

El uso de la sangre en el siglo XXI

Dr. Stephen Cohn

Trataremos en esta conferencia de responder a la interrogante ¿Transfundiremos sangre en el tercer milenio?. En las conferencias anteriores nos hemos referido a los múltiples problemas de las transfusiones.

Someramente recordemos su escasez, el riesgo de contaminación, la inmunodepresión, el aumento de la viscosidad, las dudas calificadas sobre su eficacia acerca de la entrega real de O₂ a los tejidos. Agregaremos ahora que la tardanza en la tipificación completa es alrededor de 45 minutos lo cual limita su uso en emergencias. Por

otra parte mientras mas tiempo haya sido almacenada la sangre menor será su eficiencia (F1). Una unidad promedio que se transfunde en USA ha estado en banco entre 25 y 40 días. Con 30 días de almacenaje solo un 70% de los glóbulos rojos sobreviven mas de 24 hrs tras ser transfundidos. La sangre es pues un recurso precioso, de vida limitada y no exento de riesgos ^(1,2).

Por otro lado observamos que las situaciones en que se indica la transfusión son muy heterogéneas, en el trauma, en la reanimación de urgencia, en cirugía electiva, en la enfermedad isquémica y en la falla multiorgánica. Asociamos ésta última al igual que en las isquemias encefálicas y miocárdicas a un deterioro de la entrega de O₂ a los tejidos. Si aumentamos la hemoglobina y la oxigenación tisular suponemos que las secuelas serían menores, desafortunadamente, como hemos visto, esto no se logra con las transfusiones convencionales, de aquí la búsqueda de alternativas. El primer caso reportado en la literatura médica es el uso de leche como sucedáneo en el contexto de una epidemia de cólera en el siglo XVIII. A fines del XIX Sydney Ringer notó el efecto

*Ryder Trauma Center,
Miami School of Medicine*

de un suero con electrolitos en la conservación de la función del corazón aislado de un sapo, este producto aún se usa extensamente en práctica clínica. Se usaron luego suero fisiológico con varios productos y albúmina, que es uno de los precursores de la sangre.

Si preguntamos a un estudiante de medicina si tiene alguna idea de cómo mejorar el transporte de O₂, seguramente nos dirá que extrayendo la Hb del glóbulo rojo y ponerla en una solución de Ringer. Esto se hizo efectivamente en los años 30 en trabajos experimentales, lográndose demostrar que la Hb podía ser usada eficientemente en la resucitación, pero los animales cursaban con insuficiencia renal de instalación muy rápida. Esto era provocado por varios mecanismos distintos por los cuales la Hb es tóxica para los riñones, entre ellos en que la membrana del glóbulo rojo es altamente nociva a concentraciones exquisitamente bajas. Durante los años 60 se usó Hb de origen bovino causando gran cantidad de insuficiencias renales que fueron causadas por pequeñas cantidades de estroma de la membrana. La Hb libre puede además causar daño hepático, eventualmente necrosis irreversible. Tiene además una vida media corta siendo depurada muy rápido por el riñón, ⁽³⁾ y como sabemos, en humanos tiene carencia de 2,3 DPG lo que dificulta su función.

Tratando de evitar los efectos tóxicos de la Hb se trató de encapsularla en glóbulos rojos artificiales, desgraciadamente no se han logrado solucionar los problemas suscitados con la estimulación de macrófagos y la depresión del sistema retículo-endotelial, por lo cual esta línea de investigación parece cerrada.

También durante los años 60 se inició la investigación con perfluorocarbonos (PFC) (Tabla 1), en soluciones de teflón, el problema a solucionar en este caso fue la descarga de O₂ que en los PFC es lineal ⁽⁴⁾. Esta línea de investigación progresó,

Tabla 1

Características de los PFC

- **Perflubron vs. Hb.**
- **Hb. Fixed to 4 sites Dco₂ is directly proportional to the Hb. concentration.**
- **O₂ dissolves in PFC and results in rapid unloading.**
- **DcO₂ is related to the partial pressure of O₂.**
- **O₂ is in plasma compartment and no cell wall diffusion is needed.**
- **20 - 30% of O₂ is extracted from Hb. compared with 90% from PFC.**
- **Size 7-8 um for R.B.C. - 0.2 um for PFC.**

lográndose PFC de segunda generación, que tienen una curva de disociación muy mejorada, obteniéndose saturaciones de O₂ en sangre en condiciones compatibles con la práctica clínica ⁽⁴⁾(Figura 1).

De hecho hay PFC (Oxygent) en estudios de fase 3 y casos clínicos documentados ^(5,6,7). Las soluciones tienen una duración de 2 años y el único problema es que provocan trombocitopenia de grado variable en el 20% de los casos. En la actualidad los estudios clínicos se concentran sobre todo en situaciones de hemodilución y cirugía cardiovascular. Presentan un transporte de tipo pasivo, lo cual los hace dependientes de la oxigenación, y en ocasiones tienden a descargar excesivamente O₂ en los tejidos ^(4,8). Tienen buen perfil de seguridad y es una línea muy prometedora.

El trabajo con Hb mejoró sustancialmente en 1967 en que se lograron una serie de modificaciones, se removió completamente el estroma, se estabilizó y se agregó 2,3 DPG, obteniéndose una Hb limpia, isooncótica y con un P 50 lo que significa que descarga oxígeno aún mejor que la sangre.(Figura 2) Tienen una vida media corta pero una gran tolerancia al almacenamiento. No requieren tipificación y están libres de contaminación, no conocemos de sus efectos inmunes. Una de sus

Figura 1

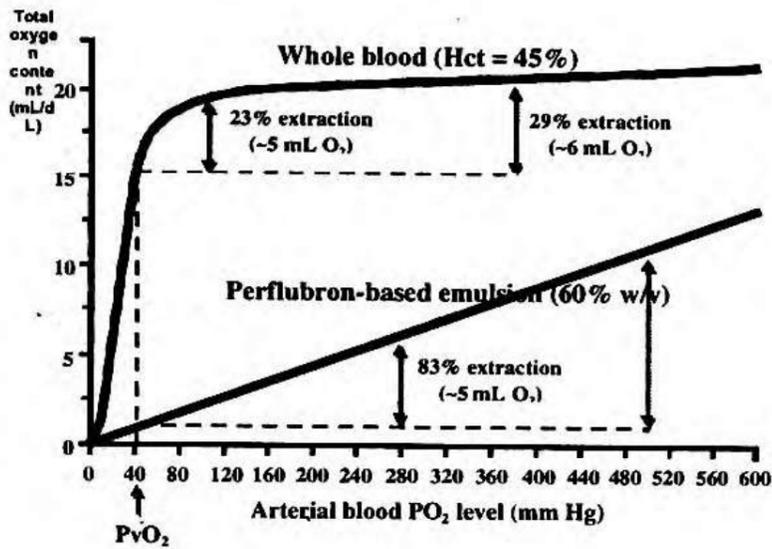
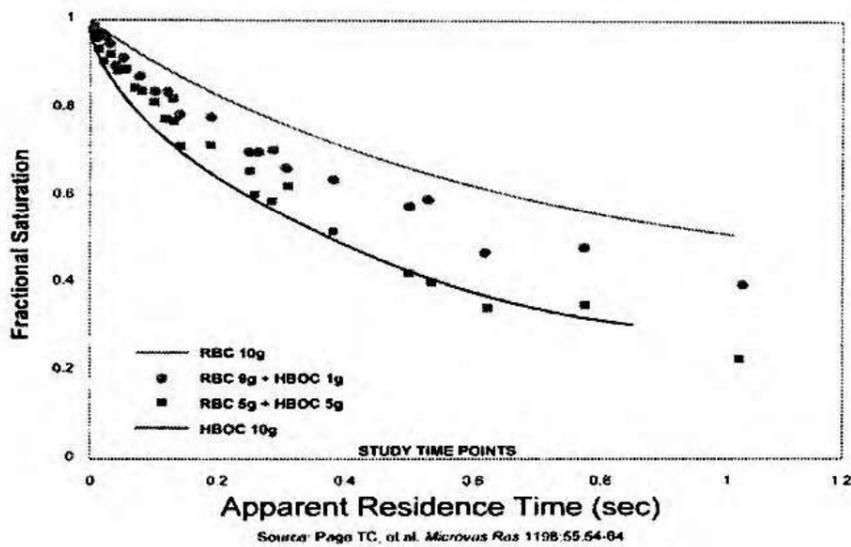


Figura 2



Hemoglobina normal v/s Hemoglobina libre: Entrega de oxígeno

ventajas es que son muy pequeños y en solución su viscosidad es similar al Ringer.

Nosotros estudiábamos experimentalmente el trauma. Tratábamos de recuperar animales después de trauma pulmonar. Buscábamos una solución hipertónica, que aumentara la perfusión tisular, pero con el menor volumen posible con el fin de no aumentar el edema. Así nos involucramos con la Hb. La experiencia con ratas fue muy prometedora, de

hecho reanimamos animales con una tercera parte del volumen que se requirió en el grupo que usó suero fisiológico hipertónico.

Continuamos los estudios en cerdos, pero no pudimos demostrar beneficios y tuvimos como efecto colateral una gran hipertensión pulmonar, probamos que causa vasoconstricción pulmonar en cerdos y muy probablemente en humanos. Se realizaron luego 2 experiencias tipo 3. Un caso fue en un perioperatorio y el otro en un paciente traumatizado. Se detuvieron luego de un par de efectos adversos atribuidos al producto. Debo decir que fue un trabajo muy mal diseñado, nosotros nos negamos a participar y demostró mayor morbimortalidad en el grupo tratado con Hb. De tal manera después de US\$ 150.000.000 gastados en investigación esta línea fue abandonada.

El Somatogen que es un producto recombinante basado en la Hb había sido también desarrollado, requiriendo para ello un volumen masivo de cultivos celulares. El proyecto se llevó a cabo pero debió abandonarse por efectos insubsanables en la presión pulmonar y de microcirculación.

Permanecen en estudio 4 productos, 3 basados en Hb y un PFC.

Uno de los más estudiados es un polímero de la Hb humana es el PolyHeme y está en fase 3, no es vasoactivo y se ha probado en uso clínico con resultados muy promisorios. Se ha usado en pacientes con Trauma, los pacientes de este grupo firmaron el consentimiento informado, así es que tengo dudas de la gravedad del trauma, así es que seguiremos este producto⁽⁸⁾.

Los canadienses participan en una compañía que trabaja en un producto basado también en Hb humana. Tiene una vida media de 18 a 20 hrs. Produce ictericia en un 40% de los casos y está en estudio clínico fase 3, básicamente en cirugía cardíaca, con promisorios resultados, disminuyendo las transfusiones casi en el 50% de los casos.

El otro producto desarrollado está basado en Hb bovina, lo cual presenta grandes ventajas. No necesita 2,3 DPG, está ampliamente disponible, se puede almacenar por dos años y está libre de encefalitis. Los estudios clínicos son muy promisorios y se ha usado significativamente. Produce una hipertensión leve. La encefalitis espongiiforme ciertamente debe ser considerada, los productores señalan dos soluciones, rebañados libres de contagio y la eliminación del prión, según ellos esto no es problema. Si el uso de estos alternativos se globaliza, la Hb de origen bovino presenta una gran ventaja, por su disponibilidad: un ejemplar produce alrededor de 40 lts. ¿cómo podríamos compensarlo con Hb humana?

En resumen estas sustancias transportan oxígeno como la sangre, actúan como expansores de volumen en forma similar, no requieren tipificación y están libres de contagio. Su enorme potencial no es como reemplazo de glóbulos rojos ni como terapéuticos de la Hb sino como agentes terapéuticos del O₂. Imaginemos una pérdida masiva de sangre, en un trasplante, en trauma o en una coagulopatía. Toda esa sangre que se pierde podría ser compensada con estos productos hasta controlar el sangramiento. ¿Y los pacientes que reciben 1 ó 2 U de sangre en perioperatorio, porque el anestesista está incómodo con un hto de 29%?, desde luego no serían transfundidos.

El uso en Servicios de Pacientes Críticos para mejorar la perfusión tisular es otro gran potencial, al igual que su empleo en situaciones de isquemia de cualquier territorio y en transporte de órganos para trasplante.

Para terminar mencionaré un estudio reciente en pacientes críticamente enfermos. Es un trabajo de excelente diseño y muy bien realizado⁽⁹⁾. Se dividieron en 2 grupos en que uno de ellos tenía un criterio de transfusión restringido en niveles de Hb de 7 o menos y otro liberal en que se transfundía con

Hb de 9 ó 10. Resultó que en el primer grupo un tercio de los pacientes nunca recibió sangre y los que la usaron fue de 2.5 U contra 5.5 U.

En los pacientes con APACHE menor de 20 hubo una mortalidad significativamente menor en el grupo con restricción. Al analizar sistemáticamente las complicaciones, igualmente se observó que eran menores en el grupo señalado. Al medir el pH gástrico durante las transfusiones vieron claramente que éste descendía. Una posible explicación a esto es a lo que ya se refirió el Dr. Schander, la sangre almacenada de Banco puede ser mala transportadora de O₂, y puede producir isquemia tisular. En estos casos los agentes terapéuticos de O₂ pueden ser la solución.

He dictado esta conferencia en los pasados dos años y ahora creo que estamos verdaderamente cerca de tener una alternativa viable para reemplazar los glóbulos rojos, lo cual estoy seguro nos ayudará enormemente y de maneras que actualmente solo estamos comenzando a imaginar.

Referencias

1. Penner M, Sibrowski W.
Benefit and risks of autologous blood donation. Infusionsther Transfusionmed 1994; 21(S)1: 64-8.
2. Wallace E, Surgenor D, Hao H, An J, Chapman R.
Collection and transfusion of blood and blood components in the United States 1989. Transfusion 1993; 33: 139-44.
3. Greenburg A.
An overview of the chemical modification of stroma free hemoglobin. Biomater Artif Cells. Artif Organ. 1998; 16(1-3): 71-5.
4. Winslow RM.
Blood Substitute Physiological basis of efficacy. Springer-Verlag 1995.
5. Gonzalez E.
Flucosol a special boon to Jehovah's Witnesses. JAMA 1980; 243: 720-4.
6. Karn KE, Ogburn PL, Julian T, Cena F.
Use of a whole blood substitute, Flucosol DA 20% after massive post partum hemorrhage. Obst Gynecol 1985; 65(1) 127-30.
7. Waxman K, Tremper K, Cullen B, Mason G.
PFC infusion in bleeding patients refusing blood transfusion. Arch Surg 1984; 119: 21-24.
8. Nucci M, Abuchowski A.
The Search for Blood Substitution. Sci Am 1998; 60-5.
9. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Paglariello G, Tweeddale M, Schweitzer I, Yetisir E.
A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. N Engl J Med 1999; 340: 409-17.