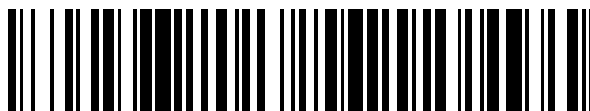


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 575 206**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/721** (2006.01)

**A61P 41/00** (2006.01)

**A61K 31/191** (2006.01)

**A61K 33/20** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 33/14** (2006.01)

**A61K 9/06** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.11.2011** **E 11788089 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.03.2016** **EP 2646040**

54 Título: **Disoluciones de cebado para derivación cardiopulmonar**

30 Prioridad:

**30.11.2010 GB 201020300**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**27.06.2016**

73 Titular/es:

**XVIVO PERFUSION AB (100.0%)**

**Box 53015**

**40014 Göteborg, SE**

72 Inventor/es:

**STEEN, STIG**

74 Agente/Representante:

**DEL VALLE VALIENTE, Sonia**

ES 2 575 206 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Disoluciones de cebado para derivación cardiopulmonar.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a disoluciones de cebado que se usan durante procedimientos de derivación cardiopulmonar.

10 **Antecedentes de la invención**

El primer procedimiento de derivación cardiopulmonar exitoso lo realizó John Gibbon en 1953 en el Hospital de la Universidad Thomas Jefferson en Filadelfia. Hoy en día, se realizan cientos de miles de procedimientos cada año en todo el mundo.

15 Las disoluciones de cebado para derivación cardiopulmonar (DCP), también conocida como circulación extracorpórea (CEC), se usan para llenar secciones de un circuito de derivación, tales como los tubos, la bomba y el depósito. El propósito principal de la disolución es eliminar aire del sistema que podría provocar de otro modo embolias gaseosas cuando el circuito se conecte a un paciente.

20 En los comienzos de la DCP, se usó sangre de donante para cebar el circuito, siendo la propia sangre del paciente la mejor disolución para perfundir. Sin embargo, esta práctica se ha abandonado en gran medida hoy en día, debido al coste, la falta de sangre y los efectos secundarios con los que se ha asociado la transfusión de sangre de donante, tales como el riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas y la inmunosupresión.

25 En uso, el paciente está conectado al circuito, y la disolución de cebado se mezcla con la sangre del paciente. Esto provoca una dilución significativa de la sangre, que puede ser dañina para el paciente. Por tanto, es importante reducir los efectos dañinos de la hemodilución y la disolución de cebado. El volumen de sangre se refiere al tamaño del paciente, teniendo un paciente más pequeño menos volumen y un paciente más grande más volumen. Sin embargo, el volumen de la disolución de cebado depende en gran medida del circuito usado. Generalmente, se usan de 1,5 a 2 litros de disolución de cebado para llenar el sistema, independientemente del tamaño del paciente.

30 La distribución de líquido en seres humanos se divide entre el líquido extracelular (LEC) y el líquido intracelular (LIC). El LEC está distribuido además entre el espacio vascular, que contiene aproximadamente el 25% del volumen de LEC total, y el espacio intersticial, que contiene aproximadamente el 75% del volumen de LEC total (Griffel *et al.*, 1992). Disoluciones isotónicas tales como lactato de Ringer tienen una presión osmótica similar a la del plasma y, por tanto, al añadir las a la circulación no se forma un gradiente de potencial hídrico. Esto significa que después de la dilución de la sangre con una disolución de cristaloide isotónica, el 75% de la disolución permanecerá de manera intersticial y el 25% permanecerá en la vasculatura (Griffel *et al.*, 1992). Cuanto más cristaloide tenga la disolución que se administra, se forma más edema intersticial.

35 A pesar de la larga historia del procedimiento y su uso frecuente, todavía no existe un consenso acerca de qué disolución de cebado, cristaloide o coloide, usar (Boldt *et al.*, 2009, Gu *et al.*, 2005). Las disoluciones de cristaloide que se usan para DCP generalmente son disoluciones de sal equilibradas tales como solución salina y lactato de Ringer o disoluciones de dextrosa/manitol. A menudo contienen una mezcla de sales y/o azúcares. Se ha usado una solución salina hipertónica para DCP (McDaniel *et al.*, 1994). Tal solución de cristaloide hipertónica crea un gradiente de potencial hídrico, provocando de ese modo que se mueva agua del compartimento intersticial a la vasculatura, debido a la alta presión osmótica que proporciona. Sin embargo, el efecto se pierde pronto en cuanto los electrolitos se mueven al intersticio.

40 Las disoluciones coloidales generalmente son una mezcla de una disolución de sal equilibrada y una molécula grande, que no puede entrar fácilmente en el intersticio y por tanto permanece más tiempo en la vasculatura, proporcionando de ese modo una presión oncótica. Las moléculas grandes que se han usado a lo largo de los años en disoluciones de cebado coloidales incluyen albúmina, gelatina, hidroxietil-almidón (HES) y, en cierta medida, dextranos. Estas moléculas proporcionan una presión osmótica coloidal o una presión oncótica coloidal. Los términos "presión osmótica coloidal" y "presión oncótica coloidal" se usan de manera intercambiable dentro de la presente solicitud. En la práctica, esto significa que una disolución coloidal hiperoncótica administrada a la vasculatura expulsa agua del compartimento intersticial a la vasculatura. Esto cambia la distribución entre los LEC, residiendo menos líquido en el compartimento intersticial. Por tanto, una disolución hiperoncótica aumenta el volumen total en la vasculatura en una mayor cantidad que el volumen total que se administra. Por ejemplo, una disolución de albúmina al 25% aumenta el volumen en la vasculatura casi cinco veces el volumen administrado (Griffel *et al.*, 1992). La presión oncótica humana normal en el plasma es de aproximadamente 28 mmHg y una disolución hiperoncótica debe proporcionar una presión oncótica mayor que esta. Cuanto más alta sea la presión oncótica, se desplazará más agua desde el intersticio a la vasculatura.

60 Por tanto se reduce el edema con disoluciones hiperoncóticas y, como consecuencia, disminuye la resistencia

vascular, proporcionando microcirculación mejorada y riesgo reducido de hipoperfusión. El cerebro es una de las regiones que más se beneficia de este cambio. Se ha notificado que la disfunción cognitiva tras derivación cardiopulmonar para cirugía a corazón abierto es de hasta el 70% (Iriz *et al.*, 2005). Se mostró una mejora en la función cognitiva cuando se usó una disolución coloidal (HES) en comparación con una disolución de cristaloides (Iriz *et al.*, 2005).

A veces se usan disoluciones de sal equilibradas simples como lactato de Ringer o acetato de Ringer. Estas disoluciones simples proporcionan una baja presión oncótica a la sangre circulante, lo que conduce a que se escape agua al tejido y los espacios intersticiales, formándose de ese modo edema. Esto puede evitarse usando una disolución hiperosmótica. Sin embargo, para mantener una presión oncótica estable existe la necesidad de una disolución coloidal.

Existen en el mercado nuevas máquinas de derivación cardiopulmonar que funcionan con un volumen de cebado mucho menor. Estos sistemas de tamaño reducido son caros y su uso puede conducir a riesgos aumentados ya que los volúmenes reducidos proporcionan al perfusionista menos volumen de reserva con el que trabajar, aumentando de ese modo el riesgo de que se introduzca aire en la vasculatura. Por tanto, solo están indicados durante determinadas circunstancias.

La albúmina endógena es la principal proteína en plasma, proporcionando aproximadamente el 80% de la presión oncótica en una persona sana. Por supuesto, es la molécula óptima para usar cuando es endógena y durante la función corporal normal. Sin embargo, si se usa albúmina no endógena, es cara y nunca puede descartarse por completo el riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas. Los productos hemoderivados también pueden provocar inmunosupresión (Spiess, 2001), y la administración de albúmina humana conlleva un pequeño riesgo de reacciones anafilácticas.

Las gelatinas son derivados de colágeno modificados. El colágeno generalmente se obtiene a partir de material bovino. Las gelatinas usadas son polímeros de péptidos heterogéneos con puentes de urea o conectados de otro modo. Aparte del aparente riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas, se sabe que las gelatinas modificadas provocan reacciones anafilácticas. Las reacciones o bien pueden deberse a la liberación de histamina o bien pueden estar mediadas por anticuerpos.

El hidroxietil-almidón (HES) es una molécula derivada de la amilopectina. La amilopectina es un polímero de glucosa altamente ramificado y se modifica a HES mediante sustituciones de hidroxietilo. Las sustituciones hacen que sea menos vulnerable a la degradación por amilasas y, por tanto, más estable en la sangre. HES es una mezcla heterogénea de partículas de diferentes tamaños y grados de sustitución. Las moléculas más pequeñas se excretan rápidamente en la orina, mientras que las moléculas más grandes pueden captarse por tejido y permanecer en el organismo durante semanas, meses e incluso años. Existen diferentes versiones de HES disponibles en el mercado, que varían en la distribución de tamaño molecular, cadenas laterales y grado de sustitución. La administración conlleva un riesgo de reacciones anafilácticas, así como alteraciones en los sistemas del complemento y la coagulación. Un efecto secundario subestimado es el prurito persistente, que se cree que está relacionado con la acumulación de las moléculas más grandes en el organismo. La aparición de prurito a menudo se retrasa y, por tanto, no siempre se asocia con el uso de HES.

El dextrano es un polímero de glucosa heterogéneo, producido por bacterias con pesos moleculares que oscilan entre miles y millones de Dalton. Sin embargo, el dextrano producido comercialmente generalmente se hidroliza en fracciones más pequeñas. Los dextranos comerciales tienen a menudo un peso molecular medio de 1, 40, 60 ó 70 kDa. El peso real de las moléculas de dextrano individuales en cada muestra comercial puede variar. Por ejemplo, una muestra de dextrano 40 incluirá moléculas con una variedad de pesos, pero el peso molecular medio será de 40 kDa. El dextrano 1 no se usa para crear presión oncótica en disoluciones coloidales debido a su pequeño tamaño molecular medio. Los dextranos están mucho menos ramificados que las moléculas de HES y, por tanto, también están más extendidos que HES o albúmina, que son más globulares. Las moléculas de dextrano tampoco están cargadas, a diferencia de las proteínas. Los dextranos pueden modificarse de diversas maneras para alterar sus propiedades. Tales dextranos modificados se contemplan para su uso en la disolución tal como se da a conocer.

A pesar del hecho de que los dextranos se consideran farmacológicamente inertes, proporcionan diversos efectos sobre el sistema inmunitario así como sobre el sistema de coagulación. No se conocen los mecanismos exactos implicados, pero se cree que se debe a efectos estéricos. Por ejemplo, se sabe que el dextrano reduce la trombogénesis y se ha usado en vez de o en combinación con la heparina anticoagulante para este fin. Se han conjeturado muchas interacciones de factores de coagulación, pero las interacciones mejor documentadas son con las plaquetas y el factor VIII (Grocott *et al.*, 2002).

Las propiedades del dextrano hacen que sea muy favorable para su uso en disoluciones de cebado coloidales. Es barato en comparación con albúmina y tiene mejores propiedades de recubrimiento que HES. También se ha mostrado que reduce la lesión por reperfusión isquémica, y se extrae fácilmente del organismo.

El dextrano tiene un riesgo de reacción anafiláctica. Sin embargo, este riesgo puede reducirse mediante la

administración previa de un dextrano con un bajo peso molecular, tal como dextrano 1. Esta administración previa significa que dextrano tiene un menor riesgo de reacción anafiláctica en comparación con el de otras moléculas grandes. Se cree que las moléculas de dextrano pequeñas se unen a las inmunoglobulinas implicadas en la reacción, impidiendo de ese modo la agregación de las inmunoglobulinas y una reacción anafiláctica (documento USP 4.201.772). Debido al pequeño peso molecular del dextrano 1, una pequeña dosis en términos de gramos supera en número las moléculas más grandes de preparaciones coloidales, creando de ese modo una profilaxis eficaz.

Se sabe que el dextrano aumenta el flujo capilar. Esto se consigue en parte reduciendo la viscosidad de la sangre y la acción oncótica, reduciendo de ese modo el hinchamiento y la apertura de los capilares, y en parte porque impide que se adhieran leucocitos a la microvasculatura, lo que podría provocar de otro modo un estrechamiento adicional de los vasos. Sin embargo, el motivo principal de que los dextranos no se usen más ampliamente en disoluciones de cebado de DCP es el riesgo de hemorragia dependiente de la dosis en su administración. Puede ser el efecto del dextrano sobre el sistema de coagulación lo que aumenta el riesgo de hemorragia cuando se usa en concentraciones suficientes como para proporcionar una presión hiperoncótica funcional. Por supuesto, la hemorragia es una preocupación importante durante la cirugía a corazón abierto y la derivación cardiopulmonar. Por tanto, un riesgo aumentado de hemorragia excesiva puede pesar más que los efectos positivos que podría proporcionar la disolución coloidal.

La coagulopatía aumentada con dextrano en comparación con HES se describe en Tigchelaar *et al.*, 2010, que indica que "... el hidroxietil-almidón no puede etiquetarse como un agente antitrombótico como el dextrano". Petroianu *et al.*, 2000 indica que "...se sugiere que deben usarse con precaución preparaciones de dextrano (especialmente dextrano 40 al 10%) y HES cuando la hemorragia pueda tener potencialmente graves consecuencias para el paciente". Aunque los autores de estos artículos tienen diferentes opiniones sobre HES, lo que probablemente podría explicarse por las diferentes preparaciones usadas, concuerdan en cuanto a los riesgos con dextrano.

Los dextranos se usaron a veces en disoluciones de reanimación para pacientes de traumatología debido a sus propiedades beneficiosas. Debido al riesgo de hemorragia, existe un límite de referencia de 1,5 g de dextrano por kg de peso corporal y 24 horas. Este límite no se ha especificado para el uso de dextranos en disoluciones de cebado coloidales para DCP. Sin embargo, la hemorragia es incluso una mayor preocupación en relación con DCP, dado que el paciente ya está en riesgo de complicaciones de hemorragia debido a la heparinización y al procedimiento como tal. Por tanto, se argumenta que el límite de dosis recomendado para dextranos puede ser menor que de 1 a 1,5 g/kg de peso corporal y 24 horas durante DCP (Gu *et al.*, 2006).

La dependencia de la dosis es una preocupación ya que la DCP es un procedimiento normalizado que no tiene en cuenta el peso corporal del paciente. Un paciente de 50 kg recibe tanta disolución de cebado como un paciente de 100 kg, lo que da como resultado una dosis doble en el paciente más pequeño. Otro punto es que la administración de la dosis completa durante el cebado de la DCP es instantánea y no se retrasa durante 24 horas.

Aunque gran parte de la investigación a la que se ha hecho referencia con relación a la distribución de líquido y los efectos de coloides y cristaloides proceden del campo de la reanimación y no de la DCP, deben recordarse las diferencias entre estos dos campos. La diferencia principal es que en la reanimación, un volumen de sangre perdido se repone mediante un líquido infundido con el objetivo de aumentar el volumen en la vasculatura y restablecer de ese modo la tensión arterial. Durante la DCP, la disolución de cebado no se usa para reponer el volumen perdido, sino que en vez de eso añade volumen circulante para poder llenar no solo la vasculatura, sino también el circuito extracorpóreo, con líquido. Otra diferencia es que la DCP en sí misma provoca cambios en las rutas inflamatorias y de coagulación, en parte a través del contacto con las superficies del circuito de derivación. También se usa heparina conjuntamente con la DCP, afectando adicionalmente a la ruta de coagulación.

Se usaron disoluciones de dextrano a baja concentración que no proporcionan presión hiperoncótica funcional para el cebado de los circuitos de DCP, tal como se comenta a continuación.

Lancon *et al.*, 1975 usaron una disolución de cebado que consistía en una mezcla de 1,5 litros de dextrano 40 al 3,5% y 0,5 litros de solución de Ringer. La disolución funciona de manera similar a una disolución que contiene albúmina. La disolución de dextrano usada contiene una concentración de dextrano 40 relativamente baja, que puede que no proporcione una presión hiperoncótica funcional. No existe ninguna mención de la adición de un dextrano de menor peso molecular.

Mellbye *et al.*, 1988 describen el uso de 1,5 litros de Macrodex (dextrano 70 al 10%) en una disolución de cebado con un volumen total de 2,4 litros de disolución para DCP. El estudio tenía como objetivo investigar el efecto sobre el sistema del complemento de plasma o dextrano como cebador. El artículo afirma que se sabe que el dextrano activa la ruta alternativa del complemento. No se comenta la hemorragia y no existe ninguna mención de la adición de un dextrano de menor peso molecular.

Lee *et al.*, 1975 es un estudio clínico que compara los resultados con tres disoluciones de cebado diferentes. La

disolución 1 es una disolución de cristaloide, la disolución 2 es lactato de Ringer con dextrano 40 al 1% y la disolución 3 es una disolución de HES. La disolución de dextrano usada contiene una concentración de dextrano 40 relativamente baja y no existe ninguna mención de adición de un dextrano de un menor peso molecular.

- 5 McGrath *et al.*, 1989 dan a conocer una disolución de cebado que consiste en una mezcla de 500 ml de dextrano 40 al 10% y 1500 ml de lactato de Ringer. Los pacientes se pretratan con dextrano 1. La concentración de dextrano 40 es menor que la concentración de la presente invención. Dicha disolución es menos eficaz para mantener la presión oncótica durante el procedimiento de derivación cardiopulmonar.

## 10 Sumario de la invención

Para los fines de esta solicitud, se define un dextrano no oncótico como un dextrano con un peso molecular medio menor de 5 kDa. Se define un dextrano oncótico como un dextrano con un peso molecular medio de entre 35 y 45 kDa.

- 15 Una disolución de sal equilibrada es la que comprende iones en concentraciones que son similares a las de la sangre. Preferiblemente, la disolución de sal es isotónica o casi isotónica, y puede ejemplificarse por lactato de Ringer, acetato de Ringer, solución salina normal, PBS o un medio de cultivo celular.

- 20 Para los fines de esta solicitud, una presión hiperoncótica funcional es una presión oncótica tal que cuando una disolución con la presión hiperoncótica funcional se mezcla con sangre en el paciente, la presión oncótica en la sangre se mantiene dentro de valores de paciente normales. El motivo para usar esta definición es porque la presión oncótica eficaz proporcionada por una disolución de dextrano mezclada con sangre en un paciente no puede calcularse simplemente usando la ley de van't Hoff. Cuando se mide la presión oncótica en disoluciones de dextrano 25 40 frente a una membrana de punto de corte de 10 kDa, 35 g/l corresponde a aproximadamente a 37 mmHg o 1,3 veces la presión oncótica del plasma, 45 g/l corresponde a aproximadamente a 48 mmHg o aproximadamente 1,7 veces la presión oncótica del plasma y 55 g/l corresponde a aproximadamente a 63 mmHg o aproximadamente 2,1 veces la presión oncótica del plasma. Sin embargo, los valores exactos variarán de unos métodos de medición a otros. La situación *in vivo* también cambia inmediatamente la presión oncótica funcional.

- 30 Según un aspecto de la invención, se proporciona una disolución de cebado para derivación cardiopulmonar que comprende una disolución de sal equilibrada y una combinación de moléculas de dextrano oncóticas y no oncóticas, para su uso en el mantenimiento de la presión oncótica durante un procedimiento de derivación cardiopulmonar, en la que una molécula de dextrano oncótica tiene un peso molecular medio de entre 35 y 45 kDa y una molécula de dextrano no oncótica tiene un peso molecular medio menor de 5 kDa y en la que el dextrano oncótico está a una 35 concentración equivalente a de entre 35 y 55 g/l de dextrano 40 y el dextrano no oncótico está a una concentración equivalente a de entre 1 y 10 g/l de dextrano 1.

- 40 Se encontró de manera inesperada que la disolución tal como se da a conocer no provoca hemorragia dependiente de la dosis cuando se usa como disolución de cebado para derivación cardiopulmonar. Preferiblemente, el dextrano oncótico es dextrano 40, y el dextrano no oncótico es dextrano 1. La presión hiperoncótica funcional debe ser suficiente para mantener la presión oncótica en el paciente durante el procedimiento de DCP y es preferiblemente similar la presión hiperoncótica proporcionada por de 35 a 55 g/l de dextrano 40. Tal como se mencionó anteriormente, una muestra de dextrano 40 comprende moléculas de dextrano con una variedad de pesos 45 moleculares, pero con un peso molecular medio de 40 kDa.

- También se dan a conocer otras fracciones moleculares de dextranos, tales como dextrano 60 disponible comercialmente, que tendría un efecto similar al dextrano 40 y podría usarse como alternativa. Se necesitaría optimizar las concentraciones para el dextrano de nuevo peso molecular medio. Esto se logra fácilmente a través de 50 la comparación de la presión oncótica medida con una disolución de dextrano 40 de las concentraciones anteriores para obtener esencialmente la misma presión oncótica en la disolución de cebado. Usando esta metodología, un dextrano con una distribución de tamaño molecular medio de entre 20 y 80 kDa, preferiblemente de entre 20 y 60 kDa, más preferiblemente de entre 30 y 55 kDa o incluso más preferiblemente de entre 35 y 45 kDa podría optimizarse para una disolución alternativa. Cuanto mayor sea el peso molecular medio, más gramos de dextrano se 55 requerirán para la misma presión oncótica.

- La concentración del dextrano oncótico es equivalente a de entre 35 y 55 g/l de dextrano 40 y la concentración de dextrano no oncótico es equivalente a de entre 1 y 10 g/l de dextrano 1, preferiblemente equivalente a de entre 1 y 5 g/l de dextrano 1. Cuando el dextrano no oncótico es dextrano 1, la concentración de dextrano 1 puede ser de 60 entre 1 y 10 g/l, preferiblemente de entre 1 y 5 g/l de dextrano 1. Esto no debe inducir un riesgo de hemorragia dependiente de la dosis aumentado.

- Un mecanismo en el que los dextranos provocan un hemorragia en exceso es a través de la formación de complejos de factores de coagulación, retirando de ese modo los factores de la circulación (Petroianu *et al.*, 2000). Las 65 moléculas de dextrano no oncóticas, más pequeñas podrían impedir esto mediante unión competitiva.

En comparación con una disolución de cristaloide en un modelo animal, el hematocrito era significativamente menor con la disolución tal como se da a conocer, indicando que el líquido aportado por la disolución de cebado oncótica permaneció dentro de la vasculatura, creando una resistencia vascular sistémica (RVS) y una tensión arterial media (TAM) significativamente menores. La presión oncótica también disminuyó significativamente con la disolución de cristaloide, mientras que permaneció sin cambios o incluso aumentó ligeramente con la disolución tal como se da a conocer.

Otra mejora con la disolución tal como se da a conocer puede observarse claramente siguiendo el nivel de líquido en el depósito venoso durante la derivación. Con la disolución tal como se da a conocer, el nivel aumentó en todos los casos y no hubo necesidad de líquido adicional. Sin embargo, con una disolución de cristaloide el nivel disminuyó en todos los casos, y tuvo que añadirse líquido para mantener el nivel de líquido en el depósito venoso por encima del nivel mínimo establecido por motivos de seguridad y para poder mantener el flujo de perfusión. El gasto cardíaco y la TAM fueron significativamente mayores en las 2 horas posteriores al momento de la CEC con la disolución tal como se da a conocer, reflejando un mayor volumen de sangre. No hubo signos de hemorragia en exceso en los animales a los que se les administró la disolución de cebado según la disolución tal como se da a conocer. Por tanto, la disolución tal como se da a conocer proporciona una presión hiperoncótica funcional según lo previsto, sin inducir hemorragia en exceso ni durante ni tras el procedimiento.

En un estudio clínico en seres humanos, se encontró que la cantidad de hemorragia no se correlacionaba con el peso del paciente cuando se usaba la disolución tal como se da a conocer. También se mostró que la presión oncótica se mantenía y era estable durante la DCP cuando se usaba una disolución tal como se da a conocer.

En conclusión, se encontró que una disolución de dextrano y sal equilibrada, que comprende moléculas de dextrano oncóticas y no oncóticas, proporciona suficiente presión oncótica como para mantener la presión oncótica en la sangre del paciente durante la DCP, sin provocar hemorragia dependiente de la dosis. Para lograr esto, la concentración de la molécula de dextrano oncótica debe ser equivalente a de entre 35 y 45 g/l de dextrano 40 y la concentración del dextrano no oncótico debe ser equivalente a de entre 1 y 10 g/l de dextrano 1. Preferiblemente, la concentración del dextrano no oncótico debe ser equivalente a de entre 1 y 5 g/l de dextrano 1.

### Breve descripción de los dibujos

Se describirán ahora realizaciones de la invención, a modo de ejemplo únicamente, con referencia a los dibujos adjuntos, de los cuales:

la figura 1 es un gráfico que muestra la infusión en ml durante el procedimiento tanto para la disolución tal como se da a conocer como para acetato de Ringer;

la figura 2 es un gráfico que muestra la cantidad de líquido que permanece en el depósito del circuito extracorpóreo al final del procedimiento tanto para la disolución tal como se da a conocer como para el acetato de Ringer;

la figura 3 es un gráfico que muestra el volumen de orina producido durante el procedimiento tanto con la disolución tal como se da a conocer como con el acetato de Ringer;

la figura 4 es un gráfico que muestra los volúmenes que quedan en zonas específicas tanto con la disolución tal como se da a conocer como con el acetato de Ringer;

la figura 5 es un gráfico que muestra la presión oncótica durante el procedimiento tanto con la disolución tal como se da a conocer como con el acetato de Ringer;

la figura 6 es un gráfico que muestra cómo varía el tiempo de coagulación activado durante el procedimiento tanto con la disolución tal como se da a conocer como con el acetato de Ringer;

la figura 7 es un gráfico que muestra cómo varía la hemorragia durante el procedimiento tanto con la disolución tal como se da a conocer como con el acetato de Ringer;

la figura 8 es un gráfico que muestra la correlación entre la cantidad de hemorragia intraoperatoria y el peso del paciente; y

la figura 9 es un gráfico que muestra la correlación entre la cantidad de hemorragia intraoperatoria y el peso del paciente.

### Descripción detallada de la invención

Estudio preclínico en animales de una disolución según la invención y controles.

Animales y cuidado de los animales

Se usaron dieciséis cerdos domésticos suecos con un peso corporal medio de 63 kg (intervalo de 60 - 72 kg) para los experimentos. Todos los animales recibieron cuidados de acuerdo con la "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" (publicación de NIH 85-23 revisada, 1985). Antes del experimento, se sometieron a ayuno todos los animales durante la noche con acceso libre a agua. Después de los experimentos, se sacrificaron todos los animales por inducción de fibrilación ventricular con una inyección intravenosa de cloruro de potasio.

#### Preparación de los animales

Todos los animales recibieron medicación previa con ketamina intramuscular 10 mg/kg de peso corporal y xilacina 0,2 mg/kg de peso corporal. Para la inducción de la anestesia, se usaron tiopental sódico 5 mg/kg de peso corporal y atropina 0,02 mg/kg de peso corporal por vía intravenosa. Se administró pancuronio por vía intravenosa antes de la traqueotomía y la introducción del tubo traqueal. Durante el experimento, se mantuvo la anestesia usando una mezcla de 8 g de ketamina y 300 mg de bromuro de pancuronio disuelto en glucosa al 5% hasta 500 ml como una infusión continua de 35 ml por hora. Se usó una ventilación de volumen controlado para mantener la condición venosa normal (volumen por minuto de 150 - 200 ml/kg, 20 respiraciones/min, PEFP = 5 cm de H<sub>2</sub>O, fracción de oxígeno inspirado = 0,5).

#### Protocolo experimental

Se asignaron aleatoriamente los cerdos o bien al grupo de cristaloide (1500 ml de acetato de Ringer, n=8) o bien al grupo de producto oncótico (1500 ml de disolución de PrimeECC según la disolución tal como se da a conocer, cuya composición se muestra a continuación). Se usó un sobre con dieciséis notas idénticas. Las notas se marcaron o bien como grupo de cristaloide o bien como grupo de producto oncótico. Después de la preparación de los animales, comenzó un periodo de estabilización de 30 minutos, durante el cual se registraron los últimos 15 minutos como nivel inicial. Se estableció CEC (circulación extracorpórea) y se mantuvo durante 60 minutos. Entonces se desconectó la CEC y se monitorizaron los animales durante otros 120 minutos.

#### Composición de PrimeECC:

| Molécula:                             | Cantidad:     |
|---------------------------------------|---------------|
| Dextrano 40                           | 45,0 g        |
| Dextrano 1                            | 3,00 g        |
| Cloruro de sodio                      | 5,84 g        |
| Cloruro de potasio                    | 298 mg        |
| Cloruro de magnesio 6H <sub>2</sub> O | 203 mg        |
| Cloruro de calcio 2H <sub>2</sub> O   | 294 mg        |
| Lactato de sodio                      | 3,36 g        |
| Ácido clorhídrico (para el pH)        | c.s.          |
| Agua para iny.                        | hasta 1000 ml |

#### Cirugía y perfusión

Cada experimento se realizó como una derivación veno-arterial y se mantuvo durante 1 hora. Todas las cirugías se realizaron en condiciones limpias. Después de realizar una esternotomía media, se extirparon cuidadosamente el timo y la parte anterior del pericardio y se expusieron el corazón y el cayado aórtico. Después de la heparinización sistémica (300 UI/kg), se canularon la aurícula derecha y el cayado aórtico. El tiempo de coagulación activado (TCA) se mantuvo por encima de 350 segundos mediante inyecciones intermitentes de heparina. Todas las perfusiones se realizaron a normotermia (37°C).

Se usó un depósito venoso/de cardiotomía de carcasa rígida con un oxigenador y un filtro arterial en todas las perfusiones. Se ensamblaron los circuitos de perfusión y se cebaron según las instrucciones del fabricante. Se eligió una bomba centrífuga como bomba arterial para las perfusiones. No tuvo lugar ninguna filtración para reducir el número de plaquetas antes de la perfusión. Se estableció el flujo de la bomba a 65 ml/kg/min, se mantuvo la razón del flujo de la bomba/gas a 1:1,2 y se estableció el FiO<sub>2</sub> a 0,5 durante el periodo de perfusión de 60 min. La ventilación se desconectó en todo momento durante la CEC.

#### Monitorización y mediciones

Se establecieron dos vías venosas centrales y dos arteriales a través de los vasos del cuello para la toma de muestras de sangre, administración de fármacos y monitorización de la presión. Se puso una vía arterial pulmonar mediante punción directa de la arteria pulmonar después de realizar la esternotomía media. La razón para tener dos vías venosas y arteriales era para permitir la toma de muestras de sangre con alteración mínima de la monitorización de la presión en las otras vías. Antes de la inserción, se calibraron los tres catéteres de monitorización de presión a presión atmosférica al nivel de la aurícula derecha, la aorta intratorácica y la arteria pulmonar, respectivamente. Se midieron y se monitorizaron continuamente la tensión arterial, la TAM (tensión arterial media), PVC (presión venosa

central), la TAP (tensión arterial pulmonar), la frecuencia cardiaca, el flujo de la bomba, las rpm de la bomba, la presión de la bomba y la temperatura con un fluoroscopio. Se realizó cistotomía para las mediciones de diuresis en todos los animales. Se midió la temperatura corporal central en la nasofaringe. También, se pusieron dos sondas de flujo de sangre por ultrasonidos alrededor de la arteria carótida derecha y la arteria pulmonar.

Se incorporó un transductor calibrado entre el tubo traqueal y el respirador para medir el dióxido de carbono al final de la espiración.

Se tomaron muestras de sangre para determinar la gasometría, lactato, glucosa, presión oncótica, TCA y osmolaridad como base, 30 min y 60 min de CEC y 30 min, 60 min, 90 min y 120 min tras la CEC.

Se tomaron muestras de sangre de la aurícula derecha, la arteria carótida y las arterias pulmonares y se analizaron para determinar la gasometría y saturación de oxígeno, hemoglobina y hematocrito.

#### Análisis de datos

Todos los resultados se expresan como la media  $\pm$  el error estándar de la media (E.E.M.). Se analizaron puntos de tiempo individuales (nivel inicial) con la prueba de la t de Student para datos independientes y se hicieron interpretaciones globales de datos mediante el área bajo la curva.

#### Resultados

Los dos grupos no diferían significativamente en ninguna variable medida en el nivel inicial.

Durante el periodo de la CEC el flujo de la bomba era numéricamente casi el mismo, si bien la pequeña diferencia era estadísticamente significativa. Durante la CEC, no tuvo que administrarse ninguna infusión al grupo de producto oncótico mientras que tuvieron que administrarse 1,3 litros al grupo de cristaloides ( $p < 0,001$ ). Tras la CEC, también tuvieron que administrarse significativamente más ( $p < 0,05$ ) infusiones al grupo de cristaloides (figura 1).

Existía significativamente más ( $p < 0,001$ ) líquido sobrante en el circuito extracorpóreo y su depósito ("bolsa de restos") del grupo de producto oncótico y la producción de orina era aproximadamente 400 ml mayor ( $p < 0,001$ ) en comparación con el grupo de cristaloides (figuras 2 y 3).

El balance de líquido total era +1,8 litros en el grupo de cristaloides en comparación con -18 ml en el grupo de producto oncótico ( $p < 0,001$ ) (figura 4).

La presión oncótica era significativamente mayor ( $p < 0,001$ ) en el grupo de producto oncótico, con un promedio de 19 mmHg en comparación con 13 mmHg en el grupo de cristaloides, durante la CEC así como tras la CEC. No existía ninguna diferencia significativa en la osmolaridad entre los dos grupos. El hematocrito era significativamente más bajo ( $p < 0,001$ ) durante la CEC y tras la CEC en el grupo de producto oncótico (figura 5).

Durante el periodo de la CEC, la TAM era significativamente más baja ( $p < 0,05$ ) en el grupo de producto oncótico (alrededor de 65 mmHg) en comparación con el grupo de cristaloides (alrededor de 85 mmHg), mientras que sucedió lo contrario tras la CEC. De base, el gasto cardíaco era de alrededor de 4 l/min en ambos grupos y era similar tras la CEC en el grupo de cristaloides. Sin embargo, en el grupo de producto oncótico era significativamente mayor ( $p < 0,001$ ) 30 min tras la CEC (alrededor de 6 l/min) y entonces disminuyó y se niveló a alrededor de 5 l/min al final del tiempo de observación. La resistencia vascular sistémica (RVS) y la resistencia vascular pulmonar (RVP) eran más bajas en el grupo de producto oncótico durante la CEC y tras la CEC, pero la diferencia era significativa sólo para la RVS.

Las tensiones de oxígeno y dióxido de carbono arteriales no diferían significativamente entre los dos grupos durante el periodo de observación.

No existía ninguna diferencia significativa en la TCA ni la hemorragia entre los grupos (figuras 6 y 7).

#### Comentarios

Este estudio demuestra las consecuencias hemodinámicas de mantener la presión oncótica dentro de límites fisiológicos durante y después de la CEC. El hematocrito era significativamente más bajo en el grupo de producto oncótico, indicando que el líquido aportado por la disolución de cebado oncótico permanecía dentro de la vasculatura, dando una RVS y una TAM significativamente más bajas en ese grupo. La presión oncótica cayó significativamente por 7 mmHg en el grupo de cristaloides, mientras que permanecía sin cambios o incluso aumentaba ligeramente en el grupo de producto oncótico. Esta diferencia pudo observarse de manera más clara siguiendo el nivel de líquido en el depósito venoso durante la derivación. En el grupo de producto oncótico, el nivel aumentó en todos los casos y no hubo necesidad de líquido adicional. En el grupo de cristaloides, el nivel disminuyó en todos los casos, y tuvo que añadirse líquido para mantener el nivel de líquido en el depósito venoso por encima

del nivel mínimo establecido por razones de seguridad y para poder mantener el flujo de perfusión a 65 ml/kg y min. El balance de líquido era sorprendentemente diferente en los dos grupos; +1900 ml en el grupo de cristaloides y -18 ml en el grupo de producto oncótico. El gasto cardíaco y la TAM eran significativamente mayores en el momento 2 horas tras la CEC en el grupo de producto oncótico, reflejando volumen de sangre mayor en ese grupo. Tal como se mostró anteriormente, no hubo signos de hemorragia en exceso en los animales a los que se les administró una disolución de cebado tal como se da a conocer. Por tanto el estudio mostró que una disolución tal como se da a conocer funciona como está previsto en relación con la presión oncótica, sin inducir ninguna hemorragia en exceso ni durante ni tras el tratamiento.

## 10 Estudio clínico en seres humanos de una disolución según la invención y controles

### Materiales y método

El estudio se realizó según las recomendaciones de orientación a médicos en investigación biomédica que implica sujetos humanos adoptadas por la 18ª World Medical Assembly, Helsinki, Finlandia, 1964. Se obtuvo la aprobación del comité ético para el estudio. Todos los pacientes que entraron en el estudio dieron su consentimiento por escrito. El estudio se diseñó y se realizó como un estudio ciego para el usuario, aleatorizado, prospectivo, con dos grupos, el grupo control y el grupo de PrimeECC™ (de prueba), funcionando en paralelo entre ellos. Un bioestadístico del Centro de Competencia para la Investigación Clínica del Hospital Universitario de Lund preparó la aleatorización. La lista de aleatorización se guardó en la farmacia del hospital, que envasó la disolución del estudio. Con el fin de mantener un estudio ciego, la farmacia local preparó tanto la disolución de prueba como la disolución de control en bolsas idénticas. El día de la cirugía, se le entregaron las bolsas de la farmacia al perfusionista. La farmacia preparó un cuaderno de registro de productos de estudio y también se verificó el número de aleatorización del tratamiento de estudio en los registros del hospital. Se incluyeron 20 pacientes en cada grupo, con un total de 40 pacientes. El grupo de cristaloides (control) de pacientes recibió una disolución de acetato de Ringer y manitol como disolución de cebado y el grupo de producto oncótico (de prueba) (PrimeECC™) recibió una disolución hiperoncótica basada en dextrano tal como se da a conocer.

Se excluyeron tres pacientes del estudio después de haberse aleatorizado, pero antes de completar el estudio, un paciente debido a un acontecimiento adverso tras la DCP y dos pacientes debido a resultados de laboratorio anómalos la mañana de la cirugía. Para estos casos, el Centro de Competencia para la Investigación Clínica del Hospital Universitario de Lund había preparado procedimientos para gestionar la situación. Se instruyó al investigador principal para que se pusiera en contacto con el bioestadístico en el Centro para la Investigación Clínica, quien según sus rutinas preparó y aleatorizó pacientes adicionales para que entrasen en el estudio de modo que el estudio, cuando terminase, tuviera dos grupos con 20 pacientes en cada grupo y un total de 40 pacientes.

### Criterios de inclusión

- Pacientes destinados a cirugía de derivación coronaria programada por primera vez
- Pacientes que dieron su consentimiento por escrito para participar en el estudio

### Criterios de exclusión

- Fracción de expulsión < 30%
- S-creatinina > 200 µmol/l
- Hipersensibilidad conocida a dextrano

### Producto de prueba (grupo de PrimeECC™)

1500 ml por sesión.

Composición tal como sigue:

| Molécula:                             | Cantidad:     |
|---------------------------------------|---------------|
| Dextrano 40                           | 45,0 g        |
| Dextrano 1                            | 3,00 g        |
| Cloruro de sodio                      | 5,84 g        |
| Cloruro de potasio                    | 298 mg        |
| Cloruro de magnesio 6H <sub>2</sub> O | 203 mg        |
| Cloruro de calcio 2H <sub>2</sub> O   | 294 mg        |
| Lactato de sodio                      | 3,36 g        |
| Ácido clorhídrico (para el pH)        | c.s.          |
| Agua para iny.                        | hasta 1000 ml |

Producto de referencia (grupo control)

Los productos de referencia se tomaron del almacén de comercialización de la farmacia.

5 Acetato de Ringer Fresenius Kabi

1250 ml por sesión

Composición tal como sigue:

10

| Molécula:                             | Cantidad:     |
|---------------------------------------|---------------|
| Cloruro de sodio                      | 5,9 g         |
| Cloruro de potasio                    | 0,3 g         |
| Cloruro de calcio                     | 295 mg        |
| Cloruro de magnesio 6H <sub>2</sub> O | 0,2 g         |
| Acetato de sodio 3H <sub>2</sub> O    | 4,1 g         |
| Ácido clorhídrico                     | hasta pH 6    |
| Agua para iny.                        | hasta 1000 ml |

Manitol Fresenius Kabi

250 ml por sesión

15

Composición tal como sigue:

| Molécula:          | Cantidad:     |
|--------------------|---------------|
| Manitol            | 150 mg        |
| Hidróxido de sodio | c.s.          |
| Agua para iny.     | hasta 1000 ml |

Equipos de estudio

20

La HLM usada era una máquina HL20 (Jostra AG, Hechingen, Alemania). Se usó un depósito de cardiotorax/venoso de carcasa rígida con un oxigenador (Quadrox + VKD 4201, Jostra AG, Hechingen, Alemania) y un filtro arterial (Quart, Jostra AG, Hechingen, Alemania) en todas las perfusiones y los tubos eran de la misma empresa. Se ensamblaron los circuitos de perfusión y se cebaron según las instrucciones del fabricante. Se midieron los parámetros sanguíneos con un instrumento ABL725 de Radiometer excepto la presión oncótica que se midió con un osmómetro coloidal (Wescor Inc, Logan, Utah, EE.UU.) usando una membrana semipermeable con un tamaño de 30.000 Dalton.

25

Datos de estudio

30

- Se registraron las mediciones de balance de líquido como nivel inicial durante la preparación anestésica pero antes del comienzo de la DCP, y después de 30 minutos, 60 minutos y 120 minutos tras el comienzo de la DCP, y el primer día posoperatorio después de la finalización de la DCP.

35

- Se registraron los valores de presión oncótica coloidal (POC) y hematocrito como nivel inicial durante la preparación anestésica pero antes del comienzo de la DCP y después de 30 minutos, 60 minutos y 120 minutos tras el comienzo de la DCP, y el primer día posoperatorio después de la finalización de la DCP.

Datos estadísticos

40

Se usó la prueba de la t de Student con corrección de Bonferroni para mediciones repetidas para la comparación entre los dos grupos. Todos los datos se presentan como la media  $\pm$  desviación estándar (D.E.).

Resultados

45

No existía ninguna diferencia significativa en los datos demográficos entre los grupos (tabla 1).

Tabla 1

Datos demográficos

Todos datos se expresan como la MEDIA  $\pm$  D.E.

| PrimeECC™            | Control      | Valor de P | Prueba       |
|----------------------|--------------|------------|--------------|
| Número de pacientes  | 20           | n.s.       | 20           |
| Edad                 | 66 $\pm$ 6   | n.s.       | 70 $\pm$ 7   |
| Sexo M/F             | 18/2         | n.s.       | 17/3         |
| Peso (kg)            | 79 $\pm$ 10  | n.s.       | 82 $\pm$ 12  |
| Estatura (cm)        | 175 $\pm$ 7  | n.s.       | 173 $\pm$ 9  |
| SC (m <sup>2</sup> ) | 1,96 $\pm$ 0 | n.s.       | 1,98 $\pm$ 0 |

El tiempo de la DCP, el tiempo del pinzamiento cruzado, el flujo de la bomba, la menor temperatura o volumen de cebado no diferían significativamente entre los dos grupos (tabla 2).

5

Tabla 2

Datos demográficos de DCP

Todos datos se expresan como la MEDIA  $\pm$  D.E.

| PrimeECC™                            | Control     | Valor de P | Prueba      |
|--------------------------------------|-------------|------------|-------------|
| Tiempo de la DCP (min)               | 75 $\pm$ 20 | n.s.       | 69 $\pm$ 11 |
| Tiempo del pinzamiento cruzado (min) | 43 $\pm$ 15 | n.s.       | 40 $\pm$ 7  |
| Flujo de la bomba (l/min)            | 4,7 $\pm$ 0 | n.s.       | 4,7 $\pm$ 0 |
| Menor temperatura (°C)               | 35 $\pm$ 0  | n.s.       | 35 $\pm$ 0  |
| Volumen de cebado (ml)               | 1500        | n.s.       | 1500        |

Presión osmótica coloidal (POC)

No existía ninguna diferencia estadística en los valores de nivel inicial en cuanto a la POC entre los dos grupos. Los valores eran de 23 mmHg  $\pm$  2 en el grupo control en comparación con de 22 mmHg  $\pm$  1 en el grupo de PrimeECC™. A los 30 y 60 minutos de DCP, existía una diferencia significativa en la POC entre los grupos, con 14 mmHg  $\pm$  1 en el grupo control en comparación con 21 mmHg  $\pm$  1 en el grupo de PrimeECC™ a los 30 minutos de DCP ( $p < 0,0001$ ), y a los 60 min de DCP la POC era de 14 mmHg  $\pm$  1 en el grupo control y de 20 mmHg  $\pm$  1 en el grupo de PrimeECC™ ( $p < 0,0001$ ). A los 120 minutos tras la DCP, todavía se observaba una diferencia estadística, con 16 mmHg  $\pm$  1 en el grupo control en comparación con 19 mmHg  $\pm$  1 en el grupo de PrimeECC™ ( $p < 0,001$ ). No existía ninguna diferencia significativa el día 1 de posoperatorio entre los dos grupos para la POC (tabla 3).

15

Tabla 3

Presión oncótica (control)

|                           | Media | Mediana | E.E.M. | D.E. | prueba de la t |
|---------------------------|-------|---------|--------|------|----------------|
| Base                      | 23    | 23      | 1      | 2    | 0,6546         |
| 30 min de CEC             | 14    | 14      | 1      | 2    | 0,0000         |
| 60 min de CEC             | 14    | 14      | 1      | 2    | 0,0001         |
| 120 min tras la CEC       | 16    | 17      | 1      | 2    | 0,0008         |
| D1 de posoperatorio       | 20    | 20      | 1      | 2    | 0,0609         |
| Presión oncótica (prueba) |       |         |        |      |                |
|                           | Media | Mediana | E.E.M. | D.E. |                |
| Base                      | 22    | 22      | 1      | 3    |                |
| 30 min de CEC             | 21    | 22      | 1      | 2    |                |
| 60 min de CEC             | 20    | 20      | 1      | 2    |                |
| 120 min tras la CEC       | 19    | 19      | 1      | 3    |                |
| D1 de posoperatorio       | 21    | 21      | 1      | 2    |                |

Hematocrito

20

Tal como se esperaba, el hematocrito era menor en el grupo de prueba coloidal durante la DCP. La diferencia ya no era significativa a los 120 min tras la DCP y el 1<sup>er</sup> día tras la DCP, no existía ninguna diferencia en absoluto (tabla 4).

Tabla 4

## Hematocrito (control)

|                      | Media | Mediana | E.E.M. | D.E. | prueba de la t |
|----------------------|-------|---------|--------|------|----------------|
| Base                 | 123   | 123     | 4      | 11   | 0,7524         |
| 30 min de CEC        | 93    | 90      | 5      | 13   | 0,0087         |
| 60 min de CEC        | 93    | 91      | 5      | 14   | 0,0152         |
| 120 min tras la CEC  | 102   | 102     | 4      | 10   | 0,1671         |
| D1 de posoperatorio  | 103   | 100     | 5      | 15   | 0,9543         |
| Hematocrito (prueba) |       |         |        |      |                |
|                      | Media | Mediana | E.E.M. | D.E. |                |
| Base                 | 125   | 124     | 6      | 16   |                |
| 30 min de CEC        | 84    | 83      | 4      | 12   |                |
| 60 min de CEC        | 84    | 86      | 4      | 13   |                |
| 120 min tras la CEC  | 96    | 98      | 4      | 12   |                |
| D1 de posoperatorio  | 103   | 103     | 4      | 11   |                |

## Balance de líquido

- 5 No existía ninguna diferencia significativa en cuanto a la diuresis o a la cantidad de cristaloides, coloides, SAG o plasma administrados de manera intraoperatoria entre los dos grupos. Sin embargo, existía un balance de DCP significativamente menor en el grupo de PrimeECC™ en comparación con el grupo control, con 2737 ml  $\pm$  270 en el grupo control en comparación con 1817 ml  $\pm$  167 en el grupo de PrimeECC™ ( $p < 0,0001$ ). El balance de líquido total de manera intraoperatoria era significativamente mayor para el grupo control en comparación con el grupo de PrimeECC™, con 4067 ml  $\pm$  294 en el grupo control en comparación con 3190 ml  $\pm$  362 en el grupo de PrimeECC™ ( $p < 0,01$ ). Existía una tendencia no significativa hacia más hemorragia intraoperatoria en el grupo de prueba cuando se compararon las medias. Sin embargo, esto se debía a datos de paciente individuales. Cuando se correlacionaba la hemorragia con el peso del paciente no existía ninguna correlación y por tanto no existía una hemorragia dependiente de la dosis (figuras 8 y tabla 5).

Tabla 5

## Balance de líquido intraoperatorio (control)

|                            | Media | Mediana | E.E.M. | D.E. | prueba de la t |
|----------------------------|-------|---------|--------|------|----------------|
| Hemorragia intraoperatoria | 584   | 600     | 62     | 175  | 0,0571         |
| Producción de orina total  | 589   | 470     | 136    | 385  | 0,0968         |
| Cristaloide                | 2317  | 2210    | 220    | 623  | 0,7324         |
| Coloide                    | 25    | 0       | 40     | 112  | 1,0000         |
| SAG                        | 44    | 0       | 38     | 106  | 0,5038         |
| Plasma                     | 0     | 0       | 0      | 0    | 0,3299         |
| Balance de CEC             | 2737  | 2650    | 270    | 764  | 0,0000         |
| Depósito                   | 90    | 0       | 83     | 236  | 0,2480         |
| Op. total                  | 4067  | 4045    | 294    | 831  | 0,0025         |

## Balance de líquido intraoperatorio (prueba)

|                            | Media | Mediana | E.E.M. | D.E.   |  |
|----------------------------|-------|---------|--------|--------|--|
| Hemorragia intraoperatoria | 1000  | 800     | 326,28 | 922,86 |  |
| Producción de orina total  | 395   | 300     | 119    | 337    |  |
| Cristaloide                | 2427  | 2250    | 436    | 1232   |  |
| Coloide                    | 25    | 0       | 40     | 112    |  |
| SAG                        | 78    | 0       | 71     | 201    |  |
| Plasma                     | 26    | 0       | 42     | 117    |  |
| Balance de la CEC          | 1817  | 1800    | 167    | 472    |  |
| Depósito                   | 130   | 0       | 98     | 277    |  |
| Op. total                  | 3190  | 3205    | 362    | 1024   |  |

- 20 No existía ninguna diferencia entre los dos grupos en cuanto a la diuresis o las cantidades de cristaloides, plasma o SAG administrados de manera posoperatoria. Sin embargo, el grupo control recibió significativamente más coloides en comparación con el grupo de PrimeECC™, con 425 ml ( $\pm$  167) en el grupo control en comparación con 174 ml ( $\pm$  84) en el grupo de PrimeECC™. Una vez en la UCI, se trataron todos pacientes según los procedimientos convencionales lo que significa que los datos no muestran necesariamente el requerimiento de líquidos de cada paciente.

- 25 Existía una tendencia no significativa hacia más hemorragia en el grupo de prueba cuando se compararon las medias. Sin embargo, esto se debía a datos de paciente individuales. No existía ninguna correlación con el peso del paciente y por tanto tampoco con la dosis administrada (figura 9 y tabla 6).

Tabla 6

## Balance de líquido posoperatorio (control)

|                           | Media | Mediana | E.E.M. | D.E. | prueba de la t |
|---------------------------|-------|---------|--------|------|----------------|
| Hemorragia posoperatoria  | 711   | 588     | 148    | 419  | 0,2465         |
| Producción de orina total | 3079  | 2993    | 335    | 948  | 0,8635         |
| Cristaloide               | 4076  | 4220    | 460    | 1302 | 0,2783         |
| Coloide                   | 425   | 250     | 167    | 474  | 0,0110         |
| SAG                       | 157   | 0       | 104    | 293  | 0,1516         |
| TRC                       | 34    | 0       | 54     | 152  | 0,7500         |
| Plasma                    | 132   | 0       | 136    | 386  | 0,0811         |
| In. total                 | 4825  | 4720    | 660    | 1867 | 0,3476         |
| Posop. vb total           | 1194  | 1439    | 350    | 989  | 0,3488         |

## Balance de líquido posoperatorio (prueba)

|                           | Media | Mediana | E.E.M. | D.E. |
|---------------------------|-------|---------|--------|------|
| Hemorragia posoperatoria  | 945   | 700     | 222    | 628  |
| Producción de orina total | 3067  | 2680    | 429    | 1213 |
| Cristaloide               | 4531  | 4548    | 459    | 1298 |
| Coloide                   | 174   | 0       | 84     | 238  |
| SAG                       | 326   | 0       | 181    | 512  |
| TRC                       | 51    | 0       | 58     | 165  |
| Plasma                    | 503   | 0       | 263    | 743  |
| In. total                 | 5299  | 5137    | 582    | 1645 |
| Posop. vb total           | 1667  | 1328    | 549    | 1553 |

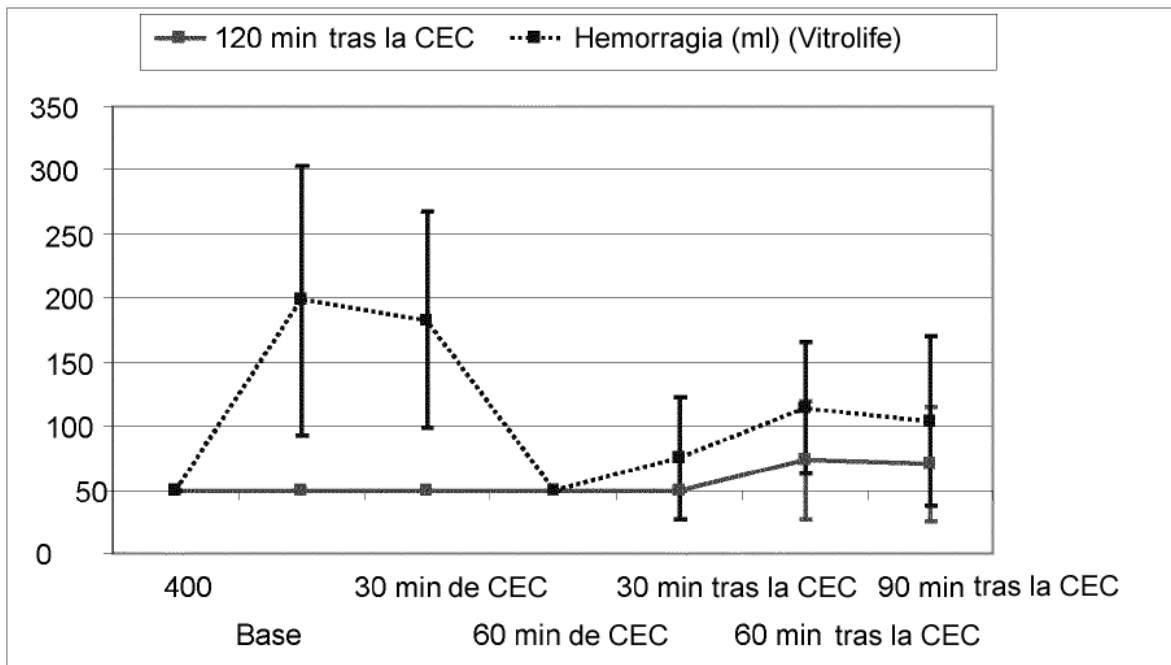
**Bibliografía**

- 5 Mellbye *et al.*, 1988, Complement Activation during Cardiopulmonary Bypass: Comparison between the Use of Large Volumes of Plasma and Dextran 70, *Eur. surg. Res.* 20: 101-109
- Griffel *et al.*, 1992, Pharmacology of Colloids and Crystalloids, *Critical Care Clinics* 80 (2): 235-253
- 10 Boldt *et al.*, 2009, Cardiopulmonary Bypass Priming Using a High Dose of a Balanced Hydroxyethyl Starch Versus an Albumin-Based Priming Strategy, *International Anaesthesia Research Society* 109 (6):1752-1762
- Tigchelaar *et al.*, 1997, Hemostatic effects of three colloid plasma substitutes for priming solution in cardiopulmonary bypass, *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 11: 626-632
- 15 Gu *et al.*, enero de 2006, Selection of priming solutions for cardiopulmonary bypass in adults, *Multimedia Manual of Cardiothoracic Surgery*: 1-9
- Lancon *et al.*, 1990, Prospective randomized study of albumin and dextran 40 as priming fluid for cardiopulmonary bypass, *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 4 (6): 34-34
- 20 McDaniel *et al.*, 1994, Hypertonic Saline Dextran Prime Reduces Increased Intracranial Pressure During Cardiopulmonary Bypass in Pigs, *Anesth. Analg.* 78: 435-441
- 25 Iriz *et al.*, 2005, Comparison of Hydroxyethyl Starch and Ringer Lactate as a Prime Solution Regarding S-100B Protein Levels and Informative Cognitive Tests in Cerebral Injury, *Ann. Thorac. Surg.* 79: 666-671
- Spiess, 2001, Blood Transfusion: The Silent Epidemic, *Ann. Thorac. Surg.* 72: S1832-1837
- 30 Petroianu *et al.*, 2000, The Effect of *In Vitro* Hemodilution with Gelatin, Dextran, Hydroxyethyl Starch, or Ringer's Solution on Thrombelastograph, *Anesth. Analg.* 90: 795-800
- Grocott *et al.*, 2002, Resuscitation fluids, *Vox Sanguinis* 82: 1-8
- 35 Lee *et al.*, 1975, Clinical Evaluation of Priming Solutions for Pumping Oxygenator Perfusion, *The Annals of Thoracic Surgery* 19 (5): 529-536

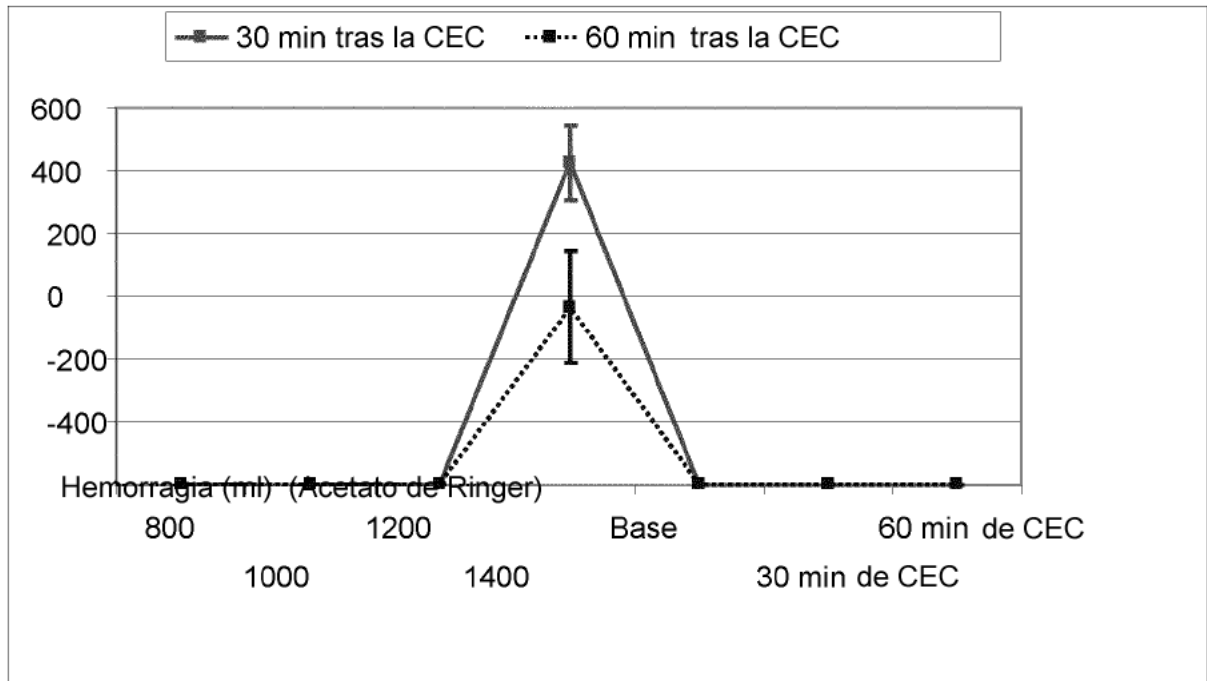
**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Disolución de cebado para derivación cardiopulmonar que comprende una disolución de sal equilibrada y una combinación de moléculas de dextrano oncóticas y no oncóticas para su uso en el mantenimiento de la presión oncótica durante un procedimiento de derivación cardiopulmonar, en la que una molécula de dextrano oncótica tiene un peso molecular medio de entre 35 y 45 kDa y una molécula de dextrano no oncótica tiene un peso molecular medio menor de 5 kDa y en la que el dextrano oncótico está a una concentración equivalente a de entre 35 y 55 g/l de dextrano 40 y el dextrano no oncótico está a una concentración equivalente a de entre 1 y 10 g/l de dextrano 1.
- 10 2. Disolución de cebado para derivación cardiopulmonar para su uso según la reivindicación 1, en la que el dextrano oncótico es dextrano 40.
- 15 3. Disolución de cebado para derivación cardiopulmonar para su uso según cualquier reivindicación anterior, en la que el dextrano no oncótico es dextrano 1.
4. Disolución de cebado para derivación cardiopulmonar para su uso según la reivindicación 3, en la que la concentración de dextrano 1 es de entre 1 y 5 g/l.
- 20 5. Disolución de cebado para derivación cardiopulmonar para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la presión oncótica en la sangre de un paciente se mantiene dentro de valores de paciente normales durante un procedimiento de derivación cardiopulmonar.
- 25 6. Disolución de cebado para derivación cardiopulmonar para su uso según la reivindicación 5, en la que el paciente es humano.

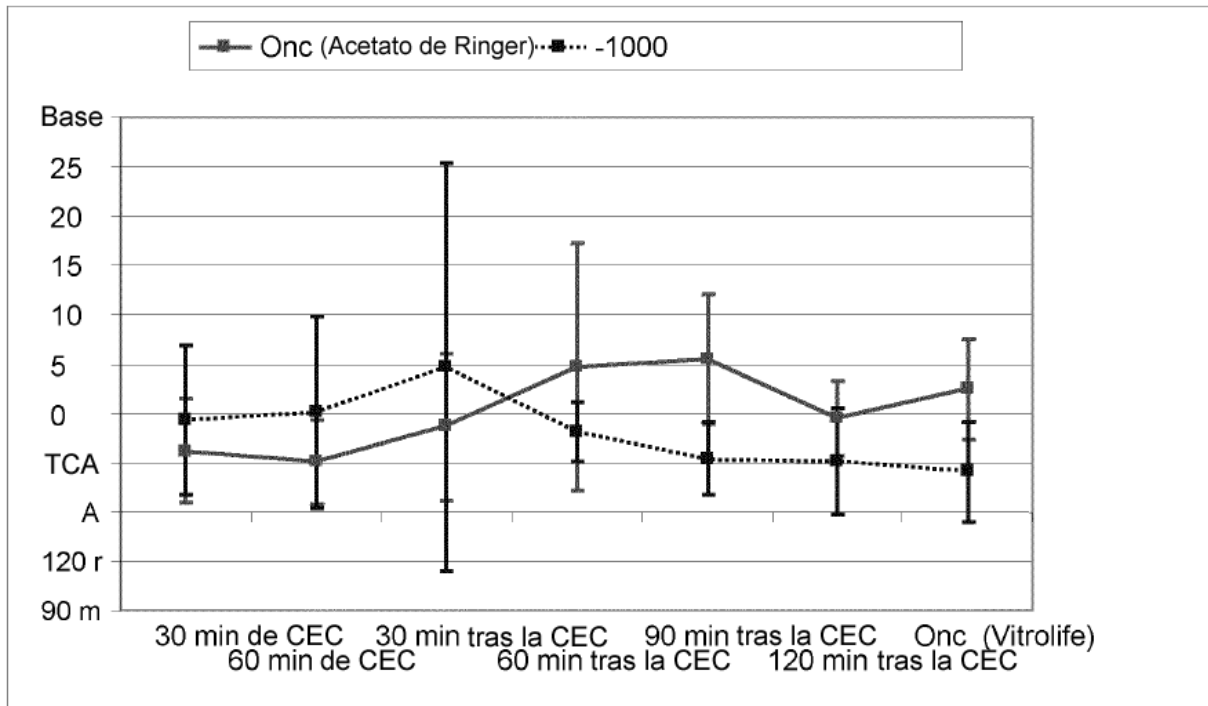
**Figura 1**



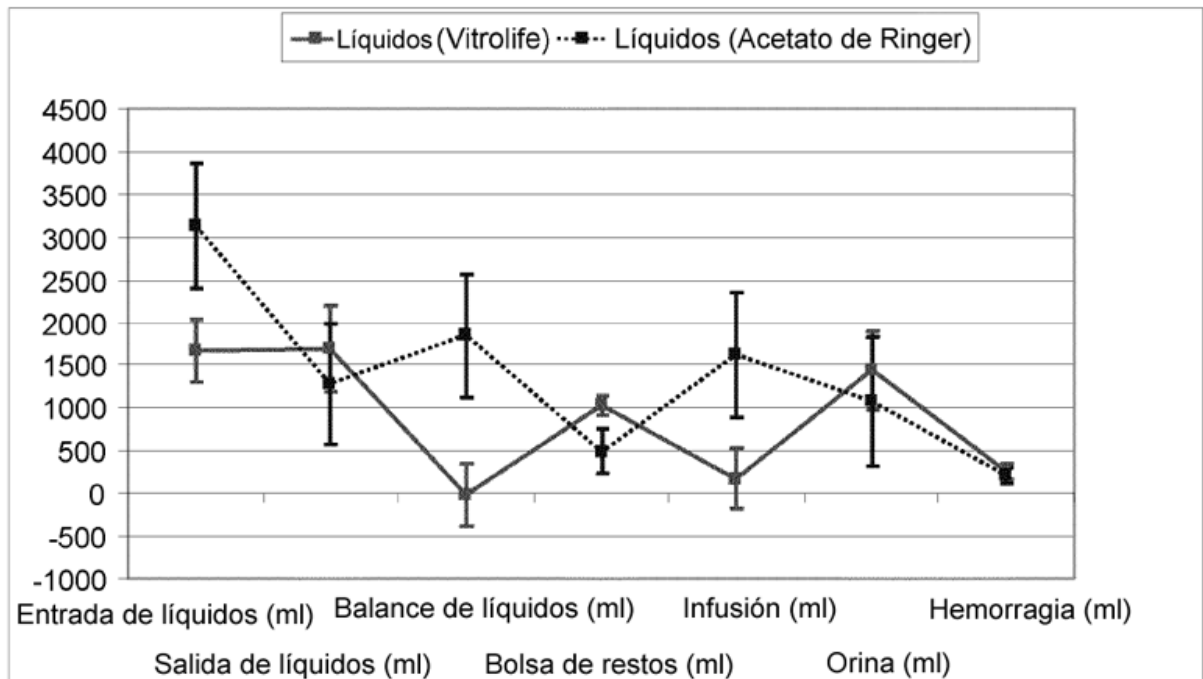
**Figura 2**



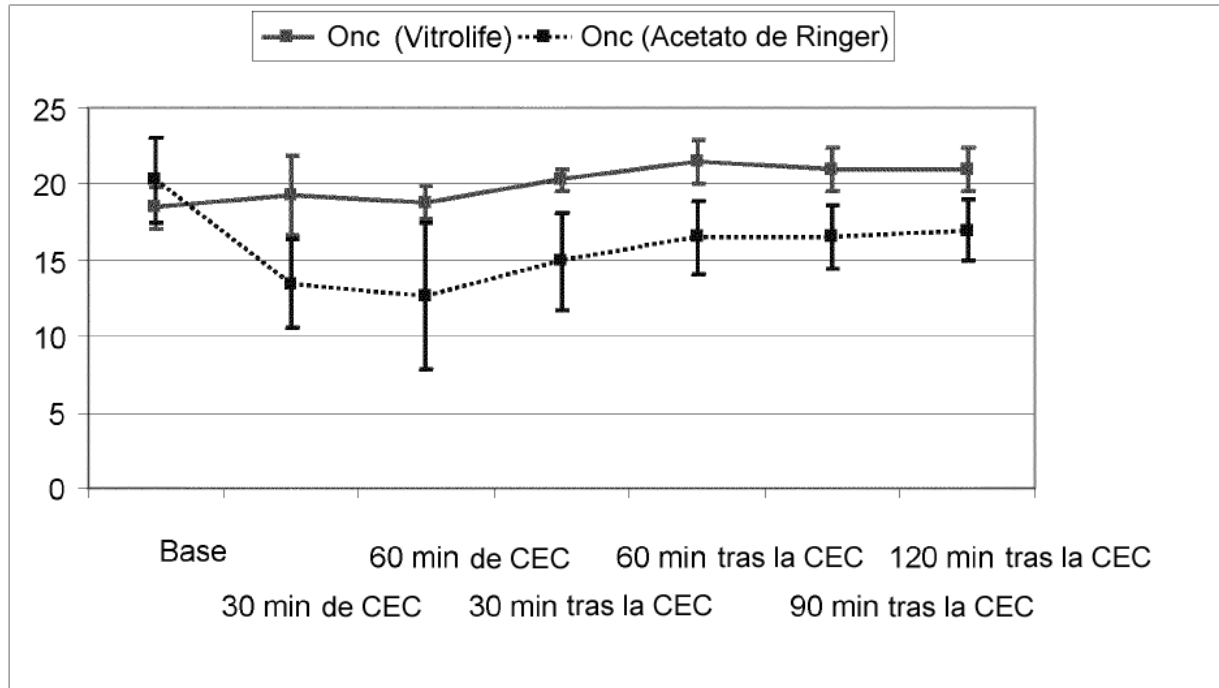
**Figura 3**



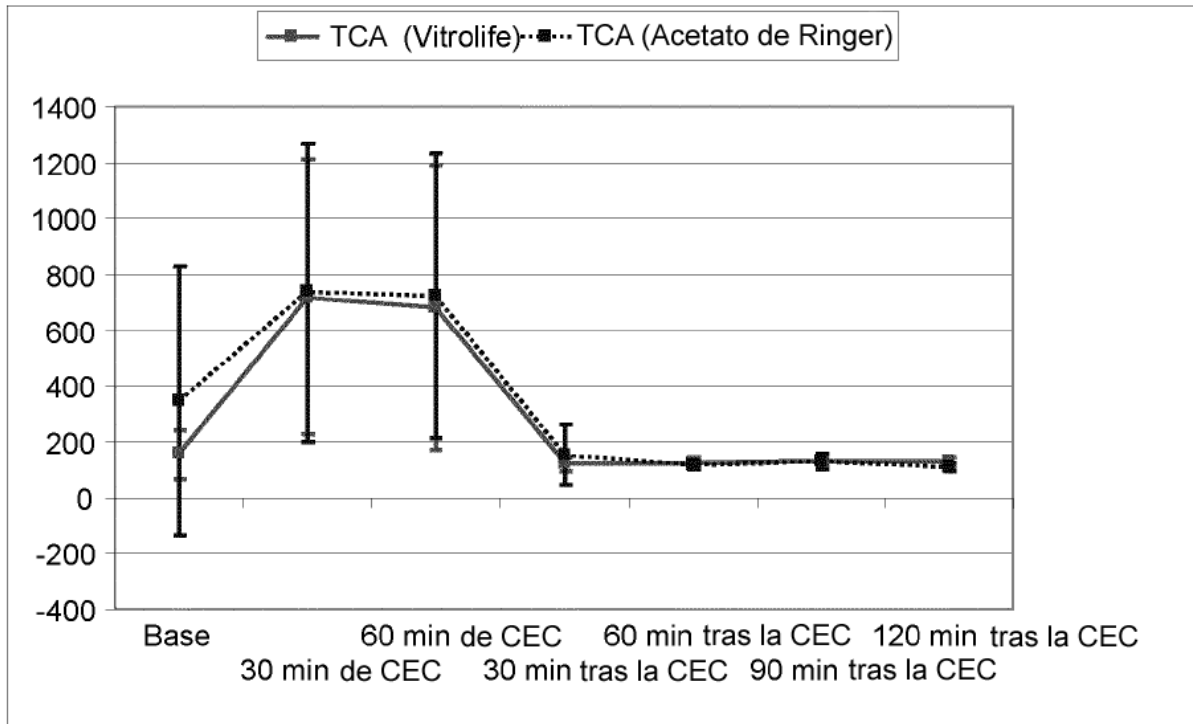
**Figura 4**



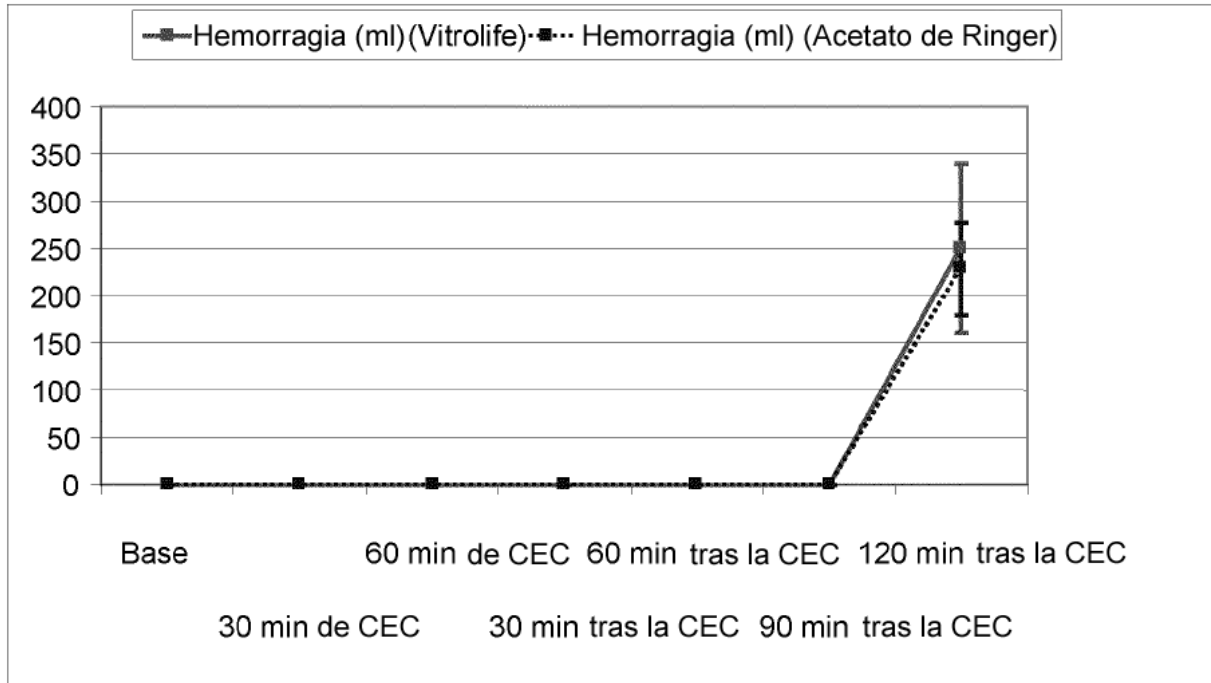
**Figura 5**



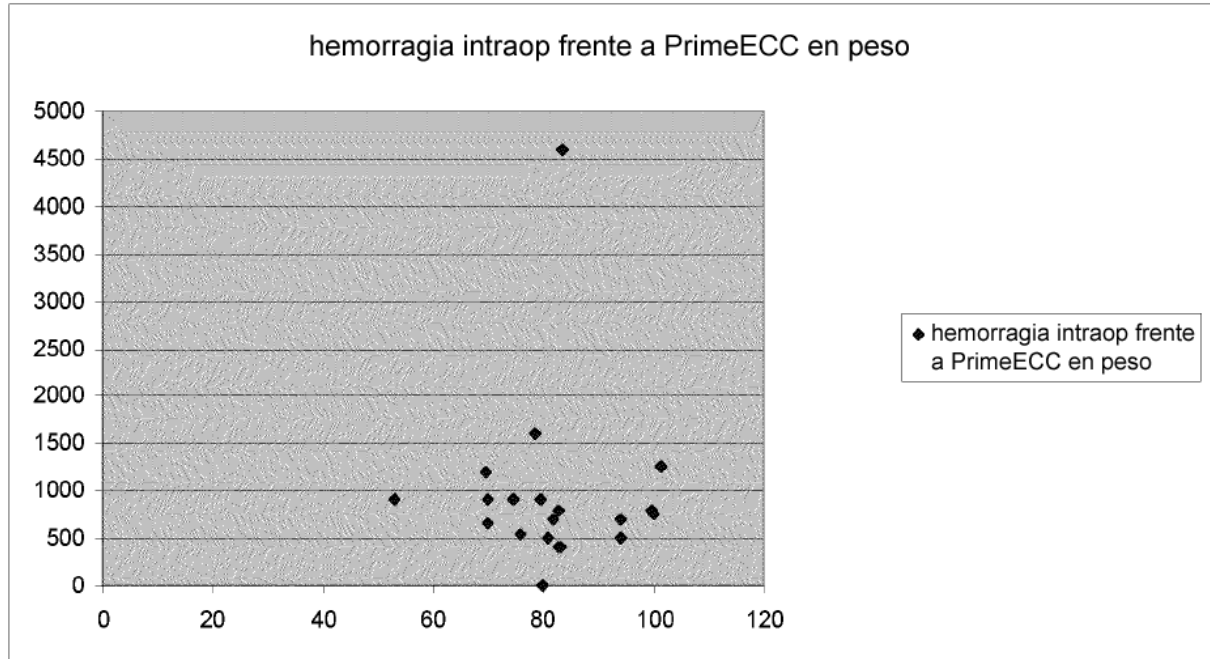
**Figura 6**



**Figura 7**



**Figura 8**



**Figura 9**

