$ ;  $p = 0,009$ ), y no significativo en el GP (de  $241,8 \pm 29,5$  a  $171,6 \pm 149,3 \times 10^3/\text{ml}$ ;  $p = 0,26$ ). La figura 5 muestra los cambios cualitativos plaquetarios col/ADP y col/EPI durante el experimento. Los valores basales no mostraron diferencias entre grupos ( $p = 0,4$  para col/ADP;  $p = 0,3$  para col/EPI). La función plaquetaria alteró sus valores desde el basal hasta 3 h post-CEC en ambos grupos, sin embargo la variación fue más significativa en el GC. Concretamente, el valor de col/ADP se incrementó de  $111 \pm 32$  a  $163 \pm 96$  s ( $p = 0,11$ ) en el GP, y de  $96 \pm 22$  a  $272 \pm 27$  s ( $p < 0,001$ ) en el GC. Asimismo, el valor de col/ADP se incrementó de  $260 \pm 50$  a  $236 \pm$

A



■ Grupo pulsátil □ Grupo centrífuga

B



**Figura 5.** A: cambios en col/ADP (media ± desviación típica) asociada con la CEC. B: cambios en col/EPI (media ± desviación típica) asociada con la CEC. NS: no significativo ( $p > 0,05$ ).

49 s ( $p = 0,2$ ) en el GP, y de  $224 \pm 74$  s a  $272 \pm 30$  s ( $p = 0,07$ ) en el GC. Los valores de col/ADP 3 h CEC fueron  $217 \pm 85$  s en el GP y  $236 \pm 40$  s en el GC; y los valores de col/EPI 3 h CEC fueron  $212 \pm 37$  s en el GP y  $250 \pm 46$  s en el GC.

## Estudio histopatológico

La tabla I muestra un resumen de los resultados microscópicos agrupados por órganos. Los hallazgos más importantes fueron en el hígado. En tres de los cinco animales del GC, no siempre coincidentes con los que mostraban las alteraciones miocárdicas, se observaron focos de necrosis hepatocitaria acompañadas de dilatación y congestión de distribución subcapsular (Fig. 6 A). Estos focos afectaban a los hepatocitos del área centrolobulillar, respetando tanto a los hepatocitos periportal como al resto del lobulillo. Acompañando al fenómeno de necrosis se observaba un ligero infiltrado inflamatorio de tipo mononuclear. No se observaron alteraciones de la arquitectura hepática, hiperplasia de células de Kupffer ni depósito de material extraño. Por el contrario, en los animales del GP se apreciaban fenómenos ligeros de congestión sinusoidal centrolobulillar sin necrosis hepáticas apreciables (Fig. 6 B).

En relación con el estudio del corazón, en el GC se observaron en tres de los cinco animales múltiples focos de isquemia en cardiomiositos, caracterizada por un incremento de la eosinofilia citoplasmática, con una distribución irregular, afectando a grupos de 10-12 células (Fig. 7 A). Sin embargo, no se observaron otros datos de lesión celular irreversible ni reacción inflamatoria acompañante. En los dos casos restantes, no se observaron alteraciones microscópicas relevantes. Por el contrario, en el GP no se observaron áreas de isquemia, aunque en tres de ellos había fenómenos de congestión y dilatación capilar de intensidad ligera (Fig. 7 B).

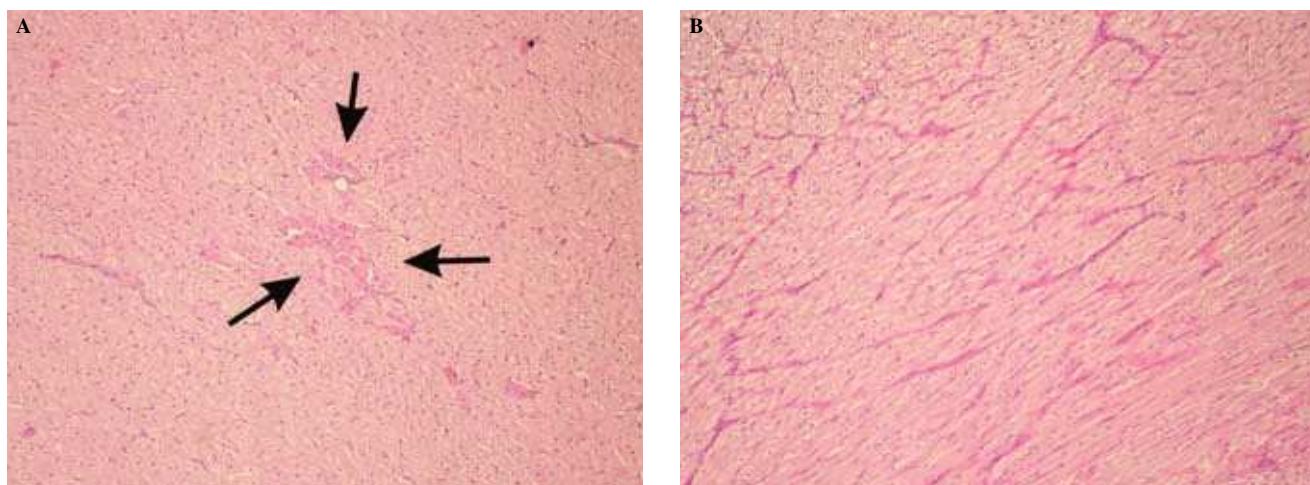
Respecto al estudio pulmonar, en el GC existía un edema intersticial moderado en tres animales y ligero en dos, afectando a los tabiques de mediano tamaño y al tejido peribronquial, así como a la zona subpleural (Fig. 8 A). Sin embargo, no se observaron alteraciones ni en los tabiques alveolares ni en el espacio aéreo. En el GP había dos casos con edema ligero intersticial (Fig. 8 B). Al igual que en el GC, el resto de estructuras pulmonares era estrictamente normal.

Respecto al estudio del riñón, a nivel macroscópico destacó un edema importante de la cápsula de Glisson en todos los animales del GC. Este hallazgo no se observó en ningún animal del GP. En ambos grupos se

**TABLA I. HALLAZGOS DEL ESTUDIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA**

Órgano	Grupo centrífuga	n/T	Grupo pulsátil	n/T
Hígado	Necrosis centrolobulillar subcapsular	3/5	Congestión sinusoidal centrolobulillar +/+++	7/8
Corazón	Focos isquemia miocárdica	3/5	Congestión capilar +/+++	3/8
Pulmón	Edema intersticial septal ++/+++	5/5	Edema intersticial septal +/+++	2/8
Riñón	Degeneración tubular gutular	4/5	Degeneración tubular gutular	3/8
	Dilatación tubular +/+++	3/5	Dilatación tubular +/+++	4/8

T: número total de animales de cada grupo; n: número de animales afectados. Las alteraciones fueron evaluadas semicuantitativamente por medio de una escala (desde 0 hasta ++++) cuando fue posible. En el resto de los casos, sólo se registró la presencia o ausencia de alteraciones.



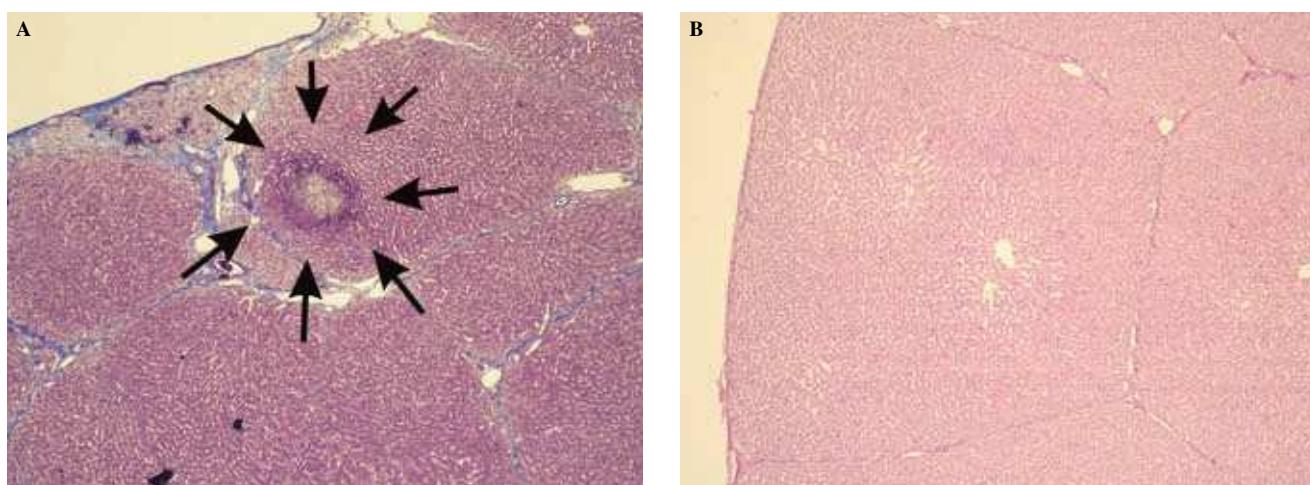
**Figura 6.** Estudio del hígado. A: necrosis subcapsular (flechas) alrededor del parénquima adyacente normal encontrado en el grupo centrífuga (TM, 40x). B: fenómenos de dilatación sinusoidal centrolobulillar de poca importancia sin congestión asociada en el grupo pulsátil (H&E, 100x).

observó una serie de alteraciones de naturaleza e intensidad similar. En cuatro animales del GC y en tres del GP, se observaron fenómenos degenerativos de las células tubulares consistentes en la presencia de proyecciones hacia la luz de citoplasma que contiene un material eosinófilo, tenuemente PAS positivo, de naturaleza probablemente proteica que con frecuencia se encontraban desprendidas en la luz, con el consiguiente aplanamiento del epitelio. En ocasiones, esas proyecciones incluyeron también al núcleo de la célula (Fig. 9). Este fenómeno afectó casi exclusivamente al túbulo contorneado proximal. En ambos grupos estos fenómenos fueron de extensión e intensidad similar sin diferencias apreciables. En el resto de los animales se observaron fenómenos de ligera dilatación tubular, con mínimos cambios de degeneración hidrópica de las células tubulares. No se

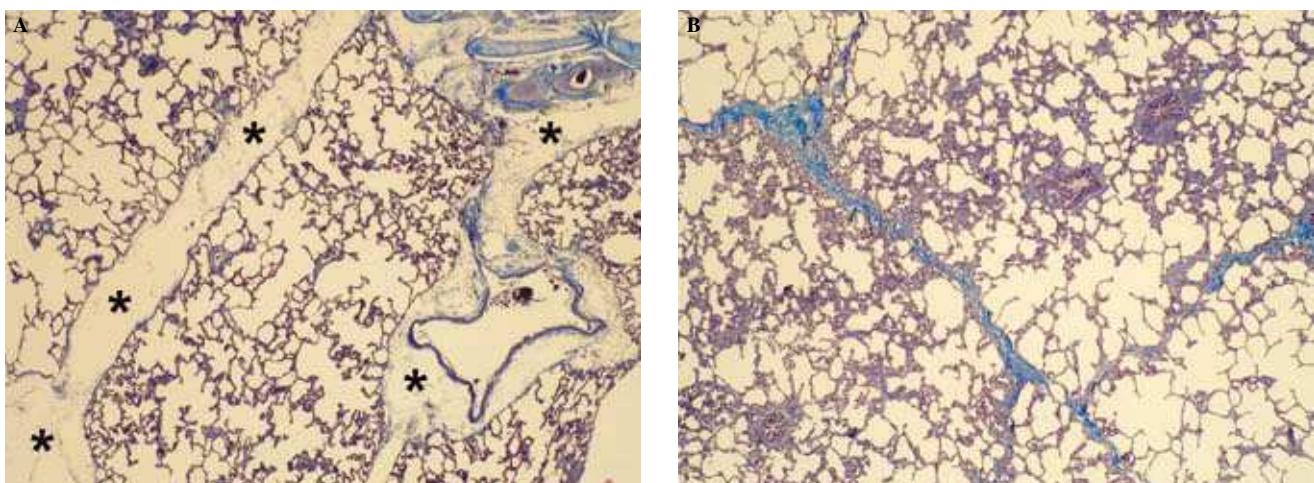
apreciaron alteraciones ni en el intersticio ni en los glomérulos ni en los vasos renales. Aunque estos hallazgos indican claramente lesión celular, el aspecto morfológico no es el habitualmente encontrado en la necrosis tubular de naturaleza isquémica y parece corresponder más a una reacción en relación con el material filtrado y reabsorbido con lesión celular secundaria.

## DISCUSIÓN

La comparación de los dos grupos con respecto a la hemodinámica, respuesta inflamatoria y función plaquetaria depende de los valores de presión y flujo en ambos grupos cuando se considera un mismo circuito de CEC. En este estudio no hubo diferencias significativas entre grupos



**Figura 7.** Estudio del ventrículo. A: zona de isquemia aguda de cardiomocitos observados en el grupo centrífuga, caracterizada por un incremento de la eosinofilia citoplasmática (H&E, 200x). B: fenómenos de congestión y dilatación capilar vascular importantes observados en el grupo pulsátil (H&E, 100x).



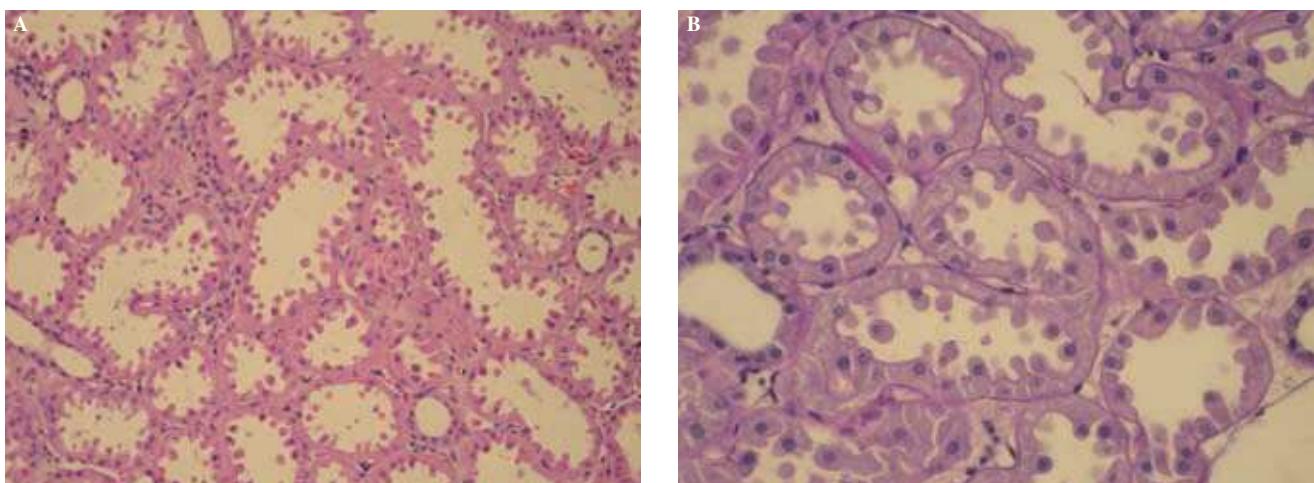
**Figura 8.** Estudio pulmonar. A: edema intersticial moderado observado en tres de los cinco animales del grupo centrífuga. Nótese la dilatación de los tabiques del tejido conectivo (asteriscos) entre y alrededor de las estructuras vasculares de tamaño medio (TM, 40×). B: tabiques pulmonares sin alteraciones observadas en el grupo pulsátil. Tanto los tabiques alveorales como el espacio aéreo fueron normales (TM, 40×).

en la presión arterial media (PAM) ni en el flujo medio del tronco braquiocefálico durante la CEC. Por lo tanto, la comparación entre grupos fue posible porque el circuito fue idéntico con la diferencia de la bomba empleada.

### Estudio plaquetario

La alteración en la función plaquetaria aporta información fundamental sobre la agresión contra los elementos de la sangre. Las bombas centrífugas han sido ampliamente usadas porque varios estudios han demostrado que reducen el daño a los elementos de la sangre y la activación del sistema de coagulación con respecto a la bomba de rodillos<sup>8</sup>. Sin embargo, hay otros estudios que cuestionan el primer punto. En un estudio comparando tres bombas centrífugas y una bomba de rodillos,

Steines, et al.<sup>9</sup> encontraron que la bomba centrífuga Biomedicus inhibió de forma muy importante la función plaquetaria, concluyendo que la gran área de contacto de la Biomedicus produce una activación plaquetaria importante. En otro estudio, Nishinaka, et al.<sup>10</sup> compararon una bomba centrífuga Lifestream con una bomba de rodillos, no hallando diferencias significativas en la reducción del número de plaquetas. En conclusión, se podría deducir que la alteración de la función plaquetaria depende más del diseño de cada sistema que de otras consideraciones, tales como el tipo de bomba (centrífuga/rodillos) y el tipo de flujo (pulsátil/continuo). Por una parte, se sabe que las zonas de estancamiento inducen la alteración de la función plaquetaria y la formación de trombos<sup>11</sup>, y por otra, que los materiales desempeñan un papel importante en la preservación de las plaquetas<sup>12</sup>.



**Figura 9.** Estudio del riñón. A: alteraciones tubulares observadas en ambos grupos. Nótese las proyecciones hacia la luz de citoplasma que algunas veces contiene el núcleo celular (H&E, 100×). B: utilizando la técnica PAS positivo, encontramos material tenuemente PAS positivo con pérdida del patrón de tinción de la membrana (PAS, 200×).

En nuestro estudio, el número de plaquetas ha sido tomado como una medida importante para conocer el daño producido a los elementos de la sangre. Observamos un descenso significativo desde los valores basales hasta 3 h post-CEC en el número de plaquetas en el GC, frente a un descenso no significativo en el GP. Por otra parte, la valoración de la función plaquetaria es muy importante porque ADP y EPI inducen la activación de plaquetas produciendo la formación de trombos<sup>13</sup>. PFA-100 simula el proceso de la hemostasis primaria, por lo tanto, mide la función plaquetaria bajo condiciones de alto estrés y proporciona una oportunidad para valorar la función plaquetaria en un medio similar al acontecido en situaciones clínicas. Numerosos estudios han demostrado la utilidad clínica de la prueba PFA en intervenciones cardiotorácicas que tienen que ver con la CEC<sup>14</sup>. En este estudio pudimos observar un alto incremento del valor de col/ADP y del valor de col/EPI en el GC comparando valores basales frente a 3 h post-CEC. Además, pudimos observar también que la función plaquetaria fue intensamente inhibida 3 h CEC en ambos grupos, sin embargo no es posible determinar si este fenómeno está relacionado con el diseño de la bomba.

En todos los estudios publicados hasta la fecha sólo han sido comparadas bombas centrífugas y bombas de rodillo. En nuestro estudio, la bomba centrífuga fue comparada con un nuevo tipo de bomba de desplazamiento positivo basado en un fuelle dirigido mecánicamente. Los resultados indican que esta nueva bomba preserva la función plaquetaria relativamente bien. Algunos estudios han sugerido que la preservación plaquetaria se debe fundamentalmente al diseño de la bomba<sup>15</sup>. Nosotros pensamos que la baja frecuencia y el gran rango de movimientos de los pliegues del fuelle deberían permitir renovar la sangre rápidamente, manteniendo un mínimo nivel de estancado, e inhibiendo, por lo tanto, la coagulación. Esto podría ser la explicación de los bajos valores (estudio de PFA) observados en el GP con respecto al GC.

Igualmente, los resultados muestran que en el GP las plaquetas son preservadas mejor que en el GC. Las plaquetas pueden ser dañadas debido a las fuerzas de estrés durante el bombeo centrífugo<sup>16</sup>. Teniendo en cuenta los movimientos lentos del fuelle de Physioheart®, es posible considerar que estas fuerzas son menores que en la bomba centrífuga. Esto podría explicar el bajo descenso de plaquetas en el GP. Por otra parte, hemos encontrado un descenso significativo en el número de WBC en el GC 3 h post-CEC respecto al valor basal. Se sabe que el número de WBC es muy sensible a la perfusión y puede experimentar muchos cambios, desde la completa destrucción a la alteración en su función<sup>17</sup>. Varios estudios han mostrado que las células sanguíneas (incluidas

WBC) son dañadas por altos niveles de rotura por estrés<sup>18</sup>. Esto podría ser también la causa de la mejor preservación de WBC observada en el GP.

Es generalmente aceptado que las bombas de rodillos puedan provocar daño en la sangre debido al colapso de los tubos. Por el contrario, las bombas centrífugas carecen de elementos oclusivos. La bomba Physioheart® tiene dos elementos oclusivos (las válvulas de bola de entrada y salida) que permiten crear un flujo unidireccional. Sin embargo, la bola de cierre previene la regurgitación, como en las válvulas mecánicas cardíacas de bola. Esto causa una reducción de *jets* hemolíticos y turbulencias por retroceso, lo cual puede activar las plaquetas y factores de coagulación<sup>19</sup>.

Estudios previos probaron que el nivel de hemoglobina libre en plasma es el factor clave para medir la hemólisis durante la CEC<sup>20</sup>. En nuestro estudio, el daño hacia los elementos de la sangre ha sido únicamente valorado por medio de la alteración en la hemoglobina, el hematocrito, WBC y la función plaquetaria. Por esta razón, no sacamos ninguna conclusión concerniente a la hemólisis.

## Valoración de daño en órganos

Este parte del trabajo experimental fue llevado a cabo para valorar el daño en los órganos provocado por la nueva bomba pulsátil, comparándolo con el de una bomba centrífuga. Aunque el propósito no era comparar la perfusión pulsátil y no pulsátil, creemos que el tipo de flujo creado por dos bombas condicionó significativamente los resultados. Recientemente se ha enfatizado que los estudios comparativos entre perfusión pulsátil y no pulsátil tienen que cuantificar con exactitud los niveles de energía hemodinámica durante la perfusión<sup>21</sup>. Para ello, han sido propuestas varias fórmulas tales como la presión de la energía equivalente (EEP), la cual requiere una completa información sobre las formas de onda de flujo y de presión arterial de la bomba. En nuestro estudio, realizamos una CEC parcial, y, por lo tanto, la mezcla del flujo de la bomba y el flujo cardíaco no permitieron conocer con exactitud dichas formas de onda. Sin embargo, es sabido que si una bomba genera formas de onda de flujo y presión fisiológicos, como es el caso de la nueva bomba pulsátil, la diferencia entre la EEP y la PAM está entre el 10-20%. Por el contrario, está únicamente entre el 0-1% para bombas centrífugas no pulsátiles o bombas de rodillos. Como consecuencia, dado que en nuestro estudio los valores de PAM en ambos grupos fueron similares, es de suponer que la EEP fue mayor en el GP. Además, esta diferencia de EEP fue probablemente inferior al 10% debido a que la CEC fue parcial. Pensamos que este beneficio energético en el GP pudo

forzar una mejor perfusión, y, por lo tanto, ser la causa de la diferencia encontrada entre grupos en el estudio morfológico.

Consideramos la necrosis hepática en el GC como el hallazgo más importante, debido a su carácter irreversible. Creemos que este resultado pudo ser debido a una pobre perfusión hepática en este grupo, sin embargo a este respecto hay una clara controversia entre las ventajas del flujo pulsátil durante la CEC. Por una parte, algunos estudios experimentales<sup>1,3,22</sup> han demostrado ventajas en la perfusión pulsátil para la mejora del flujo sanguíneo renal, y lograr así una mejor preservación del metabolismo hepático<sup>23</sup>. Por otra, otras investigaciones no encontraron diferencias significativas en los exámenes histopatológicos tras perfusión pulsátil y no pulsátil<sup>24</sup>. Hasta donde sabemos, no hay casos previos comunicados de necrosis hepática en el uso de flujo no pulsátil, probablemente debido a la escasez de estudios morfológicos del hígado tras la CEC.

En el GC, se encontraron focos de isquemia miocárdica, lo cual sugiere una menor perfusión en este grupo respecto al GP. Esta hipótesis sí es apoyada por numerosos estudios<sup>1</sup>. También encontramos un edema intersticial pulmonar moderado en el GC, en oposición a un edema intersticial de poca importancia en el GP. Estos resultados sugieren una mejor perfusión de los capilares pulmonares en el GP, lo cual también está en consonancia con estudios previos<sup>25</sup>, si bien hay todavía una controversia en referencia a los efectos de la perfusión pulsátil en el pulmón<sup>26</sup>.

Los hallazgos morfológicos en el riñón fueron similares en ambos grupos. Hubo únicamente una diferencia en la incidencia: 80% en el grupo centrífuga y 37,5% en el pulsátil. Aunque la histología aparentemente indicó lesión celular, el aspecto morfológico no es comúnmente encontrado en necrosis tubular de naturaleza isquémica, y, como consecuencia, no es posible extraer conclusiones sólidas de este estudio respecto de si el flujo pulsátil mejora la perfusión renal. Como contraste a nuestros resultados, otros estudios sí han mostrado ventajas significativas del flujo pulsátil en la perfusión renal o en el metabolismo<sup>22</sup>.

## CONCLUSIONES

De todos estos hallazgos, podemos concluir que:

- La bomba pulsátil Physioheart® preserva las plaquetas cuantitativa y cualitativamente bien, y puede ser una opción adecuada durante la CEC.
- La bomba pulsátil Physioheart® ofrece una circulación periférica adecuada durante la CEC. Futuras investigaciones deberán valorar el fun-

cionamiento de esta bomba bajo condiciones de hipotermia profunda o circulación extracorpórea cardiopulmonar total. Además, otros experimentos podrían ser desarrollados para comparar la bomba pulsátil con la centrífuga cuando los valores de EEP son similares.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Dr. Fernando García (Universitat de València) su ayuda en el análisis estadístico. Además, los autores desean agradecer a Werkstat (Manises, Valencia) por su ayuda técnica en la construcción del prototipo de bomba, DME Automatismos Industriales (Valencia) por su apoyo en el diseño del sistema de control, y a Plastic Omnia (Catarroja) por su ayuda en la construcción del fuelle de la bomba.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mori A, Watanabe K, Onoe M, et al. Regional blood flow in the liver, pancreas and kidney during pulsatile and non-pulsatile perfusion under profound hypothermia. *Jpn Circ J* 1988;52:219-27.
2. Taylor KM, Bain WH, Davidson KG, Turner MA. Comparative study of pulsatile and non-pulsatile perfusion in 350 consecutive patients. *Thorax* 1982;37:324-30.
3. Saggau W, Baca I, Ros E, Storch HH, Schmitz W. Clinical end experimental studies on pulsatile and continuous flow during extracorporeal circulation. *Herz* 1980;5:42-50.
4. Ündar A, Masai T, Yang SQ, Goddard-Finegold J, Fraizer H, Fraser CD. Effects of perfusion mode on regional and global organ blood flow in a neonatal piglet model. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1336-43.
5. Mercé S. Blood pumping equipment for extracorporeal circulation and ventricular assistance. US Patent 6,630,107 B1, Oct. 7, 2003.
6. Mercé S, Berjano EJ, García-Casado J, Saiz J. Hydrodynamic study of a new pulsatile pumping system for cardiopulmonary bypass and ventricular assistance. Proceedings of the XIX Annual Meeting of the Biomedical Engineering Spanish Society; noviembre 2001. p. 25-28; Madrid.
7. Kratzer MAM, Born GVR. Simulation of primary hemostasis *in vitro*. *Haemostasis* 1985;15:357-62.
8. Morgan IS, Codispoti M, Sanger K, Mankad PS. Superiority of centrifugal pump over roller pump in paediatric cardiac surgery: prospective randomised trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;13:526-32.
9. Steines D, Westphal D, Gobel C, Reul H, Rau G. Platelet function and hemolysis in centrifugal pumps: *in vitro* investigations. *Int J Artif Organs* 1999;22:559-65.
10. Nishinaka T, Nishida H, Endo M, Koyanagi H. Less platelet damage in the curved vane centrifugal pump: a comparative study with the roller pump in open heart surgery. *Int J Artif Organs* 1994;18:687-90.
11. Unger F, Olsen DB, Oster H, Kolff WJ. Material and design factors in thromboembolization in total artificial heart recipients living 100-2,000 h. *Eur Surg Res* 1976; 8:105-16.
12. Thelin S, Bagge L, Hultman J, Borowiec J, Nilsson L, Thorelius J. Heparin-coated cardiopulmonary bypass circuits re-

duce blood cell trauma. *Experiments in the pig*. Eur J Cardiothorac Surg 1991;5:486-91.

13. Becker RC. Thrombosis and the role of platelet. Am J Cardiol 1999;83:3-6.
14. Raman S, Silverman NA. Clinical utility of the platelet function analyzer (PFA-100) in cardiothoracic procedures involving extracorporeal circulation. J Thorac Cardiovasc Surg 2001;122:190-1.
15. Taylor KM, Bain WH, Maxted KJ, Hutton MM, McNab WY, Caves PK. Comparative studies of pulsatile and non-pulsatile flow during cardiopulmonary bypass. 1. Pulsatile system employed and its haemological effects. J Thorac Cardiovasc Surg 1978;75:569-73.
16. Tanaka M, Kawahito K, Adachi H, Isawa H, Ino T. Platelet damage caused by the centrifugal pump: laser-light scattering analysis of aggregation patterns. Int J Artif Organs 2001; 25:719-23.
17. Converse Peirce E. Membrane oxygenation. En: Taylor KM, ed. Cardiopulmonary bypass. Principles and management. Baltimore: Williams & Wilkins; 1990. p. 177-210.
18. Wright G. Blood cell trauma. En: Taylor KM, ed. Cardiopulmonary bypass. Principles and management. Baltimore: Williams & Wilkins; 1990. p. 249-76.
19. Van den Brink RBA, Visser CA, Basart DCG, Düren DR, De Jong AP, Dunning AJ. Comparison of transthoracic and transesophageal color doppler flow imaging in patients with mechanical prostheses in the mitral valve position. Am J Cardiol 1989;63:1471-4.
20. Pierangeli A, Masieri V, Bruzzi F, et al. Haemolysis during cardiopulmonary bypass: how to reduce the free haemoglobin by managing the suctioned blood separately. Perfusion 2001;16:519-24.
21. Ündar A. The ABCs of research on pulsatile vs. non-pulsatile perfusion during cardiopulmonary bypass. Med Sci Monit 2002;8:21-4.
22. Mathie RT, Desai JB, Taylor KM. The effect of normothermic cardiopulmonary bypass on hepatic blood flow in the dog. Perfusion 1986;1:245-53.
23. Adham M, Peyrol S, Chevallier M, et al. The isolated perfused porcine liver: assessment of viability during and after six hours of perfusion. Transpl Int 1997;10:299-311.
24. Mathie RT, Ohri SK, Batten JJ, Peters AM, Keogh BE. Hepatic blood flow during cardiopulmonary bypass operations: the effect of temperature and pulsatility. J Thorac Cardiovasc Surg 1997;114:292-3.
25. Taguchi S, Yozu R, Iseki H, Soma Y, Inoue T. Effects of non-pulsatile and pulsatile right ventricular bypass on pulmonary circulation. ASAIO J 1988;34:213-21.
26. Brandes H, Albes JM, Colzelmann A, Wehrmann M, Ziemer G. Comparison of pulsatile and non-pulsatile perfusion of the lung in a extracorporeal large animal model. Eur Surg Res 2002;34:321-9.



**BIO MED**



**unidix**

# Especialistas en cirugía cardiovascular

**desde 1977 al cuidado de tu salud**



91 803 28 02



[info@biomed.es](mailto:info@biomed.es)

