

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
"IGNACIO CHÁVEZ"

**ESTUDIO DE LOS RECEPTORES PLAQUETARIOS DEL FACTOR DE VON
WILLEBRAND Y DE FIBRINÓGENO DURANTE LA CIRCULACIÓN
EXTRACORPÓREA POR CIRUGÍA CARDIACA**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
CARDIOLOGÍA

PRESENTA:

DR. JOSÉ CARLOS FLORES ESTRADA

ASESORE: DR. RAÚL IZAGUIRRE ÁVILA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGÍA DEL INSTITUTO
NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHÁVEZ"

DIRECTOR DE ENSEÑANZA
DR. JOSÉ FERNANDO GUADALAJARA BOO

MÉXICO D. F.

OCTUBRE DE 2006



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIA

A mi esposa, B. Lorena Velásquez Calderón

A mi mama, Mirna Noemí Estrada C.

A mis hermanos, Claudia Flores E y Jorge Luis Flores E.

A mi querida y recordada Antigua Guatemala, que reclama el regreso de su hijo.

A mis amigos, Debora de León

A la Secretaria de Relaciones Exteriores de México

INDICE

ANTECEDENTES	1
I. I Historia	1
I.II Alteraciones de la hemostasia producidas durante la cirugía cardiaca con circulación extracorpórea	3
I. III Cambios en los componentes sanguíneos	
a) Plaquetas	3
I. IV Fibrinolisis y antifibrinolíticos	8
a) Aprotinina	10
b) Ácido aminocaproico	12
I.V Receptores plaquetarios del factor de Von Willebrand Y de fibrinógeno	12
I.VI Tipos de oxigenador	16
I.VII Tipos de bombas	17
I.VIII Respuesta inflamatoria a la circulación extracorpórea	19
II. JUSTIFICACIÓN	22
III. OBJETIVOS	25
IV. METODOLOGÍA	26
a) Diseño del estudio	26
b) Población	26
c) Método	26
d) Criterios de inclusión	27
e) Criterios de exclusión	27
f) Definición operativa de variables	28
g) Variables independientes	32
h) Variables dependientes	32
i) Análisis estadístico	33
j) Recursos materiales	33
k) Recursos humanos	34
l) Financiamiento del proyecto	34
m) Consideraciones éticas	34
n) Cronograma de actividades	35
V. RESULTADOS	36
VI. DISCUSIÓN	46
VII. CONCLUSIONES	52
VIII. REFERENCIAS	54

I. ANTECEDENTES

I. I HISTORIA DE LA CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

El desarrollo de técnicas modernas en circulación extracorpórea es el resultado de esfuerzos combinados de fisiólogos, médicos e ingenieros, los cuales realizaron trabajos experimentales al final del siglo XIX como Von Shkoder, Von Frey, Grube y Jacob. Estos científicos establecieron las bases fundamentales de tres diferentes tipos de oxigenadores artificiales para aislamiento de perfusión en órganos de animales. ¹

En las siguientes décadas, varios investigadores incluyendo a Beck, Van Alle, Bayliss, Muller, Henry y Jouvelet, refinaron las características del dispositivo recomendando el uso de bombas de rodillo para transfusiones y otras aplicaciones. ²

Fue hasta 1934 cuando se utilizó este tipo de bomba como una máquina de corazón-pulmón la cual fue adoptada por Gibbson para estudios experimentales. ³

Se utilizaron en la segunda mitad del siglo XX por Dennon, Dogliotti, Constantini, Lillihei y Gibbson, quienes tuvieron el primer reporte en la literatura del uso de la maquina de circulación extracorpórea de rodillo (maquina corazón-pulmón) para la realización de la primera cirugía de corazón abierto en 1952. El sistema de perfusión básico puede ser adaptado para proveer soporte circulatorio y respiratorio parcial o total. Las máquinas de corazón

pulmón incluyen dentro de sus componentes principales el oxigenador, un reservorio venoso, y un regulador de temperatura dentro de esta unidad. Además se conecta con un filtro para capturar las burbujas de aire en la línea arterial y dependiendo del sistema operativo, se utilizan varios sistemas de succión para regresar la sangre del campo quirúrgico a las cámaras cardiacas y a la aorta. Por otro lado la sangre aspirada pasa a través del reservorio de la cardiectomía y del filtro antes de retornar al reservorio venoso, y de manera opcional, pero recomendada, la sangre es limpiada a través de un sistema de resguardo celular y posterior retorna para ser profundida. Finalmente se añade un circuito extra para administrar soluciones cardioplégicas y un hemoconcentrador para remover agua libre y micromoléculas al sistema del circuito primario.^{3,4,5}(Figura 1)

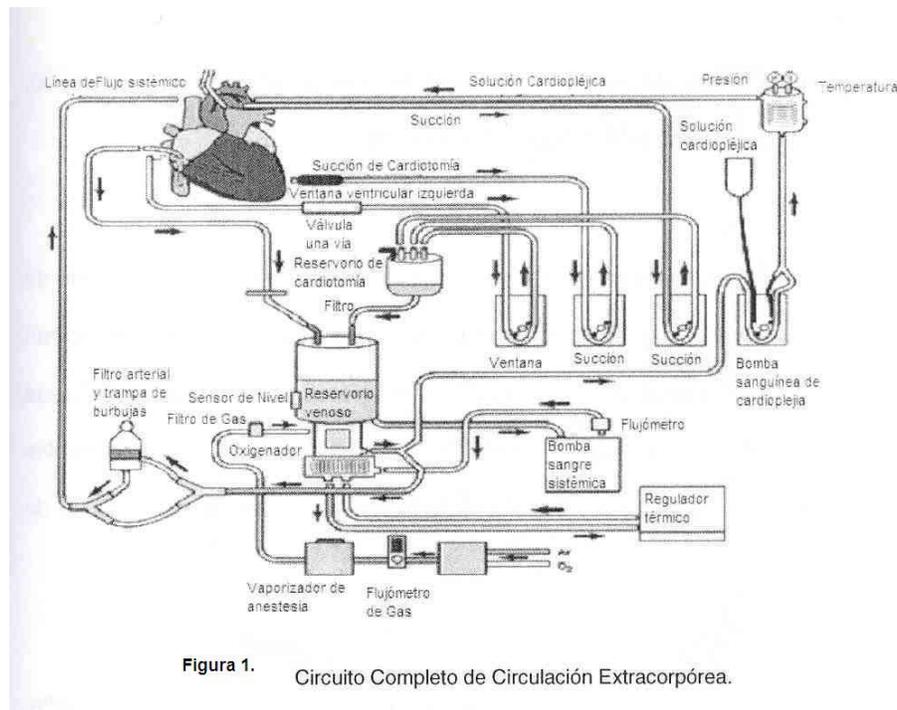


Figura 1. Circuito Completo de Circulación Extracorpórea.

I. II ALTERACIONES DE LA HEMOSTASIA PRODUCIDAS DURANTE LA CIRUGÍA CARDIACA CON CIRCULACION EXTRACORPÓREA

El proceso fisiológico de la hemostasia se inicia con el contacto de la sangre con la membrana basal del subendotelio y el colágeno. La exposición del subendotelio vascular inicia la activación plaquetaria y la producción de factor activado XIIa, XIa, y kalikreína. Las superficies sintéticas del circuito de circulación extracorpórea (CEC), también inducen la activación plaquetaria y el sistema plasmático de la coagulación.

Se estimula el activador del plasminógeno tipo urokinasa, el cual activa el plasminógeno, iniciándose la fibrinólisis por un mecanismo que no ocurre en la hemostasia fisiológica. Simultáneamente, la trombina se activa vía factor XII y factor XI y ambas, trombina y plasmina son dos potentes activadores de las plaquetas, siendo los principales responsables de la disfunción plaquetaria y de la hemorragia postoperatoria.⁶

I. III CAMBIOS EN LOS COMPONENTES SANGUINEOS

a) PLAQUETAS

Aunque luego de la CEC pueden observarse distintos trastornos en la hemostasia, la disfunción plaquetaria es probablemente el defecto más predecible de todos. Luego de la cirugía cardíaca, el tiempo de sangría está prolongado. El mecanismo exacto de la disfunción plaquetaria no se conoce a ciencia cierta, pues hay varios factores que pueden contribuir, entre estos el contacto de la sangre con la superficie del circuito extracorpóreo. (Cuadro1)

Al iniciarse la CEC, los receptores en la superficie de las plaquetas interactúan con la superficie sintética no endotelial del circuito de CEC que estimula la activación plaquetaria. El área de mayor superficie en un circuito de CEC es el oxigenador de membrana. Las plaquetas activadas se adhieren a la superficie y también entre sí, formando microagregados, lo que resulta en una reducción temporal del recuento del número de plaquetas circulantes. Gradualmente, las plaquetas se liberan y retornan a la circulación como una mezcla de células morfológicamente y funcionalmente alteradas.

Hay evidencia de activación plaquetaria y liberación del contenido de los gránulos alfa; estas evidencias son concentraciones elevadas en el plasma de proteínas plaquetarias específicas (ej. Factor plaquetario 4 y betatromboglobulina).

Es necesario tener en cuenta el efecto cuantitativo de la hemodilución derivado del llenado inicial del sistema extracorpóreo con soluciones salinas. Como consecuencia de ella el valor del hematócrito cae a cifras entre el 30 y 24 %, lo que representa una hemodilución que varía entre el 30 y 40 % y que afectará no solamente al hematócrito sino los niveles de plaquetas.⁶

La reducción de la cifra de plaquetas por debajo de los niveles previsibles por la simple hemodilución se atribuye a su adhesión a las superficies extrañas del circuito y a su destrucción. Con los oxigenadores de membrana se produce una caída en los primeros 20 minutos del 20 %, que se recupera lentamente en

las siguientes horas. Por el contrario cuando el oxigenador es de burbuja la caída en el recuento de plaquetas es más gradual y no existe recuperación posterior. En conjunto la trombocitopenia que se halla al término de la CEC no suele ser inferior $100 \times 10^9/L$.⁶

Durante la CEC, con oxigenador de burbuja, la interfase sangre-gas produce una destrucción mecánica de las plaquetas y desnaturalización de los factores de la coagulación.

Con un oxigenador de burbuja, el número de plaquetas disminuye, pero más gradualmente que con el oxigenador de membrana, debido a que el primero contiene menor superficie sintética donde las plaquetas pueden agregarse. En el oxigenador de burbuja, sin embargo, la pérdida de plaquetas es progresiva y probablemente por destrucción de las mismas, por lo tanto no hay un retorno posterior de plaquetas a la circulación.

El oxigenador de membrana preserva mejor las plaquetas que el de burbuja en perfusiones mayores de 90 minutos. Al margen de considerar si se usa un oxigenador de burbuja o membrana, varios minutos después de iniciada la CEC, la aspiración de cardiotorax y los filtros del circuito son sitios adicionales para la activación plaquetaria y posterior disfunción.

Como se ha mencionado, la adhesión plaquetaria se inicia a través del receptor de la glucoproteína GP Ib junto con el factor de Von Willebrand. A continuación tiene lugar la activación plaquetaria que da lugar a cambios en la configuración

de plaquetas con degranulación de gránulos alfa y densos, con expresión de receptores GP IIb/IIIa en la superficie de las plaquetas, con activación del receptor de manera que se puede unir a fibrinógeno.⁷

El último paso es la agregación plaquetaria, en la que el fibrinógeno o el factor de Von Willebrand se une a los receptores activados GP IIb/IIIa de las plaquetas. (Figura 2)

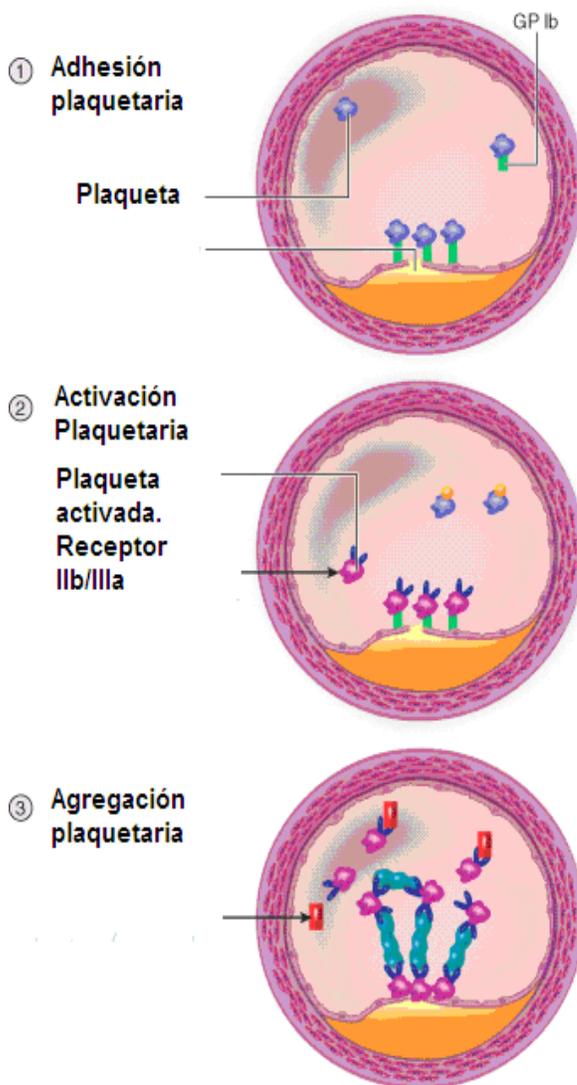


Figura 2. Proceso de adhesión, activación y agregación plaquetaria

Por otro lado, la disfunción plaquetar asociada a la CEC puede estar relacionada con modificaciones cuantitativas y cualitativas de componentes de membrana plaquetaria y en concreto con los receptores GP Ib, IIb/IIIa. Tanto el traumatismo mecánico de las superficies no biológicas como las turbulencias del oxigenador puede intervenir en la fragmentación y pérdida de los receptores de plaquetas. Otro factor que también contribuye en la disfunción plaquetaria es la heparinización del circuito.⁸

En general, al término del procedimiento la cifra plaquetaria no suele ser menor a $100 \times 10^9/L$. Ahora bien, existe disfunción plaquetaria, vista en los cuadros de hemorragia postoperatoria y tiempo de sangría prolongado aún con cifras de plaquetas mayores a $100 \times 10^9/L$. Existe prolongación del tiempo de sangría desde los primeros minutos de la CEC dependiente al menos de la hipotermia lo que condiciona disfunción plaquetaria por disminución en la producción de Tromboxano.⁸

En situaciones de tiempo prolongado de bomba, las plaquetas consumidas no solo no pueden ser reemplazadas adecuadamente por la médula ósea, sino que tal vez las nuevas plaquetas tengan defectos intrínsecos en su actividad.^{8,9}

Alteraciones de la Función Plaquetaria durante la Circulación Extracorpórea	
Disminuyen	Números de plaquetas
	Función
	Síntesis de Tromboxano A2
	Activación Transitoria
	Tromboxano B2
	Gránulos alfa
Aumentan	Receptores adrenérgicos alfa-2
	Factor 4 plaquetario
	Beta Tromboglobulina
	Tiempo de Hemorragia

Cuadro 1. Alteración de la Función Paquetaria durante la CEC

En situaciones de tiempo prolongado de bomba, las plaquetas consumidas no solo no pueden ser reemplazadas adecuadamente por la médula ósea, sino que tal vez las nuevas plaquetas tengan defectos intrínsecos en su actividad.

10,11

I. IV FIBRINOLISIS Y ANTIFIBRINOLITICOS

Se reporta en la literatura aumento de la actividad fibrinolítica como consecuencia de la liberación del activador vascular del plasminógeno por las células endoteliales bajo los estímulos de la CEC ¹². Los mecanismos propuestos para la iniciación de la fibrinólisis incluyen la liberación de activador del plasminógeno (t-PA) del pericardio y periostio, y también la activación del

plasminógeno mediado por el factor XIIa y liberación de tPA mediada por trombina. A pesar de una correcta heparinización, persiste cierta actividad en la cascada de coagulación. Hay formación de productos de digestión de la fibrina y complejos trombina-antitrombina que demuestran una continua actividad de la trombina. La trombina formada en pequeñas cantidades a pesar de una correcta anticoagulación, induce la liberación de factor activador tisular del plasminógeno.⁶

Los productos de digestión del fibrinógeno y de la fibrina inhiben la polimerización de la fibrina y la agregación plaquetaria. A pesar de estos efectos antihemostáticos no se observa con frecuencia hipofibrinogenemia luego de la CEC, porque la activación de la fibrinólisis es de corta duración. La concentración de inhibidores de la plasmina disminuye debido a la hemodilución. En la mayoría de los casos esta leve activación de la fibrinólisis durante la CEC se resuelve espontáneamente sin un marcado impacto clínico con un restablecimiento de las concentraciones plasmáticas del factor activador del plasminógeno a sus niveles previos dentro de unas pocas horas de finalizada la CEC. La plasmina digiere la fibrina, digiere varias proteínas del sistema de la coagulación y tiene acciones antiplaquetarias.

Por último se debe tener un equilibrio entre los factores procoagulantes y su contraparte de fibrinólisis, por lo que la trombina circulante estimula las células endoteliales para producir t-PA, el cual se une a la fibrina con el fin de transformar el plasminógeno en plasmina y produce fragmentos de proteínas llamados dímeros D, que son marcadores séricos útiles para determinar el

estado de fibrinólisis, así como un marcador indirecto de producción de trombina.¹¹

a) APROTININA

La aprotinina es un polipéptido natural que inhibe diversas serinproteasas, como la plasmina y calicreina, por unión reversible con su centro activo. Existe clara evidencia que cuando se administra a altas dosis desde antes del inicio y durante la CEC se reduce la hemorragia intra y postoperatorio de un 50 %.⁶

El mecanismo por el cual la aprotinina reduce la hemorragia luego de la CEC, todavía no es claro. La aprotinina es un agente antifibrinolítico potente. La propagación de la fibrinólisis intrínseca a través de la activación de la kalikreína mediada por el factor XII, como la generación de plasmina a través de la vía extrínseca o activación del plasminógeno mediada por el tPA, se inhiben efectivamente con concentraciones de aprotinina de aproximadamente 4 micromoles/L. Aunque la terapia con aprotinina se asocia con niveles reducidos de productos de digestión de la fibrina luego de la CEC, una actividad fibrinolítica transitoria se puede demostrar luego de la CEC en similares proporciones tanto en pacientes tratados con aprotinina, como en un grupo control.

La inhibición de la digestión fibrinolítica de la fibrina, del fibrinógeno circulante, o del factor VIII, puede ser un mecanismo (pero no el único) que produzca el efecto benéfico de la aprotinina.

La preservación del receptor glucoproteico plaquetario Ib o el bloqueo de un defecto plaquetario mediado por la plasmina, pueden explicar también el beneficio hemostático de la aprotinina, que atenua la prolongación del tiempo de sangría después de la CEC; además de su importante acción antifibrinolítica, la aprotinina favorece la conservación de una aceptable función plaquetaria post bomba.

Luego de altas dosis de aprotinina, la creatinina plasmática, la urea y la velocidad del filtrado glomerular permanecen sin cambios. Existen pocos datos disponibles sobre los efectos de la aprotinina en pacientes con falla renal, sin que esta sea necesariamente una contraindicación para el uso de aprotinina.

Por ser una proteína animal, la aprotinina puede causar reacciones anafilácticas, pero esto es extremadamente raro (menos del 0.1%).

El mecanismo por el cual mejora la hemostasia no está totalmente aclarado, pero la reducción del receptor GP Ib en la membrana plaquetaria de los controles pero no de los pacientes fue hallada por van Oeveren quienes la atribuyeron a una acción proteolítica de la plasmina. Para estos autores la acción de la plasmina sobre este receptor da lugar a una redistribución de su localización, desde la membrana de superficie al sistema canalicular intraplaquetario.

b) ACIDO E-AMINOCAPROICO

Es un análogo de la lisina que se une al plasminógeno evitando su fijación a la fibrina o al fibrinógeno. Da lugar a una ligera reducción de la hemorragia postoperatoria, de escasa importancia clínica en tiempo de circulación extracorpórea prolongada.⁶

Múltiples estudios han demostrado la eficacia para disminuir la hemorragia posterior a la cirugía cardiaca, alcanzando tasas de reducción y requerimientos transfusionales en un 15-30 %.^{13,14}

I. V RECEPTORES PLAQUETARIOS DEL FACTOR DE VON WILLEBRAND Y DEL FIBRINÓGENO

El factor de Von Willebrand contribuye en el mecanismo de adhesión, agregación plaquetaria y apoya en la función procoagulante del Factor VIII, prolongando su vida media en sangre. Es sintetizado en los megacariocitos y células endoteliales y liberado en forma de polímero de alto peso molecular (225-kDa), la proteólisis de forma madura es un evento fisiológico en las personas sanas.

El principal receptor plaquetario responsable de la adhesión plaquetaria es la GP Ib/IX. Este receptor forma parte de la familia de proteínas responsables de las interacciones plaquetarias, las denominadas integrinas, que son proteínas heterodiméricas de la superficie celular, formadas por subunidades y que tienen un importante papel en la adhesión celular en general. Cada integrina se

une a uno o más ligandos, interviniendo en los procesos de adhesión y agregación plaquetaria.

La activación plaquetaria se consigue a través de un sistema de señales de transducción que implica a diversas sustancias y que finalmente inducen un aumento de la concentración intracelular de calcio, que a su vez conlleva un cambio en la conformación plaquetaria. Este cambio conformacional conlleva, en último término, la exposición y activación de otra integrina, el receptor GP IIb/IIIa plaquetario, y lo hace además de manera independiente del agonista que ha originado la activación plaquetaria. Así, cuando las plaquetas se activan, exteriorizan en la membrana estos receptores (entre 50.000 y 80.000 por plaqueta) compuestos por dos unidades proteicas: por un lado, la GP IIb (también denominada α_{IIb}) constituida por una cadena pesada extracelular y por otra cadena ligera con 3 segmentos situados en el citoplasma, en la membrana y a nivel extracelular, respectivamente; por otro lado, la GP IIIa (también denominada β_3) compuesta por una única cadena también con una cola intracitoplasmática, un segmento transmembrana y otro de disposición extracelular.

Una vez activado, el receptor IIb/IIIa es capaz de unirse al fibrinógeno soluble y a otros ligandos como el factor von Willebrand, la vitronectina o la fibronectina, haciendo que las plaquetas se agreguen.

Los receptores IIb/IIIa plaquetarios activados son capaces de reconocer y de unirse a la secuencia de aminoácidos arginina-glicina-aspartato (RGD) y a la secuencia Lys-Gln-Ala-Gly-Asp-Val (KQAGDV), ambas contenidas en el

fibrinógeno. La secuencia RGD se halla también en otras sustancias como la vitronectina, el factor von Willebrand y la fibronectina, siendo el fibrinógeno el principal ligando debido a que contiene una mayor concentración de esta secuencia de aminoácidos . La unión de estas glucoproteínas al fibrinógeno o al factor de von Willebrand también viene determinado por las condiciones hemodinámicas de la pared y del flujo vascular, como son las fuerzas de cizallamiento. Los receptores GP IIb/IIIa se encuentran de forma inactiva sólo en las plaquetas y en los megacariocitos. (Figura 3)

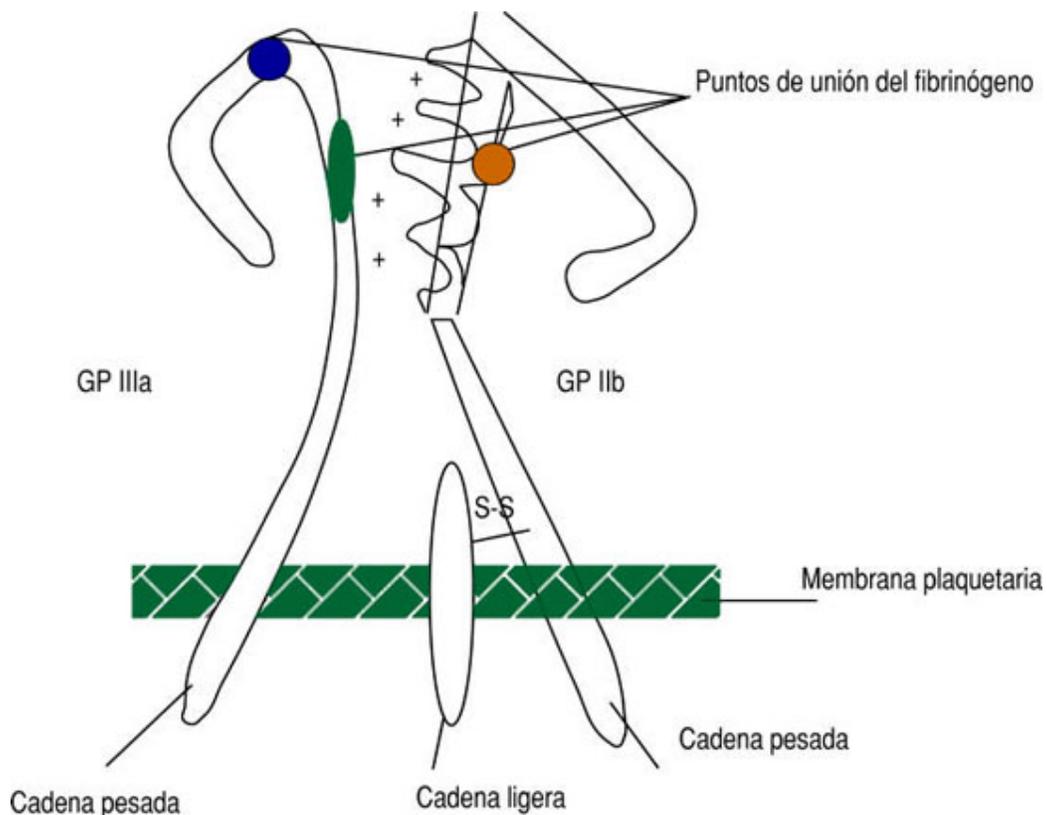


Figura 3. Estructura del receptor plaquetario IIb/IIIa

Se han descrito reducciones en determinados receptores de la membrana plaquetaria inducidas por la circulación extracorpórea (CEC), como el

receptor GP Ib y GP IIb-IIIa. Se ha encontrado una reducción de los puntos de unión al fibrinógeno de aproximadamente del 40%, que no es lo bastante intensa para alterar significativamente la capacidad de fijar el fibrinógeno de esas plaquetas. Probablemente más importante en la génesis de la hemorragia en este tipo de cirugía sean las alteraciones del receptor GP Ib, habiéndose observado una correlación entre la reducción o ausencia de la agregación inducida por ristocetina, por una parte y la hemorragia postoperatoria por otra, correlación que se ha visto en pacientes con niveles plasmáticos normales de FVW Ag y FVW Co, lo que indicaría una reducción del receptor GP Ib, disminución que puede ser prevenida por la administración de aprotinina, lo que sugiere proteólisis por acción de la plasmina ⁶

Aunque el nivel del factor de Von Willebrand antigénico cae moderadamente durante la circulación extracorpórea, algunos autores han descrito aumento de la actividad cofactor de la ristocetina simultáneo, debido a un incremento de los multímeros de alto peso molecular liberados de sus depósitos.

Existe poca información respecto de las alteraciones que sufre el factor de Von Willebrand durante la circulación extracorpórea. Perutelli estudió (1999) las anormalidades de los multímeros de Von Willebrand en 12 pacientes pediátricos con alteraciones congénitas, que fueron a cirugía cardiovascular y utilización de CEC, estudio en el que se documentaron alteraciones en los multímeros, los cuales sufren proteólisis que no se había documentado antes de la CEC, alteraciones que se asemejan a la enfermedad de Von Willebrand 2A. ¹⁵

I. VI. TIPOS DE OXIGENADOR

Existen 2 tipos principales de oxigenadores: los de membrana y los de burbuja. Los oxigenadores de membrana imitan la actividad natural del pulmón, y están conformados por una membrana delgada de polipropileno (0.3-0.8 μm poros) o de goma de silicón que se interpone entre las fases hemáticas y gaseosa en el circuito.

Comparado con los oxigenadores de burbuja, los de membrana son más seguros ya que producen menos partículas y microembolias gaseosas, además de que ocasionan menor reactividad de los elementos sanguíneos, y menor control de los gases a este nivel. ^{16,17} (Figura 4)

La configuración de dispositivos más eficientes es aquella que mantiene una superficie delgada de difusión, pese a bajas presiones interfase, además de mantener una menor turbulencia que disminuye el acúmulo de partículas plasmáticas y la embolia, mantiene además una adecuada transferencia de los anestésicos. ^{9,11}

En el caso de los oxigenadores de burbuja, ya son obsoletos, aunque son utilizados en otras partes del mundo para cirugías de corta duración por su bajo costo y eficiencia. Hay que considerar que cada burbuja representa una nueva superficie de contacto para los elementos de la sangre que reaccionan con lesión progresiva de los mismos y una mayor entrada de microémbolos gaseosos al sistema. ^{13,14}

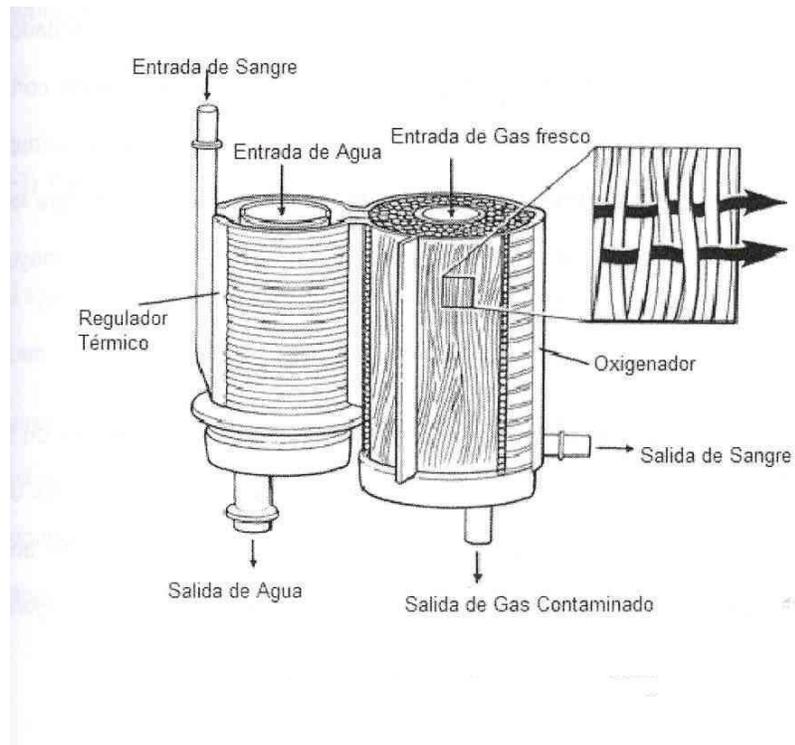


Figura 4. Modelo de oxigenador de membrana

I. VII TIPOS DE BOMBAS

Al igual que con los oxigenadores, las máquinas de corazón-pulmón utilizan dos tipos de bombas, las de rodillo y las centrífugas. (Cuadro 2)

Aunque en la actualidad se emplean bombas de rodillo, las bombas centrífugas se utilizan usualmente para los circuitos de perfusión primarios por razones de seguridad así como por el beneficio en la disminución de lesión de elementos sanguíneos.¹⁸ (Figura 5)

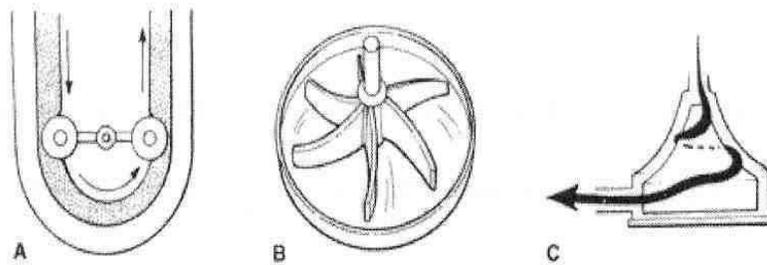


Figura 5. Tipos de bombas. A) Rodillo B) Bomba e aspa de asperción
C) Bomba de centrifuga

Las bombas centrífugas están constituidas por un contenedor de goma en forma cónica, el cual al momento de la rotación impulsa la sangre hacia el sistema.

El flujo sistémico es determinado mediante un controlador que determina la velocidad y rotación del contenedor, así como la postcarga de la línea arterial; además, las bombas centrífugas son capaces de generar presiones elevadas de perfusión (900 mmHg) con presiones negativas de llenado (400-500 mmHg), disminuyendo los acúmulos de elementos formes, la embolia gaseoso e incrementando el retorno venoso.^{9,13,19}

Las bombas de rodillo están constituidas por dos rodillos recubiertos de polivinil, silicón o látex, separados por 180° de angulación en un contenedor curvilíneo; el flujo anterógrado es generado por la compresión de ambos rodillos donde la tasa de flujo del diámetro de los contenedores, la tasa de rotación, la longitud y grado de compresión.^{9,20}

Descripción	Rodillo	Centrífuga
Ventajas	Parcialmente Oclusiva	No oclusiva
	Poscarga independiente	Poscarga sensible
	Bajos volúmenes iniciales	Posición sensible
	Bajo costo	Presión positiva y negativa segura
	Sin potencial de flujo retrógrado	Adaptación al retorno venoso
		Mejor para circulación extracorpórea
		Derecha e Izquierda
		Preferible para circulación Extracorpórea prolongada
		Protección contra embolismo aéreo
Desventajas	Presión positiva y negativa excesiva	Gran volumen inicial
	Micropartículas	Requiere medición de flujo
	Ruptura de conexiones	Reflujo potencial
	Potencial para embolismo aéreo masivo	Mayor costo
	Ajuste de oclusión necesarios	
	Requiere supervisión estrecha	

Cuadro 2. Bombas de rodillo y centrífuga

I. VIII RESPUESTA INFLAMATORIA A LA CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

La respuesta inflamatoria secundaria a la circulación extracorpórea se inicia por el contacto entre la sangre heparinizada y las superficies celulares no endoteliales, activada mediante zimógenos plamáticos y elementos celulares que constituyen el sistema de defensa del organismo.

Los principales elementos sanguíneos que participan en esta reacción de la fase aguda son las proteínas de contacto y el complemento, así como los neutrófilos, monocitos, células endoteliales y en menor grado las plaquetas.

El complemento es uno de los principales mecanismos de inflamación durante la circulación extracorpórea, el cual inicia su actividad en 3 etapas diferentes: 1) durante el contacto de los elementos sanguíneos con la superficie no endotelial, 2) posterior a la infusión de protamina y 3) por el efecto posterior al paro circulatorio. Con esto contribuye a la migración y adhesión de neutrófilos a células endoteliales, lo cual es la base para el daño multiorgánico postquirúrgico.²¹

Los neutrófilos contienen una gran cantidad de sustancias proteolíticas y citotóxicas, que son liberadas durante la CEC al medio extracelular, y son la base para la respuesta inflamatoria sistémica en la cirugía cardíaca. Por otro lado, las cuentas de leucocitos normalmente disminuyen debido a una respuesta por la hemodilución con un discreto incremento posterior a la cirugía.

21

Los linfocitos también presentan alteraciones por la circulación extracorpórea, aunque no contribuye a la respuesta aguda inicial. De igual forma eosinófilos y basófilos son activados por interleucinas y liberan elementos vasoactivos y sustancias citotóxicas, además de expresar receptores celulares para efectuar la interacción con otros tipos celulares.²²

Por otro lado la vasoconstricción regional reduce el flujo dentro de los lechos vasculares locales permitiendo la adhesión de los neutrófilos a las paredes vasculares en conjunto con la actividad de las selectinas. Como resultado hay una sobre expresión de receptores de adhesión, radicales de oxidación y quimioreactantes de neutrófilos.^{5,23}

La circulación extracorpórea incrementa la respuesta refleja normal, inicia la coagulación con la actividad de células sanguíneas, liberación de proteínas de transmisión de señales, sustancias vasoactivas y citotóxicas. Hemodinámicamente, se mantiene un flujo no pulsátil y la temperatura se modifica; así los diferentes tejidos y órganos pueden sufrir daños reversibles o permanentes según sea el caso.^{21,24}

II. JUSTIFICACIÓN

El factor de Von Willebrand (FVW) ayuda en los mecanismos de adhesión y agregación plaquetaria y transporta al factor VIII, prolongando su vida media. Se sintetiza como glucoproteína en los megacariocitos y las células endoteliales y se libera en forma de polímero de alto peso molecular (225-kDa). La adhesión de plaquetas al subendotelio requiere de receptores GP Ia-b, GP IIb-IIIa y el FVW.^{6,15}

El receptor plaquetario GP IIb/IIIa pertenece a la familia de las integrinas. Es la proteína más abundante en la superficie plaquetaria, con 50 000 a 80 000 copias. Está compuesto por 2 unidades proteicas: la subunidad (IIb), constituida por una cadena pesada extracelular y por otra cadena ligera con 3 segmentos situados en el citoplasma, en la membrana celular y en el nivel extracelular, respectivamente; y por la subunidad (IIIa), formada por una única cadena con una cola intracitoplasmática, un segmento transmembrana y otro situado fuera de la célula. Se han caracterizado los puntos de unión entre las subunidades con el fibrinógeno.

El primer paso en la adhesión plaquetaria es a través del receptor plaquetario GP Ib, por su interacción con el factor de Von Willebrand. Posteriormente tiene lugar la activación plaquetaria que induce una modificación de la configuración de las plaquetas, degranulación de los gránulos alfa y densos con liberación de tromboxano A, serotonina y otros compuestos inductores de agregación, expresión de receptores GP IIb/IIIa en la superficie plaquetaria con activación

de los mismos, de manera que pueden fijar al fibrinógeno. El fibrinógeno o el factor de Von Willebrand se unen a los receptores GP IIb/IIIa activados de dos plaquetas, creando de esta manera un agregado plaquetario que muestra crecimiento progresivo.

Dentro de las alteraciones de la hemostasia inducidas por la circulación extracorpórea (CEC) se han descrito modificaciones del receptor GP Ib y GP IIb-IIIa. Se ha observado una correlación entre la reducción o ausencia de la agregación inducida por ristocetina y la hemorragia postoperatoria. Se han descrito reducciones en determinados receptores de la membrana plaquetaria inducidas por la circulación extracorpórea (CEC) como el receptor GP Ib y GP IIb-IIIa, con reducción cercana al 40 % de los puntos de unión al fibrinógeno que no es lo bastante intensa para alterar significativamente la capacidad de fijar el fibrinógeno de esas plaquetas. Esta alteración puede ser prevenida por la administración de aprotinina, lo que sugiere proteólisis por acción de la plasmina.⁶

Aunque el nivel del factor de Von Willebrand antigénico cae moderadamente durante la circulación extracorpórea, algunos autores han descrito aumento de la actividad del cofactor de la ristocetina simultáneo, debido a un incremento de los multímeros de alto peso molecular liberados de sus depósitos.⁶

En la actualidad existe poca información sobre las alteraciones que sufren los receptores del FVW y del fibrinógeno durante la CEC por cirugía cardíaca, es por ello que es importante identificar las alteraciones de los

mismos durante este tipo de cirugías para poder así identificar una de las posibles causas de la hemorragia postoperatoria y así poder orientar de una manera razonable las opciones terapéuticas en base a la utilización de hemoderivados.

III. OBJETIVOS

GENERAL

- ⊕ Estudiar la expresión de los receptores plaquetarios del factor de Von Willebrand y de fibrinógeno durante la circulación extracorpórea por cirugía cardíaca.

ESPECIFICOS

- ⊕ Establecer las alteraciones funcionales (Cofactor Ristocetina por aglutinación en placa) del factor de Von Willebrand.
- ⊕ Estudio cualitativo del receptor de membrana GP Ib.
- ⊕ Estudio cualitativo del receptor de fibrinógeno GP IIIa.
- ⊕ Valorar los resultados de pruebas inespecíficas (TP, TTP, fibrinógeno, tiempo de trombina).

IV. METODOLOGIA

El presente estudio se realizó con la finalidad de identificar las alteraciones de los receptores plaquetarios del factor de Von Willebrand y de fibrinógeno, y para evaluar las concentraciones del FVW tanto antigénico como cofactor ristocetina durante la circulación extracorpórea por cirugía cardíaca.

a) Diseño del estudio

Descriptivo, observacional y prospectivo.

b) Población

Durante los meses de julio y agosto del 2006 se realizó el análisis de 26 pacientes con diversas enfermedades cardiovasculares (cardiopatías congénitas, valvulares, cardiopatía isquémica, otros). Fueron sometidos a cirugía cardiovascular con circulación extracorpórea y a un tiempo de isquemia de 60 minutos.

c) Método

Se tomaron muestras sanguíneas a los 26 pacientes al momento de la colocación de catéteres invasivos (basales). Posteriormente a los 60 minutos de circulación extracorpórea fueron tomadas nuevas muestras sanguíneas. Ambas muestras para determinaciones de concentración plasmática de factor de Von Willebrand (FVW), tanto antigénico como cofactor de ristocetina, fibrinógeno, concentración de receptores de glucoproteínas GP Ib, GP IIIa,

tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activado, tiempo de trombina. Las muestras sanguíneas tomadas tanto en el período basal como a los 60 minutos de CEC fueron distribuidas en tubos de plástico con citrato de sodio al 3.8 % para tiempos de coagulación, FVW antigénico y FVW cofactor ristocetina, pruebas que fueron procesadas en el laboratorio de Hematología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Para el estudio de los receptores de membrana GP Ib y GP IIIa se utilizaron tubos de plástico de biometría hemática (EDTA), que fueron procesados el mismo día con citometría de flujo en el laboratorio de Hematología del Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán.

En todos los casos se empleó oxigenador de membrana, se utilizaron bombas de centrifuga para el 80 % y rodillo para el 20 % restante de los casos. Ninguno de los pacientes recibió transfusión de ningún tipo de hemoderivados durante el transcurso de los 60 minutos de CEC.

d) Criterios de inclusión

- ⊕ Pacientes sometidos a CEC, con una duración mínima de 60 minutos.
- ⊕ Ambos sexos.
- ⊕ Mayores de 18 años.

e) Criterios de exclusión

- ⊕ Pacientes con tratamiento de aspirina, clopidogrel, o anticoagulantes orales.
- ⊕ Pacientes con disfunción hepática o renal.

- ⊕ Pacientes portadores de estenosis aórtica.
- ⊕ Pacientes sometidos a CEC con una duración menor a 60 minutos.
- ⊕ Pacientes que reciban transfusión de hemoderivados durante los 60 minutos de CEC.
- ⊕ Menores de 18 años.

f) Definición operativa de variables

Edad

Desarrollo cronológico progresivo de un individuo en base a los años vividos.

Género

Características fenotípicas que definen a los individuos en hombre o mujer.

Enfermedad Cardíaca

Enfermedad estructural o funcional, que ocasiona deterioro en la función cardiovascular.

Valulopatía

Enfermedad caracterizada por el deterioro anatómico y funcional de una o más válvulas cardíacas por diversas etiologías. (reumática, degenerativa, autoinmune, etc).

Cardiopatía congénita

Alteraciones en el desarrollo estructural del corazón que se presentan desde el nacimiento y ocasionan deterioro hemodinámico progresivo dependiendo del

sitio y grado de afección. (Comunicación interatrial, interventricular, Enfermedad de Ebstein, etc).

Cardiopatía Isquémica

Alteración del flujo en el sistema coronario, por afección en uno o más vasos que ocasiona compromiso de la función miocárdica, secundario a un desequilibrio en la relación consumo/aporte de oxígeno, con deterioro progresivo de la función cardiovascular.

Otros

Patologías cardíacas que no se engloben dentro de las mencionadas previamente, como aneurisma de aorta, disfunción protésica, endocarditis etc.

Antifibrinolíticos

Fármacos que basan sus efectos en formar complejos reversibles con plasminógeno y la plasmina, saturando los sitios de unión con la fibrina, y de esta manera bloquean la disolución del coágulo de fibrina y por ende la fibrinólisis (aprotinina y ácido épsilon aminocaprónico).

Tiempo de perfusión

Cantidad de tiempo en minutos, durante la cual se mantiene la circulación extracorpórea para realizar la cirugía.

Tipo de bomba

Dispositivo que se utiliza para bombear y realizar el intercambio hemático y de interfase de los nutrientes y gases durante la cirugía cardíaca, la cual puede ser de rodillo o centrífuga.

Tiempo de trombina

El tiempo de trombina (TT) explora la conversión de fibrinógeno a fibrina y se prolonga en casos de hipofibrinogenemia, disfibrinogenemia, presencia de inhibidores de la trombina o interferencia en la polimerización de la fibrina, como la causada por los productos de fragmentación de fibrinógeno-fibrina.

Tiempo de protrombina

Tiempo de coagulación obtenido al agregar al plasma un exceso de tromboplastina hística y calcio. Mide los niveles de factor I (fibrinógeno), factor II (protrombina) y factores V, VII y X.

Tiempo de tromboplastina parcial activado

Constituye una medida del sistema intrínseco de coagulación. El plasma del paciente provee todos los factores de coagulación, excepto el ión calcio y las plaquetas. El anticoagulante remueve el calcio de la sangre y la centrifugación, las plaquetas. El TTPA depende de la totalidad de factores de coagulación involucrados en las etapas I, II y III, excepto calcio, plaquetas y factor VII.

En general el tiempo de tromboplastina parcial resulta mas sensible para detectar valores bajos de factores de la primera etapa de coagulación (XII, IX, VIII) que para los de las etapas II y III.

Factor de Von Willebrand

El factor de Von Willebrand (FVW) ayuda en los mecanismos de adhesión y agregación plaquetaria y transporta al factor VIII, prolongando su vida media. Se sintetiza como glucoproteína en los megacariocitos y las células endoteliales y se libera en forma de polímero de alto peso molecular (225-kDa).

Factor de Von Willebrand Cofactor Ristocetina

La interacción FVW-plaquetas se realiza a través de receptores plaquetarios para este factor, y esta actividad se puede poner de manifiesto *in vitro*, mediante el antibiótico ristocetina, el cual aglutina plaquetas normales lavadas, en presencia de FVW ya sea del plasma, crioprecipitado o FVW purificado (cofactor ristocetina).

Receptor plaquetario GP Ib

El receptor GP Ib es un heterodímero formado por la asociación de las GP Ib y IX. Consta de una cadena a y una b enlazadas por puentes disulfuro. Tiene regiones extracelulares que interaccionan con los ligandos de FVW que actúan como anclaje del complejo a la célula endotelial.

Receptor plaquetario GP IIIa

El receptor GP IIIa es el mayoritario en la membrana plaquetaria. Tiene regiones extracelulares con dominios de identificación de trombina y FVW, facilita el acceso al subendotelio y la interacción con FVW. La porción transmembrana actúa como anclaje de la glicoproteína en la membrana plaquetaria.

Hemorragia Transoperatoria

Cantidad en mililitros de volumen sanguíneo perdido desde el inicio hasta el final del evento quirúrgico.

Hemorragia postoperatoria en 24 horas

Cantidad en mililitros de volumen sanguíneo perdidos desde el final de cirugía hasta las 24 horas posteriores a la misma.

g) Variables Independientes

- Edad
- Sexo
- Enfermedad cardiovascular
- Circulación extracorpórea
- Tipo de bomba
- Empleo de antifibrinolíticos

h) Variables dependientes

- Tiempos de coagulación
- Concentración plasmática de FVW antigénico
- Concentración plasmática de FVW cofactor de ristocetina
- Concentración del receptor plaquetario GP Ib y GP IIIa

i) Análisis estadístico

- Las variables se expresaron en medias, desviación estándar, frecuencias y porcentajes.
- Para la comparación de los grupos independientes, se utilizaron: en las variables con distribución normal la t de student o su equivalente no paramétrico.
- Se realizó el análisis multivariado, con el fin de determinar las diferencias entre el periodo pre bomba y a los 60 minutos de CEC, con las variables en estudio.
- Se determinó un valor estadísticamente significativo a una $p < 0.005$.
- Se utilizó el programa estadístico SPSS 12 para el análisis.

j) Recursos materiales

Para los fines específicos de la presente investigación se utilizaron diversos recursos materiales con los que cuenta el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez y el Instituto Nacional de las Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

- Equipo de bomba de circulación extracorpórea utilizado durante la cirugía cardiaca.
- Tubos de recolección de muestras sanguíneas.
- Anticuerpos específicos para cuantificación de los receptores plaquetarios.
- Citómetro de flujo.

k) Recursos Humanos

Son las personas que colaboraron en la realización de la presente investigación.

- Investigador principal. Dr. José Carlos Flores E.
- Jefe del departamento de Hematología del INCICH. Dr. Raúl Izaguirre Ávila.
- Químico del departamento de Hematología del INNSZ. Lic. Josefa Piedras.
- Personal del laboratorio de Hematología del INCICH. QFB. Evelyn Cortina.
- Lic. Enf. María de los Angeles Lorenzo Cruz.
- Perfusionistas del INCICH. Lic. Enf. Beatriz Lara.

l) Financiamiento del proyecto

Departamento de Hematología del INCICH.

m) Consideraciones éticas

Por las características del presente estudio no existe trasgresión de algún aspecto de la ética médica, estando acorde con los señalamientos de la declaración de Helsinki y bajo toda condición que determine el comité local de ética.

n) . Cronograma de actividades

(GRAFICO DE GANT)

PROGRAMADO						ACTIVIDADES	REALIZADO					
MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT		MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT
*	*					ELABORACION DE PROTOCOLO	*	*				
*	*	*	*			RECOPILACION DE INFORMACION	*	*	*	*		
		*	*			RECOLECCION DE DATOS			*	*		
				*		ANALISIS E INTERPRETACION					*	
					*	IMPRESIÓN						*
					*	ENTREGA DE TESIS						*

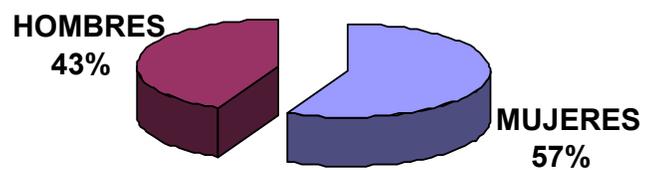
V. RESULTADOS

1. Género

Género	N	Porcentaje
Femenino	15	57%
Masculino	11	43%

TOTAL 26 PACIENTES

GRÁFICA 1. GÉNERO



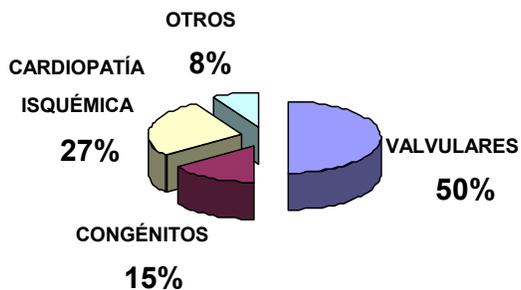
En la población de estudio se tuvo un porcentaje del 57% del sexo femenino y del 43% para el sexo masculino.

2. PREVALENCIA DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

DIAGNOSTICO	N	PORCENTAJE
Valvulares	13	50%
Cardiopatía Isquémica	7	27%
Congénitos	4	15%
Otros	2	8%

TOTAL 26 PACIENTES

GRÁFICA 2. PREVALENCIA DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR



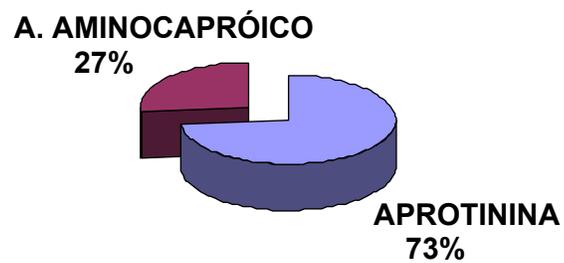
La prevalencia de enfermedad cardiovascular en el grupo de estudio fue del 50% para enfermedad valvular, 27% cardiopatía isquémica, 15% congénitos y 8% otros.

3. EMPLEO DE ANTIFIBRINOLÍTICOS

ANTIFIBRINOLÍTICO	N	PORCENTAJE
Aprotinina	19	73%
Acido Aminocapróico	7	27%

TOTAL 26 PACIENTES

GRÁFICA 3. EMPLEO DE ANTIFIBRINOLÍTICOS



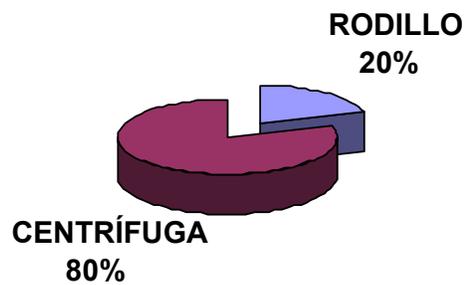
El empleo de antifibrinolíticos en los pacientes fue del 73% con aprotinina y 27% de ácido aminocapróico.

4. TIPO DE BOMBA DE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

TIPO DE BOMBA	N	PORCENTAJE
Centrífuga	20	80%
Rodillo	6	20%

TOTAL 26 PACIENTES

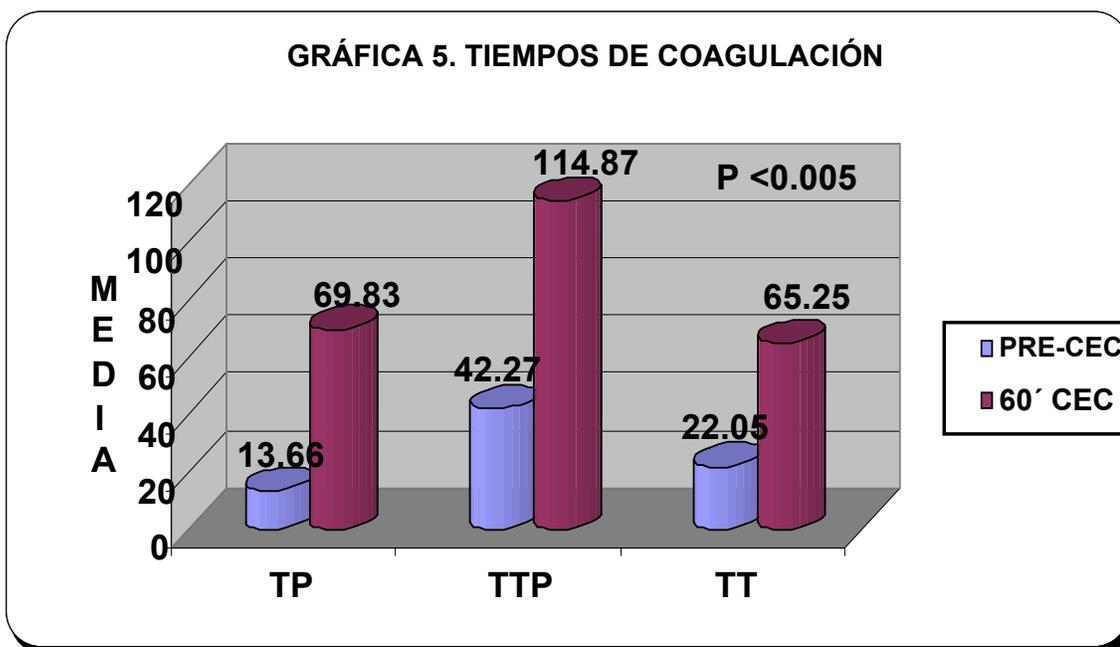
GRÁFICA 4. TIPO DE BOMBA DE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA



El tipo de bomba de circulación extracorpórea utilizada en los pacientes fue el 80% de centrífuga y 20% de rodillo.

5. TIEMPOS DE COAGULACIÓN (TIEMPO DE PROTROMBINA, TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ACTIVADO, TIEMPO DE TROMBINA)

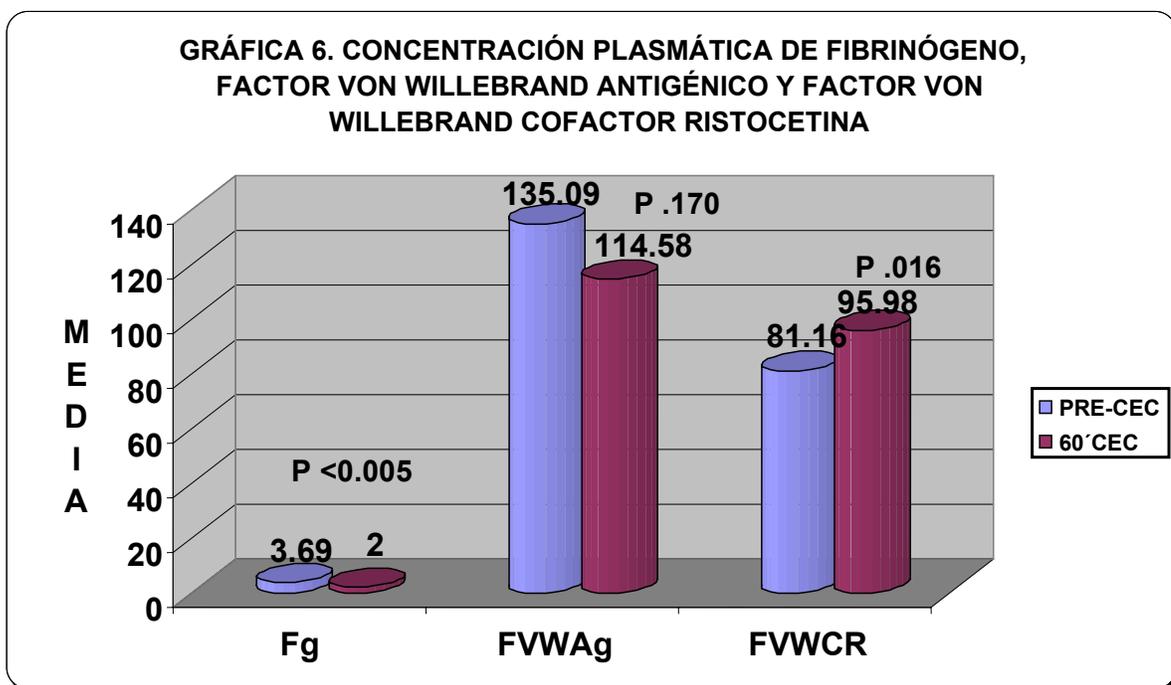
		MEDIA	N	DESVIACION ESTANDAR	P
TP	Pre-CEC	13.66 seg	26	2.8365	<0.005
	60' CEC	69.83 seg	26	18.3732	
TTP	Pre-CEC	42.27 seg	26	25.47	<0.005
	60' CEC	114.87 seg	26	21.68	
TT	Pre-CEC	22.05 seg	26	11.85	<0.005
	60' CEC	65.25 seg	26	31.2	



Se encontró diferencia estadísticamente significativa en los tiempos de coagulación, que fueron tomados antes de entrar a CEC y a los 60 minutos de CEC, con aumento de los valores después de 60 minutos de CEC.

6. CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE FIBRINÓGENO, FACTOR DE VON WILLEBRAND ANTIGÉNICO, FACTOR DE VON WILLEBRAND COFACOR RISTOCETINA

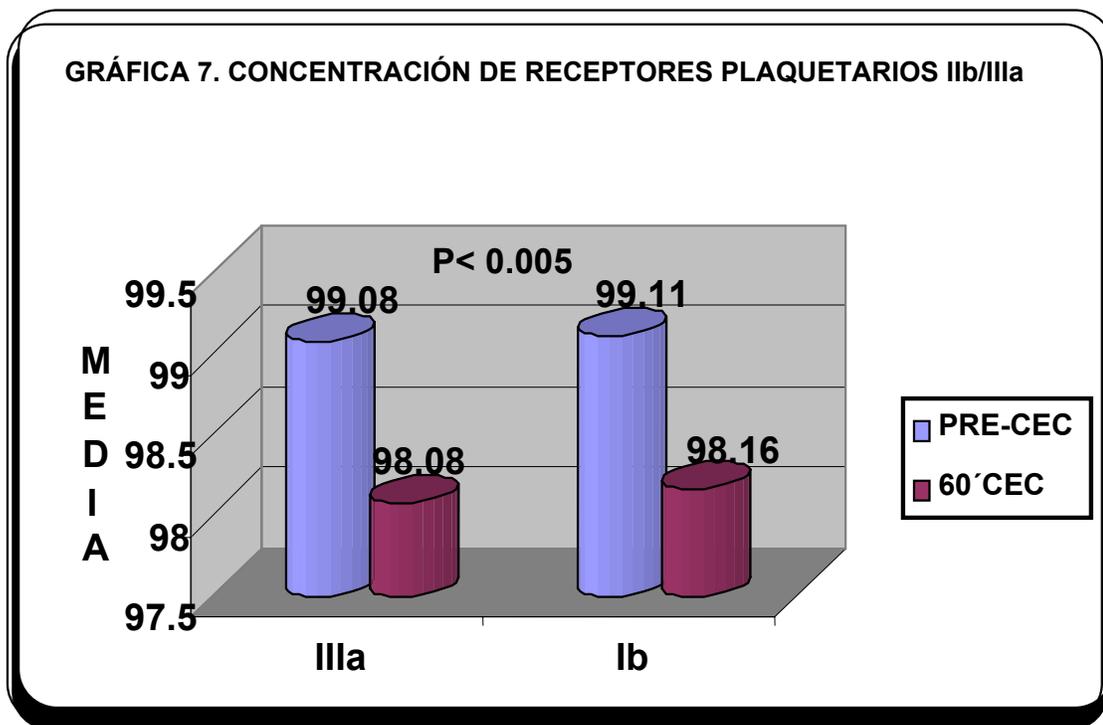
		MEDIA	N	DESVIACION ESTANDAR	P
Fg	Pre-CEC	3.69g/L	26	1.22	<0.005
	60' CEC	2g/L	26	1.15	
FVWAg	Pre-CEC	135.09%	26	70.95	0.170
	60' CEC	114.58%	26	61.33	
FVWCR	Pre-CEC	81.16%	26	37.08	0.016
	60' CEC	95.98%	26	35.81	



Se observó diferencia estadísticamente significativa en los valores de fibrinógeno antes de la CEC y a los 60 minutos de CEC. No se encontró diferencia estadística significativa para los valores de FvW tanto antigénico como cofactor de ristocetina.

7. CONCENTRACIÓN DE RECEPTORES PLAQUETARIOS GP IIIa y GP I b.

		MEDIA	N	DESVIACION ESTANDAR	P
IIIa	Pre-CEC	99.08%	26	0.64	<0.005
	60' CEC	98.08%	26	0.98	
Ib	Pre-CEC	99.11%	26	0.63	<0.005
	60' CEC	98.16%	26	0.96	

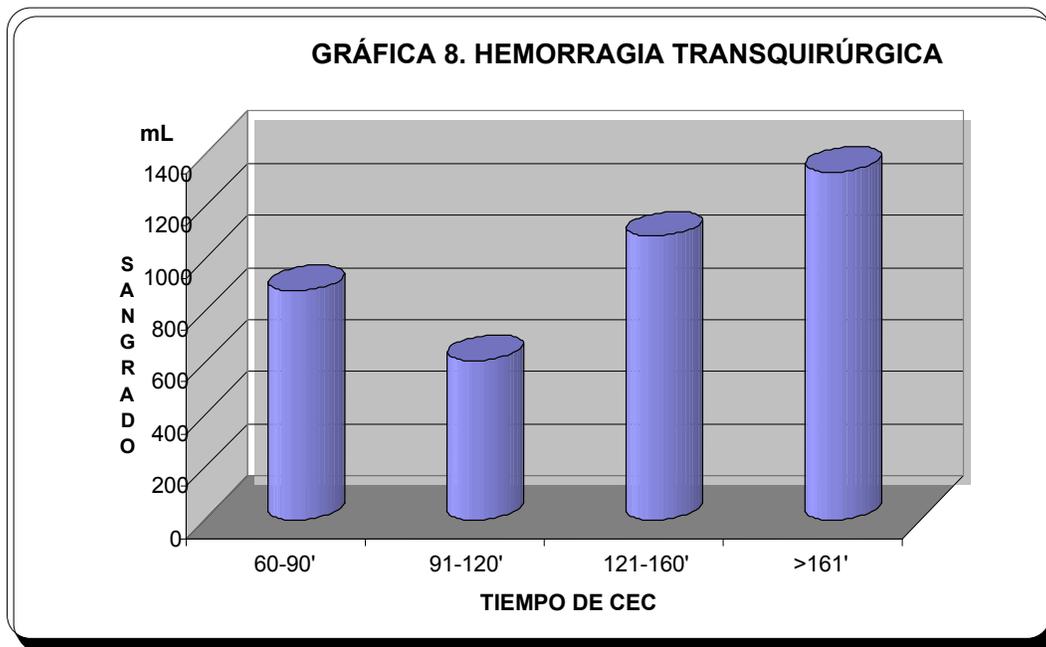


Se observó diferencia estadísticamente significativa en los resultados de los receptores plaquetarios GP Ib y GP IIIa antes de la CEC y a los 60 minutos de CEC.

8. HEMORRAGIA TRANSQUIRÚRGICA

TCEC	N	PORCENTAJE	HEMORRAGIA
60-90'	16	62%	880mL
91-120'	4	15%	612mL
121-160'	4	15%	1087mL
>161'	2	8%	1335mL

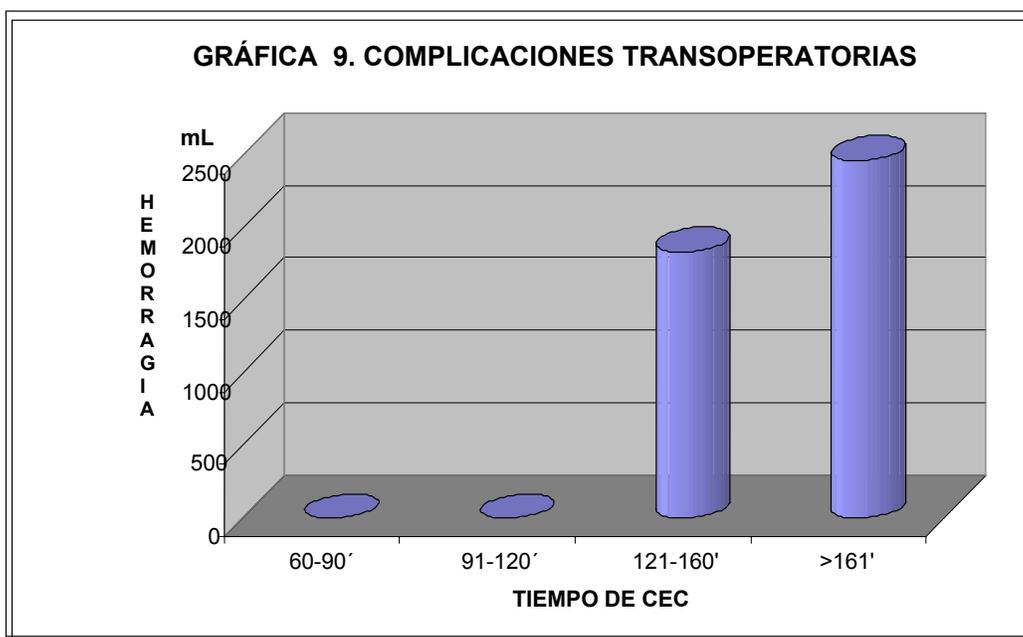
TOTAL 26 PACIENTES



Tiempos de CEC prolongados a más de 120 minutos, se relacionaron con mayor hemorragia en el periodo transquirúrgico.

9. COMPLICACIONES TRANSOPERATORIAS

TIEMPO DE CEC	N	COMPLICACIONES	HEMORRAGIA
60-90'	16	0	0
91-120'	4	0	0
121-160'	4	1	1,840mL
>161'	2	1	2,470mL
TOTAL	26	2	

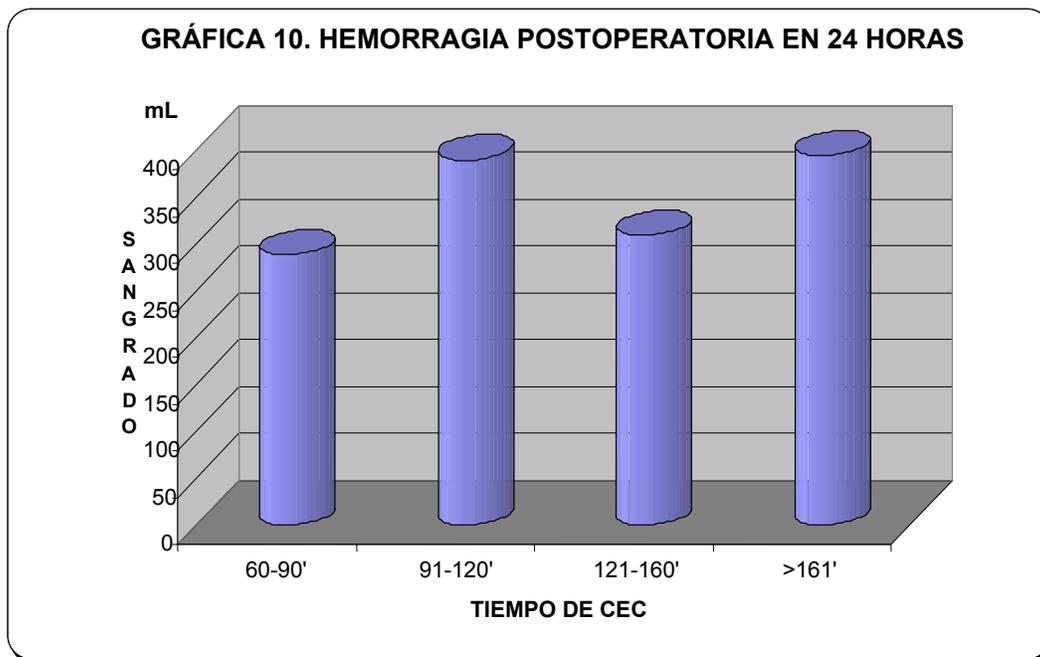


Se presentaron solamente 2 complicaciones transoperatorias; lesión de la raíz aórica y de la arteria inominada, con cifras de hemorragia de 1,840mL y 2,470mL respectivamente, que explican el incremento de la cantidad de hemorragia en los grupos de CEC mayor de 120 minutos.

10. HEMORRAGIA POSTOPERATORIA EN 24 HORAS

TIEMPO DE CEC	N	PORCENTAJE	HEMORRAGIA
60-90'	16	62%	289mL
91-120'	4	15%	390mL
121-160'	4	15%	312mL
>161'	2	8%	394mL

TOTAL 26 PACIENTES



La hemorragia durante las siguientes 24 horas a la cirugía, no tuvo cambios relevantes respecto a la cantidad en mililitros, de manera independiente con los diferentes tiempos de circulación extracorpórea.

VI. DISCUSIÓN

Género y Enfermedades Cardiovasculares

En la población estudiada se encontró que el mayor porcentaje de pacientes fueron mujeres (57%) y con una media de edad de 43 años. El sexo masculino con un porcentaje del 43% y una media de edad de 58 años.

En lo que respecta al rubro de enfermedades cardiovasculares, la más frecuente en intervención fueron las cardiopatías valvulares (50%), seguidas por cardiopatía isquémica (27%), congénitos (15%) y otros (8%).

Antifibrinolíticos

En el 100% de los pacientes se emplearon antifibrinolíticos, de éstos la aprotinina en 73 % y 27 % ácido aminocaprónico. Es de relevancia mencionar que el uso de antifibrinolíticos en circulación extracorpórea lleva implícitas ventajas, en especial el uso de aprotinina, que inhibe a la plasmina, la cual tiene acción directa sobre la proteólisis del receptor plaquetario GP Ib. También la plasmina modifica la distribución y localización del receptor GP Ib a nivel de la membrana plaquetaria.⁶

El ácido aminocaprónico reduce tanto la hemorragia postoperatoria, como los requerimientos de transfusiones en un 15-30 % respecto a los casos en los que no se utilizan antifibrinolíticos.

Bomba de Circulación Extracorpórea

En el grupo de estudio se utilizó en la mayoría de los casos (80%) la bomba de centrífuga y el restante 20 % de rodillo. Aunque en la actualidad se emplean bombas de rodillo, se utilizan de manera más frecuente las bombas de centrífuga con el objetivo de tener disminución de la lesión de los elementos sanguíneos como de menores implicaciones hemodinámicas durante la cirugía cardiaca.

En el 100 % de los pacientes se utilizaron oxigenadores de membrana, que producen menor lesión plaquetaria. Con el empleo de éstos se ha observado que la disminución del recuento plaquetario es aproximadamente del 20 %. Esta disminución se recupera lentamente en las siguientes horas después de la cirugía, factor que debe de tomarse en cuenta en la valoración de la hemorragia postquirúrgica.

Por el contrario cuando se utiliza el oxigenador de burbuja la caída en el recuento plaquetario es más gradual y no existe recuperación posterior. Lo anterior ya que también se considera es otro factor importante a favor y a tomar en cuenta en la disminución de la hemorragia postoperatoria en el grupo de estudio.⁶

Tiempos de coagulación

En el grupo de estudio hubo diferencia estadísticamente significativa en los tiempos de coagulación (tiempo de tromboplastina parcial activado, tiempo de protrombina y tiempo de trombina, ($p < 0.005$) durante los periodos pre bomba y a los 60 minutos de CEC; esto se debe a que se utilizó heparina en el 100 % de los casos.

La fibrinolisis es un fenómeno poco habitual en la cirugía moderna, sin embargo persiste una clara elevación de los productos de digestión de la fibrina durante y al término de la CEC, fenómeno que se previene con el uso de aprotinina.⁶

El objetivo de la anticoagulación es prevenir la coagulación macroscópica de la sangre en el circuito, sino evitar la formación de microdepósitos de fibrina y con esto evitar el consumo de factores de coagulación, secundario a la continua formación de trombina, que dará lugar al deterioro hemostático y a hemorragia postoperatoria.

Concentración plasmática de fibrinógeno, factor de Von Willebrand antigénico y factor de Von Willbrand cofactor ristocetina.

En lo que respecta a la concentración plasmática de fibrinógeno se observó diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.005$), entre el periodo pre bomba

y a los 60 minutos de CEC, fenómeno que obedece a la hemodilución con una caída previsible no mayor del 40%.⁶

La concentración plasmática del factor de Von Willebrand (FVW) tanto antigénico como cofactor ristocetina, no tuvo diferencia estadísticamente significativa FVW Ag (p 0.170) y FVW Co (P 0.16), con disminución de la concentración del FVW Ag y aumento de la concentración de FVW Co a los 60 minutos de CEC, resultado previsible debido a un incremento de los multímeros de alto peso molecular del FVW que son liberados de sus depósitos endoteliales, como ha sido descrito en la literatura.⁶

Concentración de receptores plaquetarios GP IIIa y GP Ib

Se han descrito disminución en la concentración de los receptores GP IIIa y Ib durante la CEC, que se acompaña de una disminución del 40% de los puntos de unión al fibrinógeno, que no es lo bastante intensa para alterar significativamente la capacidad de fijar el fibrinógeno. Se ha propuesto que en la génesis de la hemorragia excesiva post operatoria sean en parte causadas por alteraciones del receptor GP Ib.

En nuestro estudio se observó diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.005$) en el periodo pre CEC y a los 60 minutos de CEC, en los dos tipos de receptores. Este resultado se debe tener en cuenta, ya que las muestras fueron tomadas en un mismo momento en todos los pacientes (60'), lo cual lo hace un grupo homogéneo en este sentido. Este dato se debe considerar para

tomarlo en cuenta en el momento de valorar la cantidad de la hemorragia postquirúrgica.

Hemorragia transquirúrgica

Se define como hemorragia transquirúrgica a la cantidad en mililitros de volumen sanguíneo perdido desde el inicio hasta el final del evento quirúrgico. En nuestro estudio documentamos que los grupos con tiempo de CEC entre 121-160' y mayor a 161', la hemorragia promedio fue de 1,087mL a 1,335 mL respectivamente, cifras que aumentaron respecto a tiempos de CEC menores de 120'.

Complicaciones quirúrgicas transoperatorias

De los 26 pacientes estudiados solamente 2 de ellos presentaron complicaciones en el periodo transoperatorio, que consistieron en lesión de la arteria inominada y de la raíz aórtica, con cifras de hemorragia de 2,470 mL y 1,840 mL respectivamente. Es de relevancia mencionar que estos pacientes fueron operados con tiempos de CEC mayores de 120 minutos, dato que explica el incremento de la cantidad de la hemorragia respecto de tiempos de CEC menores de 120 minutos.

Hemorragia post operatoria en 24 horas

Representa la cantidad en mililitros de volumen sanguíneo perdido desde el final de cirugía hasta las 24 horas posteriores a la misma. En nuestro grupo de estudio no hubo ningún paciente con hemorragia excesiva. Esto explica que no

se hicieron reintervenciones. Para esto se tomó como referencia los parámetros internacionales de hemorragia postquirúrgica crítica, los cuales se definen como la presencia de más de 500 mL (8 mL/kg) en la 1ª hora, más de 400 mL (7mL/Kg) en la 2ª hora, más de 5 mL/Kg/hora durante cualquier hora posterior, hemorragia total mayor de 1000 mL en las primeras 4 horas, mas de 200 mL durante 3 horas consecutivas o incremento brusco de la hemorragia.

En el grupo de estudio, el promedio de hemorragia en las 24 horas del periodo postoperatorio oscilo entre 289 a 394 mL, indistintamente del tiempo de circulación extracorpórea.

VII. CONCLUSIONES

Para el presente estudio, se puede concluir lo siguiente:

1. La concentración plasmática del factor de Von Willebrand tanto antigénico como cofactor ristocetina no tuvieron diferencia estadísticamente significativa durante el período pre y a los 60 minutos de CEC.
2. Ningún paciente del estudio tuvo episodios hemorrágicos postoperatorios de importancia clínica.
3. La concentración de receptores plaquetarios de fibrinógeno (GP IIIa) y de factor de Von Willebrand (GP Ib) tuvieron diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.005$) en el periodo pre CEC y a los 60 minutos de CEC, aunque con diferencias no mayores al 1%.
4. Se puede concluir que la ausencia de hemorragia postoperatoria clínicamente importante en nuestros pacientes podría explicarse por la utilización de bombas de centrífuga, antifibrinolíticos y oxigenadores de

membrana, factores que ocasionan menores lesión sobre las plaquetas y sobre el factor de Von Willebrand.

5. El incremento de la hemorragia transquirúrgica con tiempo de CEC mayor a 120' se relacionó con complicaciones cardiovasculares en el transoperatorio, que consistieron en lesiones de la arteria inominada y de la raíz aórtica.

VIII. REFERENCIAS

-
- ¹ Boettcher W, Frank M, Heinz H, et al: History of extracorporeal circulation: the invention and modification of blood pumps. J Extra Corporeal Technol 2003; 35(3): 172.
- ² Edmunds LH, Colman RW: Extracorporeal circulation: Thrombosis and Bleeding. In: Cohn LH, Edmunds LH (eds). Cardiac Surgery in the adult. New York McGraw-Hill, 2003;(11A):317-38
- ³ Edmunds L. H: Cardiopulmonary Bypass after 50 years. N Engl J Med 2003; 351(16):1603
- ⁴ Bojar, Kenneth G, Robert M, et al: Manual of perioperative Care in Cardiac Surgery. 4ta edición. Blackwell Science 2005;179-190.
- ⁵ Lee Y, William J, Krieger K, et al: Extracorporeal circulation: Transfusion Therapy and blood conservation. In: Cohn LH, Edmunds LH (eds). Cardiac surgery in the adult. New York McGraw Hill, 2003;(12):389-400.
- ⁶ Martínez F: Alteraciones de la hemostasia en cirugía cardíaca con circulación extracorpórea. En: Altman R, Aznar J, Rouvier J (eds). Cuadernos de trombosis. Centro de Estudios Médicos y Bioquímicos. Buenos Aires 1997;(I):94-105.
- ⁷ Christopher P, Braunwald E: Angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del ST. En: Braunwald E, Libby P, Bonow R (eds). Texto de Medicina Cardiovascular. Elsevier España 7ª edición. 2006;(I):1,243-45

⁸ Altman R, Scazzioti A: La hemostasia en la cirugía cardiaca con circulación asistida. Una segunda opinión. En Altman R, Aznar J, Rouvier J (eds). Cuadernos de trombosis. Centro de Estudios Médicos y Bioquímicos, Buenos Aires. 1997;(I) 107-114.

⁹ Kestin A, Valeri C, Loscalzo J, et al: The platelet function defect of cardiopulmonary bypass. Blood 1993;82:107.

¹⁰ Edmunds L, Colman R: Extracorporeal Circulation: Thrombosis and bleeding. In: Cohn LH, Edmunds LH (eds). Cardiac Surgery in the Adult. New York McGraw-Hill, 2003;(11B):338-48.

¹¹ Francis Ch, Marder V: Physiologic regulation and pathologic disorders of fibrinolysis. In: Colman R, Hirsh J, Marder V (eds). Hemostasis and thrombosis. Basic principles and practice. Philadelphia, McGraw-Hill 4ta edición. 2001:975.

¹² Baños G, De la Peña A, Izaguirre R, et al: The vascular plasminogen activator as source of fibrinolytic potencial observed during cardiopulmonary bypass. Thrombosis Research 1992;(5):579-88

¹³ Clark R. Magrath R, Brooks J et al: Comparison of bubble and membrana oxygenators in short and long term perfusions. J Thorac Cardiovasc Surg 1979;78:655.

¹⁴ Edmunds L.H, Ellison N, Rao A, et al: Platelet function durin open heart surgery: comparison of the membrane and bubble oxygenators. J. Thorac Cardiovasc Surg 1982; 83:805.

¹⁵ Perutelli P. Proteolysis of von Willebrand Factor is increased during Cardiopulmonary Bypass. Thrombosis Research 2001;102:467-473.

¹⁶ Fisher A. The incidence and cause or emergency oxygenator changeovers. Perfusion 1999;14:207.

¹⁷ Svenmarker S, Jansson E, Lindholm R, et al: The relative safety of an oxygenator. *Perfusion* 1997;12:289.

¹⁸ Moen O, Fosse E, Venge P, et al: Difference in blood activation related to roller/centrifugal pumps and heparin coated/uncoated surfaces in a cardiopulmonary bypass model circuit. *Perfusion* 1996;11:113

¹⁹ Maggart M, Stewart S, Malinow M, et al: The mechanisms and management of non-cardiogenic pulmonary edema following cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1987;43:231.

²⁰ Mongero L.B, Beck J, Sensiba K, et al: Clinical evaluations of setting pump occlusion by the dynamic method: effect on flow. *Perfusion* 1998;13:360.

²¹ Stammers A. Historical aspects of cardiopulmonary bypass: from antiquity to acceptance. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997;11(3):266.

²² Menasche P, Cyrus T, Akers M, et al: The inflammatory response to cardiopulmonary bypass and its impact on postoperative myocardial function. *Curr Opin Cardiol* 1995;10(5):597.

²³ Liebold A, Cornelius K, Dietrich E, et al: The heart produces but the lungs consume pro-inflammatory cytokines following cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;15:340.

²⁴ Edmunds L. The evolution of Cardiopulmonary Bypass: lesson to be learned *Perfusion* 2002;17(4):243.