



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

I

**TROMBOCITOPENIA RELACIONADA A
FALLA ORGÁNICA MÚLTIPLE (TAMOF)
EN PACIENTES DE CIRUGÍA
CARDIACA SOMETIDOS A
CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN :

MEDICINA DEL ENFERMO PEDIÁTRICO
EN ESTADO CRÍTICO

P R E S E N T A:

**DR. EMMANUELLE DEXEUS GABRIEL
FERNÁNDEZ VERA**

TUTORES:

DR. ADRIAN CHÁVEZ LÓPEZ
DRA LOURDES MARROQUIN



CIUDAD DE MEXICO, Febrero 2020





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

HOJA DE FIRMAS

**DR. SARBELIO MORENO ESPINOZA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO**

DIRECTOR DE TESIS

**DR. ADRIAN CHÁVEZ LÓPEZ
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA CRÍTICA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**DRA. LOURDES MARROQUIN
JEFA DE SERVICIO DE TERAPIA QUIRÚRGICA**

ASESOR METODOLÓGICO

**DR. ADRIAN CHÁVEZ LÓPEZ
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA CRÍTICA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

ÍNDICE

| | |
|---|-----------|
| Hoja de firmas..... | 2 |
| Resumen | 5 |
| Introducción..... | 6 |
| Antecedentes | 7 |
| Fisiología de la trombocitopenia asociada a falla orgánica múltiple | 7 |
| Respuesta inflamatoria durante la circulación extracorpórea | 8 |
| Interacción entre la coagulación y la exposición a la circulación extracorpórea..... | 9 |
| Respuesta plaquetaria | 10 |
| Marco teórico | 11 |
| Respuesta a la circulación extracorpórea..... | 11 |
| TAMOF y cardiopatías congénitas | 11 |
| Definiendo la falla orgánica múltiple en pediatría | 17 |
| Subpuntuación cardiovascular | 17 |
| Subpuntuación renal | 17 |
| Subpuntuación respiratoria | 18 |
| Subpuntuación de coagulación, hepática y neurológica. | 18 |
| Fisiopatología de la falla orgánica múltiple..... | 18 |
| Planteamiento del problema | 20 |
| Justificación | 21 |
| Limitantes | 22 |
| Métodos | 22 |
| Objetivos | 22 |
| Plan de análisis estadístico | 23 |
| Descripción de variables..... | 24 |
| Consideraciones éticas | 28 |

| | |
|-----------------------------------|-----------|
| Análisis estadístico | 29 |
| Resultados | 30 |
| Discusión..... | 35 |
| Conclusiones | 37 |
| Agradecimientos | 38 |
| Bibliografía..... | 39 |
| Anexos | 42 |

Resumen

Título. Frecuencia de trombocitopenia relacionada a falla orgánica múltiple (TAMOF) en pacientes de cirugía cardíaca sometidos a circulación extracorpórea en el periodo del 31 de enero al 30 de abril del 2019 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. **Introducción:** La trombocitopenia relacionada a falla orgánica múltiple es una complicación asociada fuertemente a sepsis, sin embargo hay otros procesos como la exposición a circulación extracorpórea que pueden presentar esta entidad, secundaria a la disminución en la actividad del factor ADAMTS 13, lo que conlleva a una microangiopatía trombótica que genera isquemia microvascular, trombocitopenia y hemólisis intravascular, posterior disfunción orgánica y empobrecimiento del pronóstico del paciente. **Métodos:** Estudio de tipo observacional prospectivo longitudinal para determinar la frecuencia en la presentación de la trombocitopenia asociada a falla orgánica múltiple en pacientes sometidos a cirugía cardíaca del Hospital Infantil de México Federico Gómez bajo circulación extracorpórea que no hayan estado infectados, ingresados a la unidad de terapia intensiva quirúrgica. **Objetivos:** Determinar la frecuencia de la presentación de trombocitopenia asociada a falla orgánica múltiple sin infección en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea. **Resultados:** Se analizaron 47 pacientes bajo circulación extracorpórea se encontró una proporción para el síndrome de bajo gasto cardíaco de 23% (n=11) siendo esta la complicación mas frecuente presentada por nuestros pacientes con una relación directa a la aparición de TAMOF con una $p < 0.05$, existe una relación directa entre la aparición de TAMOF en pacientes con >140 minutos de tiempo de circulación extracorpórea, con la presencia de hipotermia profunda, lactato de más de 5mmol/L al ingreso, una puntuación de SOFA de mas de 8 puntos, así como un puntaje más alto en la escala de riesgo de RASCH con una $p < 0.05$ para estas variables. Hubo una diferencia significativa con una $p < 0.05$ en los días de estancia en terapia intensiva, así como en la mortalidad entre los pacientes que desarrollaron TAMOF con respecto a los que no presentaron este síndrome **Conclusiones:** La incidencia de TAMOF asociada

a circulación extracorpórea durante la cirugía cardíaca en niños del Hospital Infantil de México Federico Gómez y su papel en el empobrecimiento dentro del pronóstico del paciente hace importante identificar esta entidad para establecer medidas de acción con terapias apropiadas para este grupo de pacientes. Es necesario normalizar las pruebas de los niveles de actividad del factor ADAMTS 13 en los niños sometidos a circulación extracorpórea y principalmente en aquellos pacientes que se encuentran con los factores de riesgo descritos en este estudio

Introducción

La trombocitopenia relacionada a falla orgánica múltiple es una complicación asociada fuertemente a sepsis y en especial en la edad pediátrica en sepsis secundaria a meningococo, por la disminución en la actividad del factor ADAMTS 13, que es una metaloproteasa que rompe la estructura del factor de Von Willebrand lo que conlleva a una microangiopatía trombótica generando isquemia microvascular, trombocitopenia y hemólisis intravascular con posterior disfunción orgánica y empobrecimiento del pronóstico del paciente¹⁸.

Esta entidad nosológica ha sido reconocida en los últimos años como parte de las complicaciones asociadas a la exposición a la circulación extracorpórea en estados de choque séptico refractario, debido a la exposición del flujo sanguíneo a membranas artificiales, desprovistas de las características biológicas del endotelio vascular que favorecen la activación de mecanismos de respuesta inflamatoria como quimiotaxia de neutrófilos, activación de las vías de coagulación mediante factores activados por factor de Hageman y producción de complejos de ataque de membrana mediados por C3a y C5b¹⁶; sin embargo no se ha determinado una incidencia de esta entidad patológica en este grupo de pacientes, ya que no se cuenta con estudios que establezcan una evidencia sólida en la relación entre TAMOF y circulación extracorpórea.

El Hospital Infantil de México Federico Gómez, centro de referencia cardiopatías congénitas, en el año 2018 se llevaron a cabo 235 intervenciones cardiovasculares de las cuales 155 fueron realizadas bajo circulación extracorpórea por lo que es fundamental establecer la incidencia de la trombocitopenia asociada a falla orgánica múltiple en estos pacientes así como el impacto en el pronóstico y en la evolución de los mismos.

ANTECEDENTES

Fisiología de la trombocitopenia asociada a falla orgánica múltiple

La trombocitopenia asociada a falla orgánica múltiple (TAMOF) es un fenotipo clínico que abarca un espectro de síndromes asociados con trombosis microvascular entre las cuales podemos destacar las microangiopatías trombóticas con púrpura trombocitopénica trombótica/síndromes urémicos hemolíticos y coagulación intravascular¹.

TAMOF se caracteriza por trombocitopenia de inicio reciente con progresión a insuficiencia orgánica múltiple en pacientes críticamente enfermos. La disminución en los recuentos de plaquetas por consumo reflejan su implicación en el origen de las trombosis microvasculares diseminadas, que conducen a la isquemia y disfunción orgánica. Estudios de autopsia de pacientes que fallecieron con TAMOF revelan trombosis microvasculares generalizadas en todos los órganos.²

Con la estrategia de manejo actual que es la plasmaféresis, la mortalidad de TAMOF sigue siendo alta, va del 5% al 80%^{1,2}. La última década ha traído avances significativos en nuestro conocimiento de la fisiopatología de esta entidad, entendiendo como fundamental la relación que guarda el factor ADAMTS 13 con el factor de Von Willebrand para el desarrollo de TAMOF³. ADAMTS-13 es una metaloproteasa con acción reguladora de la trombosis microvascular mediante la escisión del factor de coagulación Von Willebrand (VWF)

convirtiéndolo en multímeros más pequeños y menos activos hemostáticamente. Dentro de la fisiopatología de la púrpura trombocitopénica trombótica y la microangiopatía trombótica, se ha atribuido a la deficiencia de niveles de ADAMTS-13 a <10% de la actividad normal y una incapacidad para escindir el factor de VWF de alto peso molecular, las plaquetas se adhieren a multímeros VWF ultra grandes (ULVWF) no escindidos y forman agregados microvasculares en las células endoteliales, lo que resulta en oclusiones microvasculares que son ricas en plaquetas y FvW, y conllevan a una trombosis generalizada con posterior disfunción orgánica⁴.

Las autopsias de pacientes con purpura trombocitopenica trombotica evidencian microtrombos que son distintivamente ricos en VWF y plaquetas.

El manejo actual de esta entidad es la plasmaferesis, se cree que el intercambio de plasma es eficaz porque aumenta de forma importante la actividad de ADAMTS-13, elimina sus inhibidores y las formas grandes trombógenas de VWF; sin embargo aún con esta terapia, que eleva la sobrevida hasta en un 90% en fases tempranas de TAMOF, puede haber una microangiopatía secundaria a la activación y liberación de multímeros de VWF inclusive después del manejo con recambio plasmático^{4,5}.

Respuesta inflamatoria durante la circulación extracorpórea

Cualquier tipo de cirugía, representa un agravante que desencadena una respuesta inflamatoria aguda. En las cirugías cardíacas, las superficies extrañas son un agente incitador fundamental de esta respuesta, principalmente durante el paso por el oxigenador donde se encuentra la superficie de mayor contacto directo con la sangre⁶, el paso por estas

membranas generan daño a los eritrocitos y leucocitos, aumenta la hemólisis y la hemoglobina libre, la presión negativa de los sistemas de bombeo es más perjudicial para los eritrocitos, a nivel leucocitario aumenta la degranulación y adherencia y la quimiotaxia de los neutrófilos.

En cirugía cardíaca, la recirculación continua de la sangre heparinizada, la exposición de los elementos formes a superficies no endoteliales que componen el circuito de perfusión y el tiempo de isquemia/reperfusión, magnifican la respuesta inflamatoria, por lo tanto los principales elementos sanguíneos involucrados en estas reacciones de defensa son los sistemas celulares y humorales así como las células endoteliales y las plaquetas, estos elementos producen citoquinas inflamatorias e inhibitorias, que expresan receptores celulares que interactúan con células específicas así como sustancias de señalización con una gran cantidad de sustancias vasoactivas y citotóxicas⁷.

Interacción entre la coagulación y la exposición la circulación extracorpórea

El sistema de respuesta de coagulación esta compuesto por varios complejos de proteínas plasmáticas: factor XII (factor Hageman), factor XI, cininógeno de alto peso molecular y precalcreina (factor Fletcher). Cuando la sangre, en la que estos factores proteicos circulan entra en contacto con la membrana de la circulación extracorpórea, el factor XII se divide en dos proteasas: factor XIIa y factor XIIf; el factor XIIa convierte a la precalicreina en calicreina activa y el cininogeno de alto peso molecular en bradiquinina. Este es un proceso rápido, con mediciones de la actividad del factor XIIa en el circuito de circulación extracorpórea que alcanza niveles máximos dentro de los 10 minutos de iniciada.⁸

La circulación extracorpórea, se asocia con niveles dramáticamente elevados de bradiginina, el principal factor contribuyente a esto es el circuito pulmonar que se encuentra sin actividad durante la circulación extracorpórea, el

cual es el sitio principal de inactivación de la bradicinina, con la consecuente activación de las vías de coagulación tanto intrínseca y extrínseca. La activación de estos factores eventualmente lleva a la activación de la vía de coagulación intrínseca mediado por Factor XIIa que es formado como producto de la activación por contacto con la superficie de la membrana de la bomba de circulación extracorpórea, a su vez éste activa la conversión de factor XI a Xia posteriormente, el factor Xia convierte factor IX a IXa, que a su vez activa el factor X. La vía extrínseca se entendía tradicionalmente como una factor de menor papel durante la circulación extracorpórea, debido en parte al requisito de lesión tisular y la posterior exposición del factor tisular (FT), aunque puede llegarse a encontrar este factor dentro de circuitos extracorpóreos, en condiciones proinflamatorias⁹.

A pesar de la ausencia de lesión tisular la habilidad del complemento activado para inducir la expresión de FT por los monocitos puede ser una forma en que este efecto es mediado en la circulación extracorpórea; la trombina también induce a las células endoteliales a producir factor activador de plaquetas (PAF), otro potente activador de los neutrófilos e influye directamente en los neutrófilos para expresar citoquinas inflamatorias¹⁰.

Se han hecho intentos para limitar la generación de trombina durante el ciclo extracorpóreo, utilizando circuitos biocompatibles sin lograrlo hasta el momento¹¹.

Respuesta plaquetaria

Además de su papel en la hemostasia, las plaquetas son un mediador clave de la inflamación durante la circulación extracorpórea, durante el inicio de esta las plaquetas se activan y se comienzan a adherir al fibrinógeno absorbido por el circuito. La activación de las plaquetas se produce en gran medida en Respuesta a la generación de trombina.

Las plaquetas adheridas experimentan alteraciones en su forma y liberan su contenido granular al igual que algunas plaquetas circulantes, sus gránulos contienen una gran variedad de mediadores solubles, incluyendo quimiocinas, citoquinas proinflamatorias, proteasas, factores de crecimiento, factores angiogénicos y factores estáticos¹². Las plaquetas unidas también son capaces de formar conjugados de leucocitos, predominantemente con monocitos, pero también con neutrófilos, este complejo de interacción plaqueta-leucocito induce a los leucocitos a segregar citoquinas proinflamatorias y monocitos para expresar factor tisular. Durante la circulación extracorpórea, estos procesos parecen depender del tiempo, con un aumento progresivo de la actividad conforme e aumenta la exposición a la circulación extracorpórea^{12, 13}.

Marco teórico

Respuesta a la circulación extracorpórea

Ciertamente, uno de los hitos en la historia de la cirugía cardíaca es la circulación extracorpórea (CEC). Esta técnica permitió un logro inimaginable, que anteriormente se pensaba imposible: realizar una cirugía cardíaca abierta, actualmente muchos pacientes al año se someten a una cirugía cardíaca con excelentes resultados clínicos.

Dentro de las complejidades de CEC se incluye la presencia de tubuladuras y circuitos no revestidos de forma endotelial, que contienen gases y partículas que favorecen la trombosis y el embolismo, así como ausencia de un flujo pulsátil adecuado, lo que se asocia con una inmediata reacción inflamatoria compleja, similar a la observada en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS).

Cuando la sangre del paciente entra por primera vez en contacto con la superficie del circuito extracorpóreo, una variedad de respuestas se activan, como las cascadas de la coagulación e inflamación, los niveles de citoquinas proinflamatorias aumentan rápidamente, lo que, en asociación con la activación

del complemento conlleva a una activación de todo el complejo leucocitario. Esta respuesta inmune innata a la circulación extracorpórea, si es grave, persistente o no ha sido atenuada mediante una respuesta compensatoria antiinflamatoria (CARS), puede conducir a lesión endotelial, alteraciones y trombosis en la microcirculación y disfunción orgánica.

La falla multiorgánica adquirida es el mejor predictor de mortalidad en los pacientes de cirugía cardíaca quienes requieren ventilación mecánica postoperatoria prolongada. Los factores que influyen la incidencia, severidad y la mejoría clínica de la respuesta inflamatoria no están bien entendidos. Tres teorías no relacionadas entre sí, contribuyen a nuestro entendimiento de la asociación entre la respuesta inflamatoria y la secuela clínica adversa.

- Primera. La interacción compleja de moléculas humorales proinflamatorias o antiinflamatorias puede influenciar la presentación clínica y el curso del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, donde el balance de las citocinas (proinflamatorias y antiinflamatorias) determinan el curso clínico después de cirugía cardíaca.
- Segunda. Un escenario múltiple puede ser visto, como resultado de diversos eventos adversos, como infección o hipoperfusión orgánica.
- Tercera. La inmunosupresión generalizada inducida por la circulación extracorpórea puede jugar un rol importante en el desarrollo de complicaciones infecciosas. En forma acumulativa, esas respuestas representan el intento del cuerpo a reestablecer la homeostasis y puede clínicamente manifestarse como respuesta proinflamatoria predominante (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica), antiinflamatoria (síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria) o una respuesta mixta intermedia.

Los activadores no específicos de la respuesta inflamatoria incluyen: trauma quirúrgico, pérdida sanguínea/transfusión e hipotermia. La CEC puede específicamente activar la respuesta inflamatoria secundaria a tres mecanismos distintos: Un mecanismo que involucra directamente “activación de contacto” del

sistema inmune seguido a la exposición de la sangre a superficies extrañas de los circuitos de la CEC. Un segundo mecanismo involucra el daño isquemia-reperusión al cerebro, corazón, pulmones, riñones e hígado como resultado del pinzamiento aórtico. La restauración de la perfusión al liberar el pinzamiento aórtico es asociado con la activación de los índices de la respuesta inflamatoria.

La endotoxemia puede indirectamente activar la cascada inflamatoria. La hipoperfusión esplácnica, un hallazgo común durante y después de la CEC, puede dañar la barrera mucosa, llevando a translocación de endotoxinas intestinales. La concentración de endotoxinas sistémicas correlaciona estrechamente con el grado de disfunción cardiovascular seguido a la CEC; sin embargo, la importancia de endotoxinas en estimular la respuesta inflamatoria en cirugía cardíaca permanece en debate.

La activación del complemento, reacciones en fase aguda, activación de neutrófilos, sobrerregulación de moléculas de adhesión, cambios en la activación de neutrófilos pueden todos contribuir a la compleja vasodilatación y a disfunción sistémica multiorgánica. Las manifestaciones clínicas son complejas e incluyen alteraciones como sangrado, isquemia/reperusión, infección, disfunción del sistema multiorgánico, incluyendo disfunción del sistema nervioso central. La activación de la coagulación ocurre con el daño tisular durante la cirugía y progresa cuando la interfase sanguínea con superficies no endoteliales de los circuitos de perfusión se lleva a cabo, llevando a trombosis y reacciones de defensa que son responsables de la morbilidad asociada con cirugía de corazón abierto. La circulación extracorpórea requiere heparina, siendo ésta un anticoagulante no ideal ya que requiere un cofactor antitrombina III para su actividad, teniendo un margen muy limitado de actividad.

El complemento es activado durante la circulación extracorpórea, la reperusión de tejidos isquémicos y durante la neutralización de heparina con protamina. La formación de complejos heparina-protamina activan la cascada del complemento principalmente por la vía clásica (C4a). En los primeros cinco días después de la cirugía cardíaca hay un segundo aumento retardado en los

productos de la activación del complemento; esta activación retardada del complemento parece ser mediada por proteína C reactiva en respuesta a los complejos heparina-protamina. El rol central del complemento en la respuesta inflamatoria a la cirugía cardíaca ha sido demostrada de manera experimental por los efectos de los inhibidores específicos del mismo, por ejemplo, el complemento soluble humano del tipo de receptores 1 atenúa el daño miocárdico y pulmonar, mientras que bloquear la formación de C3a previene la activación de neutrófilos, monocitos y plaquetas en modelos de CEC.

Las citocinas son otro grupo mayor de moléculas que son parte del complejo de la respuesta inflamatoria. Éstas son pequeñas proteínas que semejan hormonas y que después que son producidas y liberadas por las células lesionadas, éstas son transportadas a lugares distantes del cuerpo y afectan la función de ciertas células en esas localizaciones. Las citocinas son producidas en respuesta a una variedad de estímulos fisiológicos y patológicos. Las citocinas proinflamatorias juegan un papel pivote en los estímulos de los procesos inflamatorios, con concentraciones elevadas de citocinas específicas, como la interleucina-1 β (IL-1 β) e interleucina-6 (IL-6) son predictivas de descarga en un subgrupo de pacientes críticamente enfermos. El factor de necrosis tumoral α (FNT α) e IL-1 β están elevadas tempranamente después de cirugía cardíaca y con picos tardíos de IL-6 e IL-8. Los pacientes quienes desarrollan síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) demuestran elevaciones significativas de citocinas comparados a pacientes no complicados con SRIS. Dentro del subgrupo de pacientes quirúrgicos de cirugía cardíaca quienes desarrollaron SRIS, los no sobrevivientes tuvieron concentraciones dramáticamente altas las IL-8 e IL-18 comparados con los sobrevivientes. Además, las concentraciones altas de IL-6 correlacionan con mortalidad en cirugía cardíaca pediátrica.

El óxido nítrico (ON) puede tener algunos roles de protección en la respuesta inflamatoria. La vasodilatación inducida por ON puede prevenir la acumulación de mediadores dañinos en el endotelio. El ON puede recoger

radicales libres y prevenir la sobre-regulación de las moléculas de adhesión de los neutrófilos.

El rol del ON en la respuesta inflamatoria es complejo, la disminución inducida por citocinas de la función miocárdica parece estar relacionada a un aumento en la sintetasa del ON inducible, la cual es sobrerregulada por la CEC. La prevención de la sobre-regulación de sintetasa del ON inducible reduce la inestabilidad hemodinámica después de la CEC, mientras que la inhibición de la sintetasa del ON puede revertir la hipotensión refractaria en el estado de choque establecido. El ON parece ser una poderosa toxina celular directa, inactivando enzimas involucradas en la glicólisis, el ciclo de Krebs, y la cadena transportadora de electrones, reduciendo el trifosfato de adenosina y concentraciones de antioxidantes, predisponiendo a la muerte celular. Las citocinas, particularmente IL-1 β , juega un papel pivote en el proceso de la dilatación inflamatoria inducida por ON.

La liberación de ON durante la CEC parece ser dependiente del tipo de flujo de la CEC, con atenuación de la liberación de ON basal durante flujo no pulsátil llevando a cierre de capilares funcionales en órganos blanco, como resultado de una disminución en el diámetro de corte transversal del vaso.

Las alteraciones preexistentes pueden influenciar la respuesta inflamatoria en cirugía cardíaca. El balance desordenado de citocinas puede ser un futuro fisiopatológico de la enfermedad cardíaca isquémica. Los pacientes con disfunción ventricular izquierda preoperatorio programados para CEC parecen tener un mayor grado de liberación de citocinas, la cual es asociado con mayor incidencia de alteraciones hemodinámicas y complicaciones perioperatorias^{14,15}

TAMOF y cardiopatías congénitas

El síndrome de disfunción orgánica múltiple (FOM) esta descrito en pacientes críticamente enfermos, incluye un síndrome de respuesta sistémica

inflamatoria que puede ser de origen infeccioso y no infeccioso en pacientes con cardiopatías congénitas⁽¹⁸⁾. Se ha reportado una incidencia de hasta un 84.6% al momento del ingreso a una unidad de cuidados intensivos⁽¹⁶⁾, se asocia a una mortalidad muy alta con una relación directa entre ésta y el número de órganos involucrados⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Los pacientes con FOM y TAMOF tienen un riesgo aún más elevado de mortalidad^(11,12).

En el postoperatorio de corrección quirúrgica de pacientes con una cardiopatía congénita sometidos a bomba extracorpórea una complicación frecuente es el síndrome de bajo gasto cardíaco (SBGC), se presenta hasta en un 25-30%⁽²¹⁾, este síndrome se asocia a tiempo de pinzamiento prolongado, bypass, condición previa del paciente por su cardiopatía e isquemia miocárdica, lo que condiciona hipoperfusión del paciente con efectos adversos fisiológicos e inmunológicos⁽²²⁾. Cuando no se da manejo o no hay una respuesta adecuada al mismo, el paciente puede evolucionar a paro cardíaco y/o FOM, necesidad de ECMO con el consecuente incremento en la mortalidad.

El uso de ECMO con FOM en neonatos cardiopatas con falla renal concomitante y CID se ha asociado a una pobre sobrevida, del 17-19%⁽²³⁾. Algunos de estos pacientes comparten características muy similares a pacientes no cardiopatas con TAMOF (fisiología, respuesta inmune y cuadro hematológico). De hecho la disminución de la actividad de ADAMTS-13 ha sido reportada en pacientes cardiopatas posterior a ser sometidos a cirugía bajo circulación extracorpórea⁽²⁴⁾

Se ha descrito que para mejorar el pronóstico de estos pacientes existen diferentes intervenciones como la plasmaféresis y el ECMO⁽²⁰⁻²³⁾. Se ha hipotetizado el beneficio en remoción de citocinas y restauración de productos humorales o deficientes incluyendo ADAMS-13.

Son pocos los estudios de TAMOF relacionados con cardiopatas y postoperatorio; uno de los estudios reportados es el de Kawai et al, estudiado en un solo centro dentro de una serie de casos de pacientes con TAMOF tratados en forma combinada con ECMO y plasmaféresis; recientemente hay otro estudio realizado en forma retrospectiva, el de Mei Chong en Pittsburg⁽²⁰⁾ con una n=41 pacientes, con un promedio de edad de 0.6 años (0-17 años). Ellos realizaron el diagnóstico bioquímico de TAMOF con base a la disminución de la actividad de ADAMTS13, con intervención de plasmaféresis y ECMO, reportando una sobrevivida general de 53.7%, 73.3% para los de falla cardíaca, 34.8% para los de cardiopatías congénitas, 100% para otro tipo de enfermedades cardíaca ($p=0.016$)⁽²⁰⁾

Definiendo la falla orgánica múltiple en pediatría

La puntuación de la Evaluación de la Falla Orgánica Secuencial (SOFA) fue seleccionada como el sistema para cuantificar la disfunción orgánica en pacientes pediátricos dentro del tercer consenso internacional para la sepsis y el choque séptico (sepsis-3). La puntuación del pediatric SOFA fue desarrollada adaptándose de la escala original a través de 2 enfoques.

Primero, las variables hemodinámicas son dependientes de la edad; las variables renales incluidas en la puntuación original fueron modificadas para poder adaptarse a la edad pediátrica utilizando valores de corte validados de la escala PELOD-2.

En segundo lugar, la puntuación parcial respiratoria se amplió al incluir la relación entre la saturación y la fracción inspirada de oxígeno ($SpO_2: FiO_2$).

Subpuntuación cardiovascular

Los valores de corte de la presión arterial media ajustados por edad para este parámetro, se tomo del puntaje de PELOD-2 para asignar un valor de 1 en la

Subpuntuación de pSOFA. Los puntajes asignados del número 2 al número 4 son idénticos a los criterios originales de SOFA.

Subpuntuación Renal

Para la disfunción renal el puntaje 1 representó el punto de corte de creatinina sérica por edad considerado en la escala PELOD-2, los puntajes del 2-4 se mantuvieron conforme a los aumentos de valores considerados en la escala SOFA original, la excepción para este puntaje fueron el grupo menor de 1 mes dadas las diferencias fisiológicas en este grupo etáreo

Subpuntuación respiratoria

Los puntos de corte originales de la relación PaO₂: FiO₂ se mantuvieron idénticos a los puntaje original, pero la relación SpO₂: FiO₂ se usó como una alternativa válida en ausencia de PAO₂.

Subpuntuación de coagulación, hepática y neurológica

Los criterios de coagulación y hepáticos originales, basados en el nivel de bilirrubina se mantuvieron idénticos. Los criterios de la escala de coma de Glasgow para el estado neurológico, se mantuvieron sin modificaciones a la puntuación original, pero se utilizó la versión ajustada para lactantes. El cálculo de la puntuación de pSOFA se realizó de la misma manera que el cálculo de la puntuación SOFA original: se asignó un puntaje cada 24 horas para cada sistema (desde 0-4 puntos). La suma de las 6 subpuntuaciones en cada período de 24 horas dieron como resultado un pSOFA diario que va de 0 a 24 puntos; las

puntuaciones más altas indican un pronóstico más pobre. Si una variable no fue medida en un período de 24 horas, se consideró normal.¹⁶

Fisiopatología de la falla orgánica múltiple en pediatría

En niños, la fisiopatología de la falla orgánica múltiple se ha evaluado in vivo y postmortem, en estudios que utilizan tres definiciones de falla orgánica múltiple: persistente, progresiva o secundaria.

La falla orgánica múltiple se puede definir como la presencia de disfunción tres o más órganos durante las 72 horas de estancia intrahospitalaria o desarrollo de fallo multiorgánico a los siete días.

En los pacientes que desarrollaron falla orgánica múltiple, se ha encontrado que la actividad del citocromo P450 se correlaciona de forma inversa con el grado de la citocinemia y la disfunción orgánica, traduciéndose en un metabolismo alterado que permite una cascada de inflamación patológica no regulada. La 'Hipótesis de Peligro' postula que durante un periodo de lesión agudo las células endógenas liberan patrones moleculares asociados al daño [DAMPS] que alteran la respuesta de las células presentadoras de antígeno, las respuestas celulares a antígenos exógenos o patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPS) inician una reacción que amplifica la respuesta de las citoquinas. Esta hipótesis es apoyada por estudios de falla orgánica múltiple en pacientes pediátricos.

La combinación de metabolismo del citocromo P450 disminuido, tejido DAMPS relacionado con lesiones y PAMPS circulantes conducen a una citocinemia autoperjudicial en la falla orgánica múltiple en edad pediátrica, esta puede ser causada por bypass cardiopulmonar, traumatismo, cáncer, insuficiencia hepática, quemaduras, pancreatitis, lesiones por isquemia-reperfusión, errores innatos del metabolismo, sepsis, rechazo a injertos, enfermedad de injerto contra huésped, hemólisis abrumadora o enfermedad autoinmune. La citocinemia en estos niños puede conducir a:

- 1) Disfunción de las células epiteliales y apoptosis que se manifiesta como un síndrome de dificultad respiratoria aguda, y/o disfunción hepatobiliar aguda así como disfunción tubular del riñón
- 2) Disfunción de las células endoteliales y apoptosis manifestada como microangiopatía trombótica con pérdida de homeostasis microvascular; autofagia mitocondrial (mitofagia) y la disfunción se manifiestan como catabolismo, hibernación y disautonomía;
- 3) Disfunción de las células inmunitarias y apoptosis que se manifiesta como disfunción y anergia del sistema linfóide y por lo tanto agotamiento en la eliminación efectiva de patógenos y reparación de tejidos.

Los estudios experimentales y clínicos demuestran que los factores genéticos y ambientales pueden impedir la resolución de la inflamación sistémica en falla orgánica múltiple en pacientes pediátricos. Un espectro de tres fenotipos se ha descrito en la respuesta de los pacientes. El primer fenotipo que para el caso de este estudio es el más importante es la trombocitopenia asociada a falla orgánica múltiple o TAMOF, estos pacientes tienen una actividad ADAMTS13 baja, se asocia a lesión renal aguda con extenso daño endotelial y microangiopatía trombótica multimérica sistémica. Esto se ha relacionado con deficiencias oligogénicas en los genes que producen el complemento inhibitorio, así como niveles bajos de ADAMTS13, que pueden llevar a la activación del complemento y sobreactivación de la trombosis. Esta forma de disfunción ha sido tratada con éxito con la combinación de eculizumab (anticuerpo monoclonal C5a) e intercambio de plasma¹⁷.

Planteamiento del problema

El síndrome de disfunción multiorgánica (MODS) es un trastorno bien descrito y una condición común en niños críticamente enfermos, además de esto,

se presenta un subconjunto de pacientes en condiciones más avanzadas del MODS con manifestaciones clínicas de trombocitopenia asociada a falla multiorgánico (TAMOF). Condición que empobrece la sobrevida^{18,19}

Durante la cirugía cardíaca en pediatría se pueden presentar entidades como la microangiopatía trombotica y llegar a manifestarse con diversos grados de trombocitopenia y disfunción multiorgánica, a veces muy similar al comportamiento descrito para TAMOF, por lo que esta entidad nosológica debe de tener un alto índice de sospecha dentro de estos pacientes para mejorar la sobrevida^{3,14} Es de nuestro interés estudiar la frecuencia de TAMOF en postoperatorio de nuestra población.

Justificación

Es de nuestro interés conocer la frecuencia de TAMOF en postoperatorio y su impacto en la evolución de estos niños.

Limitantes

El presente estudio se limita por la dificultad en el acceso para la determinación de los niveles de actividad del factor ADAMTS13 ya que solo un laboratorio en México lo procesa y no se cuenta con el recurso para poder correr este reactivo, sin embargo cabe resaltar que el diagnóstico se puede realizar de manera bioquímica y clínica con la presencia de trombocitopenia asociada a falla orgánica múltiple ya definidos en las variables de desenlace que se presentaron, así mismo la falta de reactivos de procalcitonina en el hospital limita de manera importante la diferenciación entre el efecto puro de la circulación extracorporea con efectos que se pueden presentar de manera concomitante como lo son los procesos sépticos, sin embargo los cultivos obtenidos en diversos momentos de los pacientes, sirvieron de manera indirecta para este fin.

Métodos

Tipo de estudio

- Observacional, descriptivo, prospectivo, longitudinal

Pregunta de investigación

- ¿Cuál es la frecuencia de TAMOF en postoperatorio de cardiopatías congénitas?

Ubicación témporo-espacial del estudio

- Unidad de Terapia Intensiva quirurgica del Hospital Infantil de México Federico Gómez del 1 de enero al 30 de abril del 2019

Población elegible

- Pacientes pediátricos sometidos a circulacion extracorpórea durante cirugia cardiaca, ingresados a la unidad de terapia intensiva quirúrgica en el periodo del 1 de enero al 30 de abril del 2019

Criterios de inclusión

- Pacientes pediátricos sometidos a circulacion extracorpórea durante cirugia cardiaca .

Criterios de exclusión

- Pacientes que hayan fallecido durante el procedimiento quirúrgico.

Objetivos

Objetivo General

- Conocer la frecuencia de presentación de la trombocitopenia asociada a falla orgánica múltiple en pacientes sometidos a cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea.

Objetivo específico

- Conocer la causa más frecuente de FOM en postoperatorio.
- Correlacionar tiempo de bomba, pinzamiento, paro circulatorio con FOM Vs FOM con TAMOF
- Correlacionar lactato al ingreso a terapia intensiva con FOM Vs FOM con TAMOF
- Correlacionar días de terapia intensiva de pacientes con FOM Vs FOM con TAMOF y población general

Plan de análisis estadístico

Análisis Univariado: Se utilizará para describir a la población medidas de resumen, de tendencia central y de dispersión según corresponda.

Análisis bivariado: Se utilizo para comparar las variables dependientes entre las variables independientes. Se realizo mediante medidas de asociación con cálculo de la razón de momios con su respectivo intervalo de confianza del 95%. Se realizo correlación de variables ordinales y cuantitativas, paramétricas y no paramétricas (U de Mann Withney), de acuerdo a pruebas de normalidad.

Serán analizadas con el paquete estadístico STATA

Descripción de Variables

Dependiente, de desenlace:

- **TAMOF** (trombocitopenia asociada a falla orgánica múltiple):
 - **Definición conceptual:** existencia de un conteo plaquetario menor de 100 000 cel/mm³ aunado a un aumento >2 puntos en la escala de pediatric SOFA con respecto a las 24-72 horas previas,
 - **Definición operacional:** el conteo plaquetario se obtiene mediante la medición de plaquetas en un equipo automatizado presente en el laboratorio clínico del Hospital Infantil de México, la disfunción orgánica se obtiene de las variables hemodinámicas, renales, de coagulación, hepáticas, neurologías y respiratorias para la tabla del Pediatric Sofa según las definiciones de el consenso de SEPSIS 3
 - **Tipo de variable:** nominal cualitativa dicotómica
 - **Unidad de medición:** Presencia o ausencia de TAMOF

Independientes:

- **Tiempo de circulación extracorpórea:**
 - **Definición conceptual:** intervalo de exposición a circulación de la bomba extracorpórea.
 - **Definición operacional:** Se obtiene de las hojas de perfusión de cada paciente sometido a bomba extracorpórea.
 - **Tipo de variable:** cuantitativa continua
 - **Unidad de medición:** Minutos

- **Puntaje en la escala pSofa**
 - **Definición conceptual:** Puntaje obtenido en la escala con un punto de corte mayor o menor de 8 para determinar falla orgánica
 - **Definición operacional:** la disfunción orgánica se obtiene de las variables hemodinámicas, renales, de coagulación, hepáticas,

neurologías y respiratorias para la tabla del Pediatric Sofa según las definiciones de el consenso de SEPSIS 3

- **Tipo de variable:** cualitativa ordinal
- **Unidad de medición:** 1,2

➤ **Temperatura mínima**

- **Definición conceptual:** Temperatura mínima en el registro de anestesia durante la exposición a la bomba extracorpórea.
- **Definición operacional:** Se toma la temperatura mínima medida por transductor trans esofágico durante la cirugía cardiaca,
- **Tipo de variable:** Cuantitativa continúa
- **Unidad de medición:** Grados centígrados



➤ **Tiempo de pinzamiento aórtico**

- **Definición conceptual:** tiempo que se encuentra pinzada la arteria aorta durante la circulación extracorpórea.
- **Definición operacional:** Se obtiene de las hojas de perfusión de cada paciente sometido a bomba extracorpórea.
- **Tipo de variable:** cuantitativa continúa
- **Unidad de medición** Minutos

➤ **Tiempo de paro circulatorio:**

- **Definición conceptual:** cese de circulación pulsátil inducida de manera mecánica durante la circulación extracorpórea.
- **Definición operacional:** Se obtiene de las hojas de perfusión de cada paciente sometido a bomba extracorpórea.
- **Tipo de variable:** cuantitativa continúa
- **Unidad de medición** Minutos

- **Lactato al ingreso del paciente a terapia intensiva**
 - **Definición conceptual:** valor de lactato sérico al momento de ingreso del paciente a la terapia intensiva quirúrgica.
 - **Definición operacional:** se obtiene de las hojas de recepción quirúrgica de cada paciente a su ingreso a la terapia intensiva.
 - **Unidad de medida:** mol/L
 - **Tipo de variable:** cuantitativa continua

- **Cuenta leucocitaria previa al ingreso de cirugía**
 - **Definición conceptual:** conteo leucocitario previo a la cirugía
 - **Definición operacional:** se obtiene de los reportes de laboratorio del día previo a la cirugía cardiac.
 - **Unidad de medida:** cel/mm³
 - **Tipo de variable:** cuantitativa continua

- **Presencia de bandemia previo a la cirugía**
 - **Definición conceptual:** conteo de bandas previo a la cirugía
 - **Definición operacional:** se obtiene de los reportes de laboratorio del día previo a la cirugía cardiac.
 - **Unidad de medida:** >10% de bandas o <10% de bandas
 - **Tipo de variable:** cualitativa nominal dicotómica

- **Diagnóstico cardiológico de base**
 - **Definición conceptual:** diagnóstico por ecocardiografía o cateterismo al momento de ingresar a cirugía.
 - **Diagnostico operacional:** Se obtiene en la revisión de la hoja de la sesión conjunta para presentación de los casos que se someterán a cirugía cardiaca.
 - **Tipo de variable** cualitativa nominal politómica

- **Edad al momento de la cirugía**
 - **Definición conceptual:** edad en meses al momento de realizarse la intervención quirúrgica.
 - **Definición operacional:** Se obtiene de la hoja de registro del paciente a su ingreso a cirugía cardíaca.
 - **Tipo de variable:** cuantitativa continua
 - **Unidad de medida:** meses

- **Tipo de Cirugía**
 - **Definición conceptual:** tipo de intervención quirúrgica realizada en el paciente
 - **Definición operacional:** se obtiene la información en la base de datos de cirugía cardiovascular
 - **Tipo de variable:** cualitativa nominal politómica

- **Riesgo quirúrgico**
 - **Definición conceptual:** riesgo de mortalidad con base a la escala de RACHS para cirugía cardiovascular en pacientes pediátricos.
 - **Definición operacional:** se obtiene la información en la base de datos de cirugía cardiovascular
 - **Tipo de variable:** cualitativa nominal politómica
 - **Unidad de medición:** 1,2,3,4,5
 -

- **Días de estancia en terapia intensiva**
 - **Definición conceptual:** Días cuantificados desde su ingreso a la unidad de terapia quirúrgica hasta su egreso de la misma
 - **Definición operacional:** se obtiene de los expedientes de los pacientes en las notas de recepción y alta
 - **Unidad de medida:** días
 - **Tipo de variable:** cuantitativa continua

➤ **Descenlace del paciente**

- **Definición conceptual:** estado del paciente al momento del egreso de la unidad de terapia quirúrgica
- **Definición operacional:** se obtiene de las notas de alta de los pacientes
- **Unidad de medida:** mejoría, defunción, máximo beneficio
- **Tipo de variable:** cualitativa nominal politómica

➤ **Causa de muerte**

- **Definición conceptual:** Causa principal del fallecimiento del paciente
- **Definición operacional:** se obtiene de las notas de alta de los pacientes
- **Unidad de medida:** causa principal de muerte
- **Tipo de variable:** cualitativa nominal politómica

➤ **Gènero de los paciente**

- **Definición conceptual** fenotipo de cada paciente que ingresa a cirugía cardíaca.
- **Definición operacional:** Se obtiene en la revisión de la hoja de la sesión conjunta para presentación de los casos que se someterán a cirugía cardíaca.
- **Tipo de variable:** cualitativa nominal dicotómica
- **Unidad de medición:** Femenino, Masculino

Consideraciones éticas

Este estudio está realizado en base a los aspectos bioéticos de la Declaración de Helsinki, Adoptada por la 18a Asamblea Médica Mundial, en Finlandia en Junio 1964, y enmendada por la 29a Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, Octubre 1975, 35a Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, Octubre 1983, 41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, Septiembre 1989, 48a Asamblea General, Somerset West, Sudáfrica, Octubre 1996 y la 52a Asamblea General, Edimburgo, Escocia, Octubre 2000, y la Nota de clarificación sobre el párrafo 29 añadida por la Asamblea General, Washington 2002; al igual que las Normas de Buena Práctica Clínica (EC Good Clinical Practices).

Análisis estadístico

Los datos recolectados se introdujeron en una base de datos mediante el programa Microsoft Excel 2013 y fueron analizados en el programa Microsoft Excel 2013 para Windows y STATA

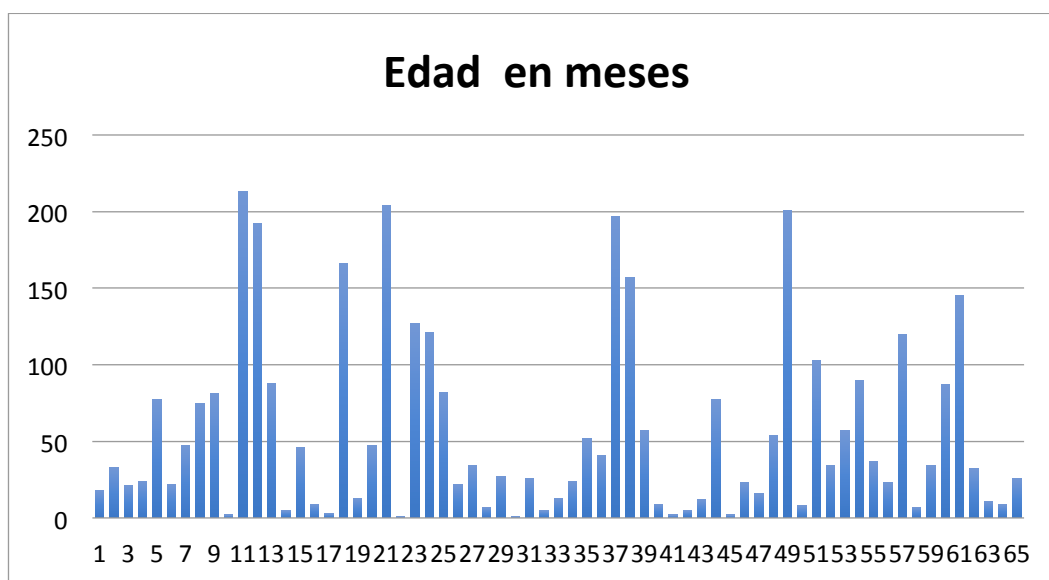
Análisis univariado: se obtuvieron medidas de tendencia central y dispersión de las variables cuantitativas, mientras que de las variables cualitativas se calcularan frecuencias relativas.

Análisis bivariado: Para la correlación entre el tiempo de exposición a bomba de circulación extracorpórea, así como el tiempo de pinzamiento, como la aparición de trombocitopenia asociada a falla orgánica múltiple, el sofá inicial y sofá máximo así como para la edad y el diagnóstico inicial se utilizaron las pruebas de asociación entre dos variables con medias independientes de χ^2 y t de student,

Resultados

Se analizaron cirugía cardíacas de enero a abril del 2019 con los siguientes resultados epidemiológicos: se realizaron 66 cirugías 29 pacientes del género masculino que representan el 43% y 37 pacientes del género femenino que representan el 53% la edad promedio de cirugía fue de 28.8 meses **grafico 1**.

(grafico 1) Distribución por edad



Respecto a los diagnósticos prequirúrgicos el más frecuente fue la comunicación interventricular con (n=18) cirugías de cierre de defecto interventricular representando una proporción de 27% del total de cirugías, el riesgo quirúrgico con base en la escala RACHS, fue RACHS 2 con 30 cirugías que representa el 45.4%, RACHS 18.1% , RACHS 3 31.82% y para RACHS 4 el 4.5% (**Tabla 1,2**)

(Tabla 1) Distribución de diagnósticos pre quirúrgicos:

| | | | |
|---|-----------|--|----------|
| Comunicación interventricular | 18 | Conexión anómala venas pulmonares | 8 |
| Tetralogía de fallot | 2 | Transposición de grandes vasos | 3 |
| Persistencia de conducto arterioso | 9 | Comunicación interauricular | 3 |
| Atresia tricuspídea | 7 | Canal Atrio-Ventricular | 1 |
| Estenosis/atresia pulmonar | 11 | Tronco arterioso | 1 |
| Estenosis aórtica | 1 | Miocardopatía | 2 |

(Tabla 2) Frecuencia para la escala RACHS

| Riesgo (RACHS) | Frecuencia | Porcentaje | Acumulado |
|-----------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| 1 | 12 | 18.18 | 18.18 |
| 2 | 30 | 45.45 | 63.64 |
| 3 | 21 | 31.83 | 95.45 |
| 4 | 3 | 4.55 | 100.00 |
| Total | 66 | 100% | |

Dentro de las causas de fallecimiento se encontraron las siguientes

Tabla 3 Causas de mortalidad

| | CON TAMOF | SIN TAMOF |
|-----|---|--|
| Así | Falla cardiovascular por Fontan fallido | Crisis de hipertensión arterial pulmonar |
| | | Choque séptico |
| | | Choque Hemorrágico |

mismo se utilizaron pruebas paramétricas de asociación de χ^2 y t de student para relacionar estadísticamente la presencia de TAMOF Y FOM con las variables sociodemográficas, con las variables relacionadas a la circulación extracorpórea (tiempo de circulación, pinzamiento y paro circulatorio) así como variables de seguimiento dentro de la terapia intensiva quirúrgica (**tabla 4-7**)

| Tabla 4 Contingencia FOM con pacientes sometidos a bomba extracorporea | | | | | |
|--|------------|-----------------|-----------------|---------------|-----|
| Factor de riesgo | FOM n=9 | Sin FOM n=38 | Ch ² | Valor de p | IC |
| Sexo masculino | 2 | 20 | 2.702 | 0.100 | 95% |
| Sexo femenino | 7 | 18 | | | |
| Edad ≤6 meses | 3 | 24 | 2.647 | 0.104 | 95% |
| Edad ≥6 meses | 6 | 14 | | | |
| Tiempo de bomba ≤140 min | 7 | 35 | 1.571 | 0.210 | 95% |
| Tiempo de bomba ≥140 min | 2 | 3 | | | |
| Tiempo pinzamiento ≤60 min | 3 | 17 | 0.387 | 0.534 | 95% |
| Tiempo pinzamiento ≥ 60min | 6 | 21 | | | |
| Con Paro circulatorio | 2 | 35 | 1.571 | 0.210 | 95% |
| Sin Paro circulatorio | 7 | 3 | | | |
| Hipotermia Profunda Sí | 3 | 0 | 13.503 | 0.001 | 95% |
| Hipotermia Profunda No | 6 | 38 | | | |
| SBGC si | 4 | 7 | 2.748 | 0.097 | 95% |
| SBGC no | 5 | 31 | | | |
| Choque hemorrágico Si | 0 | 0 | | | |
| Choque hemorrágico no | 9 | 38 | | | |
| Choque séptico Si | 0 | 2 | 0.494 | 0.482 | 95% |
| Choque séptico No | 9 | 36 | | | |
| Choque séptico/hemorrágico Si | 1 | 0 | 4.314 | 0.038 | 95% |
| Choque séptico/hemorrágico No | 8 | 38 | | | |
| Lactato al ingreso ≤5mmol/L | 5 | 32 | 3.567 | 0.005 | 95% |
| Lactato al ingreso ≥5mmol/L | 4 | 6 | | | |
| SOFA inicial ≥8 puntos | 2 | 1 | 4.673 | 0.031 | 95% |

| | | | | | |
|-----------------------------------|---|----|--------|-------|-----|
| SOFA inicial < 8 puntos | 7 | 37 | | | |
| SOFA máximo ≥8 puntos | 8 | 17 | 5.697 | 0.017 | 95% |
| SOFA máximo < 8 puntos | 1 | 21 | | | |
| RACHS 1 | 2 | 2 | 8.845 | 0.031 | 95% |
| RACHS 2 | 2 | 23 | | | |
| RACHS 3 | 3 | 12 | | | |
| RACHS 4 | 2 | 1 | | | |
| Defunción | 3 | 0 | 13.530 | 0.001 | 95% |
| Alta por mejoría | 6 | 38 | | | |

| Tabla 5 De Contingencia TAMOF | | | | | |
|--------------------------------------|--------------|--------------------|-----------------|---------------|-----|
| Factor de riesgo | TAMOF n=2 | Sin TAMOF n= 45 | Ch ² | Valor de p | IC |
| Sexo masculino | 0 | 22 | 1.832 | 0.175 | 95% |
| Sexo femenino | 2 | 23 | | | |
| Edad ≤6 meses | 1 | 26 | 0.047 | 0.828 | 95% |
| Edad ≥6 meses | 1 | 19 | | | |
| Tiempo de bomba ≤140 min | 1 | 41 | 3.404 | 0.065 | 95% |
| Tiempo de bomba ≥140 min | 1 | 4 | | | |
| Tiempo pinzamiento ≤40 min | 0 | 20 | 1.547 | 0.214 | 95% |
| Tiempo pinzamiento ≥40 min | 2 | 25 | | | |
| Con Paro circulatorio | 1 | 41 | 3.40 | 0.065 | 95% |
| Sin Paro circulatorio | 1 | 4 | | | |
| Hipotermia Profunda Sí | 2 | 1 | 30.634 | 0.001 | 95% |
| Hipotermia Profunda No | 0 | 44 | | | |
| SBGC si | 2 | 9 | 6.836 | 0.009 | 95% |
| SBGC no | 0 | 36 | | | |
| Choque hemorrágico Si | 0 | 0 | 0.031 | 0.859 | 95% |
| Choque hemorrágico no | 0 | 45 | | | |
| Choque séptico Si | 0 | 43 | 0.092 | 0.761 | 95% |
| Choque séptico No | 2 | 2 | | | |
| Choque séptico/hemorrágico Si | 0 | 1 | 0.045 | 0.831 | 95% |
| Choque séptico/hemorrágico No | 2 | 44 | | | |
| Lactato al ingreso ≤5mmol/L | 0 | 37 | 7.72 | 0.005 | 95% |
| Lactato al ingreso ≥5mmol/L | 2 | 8 | | | |
| SOFA inicial ≥8 puntos | 2 | 1 | 30.637 | 0.001 | 95% |
| SOFA inicial < 8 puntos | 0 | 44 | | | |
| SOFA máximo ≥8 puntos | 2 | 23 | 1.838 | 0.175 | 95% |
| SOFA máximo < 8 puntos | 0 | 22 | | | |
| RACHS 1 | 0 | 4 | 30.637 | 0.001 | 95% |
| RACHS 2 | 0 | 25 | | | |
| RACHS 3 | 0 | 15 | | | |
| RACHS 4 | 2 | 1 | | | |
| Defunción | 1 | 1 | 30.637 | 0.008 | 95% |
| Alta por mejoría | 1 | 44 | | | |

| Tabla 4. Comparación de medias, prueba T de Student variables independientes FOM | | | | | |
|---|------------------|------------------|--------------|--------------|------------------|
| | Con FOM n=9 | Sin FOM n=38 | Dif. Med. | Valor de p | IC |
| Edad | 38.2 meses | 65.84 meses | 27.61 | 0.253 | 41.61-79.48 |
| Tiempo pinzamiento | 60.77 min | 53.05 min | -7.72 | 0.395 | 47.49-61.56 |
| Temperatura | 32° | 30.97° | -1.09 | 0.400 | 30.10-32.13 |
| Tiempo paro circ | 15 min | 4.5 min | -10.5 | 0.126 | 1.08-11.93 |
| Tiempo de bomba | 88.11 min | 98.92 min | 10.88 | 0.438 | 85.94-107.75 |
| SOFA inicial | 5.88 puntos | 5.84 puntos | -0.041 | 0.914 | 5.51-6.19 |
| SOFA maximo | 8.44 puntos | 9.42 puntos | 0.976 | 0.467 | 8.18-10.28 |
| Días estancia terapia | 8.33 días | 4.07 días | -4.25 | 0.024 | 3.38-6.40 |
| Lactato | 4.47 mmol/L | 3.89 mmol/L | -.575 | 0.576 | 3.18-4.82 |
| Conteo plaquetario | 190.1 cel/mm3 | 217.5 cel/mm3 | 27.38 | 0.376 | 188.02-236.48 |

| Tabla 5. Comparación de medias, prueba T de Student variables independientes TAMOF | | | | | |
|---|---------------------|----------------------|---------------|--------------|----------------------|
| | Con TAMOF n=2 | Sin TAMOF N=45 | Dif. Med. | Valor de p | IC |
| Edad | 27 meses | 62.04 meses | 35.04 | 0.45 | 41.61-79.48 |
| Tiempo pinzamiento | 82 min | 53.31 min | -28.68 | 0.098 | 47.49-61.56 |
| Temperatura | 32° | 31.07° | -0.92 | 0.716 | 30.10-32.13 |
| Tiempo paro circ | 38 min | 5.11 min | -32.89 | 0.012 | 1.08-11.93 |
| Tiempo de bomba | 95.5 min | 96.91 min | 1.41 | 0.958 | 85.94-107.75 |
| SOFA inicial | 5.5 puntos | 5.8 puntos | 0.36 | 0.666 | 5.51-6.19 |
| SOFA maximo | 7.5 puntos | 9.31 puntos | 1.81 | 0.489 | 8.18-10.28 |
| Días estancia terapia | 20.5 días | 4.2 días | -16.3 | 0.001 | 3.38-6.40 |
| Lactato | 7.35 mmol/L | 3.85 mmol/L | -3.49 | 0.082 | 3.18-4.82 |
| Conteo plaquetario | 73.5 cel/mm3 | 218.4 cel/mm3 | 144.92 | 0.013 | 188.02-236.48 |

Discusión

Para este estudio se tomaron en cuenta las cirugías realizadas del 1 enero a 30 de abril en el hospital infantil de México Federico Gómez, la tasa de mortalidad para este tipo de cirugías corresponde al 6%, que es discretamente más alta que la reportada en la literatura mundial de 4.5 a 5.5%²⁵, dentro de los diagnósticos cardiológicos nuestra población tiene las mismas características que lo reportado a nivel mundial, siendo la comunicación interventricular en sus diferentes formas (n=21) en una proporción del 34%²⁶⁻²⁷ el diagnóstico mas frecuente, con respecto a la edad del paciente sometido a intervención las cirugías se hacen en promedio a los 20 meses de vida lo que representa en la mayoría de ellas un retraso en el manejo quirúrgico²⁷.

Respecto a la exposición a la circulación extracorpórea nuestra población tienen variables de tiempo para este procedimiento (tiempo de bomba, tiempo de pinzamiento, tiempo de paro) más prolongados a lo recomendado para estos, lo que representa por sí mismo un factor de riesgo asociado a morbi mortalidad, ya que está demostrada una asociación positiva entre la duración de dichos procedimientos y la incidencia del síndrome de bajo gasto cardiaco²²⁻²³, en nuestra cohorte se encontró una frecuencia de este síndrome de 11/47, 23%, que es comparable con lo reportado en la literatura²⁴, fue la complicación más frecuentemente asociada en nuestros pacientes con la presentación de TAMOF (X^2 , $p < 0.05$)

En nuestro estudio también se encontró una asociación directa entre un tiempo total de bomba >140 minutos con la presentación de TAMOF, otras asociaciones estadísticamente significativas fueron la presencia de hipotermia profunda, lactato de mas de 5mmol/L al ingreso a la unidad de terapia quirúrgica, una puntuación de PSQFA de mas de 8 puntos, así como un puntaje mas alto en la escala de riesgo de RACHS con (X^2 , $p < 0.05$) para cada una de estas variables.

El tiempo total de exposición a la circulación extracorpórea elevado se relaciona de manera directa con la aparición de mayores complicaciones

asociadas a este procedimiento, ya que aumenta la expresión y producción de factores inflamatorios, y de la cascada de coagulación⁽¹³⁾, que se asocian al desarrollo de microangiopatía trombótica descrito para TAMOF, esto puede explicar la fuerte asociación estadística encontrada en nuestra población entre estas dos variables.

Hubo una diferencia significativa con una $p < 0.05$ en los días de estancia en terapia intensiva (20.5 vs 4.2 días), así como en la cuenta plaquetaria entre los pacientes que desarrollaron TAMOF y aquellos que no lo desarrollaron.

No existe una incidencia reportada en la literatura de trombocitopenia asociada a falla orgánica múltiple en pacientes pediátricos sometidos a bomba extracorpórea por lo que nuestro estudio sienta las bases de esta medida para esta patología, encontramos una frecuencia del 4.2%, con una mortalidad asociada del 50%, lo que corresponde a lo reportado en la literatura en el estudio de Chong et al⁽¹⁷⁾. Así mismo existió una diferencia estadísticamente significativa entre la mortalidad de los pacientes que desarrollaron TAMOF (1/2) y aquellos que no la desarrollaron con una $p < 0.05$

Se reportaron por separado los pacientes con falla orgánica múltiple (FOM), con el mismo análisis estadístico que los pacientes con TAMOF, con relación estadísticamente significativa entre FOM y lactato > 5 puntos al ingreso, RACHS mas alto, y exposición a hipotermia profunda, así como una asociación con un puntaje mayor de 8 al ingreso a terapia quirúrgica, este grupo de estudio no tuvo una relación estadísticamente significativa con el tiempo total de circulación extracorpórea

Así mismo los días de estancia intrahospitalaria fueron significativamente más altos en la población con FOM que en aquellos que no desarrollaron falla orgánica múltiple (8.38 vs 4.07) días con una $p < 0.05$.

Sin embargo es de llamar la atención que se comparó mediante muestras no paramétricas la presencia de síndrome de bajo gasto cardíaco y el desarrollo

de TAMOF, no pudiendo demostrar en nuestra población una relación estadísticamente significativa entre ellas.

Conclusiones

La frecuencia de TAMOF asociada a circulación extracorpórea durante la cirugía cardíaca en niños del Hospital Infantil de México Federico Gómez y su papel en el empobrecimiento dentro del pronóstico del paciente hace importante identificar esta respuesta fenotípica de microangiopatía trombótica para establecer medidas de acción con terapias apropiadas para este grupo de pacientes.

Es necesario normalizar las pruebas de los niveles de actividad del factor ADAMTS 13 en los niños sometidos a circulación extracorpórea y principalmente en aquellos pacientes que se encuentran con los factores de riesgo descritos en este estudio,

Debido a la alta tasa de mortalidad que posee nuestra institución en comparación a los estándares internacionales, es imperativo tomar medidas diagnósticas y terapéuticas conforme a un espectro de entidades nosológicas que hasta el momento no se tienen tan presentes en la atención del paciente crítico cardiovascular pediátrico como lo es la trombocitopenia asociada a falla orgánica múltiple.

Así mismo en este estudio se encontró una media de edad muy alta con respecto a la literatura reportada para las cirugías cardíacas lo que puede conllevar a mayores riesgos de complicaciones transoperatorias, aunado a esto los tiempos de circulación extracorpórea reportados dentro del estudio son mayores a los recomendados para este tipo de procedimientos lo que a su vez se traduce como mayores comorbilidades para nuestros niños como la presencia de síndrome de bajo gasto cardíaco, aunque en nuestro estudio no hubo impacto estadístico en las diferentes comorbilidades, aunque es importante aumentar la muestra.

Es importante recalcar que dentro de las limitantes del estudio, se realizó e diagnóstico de sospecha con base en los criterios clínicos y de conteo plaquetario para esta entidad, sin embargo es importante que se realicen estudios con la prueba confirmatoria sobre los niveles de actividad de ADAMTS 13 para poder sentar bases mas sólidas que justifiquen el inicio de la plasmaféresis en pacientes con datos clínicos y bioquímicos de TAMOF.

Agradecimientos.

A mi madre, mi padre, mi abuela y toda mi familia que presentes de manera física o espiritual han guiado mis pasos de la mejor manera hasta este punto con amor y paciencia.

A Leonardo por ser mi gran motivación de ser un mejor ejemplo para él día con día

A Lia, por ser mi fuerza espiritual y de amor para continuar en este camino de ayuda a los niños, ser un ejemplo de dedicación y esfuerzo constante y ser mi rayo de luz para empezar el día

A mis niños, gracias por ser los mejores maestros y los mas grandes jueces de nuestro trabajo, gracias por cada sonrisa que pintó cada día difícil para poder seguir adelante

A todos mis maestros, por sus enseñanzas y paciencia, ya que han dado de ustedes los mejor como personas y como profesionistas para hacernos mejores seres humanos.

Bibliografía

- 1 KHEMAN RG, Bart RD, Alonzo TA, et al. Disseminated intravascular coagulation score is associated with mortality for children with shock. *Intensive Care Med.* 2009; 35(2):327–33. [PubMed: 18802683]
- 2 SZCZEPIOROWSKI ZM, Winters JL, Bandarenko N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apheresis.* 2010; 25(3):83–177. [PubMed: 20568098]
- 3.- MOORE JC, Hayward CP, Warkentin TE, Kelton JG. Decreased von Willebrand factor protease activity associated with thrombocytopenic disorders. *Blood* 2001 September 15;98(6):1842–6. [PubMed:11535519]
- 4.- ONO T, Mimuro J, Madoiwa S, Soejima K, Kashiwakura Y, Ishiwata A, Takano K, Ohmori T, Sakata Y. Severe secondary deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) in patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: Its correlation to development of renal failure. *Blood* 2005 September 27;:2005–03.
- 5 .EDMUNDS LH Jr: Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998; 66:S12.
- 6 Warren JS, Ward PA: The inflammatory response. In Beutler E, Collier BS, Lichtman MA, et al (eds): *Williams Hematology*, 6th ed. New York, McGraw-Hill, 2001; p 67.
- 7 CUGNO M, Nussberger J, Biglioli P, Giovagnoni MG, Gardinali M, Agostoni A. Cardiopulmonary bypass increases plasma bradykinin concentrations. *Immunopharmacology.* 1999;43(2–3):145–7.
- 8 LEVY JH, Tanaka KA. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 2003;75(2):S715–20.
- 9 RAHE-Meyer N, Solomon C, Tokuno ML, Winterhalter M, Shrestha M, Hahn A, Tanaka K. Comparative assessment of coagulation changes induced by two different types of heart-lung machine. *Artif Organs.* 2010;34(1):3–12.
- 10 FROMES Y, Gaillard D, Ponzio O, Chauffert M, Gerhardt MF, Deleuze P, BicalOM. Reduction of the inflammatory response following coronary bypass grafting with total minimal extracorporeal circulation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;22(4):527–33

-
- 11 RINDER H, Bonan J, Rinder C, Ault K, Smith B. Activated and unactivated platelet adhesion to monocytes and neutrophils. *Blood*. 1991;78(7):1760–9.
- 12 NEUMANN FJ, Marx N, Gawaz M, Brand K, Ott I, Rokitta C, Sticherling C, Meini C, May A, Schomig A. Induction of cytokine expression in leukocytes by binding of thrombin-stimulated platelets. *Circulation*. 1997;95(10):2387–94.
- 13 MILLAR Jonathan The inflammatory response to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a review of the pathophysiology *Critical Care* (2016) 20:387 DOI 10.1186/s13054-016-1570-4
- 14 ORTEGA Loubon Christian Extracorporeal Circulation in Cardiac Surgery Inflammatory response, controversies and Future Directions Article in *International Archives of Medicine* · December 2015 DOI: 10.3823/1618
- 15 MATIS J Travis Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children *AMA Pediatrics* October 2017 Volume 171, Number 10
- 16 CARCILLO Joseph A, Pathophysiology of Pediatric Multiple Organ Dysfunction Syndrome *Pediatr Crit Care Med*. 2017 March ; 18(3 Suppl 1): S32–S45. doi:10.1097/PCC.0000000000001052.
- 17 CHONG Mei Use of Therapeutic Plasma exchange during extracorporeal life support in critically ill cardiac children with Thrombocytopenia-associated Multi-Organ Failure *Frontiers in pediatrics* December 2017 doi:10.3389/fped.2017.0025
- 18 Nguyen TC, Carcillo JA. Bench-to-bedside review: thrombocytopenia-associated multiple organ failure – a newly appreciated syndrome in the critically ill. *Crit Care* (2006) 10(6):235. doi:10.1186/cc4561
- 19 JOHNTON JA. Importance of organ dysfunction in determining hospital outcomes in children. *J Pediatr* (2004) 144:595–601. doi:10.1016/j.jpeds.2004.01.045
- 20 LACROIX J. Cotting Pediatric acute lung injury and sepsis investigators (PALISI) network: severity of illness and organ dysfunction scoring in children. *Ped Crit Care Med* (2005) 6:s 26-34 doi:10.1097/01
- 21 WERNOVSKY G, Wypij D, Jonas R, Mayer J, Hanley F, Hickey P, et al. Postoperative course and hemodynamic profile after the arterial switch operation in neonate and infants. A comparison of low flow cardiopulmonary bypass and circulatory arrest. *Circulation* (1995) 92:2 26-35 doi: 10.1161/

22 ROTHENBURGER M. Tjan TD, Schneider M. Et al. The impact of the pro an antiinflammatory immune response on ventilation time after cardiac surgery. Cytometry B CyTIM (2003) 53 (1): 7 0-4 DOI: 10. 1002/ CYT B 10027

23 Extracorporeal Life Support Organization. ECLS Registry Record International Summary. Ann Arbor MI (2017) Available from: <https://www.else.org/Registry/Statics/Internacional>

24. CLAUS Ra. Bockmeyer CI Kentouche K. Et al Variations in the ratio between von Willebrand factor and its cleaving protease during systemic inflammation and association with severity and prognosis of organ failure. Thromb Haemost (2009) 101:2 39-47 doi: 10.1160/TH08-03-161

25 CALDERON Colmenero Juan Problemática de las cardiopatías congénitas en México. Propuesta de regionalización Arch Cardiol Mex 2010;80(2):133-140

26 Registro Mexicano de Cirugía Cardíaca Pediátrica Primer informe Revista de investigación Clínica 2013: 65 (6), 476-482

27 PEREZ LESCURE Javier Mortalidad de las cardiopatías congénitas en España durante 10 años (2003-2012) vAn Pediatr (Barc). 2018;88(5):273---279

Anexos

Anexo 1

Cronograma de actividades

| Actividad | Jun 2018 | | Jul 2018 | | Ago 2018 | Sep 2018 | Oct 2018 | Nov 2018 | Dic 2018 | Feb 2019 | Ene 2019 | Apr 2019 | Mar 2019 | May 2019 |
|---|----------|---|----------|---|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | | | | | | | | | | | | | | |
| Revisión de literatura | x | x | x | x | x | x | | | | | | | | |
| Elaboración de protocolo | | | | x | x | x | x | X | | | | | | |
| Inclusión de pacientes | | | | | | | | | | x | x | x | x | |
| Elaboración de base de datos | | | | | | | | | x | x | x | x | x | |
| Análisis e interpretación de resultados | | | | | | | | | | | | | x | x |
| Redacción de manuscrito | | | | | | | | | | | | x | x | x |