



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
ESPECIALIDAD EN PATOLOGÍA CLÍNICA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD / HOSPITAL DE CARDIOLOGIA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

“Requerimiento Transfusional de Aféresis Plaquetaria en Pacientes Sometidos a Tratamiento con Membrana de Oxigenación Extracorpórea en la UMAE Hospital de Cardiología C.M.N. Siglo XXI”.



**TESIS:
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
EPECIALISTA EN PATOLOGÍA CLÍNICA**

PRESENTA:

**Dr. Ricardo Alan Parga Avilés.
Médico Residente de Tercer Año en Patología Clínica.
UMAE Hospital de Cardiología, CMN SXXI, IMSS.**

TUTOR DE TESIS:

**Dra. Roxana Blanca Rivera Leños.
Médico Patólogo Clínico Adscrito al Servicio de Patología Clínica.
UMAE Hospital de Cardiología, CMN SXXI, IMSS.**

ASESOR METODOLÓGICO:

**Dra. Guadalupe Carrillo Montes.
Médico Patólogo Clínico Adscrito a la Coordinación de Investigación en Salud.
CMN SXXI, IMSS.**



Ciudad de México, Agosto de 2019.



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.

+CONTENIDO:

Hoja de firmas.....	5
1. Resumen.....	9
2. Marco Teórico.....	12
2.1 Fisiología Plaquetaria.....	12
2.1.1 Estructura Plaquetaria.....	12
2.1.2 Membrana Plaquetaria.....	13
2.1.3 Gránulos y Organelos.....	13
2.1.4 Citoesqueleto.....	15
2.1.5 Activación Plaquetaria.....	15
2.2 Antecedentes.....	18
2.3 Principales Patologías Indicativas para Uso de ECMO.....	20
2.4 Definición de ECMO.....	22
2.5 Componentes del Sistema de Circulación.....	23
2.5.1 Cánulas.....	23
2.5.2 Sistema Tubular en ECMO.....	24
2.6 Componentes del Sistema Extracorpóreo.....	24
2.6.1 Bomba de Centrifuga.....	25
2.6.2 Revestimientos.....	26
2.6.3 Oxigenador de Membrana.....	26
2.6.4 Mezclador de Gases.....	26
2.6.5 Intercambiador de Calor.....	27
2.7 Indicaciones.....	27
2.8 Tipos de Asistencia.....	28
2.8.1 ECMO Venó – Arterial.....	28
2.8.2 ECMO Venó – Venoso.....	29
2.9 Manejo de ECMO.....	31

2.10 Monitoreo de la Terapia Anticoagulante en ECMO.....	35
2.10.1 Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado.....	36
2.11 Rol de la Función Plaquetaria.....	37
2.11.1 Evaluación de la Función Plaquetaria.....	39
2.12 Complicaciones y Eventos Adversos en Pacientes Portadores de ECMO.....	40
3. Justificación.....	45
4. Planteamiento del Problema.....	47
5. Pregunta de Investigación.....	48
6. Objetivos.....	49
6.1 Objetivo General.....	49
6.2 Objetivos Específicos.....	49
7. Hipótesis.....	50
8. Material y Métodos.....	50
8.1 Descripción General del Estudio.....	50
8.1.1 Universo de Trabajo.....	50
8.1.2 Muestra.....	50
8.1.3 Muestreo.....	50
8.1.4 Lugar de Desarrollo.....	51
8.2 Criterios de Inclusión.....	51
8.3 Criterios de No Inclusión.....	52
8.4 Criterios de Eliminación.....	52
8.5 Variables.....	52

9.- Procedimiento.....	61
10. Aspectos Estadísticos.....	61
11. Aspectos Éticos.....	61
12. Recursos, Financiamiento y Factibilidad.....	62
13. Cronograma de Actividades.....	62
14. Resultados.....	64
15. Discusión y Conclusiones.....	87
15.1 Discusión.....	87
15.2 Conclusión.....	90
16. Referencias Bibliográficas.....	94
17. Anexos.....	101
17.1 Diseño de Plantilla de Trabajo.....	101
17.2 Diseño de Hoja de Recolección de Datos.....	102

+HOJA DE FIRMAS:

Dr. GUILLERMO SATURNO CHIU

Director General

UMAE Hospital Cardiología

Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dr. SERGIO CLAIRE GUZMÁN

Director Médico

UMAE Hospital Cardiología

Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dr. EDUARDO ALMEIDA GUTIERREZ

Director de Educación e Investigación en Salud

UMAE Hospital Cardiología

Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dra. KARINA LUPERCIO MORA

Jefe de la División de Educación

UMAE Hospital Cardiología

Centro Médico Nacional Siglo XXI

DRA ROXANA BLANCA RIVERA LEAÑOS

Tutor de Tesis/Titular de la Especialidad de Patología Clínica

UMAE Hospital Cardiología

Centro Médico Nacional Siglo XXI

+FOLIO DE APROBACIÓN DE PROTOCOLO DE TESIS:

5/8/2019

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3604.
HOSPITAL DE CARDIOLOGIA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 108
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 011 2018073

FECHA Lunes, 05 de agosto de 2019

Dra. ROXANA BLANCA RIVERA LEAÑOS

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título "Requerimiento Transfusional de Aféresis Plaquetaria en Pacientes Sometidos a Tratamiento con Membrana de Oxigenación Extracorpórea en la UMAE Hospital de Cardiología C.M.N. Siglo XXI", que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2019-3604-022

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

~~ATENTAMENTE~~

~~Guillermo Saturno Chiu
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3604~~

[Imprimir](#)

IMSS

REG. INSTIT. SOLIDARIANIDAD SOCIAL

***Agradecimientos y Dedicatorias:**

Doy gracias a Dios y a la vida por haberme dado las fuerzas necesarias para recorrer este largo camino en mi formación profesional, agradezco infinitamente todos los tropiezos, desatinos y malos tragos personales que me ha tocado enfrentarme, ya que sin ellos no habría tenido un aprendizaje significativo para que día a día sea una mejor persona. Agradezco también a todas esas personas que hoy ya no están presentes por alguno u otro motivo en mi plano actual, cada una ha contribuido en su etapa correspondiente a volverme alguien más humano, alguien más lleno de vida.

Les agradezco a todos mis Maestros en Medicina desde mi etapa Universitaria, hasta mi etapa de Especialista por depositar en mí el deseo de siempre continuar adelante y esa hambre de seguir superándome continuamente sin ningún límite, todos ustedes fueron mi ejemplo.

Agradecimiento particular, con todo mi reconocimiento como Especialista a la Dra. Roxana Rivera Leaños; Tutora de esta Tesis de Posgrado. Gracias por la confianza, el apoyo y la paciencia a lo largo de este tiempo de ser nuestra Titular de Especialidad y Coordinadora Principal de este Trabajo de Tesis.

Les agradezco a todos mis compañeros de Especialidad, a los que fueron mis Residentes de mayor grado cuando recién llegue, cada uno contribuyo a formarme mejor como Patólogo Clínico, a mis residentes de menor grado y que actualmente formamos parte del Servicio, infinitas gracias por esta convivencia, espero de igual manera mi persona haya contribuido al menos una mínima parte con su aprendizaje, R1; Betania, Gaby, Luis Gerardo y Yair, R2; Alma, Cristopher, Israel, Ixchel y Raúl. A mis compañeras R3 de generación, ¿Qué cosas y vivencias no pasamos juntos?, las palabras me quedarían cortas, todas esas experiencias nos las llevamos perfectamente grabadas en nuestra mente, fue un gusto trabajar con ustedes; Alejandra, Berenice, Dalma, ¡Muchas gracias!, Les deseo el mayor éxito personal y profesional.

Dedico esta Tesis a la que considero mi única familia cercana, a mi Esposa e Hijita; Lishouly Iraís Martínez Bazán, llegaste junto con Aby a mi vida justo en el momento que más las necesitaba. A mi Padre Noé Parga Hernández, porque ahora te puedo decir que me siento muy contento por ti al verte feliz, libre y con una mucho mejor relación entre nosotros, aprovechando el tiempo siempre al máximo, es un orgullo ser tu hijo.

También la dedico a todas mis facetas pasadas, a la perseverancia, a los retos que significó continuar en el camino de la Medicina, a la paciencia que tuve conmigo mismo y al orgullo que siempre me ha caracterizado para obtener las cosas que deseo. Vamos por más...

Dr. Ricardo Alan Parga Avilés.

•**Abreviaturas:**

- 1.- ECMO: Membrana de Oxigenación Extracorpórea.
- 2.- ELSO: Extracorporeal Life Support Organization.
- 3.- AFE: Aféresis Plaquetaria.
- 4.- SDRA: Síndrome de Distress Respiratorio del Adulto.
- 5.- HNF: Heparina No Fraccionada.
- 6.- TP: Tiempo de Protrombina.
- 7.- TTPa: Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado.
- 8.- ECMO V-A: Membrana de Oxigenación Extracorpórea Venó-Arterial.
- 9.- ECMO V-V: Membrana de Oxigenación Extracorpórea Venó-Venoso.
- 10.- MRSA: *Staphylococcus aureus* Meticilino-Resistente.
- 11.- UMAE HC CMNSXXI: Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

1. Resumen:

Título: “Requerimiento Transfusional de Aféresis Plaquetaria en Pacientes Sometidos a Tratamiento con Membrana de Oxigenación Extracorpórea en la UMAE Hospital de Cardiología C.M.N. Siglo XXI”.

Parga-Avilés, Alan, Rivera-Leaños R, Carrillo-Móntes M.

Antecedentes: La UMAE, Hospital de Cardiología del CMN S. XXI es un centro de referencia a nivel nacional en el manejo integral de patologías cardiovasculares, incorporando siempre nuevas tecnologías y técnicas asistenciales en muy graves y complicados escenarios; como es en insuficiencia respiratoria grave y deficiencias cardiocirculatorias obligan en la mayoría de los casos a la incorporación de mecanismos sustitutivos como la Membrana de Circulación Extracorpórea con el fin de mantener una adecuada fisiología de perfusión y ventilación, por este motivo los equipos médicos y multidisciplinarios están obligados al manejo total y especializado con tal de brindar seguridad médica y calidad humana. Sin embargo el uso de la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) se asocia frecuentemente con hemorragias y complicaciones por coagulopatías de consumo, que pueden llevar a la necesidad de transfusión de múltiples productos sanguíneos. Es de conocimiento que las transfusiones de hemocomponentes aumentan la morbilidad y la mortalidad, así como el costo hospitalario, en pacientes críticamente enfermos. En la práctica actual, la transfusión de plaquetas representa la mayor parte del volumen de transfusión. Los datos actuales apoyan una terapia transfusional restrictiva de hemocomponentes en pacientes con ECMO, atribuyendo que un índice de transfusión bajo parece ser seguro y razonable en este tipo de dispositivos. Actualmente, las guías *ELSO (Organización de Soporte Vital Extracorpóreo)* recomiendan mantener los recuentos de plaquetas mayores a 75,000 $\mu\text{L}/\text{mm}$.

Objetivos: 1) Se describieron los requerimientos de transfusión de Aféresis Plaquetaria en los pacientes sometidos a Tratamiento con Membrana de Oxigenación Extracorpórea en la UMAE H. de Cardiología C.M.N S. XXI durante el tiempo que portaron esta terapia sustitutiva. 2) Se describieron los principales motivos clínicos por el cual fue indicada la transfusión de Aféresis Plaquetaria. 3) Se describió cual fue las cuenta plaquetaria en el paciente al momento de indicar la transfusión de Aféresis Plaquetaria. 4) Se describieron otros condicionantes de disfunción plaquetaria en el paciente sometido a Tratamiento con Membrana de Oxigenación Extracorpórea.

Material y Métodos: Se realizó un estudio observacional, transversal y retrolectivo, con muestreo a conveniencia de casos consecutivos mediante un método de revisión puntual de censos de seguimiento de los pacientes sometidos a tratamiento de ECMO elaborados por el servicio de Patología Clínica, mismo que recopila el acto transfusional en la UMAE H. de Cardiología C.M.N S. XXI de los pacientes considerados en la muestra, así mismo las variables a considerar serán obtenidas mediante la revisión del sistema informático de Laboratorio “ModuLab ®”.

Resultados: Se estudiaron un total de 20 pacientes en tratamiento con ECMO de los cuales se realizaron 112 eventos transfusionales de aferesis plaquetaria, el 65% de ellos se llevo a cabo en pacientes del sexo femenino, 35% en pacientes de sexo masculino. El predominio en el tipo de tratamiento de ECMO fue de 75.9% para ECMO V-A y 24.1% para ECMO V-V. El 68.8% de estos eventos transfusionales estaba relacionado con el sangrado clínicamente como criterio para uso de AFE y con Anemia Grado II de la OMS. En 82.1% solo se requirió del uso de una unidad de AFE según la dosis/peso del paciente, 17% tuvieron necesidad de dos unidades de AFE. El promedio en la cuenta plaquetaria de todos los eventos transfusionales fue 70,616 plaquetas/ μ L, con diferencia significativa para los objetivos de mantenimiento de 75,000 plaquetas/ μ L. En 94.6% de los eventos transfusionales se usaron unidades de AFE isogrupo del paciente. En

88.4% de los eventos no se logro el target terapéutico en el manejo con HNF condicionante de sangrado.

Conclusión: En esta cohorte observamos que en 100 eventos transfusionales, (89.3%) no lograron la meta de anticoagulación con HNF. Las causas observadas fueron la dificultad de lograr niveles de anticoagulación suficientes o estables, o bien la aparición de trombocitopenia que hacía suponer la deficiencia de plaquetas por causa central. Esto es concordante con lo reportado previamente en la literatura (8,10) y subraya la importancia de contar con alternativas a la HNF para lograr una anticoagulación adecuada en ECMO, así como contar con directrices bien establecidas según la tendencia actual de terapia transfusional restrictiva, sin importar el hemocomponente involucrado, para disminuir la mortalidad. Específicamente en el plano de las plaquetas es bien definido que la obtención de AFE resulta un procedimiento altamente costoso y se carece de donadores en comparación con otros hemocomponentes. Cada que se hace uso de una unidad de AFE debe de medirse la cuenta plaquetaria de forma regular para obtener cifras reales según la distribución volémica y evitar falsas determinaciones que nos haga suponer de fenómenos de Refratariedad Plaquetaria. El sangrado en el paciente sometido a tratamiento con ECMO no es sinónimo de Trombocitopenia ni necesidad de reposición de estas con AFE, se deberá estudiar todo el sistema hemostático y patologías agregadas como condicionante de lesión endotelial y coagulopatías microangiopáticas.

2. Marco Teórico:

2.1. Fisiología Plaquetaria:

Las plaquetas son estructuras celulares esenciales para el normal desarrollo de la hemostasia y cumplen un rol protagónico en los desórdenes tanto trombóticos como hemorrágicos. Las plaquetas tienen su origen en la fragmentación citoplasmática del megacariocito. Su estructura, sistema metabólico y mecanismos de señalización regulan su fisiología. La participación de las plaquetas en numerosas funciones fisiológicas y la sencilla manera de obtención para su estudio, han fundamentado su uso como modelo experimental de gran utilidad en biología celular.

Aunque se ha aceptado universalmente que las plaquetas derivan de los megacariocitos, los mecanismos por los cuales se forman y se liberan siguen siendo controvertidos. En la fase final de la megacariocitopoyesis, una vez alcanzada la ploidía definitiva, se produce la maduración del citoplasma megacariocítico, que dará lugar, mediante el proceso de la trombocitopoyesis, a la formación y liberación de plaquetas. (1)

2.1.1 Estructura Plaquetaria:

Las plaquetas circulan en forma de lente biconvexa (lenticular), se encuentran en una concentración que oscila entre 150 a 400 células x 10⁹ /L y tienen un tamaño de 0,5 a 2,5 µm. El volumen plaquetario medio fluctúa entre 7 a 9 fL. La ultraestructura plaquetaria está subdividida en tres partes topográficas relacionadas con su función: (2)

- a) Membrana Plaquetaria.
- b) Gránulos y Organelos Intracitoplasmáticos.
- c) Citoesqueleto.

2.1.2 Membrana Plaquetaria (Intra y Extra Celular):

La función plaquetaria principal es mantener la integridad vascular y frenar el sangrado. Para el desarrollo de esta función, la superficie plaquetaria juega un rol crucial de contacto, primero asegurando la adhesión a los componentes del subendotelio expuesto y luego favoreciendo la agregación y formación del trombo plaquetario. La plaqueta está rodeada por una membrana plasmática que se extiende a través de múltiples ramificaciones del sistema canalicular conectado a la superficie. El glicocálix o cubierta plaquetaria está formado por cadenas de oligosacáridos provenientes de glicolípidos, glicoproteínas de membrana (GPs) y cadenas de polisacáridos provenientes de proteoglicanos de membrana. Mediante microscopía electrónica se ha analizado la distribución y la funcionalidad de las GPs en la superficie y a nivel intracelular, de las cuales las más relevantes son: El receptor de adhesión formado por un complejo de tres GPs (GP Ib, GP IX y GP V; denominado GP Ib-IX-V) es el receptor de unión de la superficie plaquetaria al subendotelio, mediante el factor von Willebrand (VWF) y la trombina. El complejo GP Ib-IX-V es considerado el más importante de los receptores implicados en la adhesión. (3)

La GP VI es el receptor para colágeno más importante, está comprometido en los eventos tempranos de la función plaquetaria y participa en la activación y la agregación inducida por colágeno. El complejo GP IIb-IIIa (α IIb β 3) es el principal receptor en la agregación plaquetaria, su función principal es la de unir fibrinógeno al Factor de Von Willebrand. Este complejo se encuentra homogéneamente distribuido sobre la superficie y en la membrana.

2.1.3 Gránulos y Organelos Intra – Citoplasmáticos:

Sistema tubular denso; Este sistema se origina a partir del retículo endoplasmático del megacariocito y está compuesto por canales ubicados cerca de las cisteínas del Sistema Canalicular. Contiene varias enzimas activas, tales como Ca²⁺-ATPasas y ciclooxygenasa 2 (COX-2). Gránulos de secreción. Las plaquetas

contienen cuatro tipos de gránulos citoplasmáticos clasificados de acuerdo a su ultraestructura, densidad y contenido: los gránulos α , los gránulos densos, los lisosomas y los peroxisomas. (4)

-Gránulos α : Los gránulos α son los más prominentes y los que se encuentran en mayor número, aproximadamente entre 50 a 80 por plaqueta. Se forman durante la maduración temprana de los megacariocitos y aparecen en la malla trans-Golgi en forma de pequeñas vesículas y de gránulos inmaduros que transitan a través de cuerpos multivesiculares hasta alcanzar su tamaño y densidad definitiva. Los gránulos maduros son generalmente redondos u ovoides, su diámetro es de 200 a 500 nm y están rodeados por una unidad de membrana. La ultraestructura es muy característica, la matriz puede dividirse en tres zonas con diferentes densidades. En la zona nucleoide oscura se observa co-localización de proteoglicanos con proteínas plaquetarias específicas tales como la β -trombomodulina y el factor plaquetario cuatro (PF4). La zona clara, localizada en la periferia y en forma opuesta a la anterior, contiene una a cinco estructuras tubulares de 20 a 25 nm, regularmente espaciadas y alineadas. En estas estructuras se observa localizado el Factor de Von Willebrand en su forma multimérica de alto peso molecular. Finalmente, una tercera zona intermedia está asociada con la marcación para fibrinógeno, trombospondina, albúmina y factores de crecimiento. Los gránulos α contienen proteínas adhesivas, factores de crecimiento, inhibidores de proteasas, proteoglicanos e inmunoglobulinas. La membrana de los gránulos α contiene diferentes receptores moleculares, cuyos sitios de reconocimiento a ligandos están orientados hacia su lado interno. Algunos como la P-selectina, la osteonectina y el GMP33 son receptores específicos y están ausentes en la membrana plasmática de la plaqueta en reposo. En particular, la P-selectina es indicadora de activación plaquetaria cuando se la encuentra expresada en la superficie celular.

-Gránulos Densos: Los gránulos densos reciben este nombre por su opacidad natural en las tinciones con tetróxido de osmio y por su capacidad de ser visibles al microscopio electrónico en preparaciones no teñidas. Se visualizan entre dos y

siete gránulos densos por plaqueta, con un diámetro aproximado de 200 a 300 nm y presentan un cuerpo central denso rodeado por un halo claro. Son organelos de almacenaje de serotonina, (un potente vasoconstrictor que, en un 90% de su concentración circulante, se encuentra unido a plaquetas), de cationes divalentes como Ca^{2+} y Mg^{2+} y de un pool no metabólico de ADP y ATP. La membrana posee varios receptores, algunos como la GP53 (granulofisina-CD63) y otros comunes al resto de las membranas tales como GPIIb/IIIa y P-selectina. Después de la activación, el contenido de los gránulos densos es secretado directamente por fusión con la membrana plasmática y las proteínas de membrana son translocadas a la superficie. (4)

2.1.4 Citoesqueleto:

El citoplasma está organizado espacialmente por una malla de proteínas estructurales llamada en su conjunto citoesqueleto, que está compuesta principalmente por tubulina y polímeros de actina; cumple una función dual, tanto estática como dinámica. Las plaquetas no estimuladas circulan en forma discoide y cambian a esféricas cuando son activadas, lo que permite asegurar una función hemostática correcta. El citoesqueleto está formado por dos estructuras: un conjunto de microtúbulos cercano a la membrana y una malla densa de filamentos de actina.

2.1.5 Activación plaquetaria:

Una vez ocurrida la activación de las plaquetas, los constituyentes de la membrana plasmática comienzan a reorganizarse y a exponerse como superficies catalíticas para las proteínas plasmáticas: los fosfolípidos aniónicos cambian su posición asimétrica y son reorientados desde el interior a la capa externa para facilitar la formación del coágulo. El citoesqueleto se contrae en forma simultánea y la membrana plaquetaria cambia su forma, contribuyendo a la formación de

pseudópodos. Luego de la activación ocurrida frente a una injuria de la pared vascular o por la adhesión a un sustrato, las plaquetas sufren una serie secuencial de cambios morfológicos: forma esférica, adhesión por filopodios cortos y largos, adhesión por lamelopodios y finalmente, la consolidación completa de la adhesión. La prolongación de lamelopodios es posible por el reordenamiento del citoesqueleto y por un ensamble masivo de actina con fragmentación de la malla periférica de actina por plecstrina. Los fragmentos resultantes de actina están unidos a la membrana por las conexiones ABP-GP Ib-/IX-V. Además de la formación de lamelopodios, las plaquetas activadas forman filopodios superficiales, que permiten la unión entre plaquetas y la formación de agregados sólidos. Las diferentes estructuras participan en distintas funciones dentro de los procesos adhesivos: la formación de lamelopodios detiene el drenaje vascular adhiriéndose a la superficie injuriada y la formación de filopodios permite la unión a fibrina y a otras plaquetas para formar el coágulo plaquetario tridimensional. Finalmente, los cambios de forma son reconocidos por cuatro etapas claramente identificables: (5)

- Se despolimerizan los microtúbulos, se incrementa la cantidad de F-actina, se deforma la membrana plaquetaria, se originan los lamelopodios y finalmente éstos facilitan la adhesión entre ambos bordes de la injuria vascular.
- Otras plaquetas son reclutadas, lo que permite consolidar la formación de la monocapa. Éstas son activadas a través de receptores G-heterotriméricos, lo que resulta en la activación de la integrina $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ (señalización del interior al exterior), permitiendo la unión al fibrinógeno (señalización del exterior al interior) y la polimerización de la red de filamentos de actina. Finalmente, con la formación de numerosos filopodios, las plaquetas se agregan y se consolidan entre sí formando un espeso trombo plaquetario.

- Las plaquetas se contraen a través de cordones de actina también llamados “fibras de tensión”, ancladas en las zonas de adhesión. Estas cuerdas de actina se expanden y contraen, dando como resultado la secreción de moléculas pro-coagulantes y factores de crecimiento que contribuyen a la reparación de la injuria vascular.
- Luego de la secreción, las plaquetas “exhaustas” incrementan pasivamente los agregados formados. La proteína P-selectina del gránulo α que se expresa durante la activación es blanco de las células polimorfonucleares y de los monocitos/ macrófagos. Finalmente, estas células fagocíticas “limpian” la zona de los restos plaquetarios y de fibrina. (6)

Es de vital importancia el conocimiento de la fisiología plaquetaria para poder entender todas las posibles alteraciones presentes durante la instauración de la membrana de oxigenación extracorpórea, así como los escenarios clínicos y/o patologías más importantes en donde se recomienda su instauración.

Los sistemas catalogados dentro de los mecanismos de asistencia cardio circulatoria y asistencia ECMO (Extra Corporeal Membrane Oxygenation) se engloban en aquellos sistemas mecánicos que son capaces de asistir o ayudar a mantener la función esencial del corazón, de los pulmones o de ambos, de manera temporal y prolongada. También se les denomina ECLS, de las siglas (Extra Corporeal Life Support), dichos dispositivos son conocidos desde los años de 1990, en un principio desarrollados en USA y Canadá, y con un rezago mayor para la unión europea. (7)

Uno de los mayores retos que se presenta en su manejo es el hecho de que siga existiendo una gran variabilidad en el diseño de los equipos y componentes de estos, así como las competencias por desarrollar, las complicaciones que se pueden presentar a razón de la generación de un estado trombótico y la necesidad de uso de distintos hemocomponentes para restituir las condiciones hematológicas

y hemodinámicas lo más apegado a las características In Vivo de los pacientes en estatus de esta condición, de suma importancia son los eventos adversos que se pueden presentar y los costos hospitalarios en la implementación de esta tecnología. (8)

Por lo anterior existe una organización; “Extracorporeal Life Support Organization (ELSO)” que pretende establecer las directrices, normatividades y conocimientos para la creación de las unidades capaces de sustentar esta tecnología y las necesidades básicas de formación de los tratantes. (9)

2.2 Antecedentes:

Previo a la descripción de la membrana de oxigenación extracorpórea es necesario conocer aspectos generales de los dispositivos de asistencia cardiocirculatoria; estos se conforman de un dispositivo mecánico de soporte circulatorio, capaz de generar artificialmente y por sí mismo, un flujo sanguíneo suficiente para suplementar o sustituir completamente el gasto cardiaco en situaciones de fracaso cardiaco severo que no responde a los tratamientos habituales. El sistema colecta la sangre que llega del sistema venoso pulmonar o de la circulación sistémica, mediante una cánula localizada en la aurícula o en el ventrículo, (dependiendo el tipo de asistencia que queramos implantar; Arterial o Venoso), enviándola de regreso a la circulación a través de otra cánula situada en la aorta o en la arteria pulmonar. Las asistencias cardiocirculatorias pretenden descargar la volemia manejada por el corazón y asumen parte de su trabajo, por lo que el corazón conserva latido, pero no realiza su función de eyección (bajo ciertas condiciones puede conservar una fracción de eyección muy pequeña), lográndose así una disminución de las presiones sistólica y telediastólica de los ventrículos, que conlleva una serie de beneficios a nivel celular miocárdico. (10)

Estos dispositivos consiguen el mantenimiento de una presión arterial y un gasto cardiaco normal, permiten una correcta perfusión de órganos vitales como el

cerebro, riñón e hígado, propiciando su correcto funcionamiento y evitando así disfunción multiorgánica. (11)

Fisiopatológicamente, la disminución de la función del ventrículo izquierdo junto con la reducción de la contractilidad determina un descenso del gasto cardíaco y de la presión arterial. La perfusión coronaria presenta una importante disminución con posterior compromiso de la reserva coronaria. Como consecuencia, se pondrán en marcha diferentes respuestas neurohormonales que incluyen la activación de los sistemas simpático y del eje renina-angiotensina, que producirán vasoconstricción, taquicardia y retención de líquidos. Estos mecanismos contra reguladores desembocarán en desencadenantes isquémicos, deterioro de la función miocárdica y por lo tanto, en un empeoramiento del cuadro hemodinámico. (12)

Cualquier cofactor que produzca una disfunción aguda grave del ventrículo derecho o del ventrículo izquierdo puede desembocar en shock cardiogénico, es así y de vital importancia restablecer la perfusión tisular adecuada, para evitar que el fracaso multiorgánico secundario a estados hipoxo-isquémicos en el parénquima funcional llegue a ser irreversible. La elección inicial del dispositivo que suplirá la deficiencia tisular depende de si se precisa asistencia hemodinámica aislada o si se necesita soporte cardiopulmonar, en este último caso, el dispositivo de elección sería la ECMO con configuración veno-arterial. (13)

Otra situación con compromiso hemodinámico vital es el fallo biventricular, mismo que se encuentra mayormente asociado al shock cardiogénico refractario y esta entidad clínica demandara la instauración de forma urgente y/o temporal de ECMO, en relación a la teórica facilidad de su instauración percutánea y manejo mas simplista. Generalmente los dispositivos de soporte ventricular izquierdo demandan más destreza en el modo operacional y los requerimientos de

hemocomponentes tienden a aumentar en medida del tiempo transcurrido hasta su retiro o bien, su objetivo final; la realización del trasplante orgánico. (14)

2.3 Principales Patologías Cardio-Circulatorias Indicativas Para Uso de ECMO:

+Insuficiencia Cardíaca.

-Los criterios para iniciar ECMO incluyen: (15) (16)

1) Shock cardiogénico refractario: Índice cardíaco inferior a 2 lts/min/m², presión arterial sistólica igual o inferior a 75mmHg o presión arterial media inferior a 65mmHg y presión capilar pulmonar superior a 20mmHg, con al menos dos fármacos inotrópicos y balón de contrapulsación.

2) Parada cardíaca que no responde a las medidas convencionales de resucitación cardiopulmonar.

3) Riesgo inminente de muerte secundaria a arritmia ventricular maligna recurrente.

-Shock Cardiogénico Post Cirugía Cardíaca.

Después de cirugía cardíaca, la incidencia de shock cardiogénico resistente a inotrópicos y contrapulsación es del 0,5–1%. El daño miocárdico como consecuencia de la lesión de isquemia-reperfusión (Stunning Miocárdico) es la causa más importante. Los pacientes sometidos a trasplante cardíaco pueden desarrollar hipertensión pulmonar postoperatoria resistente a vasodilatadores pulmonares, apareciendo shock cardiogénico secundario a insuficiencia cardíaca derecha. Ambas causas de insuficiencia cardíaca postoperatoria pueden ser superadas con el empleo de ECMO, y en la literatura se describe una supervivencia hospitalaria del 16–50%. (17)

-Shock Cardiogénico Agudo y Parada Cardíaca No Quirúrgicos.

Las ventajas de ECMO en estas situaciones de emergencia son:

- 1) Facilidad y rapidez del establecimiento de la asistencia mediante canulación periférica.
- 2) No es necesario el traslado a quirófano, pudiéndose realizar la técnica en UCI o Área de Reanimación, por lo regular las áreas de cuidados críticos en donde se encuentra este tipo de pacientes.
- 3) Posibilidad de continuar con las medidas convencionales de resucitación cardiopulmonar hasta iniciar ECMO.

Los pacientes en shock cardiogénico refractario necesitan cuanto antes la restauración de una perfusión tisular adecuada para evitar que el fracaso multiorgánico alcance la irreversibilidad. Ésta es la clave del éxito en el tratamiento de estos pacientes. El sistema ECMO es el dispositivo de más rápida implantación, ya que no es preciso trasladar al paciente a quirófano; no precisa personal de enfermería especializado para instrumentar, y no precisa toracotomía, habitualmente es suficiente el abordaje de la arteria y vena femoral. (18)

+Insuficiencia Respiratoria.

El síndrome de distress respiratorio del adulto (SDRA), la enfermedad obstructiva de la vía aérea (obstrucción mecánica de la vía aérea y estatus asmático grave) y la disfunción del injerto post trasplante pulmonar y neumonías graves representan las situaciones clínicas en las que, cuando el tratamiento óptimo convencional no resuelve la insuficiencia respiratoria, el empleo de ECMO representa la única posibilidad de solución en estos pacientes. (19)

Se han descrito criterios de gases sanguíneos para el empleo de ECMO en SDRA (ECMO Blood Gas Criteria):

1) PaO₂ igual o inferior a 50mmHg durante al menos 2 hrs a una FiO₂ = 1.0, y PEEP igual o superior a 5cm H₂O (Fast entry criteria), o bien:

2) PaO₂ igual o inferior a 50mmHg durante al menos 12 hrs a una FiO₂ igual o superior a 0.6, y PEEP igual o superior a 5cm H₂O después de 48 hrs (Slow entry criteria).

3) Otros autores emplean el siguiente criterio para sentar la indicación de ECMO: Shunt transpulmonar superior al 30% con FiO₂ igual o superior a 0.6 (que corresponde a una relación PaO₂/FiO₂ inferior a 100 o gradiente alveolo-arterial de oxígeno superior a 500) y distensibilidad inferior a 0.5ml/cm H₂O/kg. Aunque más propio de la enfermedad obstructiva de la vía aérea, una insuficiencia respiratoria con hipercapnia y pH arterial inferior a 7.2 sería indicación de ECMO. (20)

2.4 Definición de ECMO:

“Membrana de Oxigenación Extracorpórea” Es un tipo de asistencia mecánica, circulatoria y pulmonar capaz de proporcionar soporte hemodinámico a este nivel, su uso se destina en orden de días hasta semanas en diferentes escenarios, como es el caso de insuficiencia cardiaca, insuficiencia respiratoria en asociación con Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda multifactorial. Básicamente se cataloga como un tipo de soporte vital extracorpóreo con oxigenador incorporado. La asistencia tipo ECMO está destinada a cubrir las necesidades tisulares en el aporte de oxígeno, así como la eliminación de dióxido de carbono hasta que la disfunción cardiaca y/o pulmonar pueda ser recuperada en periodo de tiempo relativamente corto. Otro beneficio será evitar el desarrollo de resistencia a los mecanismos farmacológicos destinados al tratamiento de la patología de base, lo

cual se traduce en una mayor y más oportuna recuperación cardiopulmonar. Uno de los principales objetivos en la implantación de este soporte es dar un descanso fisiológico y metabólico a los órganos involucrados y disfuncionales hasta que se llegue a un periodo de recuperación y reincorporación a la fisiología habitual en el paciente, en algunos casos la indicación mayor es la sustitución de la función respiratoria, logrando mantener adecuados valores en las presiones parciales de oxígeno, siendo el paciente el encargado de mantener el gasto cardiaco. En otros casos la manutención del mismo gasto cardiaco y de la función de oxigenación obedecerá al patrón circulatorio instaurado por el ECMO. (21)

2.5 Componentes del Sistema de Circulación:

Todos los dispositivos y componentes utilizados para este fin deberán de reunir características esenciales y vitales; tales como generar flujos altos, de hasta 6-8 l/min, descargar el ventrículo de forma adecuada, provocar daños mínimos a los elementos sanguíneos y del miocardio en medida de la generación de flujos, no producir fenómenos tromboembólicos coagregados , mantener su funcionamiento de forma adecuada por periodos de tiempo considerables, así como ser dispositivos confiables, de bajo costo y fáciles de instaurar y retirar. (22)

2.5.1 Cánulas:

Son cánulas de poliuretano reforzadas con anillos de acero inoxidable, que presentan flexibilidad y resistencia al acodamiento, son radiopacas y permiten altos flujos.

- Venosas: De salida, provenientes del paciente, conectadas a un circuito de tubos que se conectara con la entrada al sistema circulatorio extracorpóreo (Color azul).

- Arteriales: De entrada, hacia el paciente, conectada con circuito de tubos que salen del dispositivo de circulación extracorpórea (Color rojo).

Para su selección se considera la superficie corporal del paciente, así como el calibre del vaso a intervenir, tratando siempre que sea el de mayor lumen posible para asegurar un flujo adecuado y las mínimas fuerzas de resistencia y por ende generación de flujos turbulentos y posibles eventos trombóticos. Cuando la canulación es femoral, se deberá añadir una cánula adicional de perfusión al miembro para evitar fenómenos de hipoxia e isquemia distal por oclusión en la arteria femoral. (23)

2.5.2 Sistema Tubular en ECMO:

Están conectan las cánulas en el paciente con el sistema extracorpóreo, las líneas de acceso de igual manera son dos: Línea venosa; a través de la cual la sangre proveniente del paciente circula hacia la bomba de circulación. Línea arterial; a través de la cual la sangre, una vez oxigenada en el sistema extracorpóreo, vuelve a la cánula de retorno. (24)

2.6 Componentes del Sistema Extracorpóreo:

-Consola: En esta reside la capacidad analítica e informática del sistema, es la encargada de aportar la fuerza eléctrica y motriz a la bomba, así mismo regula su potencia; Velocidad de rotación de la centrifuga, censa y registra la información aportada por los sensores externos de la línea de salida en conjunto con los otros sensores; Hemodinámicos, bioquímicos y de alerta de formación de trombos. Los requerimientos esenciales para el adecuado funcionamiento de la consola son informar dos parámetros; Revoluciones por minuto de la centrifuga (RPM) y el flujo censado a través de estas en un lapso de tiempo de un minuto (LPM). (25)

2.6.1 Bomba de Centrifuga:

La bomba centrífuga proporciona la energía necesaria para impulsar la sangre a través del circuito, generando presiones negativas en la línea y cánula venosas, que da lugar al flujo de sangre hacia la bomba, y presión positiva en la línea y cánula arteriales que permite el retorno de sangre al paciente. La carcasa de forma piramidal o de vórtice tiene una toma de entrada apical de acceso central y otra de salida periférica en la base hacia el enfermo. La base tiene un imán que se conecta con otro que hay en el motor; "Unidad magnética", misma que es controlada por la consola, que a su vez regula la velocidad del giro del rotor en forma de revoluciones por minuto, generando un flujo rotatorio desde el centro hacia la periferia de forma centrífuga, que se trasmite a la sangre en forma de presión y velocidad. Estas bombas generan flujo laminar no pulsátil y son de naturaleza no oclusiva. Para generar una continuidad de flujo, se consideran valores de la precarga y la postcarga deseados en el paciente, de esta manera conseguiremos el flujo o gasto cardíaco con la finalidad de generar un sistema circulatorio eficaz. Todo el sistema se controla a través de un dispositivo de detección de flujo colocado en la línea de salida "Sensor de Flujo". En general son bombas de flujo continuo, de levitación magnética, (El rotor está suspendido magnéticamente, no contiene soportes que lo fijen a la carcasa), motivo por el cual hace que haya menos fricción entre los elementos formes de la sangre, generando menos producción de calor por fricción y por tanto disminuyendo las posibilidades de hemólisis y la formación de trombos como respuesta al flujo turbulento. Estas bombas no son oclusivas, por lo que, si la bomba se detiene o se enlentece lo suficiente como para no generar un flujo anterógrado, la sangre fluirá retrógradamente, por lo que se habrá de ocluir la línea arterial. (26)

2.6.2 Revestimientos:

Los componentes del circuito están revestidos interiormente por sustancias biocompatibles, lo cual se traduce en menor dependencia de esquemas de anticoagulación, y por ende mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas.

2.6.3 Oxigenador de Membrana:

El oxigenador se compone de una fase gaseosa y una fase sanguínea, separadas por una membrana, generalmente son de polimetilpenteno (PMP) e impermeables al plasma, lo que favorece su uso continuo durante varios días para mantener un intercambio gaseoso de calidad, evita las fugas de plasma y previene la formación de microburbujas. La transferencia de gas desde la fase gaseosa a la sanguínea, o viceversa, es motivada por difusión, que es el movimiento de los átomos o moléculas de un gas desde las regiones de más alta concentración a las regiones de concentración más baja. (27)

2.6.4 Mezclador de Gases:

Por medio de este dispositivo, formado por un mezclador de gases que regula la proporción de oxígeno / aire y un caudalímetro que regula el flujo de esta mezcla que entra en el oxigenador, se lleva a cabo el aporte de oxígeno adecuado. El aporte de oxígeno y la eliminación de dióxido de carbono (CO₂) son relativamente independientes. El control de la eliminación de CO₂ se realiza variando el flujo de gas del mezclador; si se aumenta el flujo de gas aumentamos la eliminación de CO₂ al disminuir la presión parcial de CO₂ en la fase gaseosa, muy similar a la respiración profunda del pulmón y viceversa. El control del aporte de oxígeno se lleva a cabo aumentando o disminuyendo la concentración de oxígeno en el gas suministrado por el mezclador. (28)

2.6.5 Intercambiador de Calor:

Los sistemas de oxigenación también están provistos de un serpentín o tubería interna por donde circula agua a una temperatura variable, permitiendo enfriar o calentar la sangre en contacto con dicho serpentín y en general con el sistema de flujos. La sangre que circula por el circuito va perdiendo calor en su recorrido como respuesta a mecanismos físicos de convección y transmisión energética, por lo que debe mantenerse en normotermia de 36 °C, reduciendo así complicaciones dependientes del gasto cardiaco y evitando así activar sistemas plaquetarios y otros mecanismos hemostáticos. (29)

2.7 Indicaciones:

Los criterios o las indicaciones para la implantación de una ECMO son muy parecidos a los establecidos para la asistencia circulatoria, es decir el shock cardiogénico, añadiéndose además la posibilidad de asistencia respiratoria en pacientes con fallo respiratorio refractario al tratamiento, ya que permite mantener la oxigenación y la ventilación adecuada para evitar la presentación de falla multiorgánica, utilizando parámetros ventilatorios que no producen lesión pulmonar añadida dependiente de aporte excesivo de gases; “Barotrauma”. (30)

Por otro lado, la ECMO como asistencia respiratoria, asistencia veno-venosa (V-V) estará indicada en:

- Pacientes con insuficiencia respiratoria grave potencialmente reversible y función cardiaca preservada; como es el caso de neumonías graves, contusiones pulmonares, estatus asmáticos o Síndromes de Insuficiencia Respiratoria Aguda (SIRA).
- Pacientes con fallo precoz del injerto tras trasplante pulmonar y / o cardiaco.

- Pacientes en lista de espera para trasplante pulmonar y / o cardiaco con gran deterioro y necesidad de intubación y ventilación mecánica. (31)

2.8 Tipos de Asistencia:

Los sistemas de asistencia mecánica tipo ECMO se pueden configurar para dar soporte cardio-respiratorio, o soporte respiratorio exclusivamente, y dependiendo de la localización de las cánulas pueden dar soporte:

- Univentricular; cuando dan soporte solo a uno de los ventrículos. (Asistencia ventricular derecha o izquierda).
- Bi – Ventriculares; dará soporte a ambos ventrículos. Para soportar el ventrículo izquierdo (VI) se canulan el ápex del VI (excepcionalmente la aurícula izquierda) y la aorta ascendente. Para soportar el ventrículo derecho (VD) se canulan la aurícula derecha (ocasionalmente el ápex del VD) y el tronco de la arteria pulmonar. (32)

2.8.1 ECMO Venó – Arterial (V-A):

Este tipo de asistencia está indicado para soporte cardio-respiratorio. La cánula venosa, que se conecta a la línea venosa del circuito, se introduce habitualmente a través de la vena femoral (VF) y se avanza hasta la aurícula derecha, desde donde recoge la sangre del sistema venoso del paciente. La cánula arterial, que se conecta a la línea arterial del circuito, se introduce (habitualmente) en la arteria femoral (AF) común, por la facilidad y rapidez de su abordaje, por donde la sangre oxigenada en el circuito ECMO retorna al sistema arterial del paciente (la punta se posiciona en la arteria iliaca o en la aorta descendente). (33)

2.8.2 ECMO Venó – Venoso (V-V):

Está indicado cuando se precisa exclusivamente una asistencia respiratoria, no da soporte cardíaco directamente, pero al disminuir las resistencias pulmonares mejora la función del VD. En el ECMO VV la sangre se drena y se infunde nuevamente en el sistema venoso del paciente (por tanto, el circuito de la ECMO está conectado en serie al corazón y los pulmones, a diferencia de la ECMO VA, donde funciona en paralelo). Tras oxigenarse y descarboxilarse, la sangre se infunde en la aurícula derecha (AD) y es eyectada en la circulación pulmonar por la propia función cardíaca del paciente. Hay varias posibilidades de configuración, la canulación femoro-femoral, la canulación femoro-yugular y con una sola cánula de doble luz. En la configuración femoro-femoral, la sangre se drena de la vena cava inferior, mediante una cánula venosa femoral y se infunde mediante una cánula introducida en la vena femoral (normalmente contralateral) y avanzada hasta la aurícula derecha. La cánula de drenaje suele ser una cánula multiperforada con orificios laterales y en la punta de 21-25 Fr, mientras que para su infusión se utiliza una cánula de 17-21 Fr, con orificios solo en la punta. En la configuración femoro-yugular, la sangre se drena de la vena cava inferior, mediante una cánula introducida desde la vena femoral, con la punta 5-10 cm por debajo de la unión aurícula derecha- vena cava inferior; la sangre se infunde en la aurícula derecha mediante una cánula insertada en la vena yugular interna, con la punta avanzada hasta la unión aurícula derecha-vena cava superior. Esta suele ser la técnica de elección. La cánula de doble luz está diseñada para drenar sangre de ambas venas cavas y retornar la sangre oxigenada a la aurícula derecha con el flujo dirigido hacia la válvula tricúspide. La inserción de la cánula de doble luz se hace a través de la vena yugular interna derecha. Tiene la ventaja de requerir solo un único punto de canulación y favorecer la movilidad del paciente. (34)

Pensando en un escenario clínico posible en donde exista necesidad del uso de ECMO, es imperativo realizar la canulación de los vasos sanguíneos seleccionados según el tipo de soporte a brindar. La canulación puede realizarse a nivel periférico o a nivel central. La canulación periférica es la más rápida, indicada en los pacientes más críticos con dificultades para su traslado a quirófano. Puede llevarse a cabo de dos formas diferentes, bien de manera percutánea o por disección por planos. En la canulación periférica se suele utilizar la arteria femoral común y esta puede ocluir la perfusión del miembro inferior, por lo que se conecta una derivación a otra cánula de menor calibre que perfundirá el miembro a través de la arteria femoral superficial. La canulación central se utiliza con más frecuencia en el shock cardiogénico con imposibilidad de desconexión de la circulación extracorpórea, se suelen utilizar las mismas cánulas que se usan para el bypass cardiopulmonar, estas se tunelizan para permitir el cierre de la esternotomía, permiten un drenaje más adecuado y una mayor descompresión cardíaca que la canulación periférica, una ventaja importante es que la sangre entra en la aorta ascendente, produciendo así menos flujo retrógrado y mejor oxigenación de la parte superior del cuerpo, pero requiere la esternotomía tanto para la implantación como para la decanulación, además de mayor riesgo de hemorragias en medida de los posibles movimientos del paciente por manipulación en sus tratamientos, sin dejar de lado la posible colonización a nivel mediastinal de agentes patógenos; causando probablemente mediastinitis. (35)

Una vez comprobada la ausencia de sangrado durante al menos cuatro horas posteriores a la colocación de los sistemas de canulación se procederá a la infusión de heparina no fraccionada a razón de 1 mg/kg de peso del paciente de heparina para mantener las pruebas de hemostasia (TTPa) entre 1.5 a 2 veces el valor del testigo del test y lograr un efecto anticoagulante por riesgo de trombosis en relación a la activación de mecanismos protrombóticos por flujo sintéticos y activación plaquetaria. (36)

2.9 Manejo de ECMO:

Una vez que ha sido instaurada la asistencia y se alcanza el soporte circulatorio óptimo y el paciente está estabilizado, de tal manera que se garantice la perfusión de todos los órganos diana, se intentará mantener los siguientes parámetros: Presión arterial media mayor de 60 mmHg, Saturación venosa mixta de O₂ entre 60-70%, Diuresis mayor de 20cc hora, Cifras de Lactato normales. En condiciones óptimas de precarga y postcarga al aumentar las revoluciones por minuto (rpm) aumentará el flujo de la bomba y viceversa. El flujo establecido puede verse modificado por las condiciones hemodinámicas del paciente, tanto de la precarga como de la postcarga. A menor volemia o precarga menor flujo de asistencia y viceversa, incluso sin modificar las revoluciones. Este concepto es muy importante de entender dado que, en ocasiones, queriendo aumentar el flujo o la asistencia, se aumentan las revoluciones sin obtener la respuesta deseada, pudiendo provocar que la cánula de drenaje aspire en vacío y se colapse en su lumen. En otras ocasiones el drenaje puede verse alterado por mal posición de las cánulas, trombosis o taponamiento.

Además de todo lo descrito anteriormente, hay que tener en cuenta que la oxigenación depende principalmente del flujo sanguíneo a través del circuito ECMO en relación con el gasto cardíaco del paciente, mientras que la eliminación del dióxido de carbono depende del flujo de gas a través del oxigenador (denominado flujo de gas de lavado). (37)

Durante la ECMO veno-venosa, tanto el drenaje como la reinfusión ocurren a nivel del sistema venoso sistémico y por tanto, una cierta fracción del flujo sanguíneo drenado hacia el sistema ECMO consiste inevitablemente, en sangre oxigenada recientemente liberada por el sistema de asistencia extracorpóreo. La magnitud de esta recirculación afecta directamente al aporte de oxígeno periférico, la intensidad de esta recirculación dependerá de la localización de las cánulas.

En el caso de la V-A, si el retorno de la sangre (la entrada en el paciente) se produce a nivel de la arteria subclavia o el tronco braquiocefálico, la sangre más oxigenada estará más cerca del corazón y la cabeza, además de aportar mayor movilidad al paciente, mientras que el acceso femoral obliga a un reposo en cama y requerirá la perfusión de la pierna con una cánula añadida. (38)

Una vez instaurada la asistencia con ECMO el flujo debe ajustarse a las necesidades de cada paciente con el objetivo de preservar la función de todos los órganos y recuperar los que estén dañados. El flujo debe de ser suficiente para mantener la perfusión sistémica adecuada, controlando la diuresis, el nivel de saturación venosa mixta y el ácido láctico, pero por otro lado el flujo no debe de ser tan alto como para impedir la circulación pulmonar, para evitar el desarrollo de trombos pulmonares, por lo que el soporte está recomendado evitando periodos de tiempo prolongados. (39)

En el caso de los pacientes con función cardiaca aminorada es importante estimular el inotropismo a pesar de tener colocada la asistencia extracorpórea, ya que mantener un latido cardiaco eficiente ayuda a disminuir la estasis de sangre intracardiaca y vascular, de esta manera se reduce la posibilidad del desarrollo de trombosis. Los parámetros de ventilación también deben modificarse y ajustarse para evitar la lesión pulmonar por barotrauma. En general se aplicará una FiO₂ baja, volúmenes Tidal pequeños y frecuencias bajas (parámetros de descanso pulmonar predominantemente), con exclusivamente una PEEP suficiente para evitar la atelectasia. La anticoagulación requiere un manejo muy especial, se realiza con terapia anticoagulante y antitrombótica a razón de heparina no fraccionada, teniendo como objetivo mantener un tiempo de rango terapéutico de 1.5 a 2.5 veces el valor del testigo en el momento de su medición, con evaluación del TTPa para la vía intrínseca. (40)

Los pacientes asistidos con ECMO requieren tratamiento anticoagulante sistémico con el objetivo de prevenir la formación de trombos y permitir el flujo de sangre a

través del circuito. La velocidad elevada de circulación de la sangre por el circuito no permite la anticoagulación exclusiva del mismo. La trombosis y la hemorragia continúan siendo las principales causas de morbilidad de la asistencia con ECMO y constituyen la causa de muerte en un 30-40% de los pacientes.

Desde el año 1989 la Organización de Soporte Vital Extracorpóreo (ELSO) lleva el registro de más de 50.000 pacientes asistidos con ECMO en aproximadamente 300 centros del mundo. Según los datos actualizados a enero de 2018, pacientes pediátricos constituyen el grupo con mayor sobrevida pero con la tasa de complicaciones neurológicas más elevada. El promedio de tiempo de asistencia en ECMO ha aumentado en los últimos años a más allá de 30 días. La sobrevida global al egreso hospitalario es de 73% y 41% para ECMO respiratorio y cardíaco, respectivamente. (9*)

El control de las alteraciones en el sistema hemostático y el monitoreo del tratamiento anticoagulante es fundamental en estos pacientes debido a las variaciones frecuentes relacionadas al desbalance de la hemostasia; la hemodilución, las heridas quirúrgicas recientes, el consumo progresivo de los factores de la coagulación, y el rango terapéutico estrecho de las drogas anticoagulantes. Los efectos de estos fármacos durante el soporte con ECMO dependen no sólo de su farmacocinética y farmacodinamia sino también del estado clínico del paciente y de los materiales del circuito que pueden favorecer su adhesión a la superficie no biológica del sistema de cánulas, modificando su efecto terapéutico en el paciente. (41)

La realización de pruebas coagulométricas de forma periódica mientras el paciente sea portador de ECMO son recomendables. Su objetivo es optimizar el estado de la coagulación del paciente antes de iniciar el tratamiento anticoagulante en caso de ser necesario o suspender temporalmente los anticoagulantes. Para ello, se podrán administrar hemocomponentes plaquetarios, vitamina K o plasma fresco congelado de acuerdo a los resultados de laboratorio. La heparina no fraccionada

(HNF) es el anticoagulante más utilizado desde los inicios del uso de esta terapia hasta la actualidad. Habitualmente, al realizar la introducción de las cánulas para iniciar la asistencia con ECMO, se administra un bolo de HNF al paciente y se realiza el purgado del circuito con concentrados eritrocitarios heparinizados. Luego, se inicia la infusión continua de HNF con dosis adecuadas a los requerimientos del paciente (20 UI/kg/hora) y se modifica de acuerdo a los resultados de las pruebas coagulométricas; recordar que la meta de tiempo de rango terapéutico en la evaluación del TTPa debe ser de 1.5 a 2.5 veces más la cifra del testigo de referencia en el momento de la prueba, subsecuentemente se puede llegar incluso a dosis habituales de 30-50 UI/kg/hora si el paciente no presenta sangrados mayores o coagulopatía severa de tipo dilucional o por consumo multifactorial, pero en definitiva el factor que más predispone a esta patología son los eventos hemorrágicos, considerando a esta como la pérdida de 4 ml de sangre/kg/hora en un lapso de 4 horas. Por lo regular la hemorragia digestiva o del sitio quirúrgico requerirá de una intervención quirúrgica para su tratamiento. (42)

Según los datos de la ELSO, el sitio de sangrado más frecuente es el abordaje quirúrgico (31%), incluido el sitio de canulación, por lo tanto, es fundamental la hemostasia quirúrgica minuciosa. La hemorragia intracraneana puede presentarse en menos del 3% de los pacientes portadores de ECMO con un impacto grave en la morbimortalidad. Durante la fase inicial de la asistencia, la mayoría de los pacientes, y condicionados por las heridas quirúrgicas recientes por su implementación, desarrollan coagulopatía por consumo o trombocitopenia que aumentan el riesgo de hemorragia. Por tal motivo, en esta etapa se sugiere administrar hemocomponentes plaquetarios para mantener recuentos de plaquetas superiores a $100 \times 10^9/L$ y transfundir concentrados de fibrinógeno o plasma fresco congelado para mantener la concentración de fibrinógeno $>100 \text{ mg/dL}$. No se recomienda la transfusión de crioprecipitados, ya que la presencia del factor VIII, el factor de Von Willebrand y el factor XIII podría favorecer el desarrollo de trombosis como mecanismos de estabilización de la fibrina. (43)

Otro estado clínico con vital importancia a considerar es el desarrollo de trombosis, esta es definida por la ELSO como; trombosis “significativa” aquella que requiere el cambio del circuito o de una parte del mismo. Se reporta trombosis hasta en un 57% de las asistencias ventriculares y oxigenadores de membrana y alcanza el 69-85% en los hallazgos de los estudios post mortem. El diagnóstico precoz de trombosis del circuito y su recambio electivo es fundamental para evitar las consecuencias clínicas de la oclusión y falla terapéutica inicial. Se describen como marcadores de laboratorio que favorecen el diagnóstico precoz de trombosis y falla del oxigenador: la cuantificación de fibrinógeno de Clauss y los valores de dímero D. El dímero D puede encontrarse elevado por múltiples causas en pacientes con ECMO. El monitoreo diario permite la detección de un incremento repentino que puede asociarse a disfunción del circuito o sus componentes por riesgo de trombofilia. La trombosis a nivel de la bomba del circuito produce hemólisis con la consiguiente hemoglobinuria y aumento de la hemoglobina libre en plasma. (44)

2.10 Monitoreo de la Terapia Anticoagulante:

La terapia antitrombótica utilizada considera aspectos importantes hemostáticos que principalmente afectan tanto la fisiopatología de los procesos trombóticos como la respuesta a las drogas antitrombóticas por diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas. En la guía de anticoagulación de la ELSO, publicada en el año 2014, se describen diferentes protocolos de monitoreo de la terapia anticoagulante en los distintos escenarios clínicos donde es utilizado el ECMO. El control de las alteraciones de la hemostasia y el monitoreo de la terapia anticoagulante requiere la utilización de un conjunto de pruebas de laboratorio para permitir un diagnóstico y tratamiento adecuados en este escenario clínico. (45)

2.10.1 Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado:

Al instaurar una terapia anticoagulante con heparina no fraccionada, el TTPa se vuelve la prueba coagulométrica más específica para la monitorización de los tiempos de rango terapéutico. La heparina ejerce su acción anticoagulante mediante la estimulación de la actividad de la antitrombina III con modificaciones en la vía intrínseca mayormente dependiente del factor X. El tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) es una prueba coagulométrica global que se realiza en plasma citratado. La sensibilidad del TTPa a la HNF depende tanto del instrumento como del reactivo utilizado y cada institución debe disponer de sus propios rangos de referencia ajustados por edad. Generalmente en pacientes en estado crítico, el TTPa suele alterarse debido, entre otros motivos, a deficiencia de factores de la coagulación, promovida esta situación por consumo constante de los mismos, aumento del factor VIII y desarrollo de anticoagulante lúpico principalmente. El monitoreo de la terapia anticoagulante con HNF utilizando el TTPa frente a la actividad del factor anti-Xa en un rango de mantenimiento óptimo resultó ser de 0.35-0.7 UI/mL. La determinación de la actividad anti-factor Xa (anti-Xa) mide en forma específica la acción de la heparina sobre el factor Xa. Como ya se había mencionado; el rango terapéutico de HNF es 0.3-0.7 UI/mL. Considerando que es una técnica colorimétrica, se deberá tener en cuenta la subestimación de la actividad anti-Xa dada por la interferencia de la bilirrubina y la hemoglobina libre en plasma por posibles procesos hemolíticos. El 65% de los centros que reportan sus resultados a ELSO utilizan este método para el monitoreo de la anticoagulación en ECMO. Por lo anterior se correlaciona de manera positiva la dosis de HNF y la presencia de anti-Xa. Otros estudios demostraron que el uso de anti-Xa se asoció a una disminución de las complicaciones trombóticas y hemorrágicas, inclusive cuando existe terapia transfusional liberal de forma constante, cambios de cánulas en los sistemas externos o modificaciones en la membrana del oxigenador. (46)

De aquí que las modificaciones en las dosis de HNF en base al TTPa se asociaron con menor riesgo de hemorragia, pero con mayor riesgo de trombosis del circuito. Experiencia clínica hace referencia en el mantenimiento del tiempo de rango terapéutico con HNF ajustando los valores de 1.5 a 2.5 veces más el valor del testigo del TTPa para obtener un efecto anticoagulante y antitrombótico óptimo a nivel endotelial y en la superficie biológica del sistema de canulación, sobre todo cuando no se cuenta con la prueba para la determinación del factor Anti-Xa en el stock de pruebas hemostáticas del centro médico en particular. (47)

2.11 Rol de la Función Plaquetaria:

Otro apartado de vital importancia, y objetivo principal de este protocolo de estudio es la evaluación del uso de componentes plaquetarios en relación a todos los mecanismos que confieren alteraciones de las funciones fisiológicas de las plaquetas; su función natural, tanto por disfunciones implícitas en el paciente y de causa biológica / clínica, así como las generadas por flujo y desplazamiento en sistemas de cánulas artificiales y extracorpóreas.

Las complicaciones hemorrágicas y tromboembólicas son comunes durante el tratamiento de oxigenación con membrana extracorpórea, lo que resulta en una considerable morbilidad y mortalidad. Esto enfatiza la relevancia clínica de comprender los cambios hemostáticos que ocurren durante el tratamiento con ECMO. Como las plaquetas son factores clave en el sistema hemostático, es de gran importancia el conocimiento detallado de cómo el tratamiento con ECMO afecta la función plaquetaria. Por lo tanto uno de los objetivos es recalcar los conocimientos existentes sobre la función plaquetaria durante el tratamiento con ECMO en pacientes de esta UMAE. (48)

La oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) es una terapia instaurada generalmente en pacientes con insuficiencia respiratoria y / o cardíaca refractaria

al tratamiento convencional con amplias posibilidades de reversión en su patología de base. En los últimos años, el uso de ECMO ha aumentado drásticamente, muy probablemente debido a las guías y estudios descritos que informaron resultados favorables para pacientes portadores de ECMO en combinación con los avances en tecnología que disminuyen las complicaciones por esta terapia.

Las complicaciones hemorrágicas y tromboembólicas son comunes durante el tratamiento con ECMO, lo que resulta en una considerable morbilidad y mortalidad. La hemorragia es la complicación más común, que ocurre en el 29–33% de los pacientes adultos con ECMO. Se informa que la hemorragia intracraneal, la complicación de sangrado más potencialmente devastadora, ocurre en aproximadamente el 5% de los pacientes adultos con ECMO. Las complicaciones tromboembólicas son generalmente menos comunes; se reporta que el infarto intracraneal ocurre en 2 a 5% y trombosis venosa en 10% de los pacientes adultos de ECMO. Si bien algunos eventos tromboembólicos son rápidamente evidentes clínicamente, muchos son subclínicos y, por lo tanto, es probable que se subestime la verdadera incidencia de complicaciones tromboembólicas durante el uso de ECMO. Además, la formación de coágulos en el circuito puede provocar la falla del oxigenador y el intercambio de todo el circuito, lo que está documentado ocurre en casi un tercio de las cánulas del ECMO en adultos. (49)

Varios mecanismos que afectan la función plaquetaria durante el tratamiento con ECMO sugieren que las plaquetas se activan y se deterioran durante todo el tiempo que el paciente se someta al tratamiento con este tipo de soporte externo. Las superficies artificiales, como el circuito extracorpóreo, inducen la adhesión y activación de las plaquetas. Además, se ha demostrado que la alta tensión de flujo generada en el circuito ECMO, causa una activación plaquetaria aumentada, lo que puede conducir a una mayor predisposición a estados de trombofilia. Otro mecanismo de disfunción la pérdida de receptores en la superficie de las plaquetas, que son importantes para la adhesión de las plaquetas, así como

la pérdida de los multímeros del factor Von Willebrand de alto peso molecular, lo que resulta en una disminución de la unión del mismo factor de Von Willebrand a las plaquetas. Ambos mecanismos pueden provocar una adhesión plaquetaria deteriorada y, por lo tanto, una activación deficiente, lo que aumenta el riesgo de sangrado. El riesgo de sangrado aumenta aún más por el consumo continuo de plaquetas debido a la adhesión de las plaquetas a la superficie del circuito y la formación de microtrombos en la circulación. (50)

El aumento en los riesgos de trombofilia en pacientes portadores de ECMO necesita un tratamiento antitrombótico para conservar la permeabilidad del circuito extracorpóreo y así reducir las complicaciones trombóticas. Si bien las pautas de anticoagulación varían ampliamente, la heparina no fraccionada es el anticoagulante más administrado. Sin embargo, el riesgo de desarrollo de sangrado por superar las dosis ideales para el tipo de soporte, representa un riesgo adicional para el paciente. (51).

2.11.1 Evaluación de la Función Plaquetaria:

Diversos estudios previos refieren niveles reducidos de receptores de adhesión para colágeno y factor de Von Willebrand, los anteriores con función primordial para la agregación secundaria y por ende una mejor estabilidad en la formación del coagulo insoluble. Estos receptores, como es el caso de la disminución en la densidad de las concentraciones de proteínas expresadas; GPVI y GPIIb α en plaquetas circulantes en comparación con individuos sanos, durante el tratamiento con ECMO (52).

Otra pauta descrita para evaluar la función plaquetaria es realizando la medición de marcadores solubles de activación plaquetaria; La β -tromboglobulina y el factor plaquetario tipo 4 son los principales. Se sabe que durante las primeras 72 horas de tratamiento con ECMO las concentraciones disminuyen considerablemente en

comparación con muestras obtenidas antes del inicio de la terapia de soporte y oxigenación de tipo ECMO. En una evaluación posterior al séptimo día de tratamiento con ECMO, los niveles de β -tromboglobulina aun se mantenían bajos, mientras que los niveles del factor 4 plaquetario habían regresado a un nivel normal (53).

De igual manera, otra forma para la valoración en la función plaquetaria es mediante técnicas de agregación plaquetaria con técnicas de impedancia en sangre total. Se ha demostrado que existe una disminución en la capacidad de agregación plaquetaria durante el tratamiento con ECMO en comparación con fases iniciales de esta, o incluso antes de la instauración de la terapia, teniendo como referencia de comparación grupos control de individuos sanos. Para la obtención de parámetros más precisos se prefiere la evaluación en la capacidad de agregación utilizando muestras de pacientes con recuentos de plaquetas $>100 \times 10^9 / L$. Resultados similares son los obtenidos con la adición de cofactores agregantes (Epinefrina, ADP, Ristocetina y Colágeno), mostrando una franca disminución en la agregación plaquetaria durante el tiempo de terapia ECMO en comparación de fases previas a la utilización. (54)

2.12 Complicaciones y Eventos Adversos en Pacientes Portadores de ECMO:

Existen 3 situaciones clínicas bien documentadas en pacientes con terapia de oxigenación extracorpórea; Trombosis, hemorragias y alto índice de mortalidad, lo anterior hace que los pacientes frecuentemente requieran transfusiones de hemocomponentes a fin de reemplazar las pérdidas documentadas a nivel hematológico. Los reportes con mayor frecuencia de presentación fueron; sangrado mayor al habitual en relación al tiempo en el 26% de los pacientes en los sitios de inserción del sistema de cánulas o drenajes postoperatorios tanto en las sondas mediastinales como torácicas. Cerca de un 50% de pacientes denotan episodios de sangrado constante sin mayores repercusiones hemodinámicas o

altos en drenaje para considerarlos sangrados de gravedad. Otra pauta sumamente importante es la relación que existe reportada por Tauber et al.* en donde se relacionan los requerimientos de transfusión de ≥ 2 unidades de concentrados eritrocitarios en aproximadamente 26% de los pacientes con ECMO, esto sin reporte de sangrado evidenciable, pero con cambios hemodinámicos que justifican su empleo y considerando una terapia transfusional liberal. El mismo autor reporta que mientras exista un mayor requerimiento transfusional (≥ 2 unidades de C.E. / día) durante el uso de ECMO, este escenario se asocia con valores más bajos en la funcionalidad de agregación plaquetaria en comparación con un requerimiento de transfusión moderado (< 2 unidades RBC / día), lo cual aumentaba la mortalidad de esta terapia de soporte en aproximadamente un 35% de los casos. (55)

Existe una significativa disminución en la expresión de receptores de adhesión plaquetaria; como es el caso de las proteínas tipo receptor GPIIb α y GPVI en plaquetas circulantes en pacientes con ECMO en comparación con individuos hemostáticamente competentes. La pérdida de los receptores GPIIb α y GPVI reduce la capacidad de unión de las plaquetas al factor de Von Willebrand y al colágeno, lo que lleva a una adhesión plaquetaria deteriorada y, por lo tanto, una activación plaquetaria secundaria alterada con la consecuente disminución en la fortaleza del coagulo. (56)

Por otra parte se ha estudiado la adherencia de las plaquetas ligadas ya al fibrinógeno, en ensayos In vitro y sobre superficies artificiales, demostrándose que tanto fuerzas de presión constantes, como flujos de circulación altos también inducen la activación de las plaquetas, ambos fenómenos presentes en las terapias de oxigenación extracorpórea, lo que evidentemente conlleva a un riesgo constante de predilección a estados trombóticos. Es por lo anterior que se deben considerar a estos dos mecanismos concomitantes; activación plaquetaria deteriorada y a la par una activación aumentada por flujos circulatorios

mayores, lo que explica por qué se producen simultáneamente hemorragias y complicaciones trombóticas en pacientes tratados con ECMO. (57)

Otra manera de evaluar la forma en que las plaquetas se activan es mediante la cuantificación β -tromboglobulina y Factor plaquetario 4 de forma plasmática. Se cree que ambos son marcadores sensibles de la activación plaquetaria, ya que se secretan de los gránulos α tras la activación plaquetaria. Las plaquetas son capaces de liberar el 100% de su contenido total de gránulos α . Por lo tanto, la activación plaquetaria inicial continua, pero deficiente, conduzca a la liberación de todo el contenido de β -tromboglobulina y del factor 4 plaquetario, dando como resultado plaquetas agotadas y una disminución en los niveles plasmáticos de β -tromboglobulina y factor plaquetario 4. (58)

Existen otros diagnósticos de base o implícitos a cada caso particular, como serían aquellos pacientes que sufren de síndrome de dificultad respiratoria aguda o sepsis grave, con requerimiento de ECMO de tipo V-V, generalmente presentaran supresión de la médula ósea por mecanismos mayores de hipoxia y, por lo tanto, el recuento de todos los linajes celulares, pero importantemente las plaquetas disminuirán en estos pacientes independientemente del consumo de plaquetas en el circuito de ECMO y la presencia de Heparina que recubre los circuitos y cánulas de acceso. La afectación de la médula ósea no es típica en el caso de pacientes tratados con ECMO V-A, sin embargo, estos pacientes ya eran tratados frecuentemente con anti agregantes plaquetarios, que alteran la función plaquetaria, por lo tanto también se deberá considerar el tiempo previo de consumo y suspensión de dichos medicamentos como posible criterio transfusional. (59)

A grandes velocidades en el flujo circulatorio al interior del ECMO, tanto la morfología, como la unión al Factor de Von Willebrand de las plaquetas, sufren alteraciones; formación de agregados pueden desarrollarse sin una fase de activación plaquetaria inicial. Los resultados presentados indican la importancia

de estudiar no solo la activación de las plaquetas, sino que también enfatizan la importancia de los efectos de flujos altos en el Factor de Von Willebrand, y en la misma consideración, un mayor riesgo de hemólisis de glóbulos rojos, liberando hemoglobina libre al plasma, lo que también induce la formación de trombos. (60)

Desde el punto de vista físico y cinético, la bomba puede ser el dispositivo clave para la activación de las plaquetas, puesto que es la principal área donde existen grandes periodos de resistencia y flujo turbulento propiciado por los componentes de esta. Los sitios críticos en la bomba son los espacios entre el imán del impulsor y la carcasa de la bomba junto con el espacio entre las cuchillas del impulsor y el techo de la cámara de la bomba. Debido al espacio estrecho y la gran diferencia a la que se somete la velocidad de flujo, las diferentes estructuras celulares están sometidas a una alta incidencia de lisis y/o fragmentación. Las puntas de las cuchillas que funcionan como impulsores, también generan vórtices, donde además, la forma del techo de la bomba, conlleva a un importante aumento de presión y por ende mayor activación plaquetaria. (61)

Otras regiones problemáticas son la cánula de reinfusión hacia el paciente, esta posee pequeños orificios laterales que generan una presión mayor y una menor tasa de flujo, evidencias indican que la cánula puede ser un sitio para la formación de trombos, junto con la unión principal del conector y las cánulas, de hecho, no es infrecuente detectar clínicamente trombos a estos niveles. También es de notar que un circuito ECMO puede contener de 6 a 10 conectores dependiendo la modalidad de este, por lo tanto, el efecto acumulado de los conectores dispuestos en serie en el circuito ECMO puede ser tan significativo o más que el de la cánula o la bomba como efecto trombogénico. (62)

Es importante considerar la mayoría de los factores metabólicos y físicos implícitos en el funcionamiento de la terapia ECMO, la velocidad de flujo al interior de los conductos y canulaciones, la cinética de la bomba, superficies artificiales de circulación, terapia anticoagulante fluctuante, todos como

condicionantes de trombogenicidad y que en definitiva impactaran el curso del paciente, sobre todo a los dos escenarios ya descritos; la trombosis o sangrados a cualquier nivel, y esto evidentemente enfocado a la toma de decisiones respecto al uso de la transfusión de hemocomponentes; aféresis plaquetaria como medida terapéutica ya establecida principalmente por metas plasmadas en las guías ELSO. (63)

3. Justificación:

Teniendo en consideración el tipo de atención médica de alta especialidad en la UMAE HC CMNSXXI, es frecuente atender a pacientes con requerimientos de terapia ECMO, resultando en un alto costo de insumos, medicamentos, equipo, personal experto, así mismo el gasto generado de la obtención y uso de hemocomponentes durante el soporte extracorpóreo, haciendo puntual observación en que la Aféresis Plaquetaria, es el componente sanguíneo que más costo genera su obtención, sin dejar de lado que hay pocos donadores efectivos candidatos para la obtención de plaquetas por aféresis. El impacto esperado de este protocolo residió en la descripción del requerimiento del uso de hemocomponentes de tipo Aféresis Plaquetaria en pacientes sometidos a Tratamiento de Membrana de Oxigenación Extracorpórea, evaluando de forma individual las condiciones clínicas al momento de la indicación de la Transfusión de AFE y otras condicionantes de disfunción plaquetaria en el paciente sometido a Tratamiento con Membrana de Oxigenación Extracorpórea.

Existe evidencia limitada en la descripción de los requerimientos de transfusión de aféresis plaquetaria durante el tratamiento con ECMO en pacientes de este centro hospitalario. En el pasado ninguna revisión ha resumido el conocimiento actual de la práctica clínica acerca del uso de este tipo de hemocomponentes por lo que el objetivo de la presente tesis fue la de realizar una descripción con respecto a los requerimientos transfusionales en el número de unidades de aféresis de plaquetas en pacientes sometidos a tratamiento con ECMO considerando la cuenta plaquetaria como criterio principal de transfusión y el análisis particular de cada caso, con el fin de aportar evidencia que nos permita evitar riesgos como trombosis y sangrado secundario.

Debido a la ausencia de estudios similares previos en el Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, fue de vital importancia el desarrollo de este protocolo médico a fin de conocer los requerimientos transfusionales y así evitar

complicaciones en pacientes sometidos a tratamiento de ECMO que se asocian al uso de Aféresis Plaquetaria, puesto que evitando el uso de hemocomponentes innecesarios y optando por una terapia transfusional restrictiva y estricta, se evitan complicaciones clínicas como desarrollo de trombosis favorecida por flujo turbulento de la membrana de oxigenación extracorpórea junto con una cifra alta de plaquetas circulantes de forma innecesaria si se opta por transfundir plaquetas de manera regular en este tipo de pacientes. Así, los resultados obtenidos al final del desarrollo de esta revisión conferirán mayores beneficios a los futuros pacientes que se alberguen en este hospital, puesto que se contará con evidencias para indicar la transfusión de aféresis plaquetaria en conjunto con el uso de Membrana de Oxigenación Extracorpórea evitando complicaciones como eventos trombóticos que aumenten la morbi-mortalidad en el paciente, y en segundo lugar se espera utilizar de forma más eficiente este hemocomponente que genera altos costos en su obtención y procesamiento.

4. Planteamiento del Problema:

La oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) se asocia frecuentemente con hemorragias y complicaciones coagulopáticas, tanto por fluctuaciones en la terapia antitrombótica, así como por un consumo plaquetario a consecuencia de múltiples mecanismos como activación y disfunción por flujo constante en el sistema de oxigenación, lo anterior puede llevar a la necesidad de transfusión de múltiples productos sanguíneos. Sin embargo, las transfusiones de hemocomponentes aumentan la morbilidad y la mortalidad, así como el costo hospitalario, en pacientes críticamente enfermos. En la práctica actual de este hospital, los pacientes que reciben terapia de tipo ECMO reciben una terapia transfusional promedio de 1 a 3 Concentrados Eritrocitarios al día y aproximadamente 1 a 2 transfusiones de aféresis plaquetaria lo que representa la mayor parte del volumen de transfusión. Estudios internacionales de Organizaciones Referencia para este tipo de terapias extra corpóreas hacen mención de objetivos en las cifras "Target" en los valores de Hemoglobina y Plaquetas, las guías *ELSO (Organización de Soporte Vital Extracorpóreo)* recomiendan mantener los niveles de hemoglobina entre 12 y 14 g / dL, y los recuentos de plaquetas mayor a 75,000 $\mu\text{L}/\text{mm}$. (9) y si consideramos que la *Revista Británica de Hematología*, en el año 2016 emite las *Guías para el uso de Transfusiones de Plaquetas* en donde considera que para el sometimiento de pacientes a cirugías de mayor grado, incluyendo las cirugías cardiotorácicas, basta con mantener cifras de plaquetas en 50, 000 plaquetas / μL (51) lo que puede derivar en la presentación de posibles complicaciones derivadas por el uso de aféresis plaquetaria innecesarias. Sin embargo, los datos actuales apoyan una estrategia restrictiva en la transfusión de componentes plaquetarios para pacientes con ECMO, y un plan de transfusión con terapia restrictiva para escenarios muy particulares parece ser seguro, razonable y aplicable a este centro hospitalario, como lo referido en la Tesis de Posgrado de Nafarrate y Cols. del año 2018 en este mismo centro cardiológico (64). Hasta la fecha, las revisiones de la evaluación de transfusión de hemocomponentes en pacientes sometidos a ECMO

es limitada; la mayoría de los conocimientos sobre estrategias de transfusión se extrapolaron de los estudios en pacientes críticos, por lo que al momento no se cuenta con estudios en la población mexicana de este centro hospitalario que describa los requerimientos transfusionales de Aféresis Plaquetaria ni cifras de cuenta plaquetaria ni pre transfusionales ni post transfusionales. Es de vital importancia identificar, si existen además de la patología de base cardiopulmonar, otros condicionantes que lleven a estados de trombocitopenia y es por esto que dentro de las variables consideradas para el desarrollo del estudio se consideran infecciones agregadas, sangrados post quirúrgicos a cualquier nivel anatómico, así como la evaluación de cuál fue el recuento plaquetario que se consideró para indicar la transfusión de aféresis plaquetaria. De aquí la importancia en el presente protocolo de estudio, puesto que se cuenta con evidencias claras que un mayor volumen transfundido es directamente proporcional con un aumento de la mortalidad. Por lo anterior se fundamenta y formula la siguiente pregunta de investigación.

5. Pregunta de Investigación:

Tomando en consideración el estado clínico integral del paciente, criterios hemodinámicos, y tratar de disminuir el riesgo de sangrado en pacientes portadores de Membrana de Oxigenación Extracorpórea (ECMO), e independientemente de la determinación en la cuenta plaquetaria del día de la valoración e indicación de la transfusión de AFE, se derivó la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles Son Los Requerimientos Transfusionales de Aféresis Plaquetaria en Pacientes Sometidos a Tratamiento de Membrana de Oxigenación Extracorpórea en la UMAE HC CMN SXXI?

6. Objetivos:

6.1 Objetivo General:

1) Se describieron los Requerimientos de Transfusión de Aféresis Plaquetaria en los pacientes sometidos a Tratamiento con Membrana de Oxigenación Extracorpórea en la UMAE H. de Cardiología C.M.N S. XXI durante el tiempo que portaron esta terapia sustitutiva de mayo del 2018 a mayo del 2019.

6.2 Objetivos Específicos:

1) Se describieron los principales motivos clínicos por el cual fue indicada la transfusión de Aféresis Plaquetaria.

2) Se describió cual fue la cuenta plaquetaria en el paciente al momento de indicar la transfusión de Aféresis Plaquetaria.

3) Se describieron otros condicionantes de disfunción plaquetaria en el paciente sometido a Tratamiento con Membrana de Oxigenación Extracorpórea; como diferentes entidades clínicas agregadas, Infecciones, sangrado, coagulopatías protrombóticas y/o por consumo en relación al uso de terapia anticoagulante.

7. Hipótesis:

La transfusión de aféresis plaquetaria en pacientes portadores de ECMO la UMAE H. de Cardiología C.M.N S. XXI se efectúa considerando criterios clínicos y las referencias de las guías ELSO de 75,000 plaquetas / μL , **sin embargo no se han descrito los requerimientos transfusionales de Aféresis plaquetaria en pacientes sometidos a tratamiento de ECMO**, por lo cual hace suponer que un aporte indiscriminado de plaquetas puede ser condicionante de eventos adversos; Mayor riesgo de trombosis en el paciente o a cualquier nivel del sistema de circulación extracorpóreo. Basarse en un modelo transfusional restrictivo podría conferir a los pacientes una mejor evolución clínica y menor riesgo de desarrollo de complicaciones.

8. Material y Métodos:

Tipo de estudio: Se realizó un estudio transversal, observacional con muestreo a conveniencia de casos consecutivos mediante un método de revisión puntual de los censos de seguimiento de los pacientes portadores de ECMO elaborados por el servicio de Patología Clínica, mismo que recopiló el acto transfusional en la UMAE H. de Cardiología C.M.N S. XXI, así mismo las variables a considerar serán obtenidas mediante la revisión del sistema informático de Laboratorio “ModuLab[®]”.

8.1 Descripción General del Estudio:

8.1.1 Universo de Trabajo: Pacientes con estancia hospitalaria en la Unidad de Terapia Post Quirúrgica y portadores de Membrana de Oxigenación Extracorpórea en los meses de Mayo de 2018 a Mayo de 2019.

8.1.2 Muestra: Se incluyó a todos los pacientes en tratamiento con Membrana de Oxigenación Extracorpórea en los meses de Mayo de 2018 a Mayo de 2019 según

los registros y censos de seguimiento del Servicio de Patología Clínica en la UMAE H. de Cardiología C.M.N S. XXI, y considerando que cada paciente cuenta con múltiples eventos transfusionales en su estancia hospitalaria al recibir terapia ECMO, por lo cual cada evento transfusional se considero de manera individual, aumentando la muestra de este protocolo de Tesis (112 Eventos Transfusionales Totales).

8.1.3 Muestreo: Fueron incluidos todos los pacientes con tratamiento de ECMO identificados en el periodo comprendido de un año efectivo en los censos de seguimiento del Servicio de Patología Clínica de Mayo de 2018 a Mayo de 2019 de la UMAE H. de Cardiología C.M.N S. XXI.

8.1.4 Lugar donde se desarrolló el estudio: La Unidad de Terapia Post Quirúrgica de la UMAE H. de Cardiología C.M.N S. XXI.

8.2 Criterios de Inclusión:

- Se consideró para la realización de este protocolo de posgrado a los pacientes sometidos a tratamiento de Membrana de Oxigenación Extracorpórea con estancia en la Unidad de Terapia Postquirúrgica en cualquiera de sus dos modalidades; Veno – Arterial o Veno – Venoso en el tiempo de estudio ya comentado con un rango de edad que contempla los 05 a 60 años de edad.
- Pacientes a quienes se les indicó la trasfusión de aféresis plaquetaria y se encuentren con uso de ECMO en cualquiera de sus dos modalidades; Veno – Arterial o Veno – Venoso.
- Pacientes con uso de terapia ECMO que ameritaron transfusión de aféresis plaquetaria según su condición clínica e independientemente de su cuenta plaquetaria.

8.3 Criterios de No Inclusión:

- Pacientes con diagnóstico co-agregado de Hematopoyesis Ineficaz.

8.4 Criterios de Eliminación:

- No contar con todos los datos y/o el expediente completo del paciente.

8.5 Variables:

Las variables que se utilizaron durante la elaboración del Proyecto de Intervención presente fueron recabadas de manera directa mediante la revisión física de los expedientes de cada paciente considerado para la base de datos, según los criterios de inclusión y exclusión. En la consideración de pacientes tratados en tiempo previo, egresados o con diagnóstico de defunción se revisó de igual manera el expediente físico en el servicio de archivo clínico y las plataformas sistemáticas de análisis de laboratorio. Las variables estudiadas se definen a continuación:

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION
Cuenta Plaquetaria antes de la transfusión de Aféresis.	Cifra de plaquetas arrojada en la medición de una muestra de sangre periférica con EDTA como anticoagulante y mediante técnica de citometría de flujo por Impedancia.	Cifra de plaquetas como criterio de transfusión para uso de aféresis plaquetaria.	Cuantitativa Discreta.	Plaquetas / μ L

Trombocitopenia.	Disminución en la cantidad de plaquetas circulantes en el torrente sanguíneo, por debajo de los niveles hemostáticamente competentes, es decir; un recuento plaquetario inferior a 150,000 plaquetas/mm ³ .	Disminución en la cantidad de plaquetas circulantes como criterio mayor al momento de la indicación de la transfusión de aféresis plaquetaria.	Cualitativa Ordinal.	Grado 1. Grado 2. Grado 3. Grado 4.
Transfusión Plaquetaria.	Acto Médico derivado de la administración de hemocomponentes (Concentrados Plaquetarios y/o Aféresis Plaquetaria) a modo de tratamiento para la reposición de la cuenta plaquetaria en relación a riesgo de sangrado sistémico.	El uso de aféresis plaquetaria en pacientes portadores de ECMO con disminución en su cuenta plaquetaria confiere disminución de riesgo de sangrado.	Cualitativa Dicotómica.	Si. No.
Transfusión Plaquetaria Isogrupo.	Acto Médico derivado de la administración de hemocomponentes (Concentrados Plaquetarios y/o Aféresis Plaquetaria) con identidad en Sistema ABO de compatibilidad sanguínea.	Uso de aféresis plaquetarias Isogrupo en el paciente portador de ECMO con requerimientos de esta.	Cualitativa Nominal.	Número de Unidades de aféresis plaquetaria utilizadas según el Hemotipo conocido. A. B. AB.

				O.
TP.	<p>Tiempo de Protrombina: Prueba coagulométrica destinada a la evaluación de la vía extrínseca del sistema de coagulación, en donde intervienen principalmente los factores dependientes de Vitamina K (II, VII, IX y X). Su principal utilidad radica en la evaluación del apego a esquemas de anticoagulación oral Antagonistas de Vitamina K.</p>	<p>Valor de Tiempo de Protrombina con una diferencia de +/- 3 segundos respecto al valor del testigo para considerar valores dentro de parámetros hemostáticamente competentes antes de indicar la transfusión de aféresis plaquetaria.</p>	<p>Cuantitativa Discreta.</p>	<p>Segundos de Medición de la Prueba Hemostática.</p>
TTPa.	<p>Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado: Prueba coagulométrica destinada a la evaluación de la vía intrínseca del sistema de coagulación. Se realiza cuando se desea descartar la presencia de algún anticoagulante circulante o de un inhibidor del fosfolípido procoagulante.</p>	<p>Valor de Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado con una diferencia de +/- 5 segundos respecto al valor del testigo para considerar valores dentro de parámetros hemostáticamente competentes antes de indicar la transfusión de aféresis plaquetaria.</p>	<p>Cuantitativa Discreta.</p>	<p>Segundos de Medición de la Prueba Hemostática.</p>

	Además, se emplea en el seguimiento evolutivo de personas tratadas con Heparina No Fraccionada.			
Terapia Anticoagulante con HNF.	Tratamiento farmacológico con Heparina No Fraccionada (Alto Peso Molecular) destinado a la profilaxis en el desarrollo del riesgo de Trombofilia en relación a procesos quirúrgicos, Terapia de Sustitución Renal con Prisma y uso de Membrana de Oxigenación Extracorpórea.	Tratamiento farmacológico con Heparina No Fraccionada (Alto Peso Molecular) que además de brindar protección antitrombótica está relacionada directamente a la generación de Trombocitopenia como resultado de activación tisular de plaquetas antes de indicar la transfusión de aféresis plaquetaria.	Cualitativa Dicotómica.	Si. No.
Tiempo de Rango Terapéutico.	Valor Objetivo en la evaluación de las pruebas hemostáticas; TTPa particularmente, en función del esquema instaurado para una terapia anticoagulante con Heparina No Fraccionada. Este rango corresponde a la sumatoria de 1.5 a 2.5 veces +	Relación "target" de tiempo en la realización del Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado para poder alcanzar verdaderamente una protección antitrombótica con terapia a razón de HNF antes de indicar la transfusión de aféresis	Cualitativa Dicotómica.	Si. No.

	el valor del testigo para las pruebas de TTPa.	plaquetaria.		
Sangrado Clínicamente Evidenciable.	Evidencia de sangrado tisular a cualquier nivel orgánico y/o a través de los diferentes sistemas de canulación del ECMO.	Sangrado orgánico o en el dispositivo ECMO (Cánulas) que predispongan trombocitopenia por consumo antes de indicar la transfusión de aféresis plaquetaria.	Cualitativa Ordinal.	+. ++. +++. ++++. (mL).
Lesión Renal Aguda.	Pérdida generalmente transitoria y breve en la capacidad de filtración del parénquima renal con aumento de biomarcadores específicos y acumulación orgánica de productos nitrogenados.	Pérdida generalmente transitoria y breve en la capacidad de filtración del parénquima renal y que predispone una disminución en la eliminación de la terapia con HNF y disfunción plaquetaria desarrollada durante el uso de ECMO.	Cualitativa Nominal.	Escala de AKIN: AKIN I. AKIN II. AKIN III.
Terapia Lenta Continua.	Tratamiento Sustitutivo de la Función Renal generalmente instaurado en condiciones agudas y graves por causas implícitas del paciente; complicaciones, evolución tórpida.	Tratamiento Sustitutivo de la Función Renal que por su funcionamiento y fundamento físico confiere un estado de Trombocitopenia por generación de flujo turbulento.	Cualitativa Dicotómica.	Si. No.

Infección Agregada.	Cualquier sitio anatómico con presencia de colonización y desarrollo de sintomatología en relación a un agente causal patológico, así mismo aislamiento de este agente en estudios bacteriológicos.	Situación clínica infecciosa que por fisiopatología confiere un mayor riesgo de Trombocitopenia.	Cualitativa Dicotómica.	Si. No.
Medicamentos Condicionantes de Trombocitopenia.	-Vancomicina: Antibiótico natural de tipo glucopéptido derivado de <i>Nocardia orientalis</i> . Se considera de espectro reducido y de elección para el tratamiento de infecciones causadas por <i>Staphylococcus aureus</i> Metilcilino resistentes (MRSA). -Heparina No Fraccionada: Pentasacárido destinado a terapia farmacológica de Anticoagulación y terapia Antitrombótica.	Empleo de alguna de las terapias anteriormente descritas que confieren mayor grado de Trombocitopenia durante el uso de ECMO.	Cualitativa Dicotómica.	Si. No.
Cuantificación de Fibrinógeno.	Prueba Coagulométrica que determina la	La cuantificación de fibrinógeno es esencial en	Cuantitativa Discreta.	Concentración Plasmática

	<p>presencia de esta glicoproteína que se halla presente en el plasma y en los gránulos plaquetarios α. La trombina formada por daño tisular escinde al fibrinógeno convirtiéndolo en monómeros de fibrina que polimerizan espontáneamente y luego son estabilizados dando lugar a la malla insoluble de fibrina.</p>	<p>trastornos de coagulopatías, predispone su baja estados de CID y mayor disfunción endotelial e interacción plaquetaria antes de indicar la transfusión de aféresis plaquetaria.</p>		<p>(200-500 mg/dl).</p>
<p>Cuantificación de Dímero D.</p>	<p>Prueba Coagulométrica que determina la presencia del principal producto de la degradación de la fibrina por la plasmina y es generado en el paso final de la formación de trombos.</p>	<p>La cuantificación del dímero D es esencial en trastornos de coagulopatías, su aumento está relacionado en base a su mayor especificidad a estados trombóticos, estos a su vez generan estados de Trombocitopenia antes de indicar la transfusión de aféresis plaquetaria.</p>	<p>Cuantitativa Discreta.</p>	<p>Concentración Plasmática (100-500 ng/mL).</p>
<p>Anemia.</p>	<p>Trastorno en el cual el número de eritrocitos (y, por consiguiente, la</p>	<p>Estado clínico con disminución en la cuantificación de Hemoglobina,</p>	<p>Cualitativa Ordinal.</p>	<p>Clasificación de la OMS:</p>

	<p>capacidad de transporte de oxígeno de la sangre) es insuficiente para satisfacer las necesidades del organismo. Las necesidades fisiológicas específicas varían en función de la edad, el sexo, la altitud sobre el nivel del mar a la que vive la persona, el tabaquismo y las diferentes etapas del embarazo.</p>	<p>esta apartado se reserva para la toma de decisiones respecto al uso de transfusión de concentrados eritrocitarios según el estado clínico de cada paciente portador de ECMO.</p>		<p>Grado I: 13-10 gr/Hb.</p> <p>Grado II: 10-7 gr/Hb.</p> <p>Grado III: <7 gr/Hb.</p>
<p>Refractariedad Plaquetaria a las 17 hrs Post Transfusión.</p>	<p>Respuesta inadecuada a la transfusión de plaquetas después de dos transfusiones consecutivas. La respuesta es apreciada por el incremento postransfusional en las cifras de plaquetas alcanzadas.</p>	<p>En base a la determinación de la cuenta plaquetaria con el incremento corregido y porcentaje de recuperación para determinar si es factible el fenómeno de refractariedad plaquetaria a las 17 hrs de la transfusión de aféresis plaquetaria.</p>	<p>Cualitativa Dicotómica.</p>	<p>Si. No.</p>
<p>Tipo de ECMO.</p>	<p>Sistema de asistencia mecánica circulatoria y respiratoria</p>	<p>Veno-Arterial: Este tipo de asistencia está indicado para soporte cardíaco o</p>	<p>Cualitativa Nominal.</p>	<p>Tipo: Veno-Arterial. Veno-</p>

	extracorpórea de corta duración. Está indicado en el shock cardiogénico e insuficiencia respiratoria con compromiso vital de cualquier causa, cuando las medidas terapéuticas médicas o quirúrgicas convencionales.	cardio/respiratorio. Se necesitan dos cánulas, una de las cuales se introduce en una arteria periférica, y la otra en una vena periférica. Veno-Venoso: Está indicado cuando se precisa exclusivamente una asistencia respiratoria, no da soporte cardiaco directamente, pero al disminuir las resistencias pulmonares mejora la función del VD.		Venoso.
Edad.	Tiempo que ha vivido una persona desde el día de su nacimiento y al día de la realización de este estudio.	Número de años cumplidos, según fecha de nacimiento.	Cuantitativa Continua.	Años Cumplidos.
Género.	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer; puede ser femenino o masculino.	Identificación del sexo por causas familiares y Bio, Psico sociales.	Cualitativa Nominal.	Masculino. Femenino.

9.- Procedimiento:

Para determinar la población que se incluyó en este trabajo se revisaron de manera puntual todos los censos de seguimiento de pacientes relevantes elaborados por el servicio de Patología Clínica que considera a pacientes portadores de ECMO durante su estancia en este centro hospitalario, de los pacientes obtenidos se describirán cada una de las variables descritas, a través de la revisión del sistema informático de Laboratorio “ModuLab ®” y los componentes sanguíneos empleados serán cotejados en la libreta de hemocomponentes del servicio de transfusiones para integrar una base de datos certera.

10. Aspectos Estadísticos:

Se realizó un análisis de estadística descriptiva, obteniendo medidas de tendencia central; Media, Mediana y Moda, así como las frecuencias obtenidas derivadas de la base de datos contemplada. De inicio se realizó una base de datos de todas las variables consideradas en el programa “Microsoft Office-Excel 365®” y posteriormente se utilizó el sistema operativo de estadística SPSS Statics Versión 24 para todo el análisis estadístico del trabajo de investigación.

11. Aspectos Éticos:

Previa autorización por parte del Comité de Investigación y el Comité de Ética en Investigación y con apego a que se cumplieran los principios bioéticos de trato digno, respetuoso y atención de calidad a todos los pacientes incluidos en este estudio. Dicha dinámica se realizó bajo un margen de confidencialidad de los datos obtenidos de los expedientes clínicos, sistema de cómputo de Laboratorio y los censos de seguimiento de los pacientes portadores de ECMO en este hospital, por tal motivo las acciones derivadas de la investigación se clasifica sin riesgo

(Investigación sin Riesgo) en la atención médica del paciente, lo anterior se considera para el fin de lograr un apego total a las normas conductuales y éticas para la obtención de una información, clara, veraz y fidedigna.

12. Recursos, Financiamiento y Factibilidad:

Para realizar este proyecto de intervención no se requirió de financiamiento Institucional Adicional por parte de las Autoridades de la UMAE H. Cardiología del CMN S. XXI. Asesor de Tesis; Dra. Roxana Rivera Leños. Instalaciones Físicas; UMAE H. Cardiología del CMN S. XXI. Para la realización efectiva del Trabajo de Tesis se utilizaron un número de recursos que a continuación se detallan; Recursos Humanos; Con atención en el área de Patología Clínica que facilitaron los censos necesarios para la revisión de la muestra de pacientes considerada si es el caso y de manera retrospectiva, recolectando la información en sistema computacional. Durante el periodo comprendido entre Junio y Julio de 2019, se destinó a recabar toda la información considerada para tener lista una base de datos con su posterior análisis estadístico, se utilizaron los cinco días de la semana laboral con tiempos variados para lograr este objetivo (16:00-21:00 pm).

13. Cronograma de Actividades:

Las actividades llevadas a cabo para la elaboración del presente proyecto de intervención se realizaron de acuerdo con un cronograma y plan de actividades que se determinó en coordinación con la Jefatura de Enseñanza de la UMAE Hospital de Cardiología del CMN S. XXI. Dichas actividades se iniciaron en el mes de Diciembre del año 2018, concluyendo a finales de Julio de 2019 y realizadas dentro de las instalaciones del hospital de Cardiología del CMN S. XXI obteniéndose así un total de 28 semanas para la elaboración de este proyecto.

<u>CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES</u>												
	SEMANAS											
<u>ACTIVIDADES</u>	1,2	3,4	5,6	7,8	9, 10	11, 12	13, 14	15, 16	17, 18	19, 20	21, 22	23, 28
Diseño y planeación.												
Presentación inicial a las autoridades del hospital de Cardiología del CMN S. XXI												
Identificación de los pacientes considerados para formar parte de la muestra de análisis de este estudio.												
Recolección y tabulación de datos.												
Análisis e interpretación de datos												
Integración final del proyecto de intervención.												
Presentación final a las autoridades del hospital de Cardiología del CMN S. XXI												

14. Resultados:

Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables involucradas mediante el uso del Sistema Operativo de Análisis Metodológico SPSS-24 de IBM®, mediante el uso de Media, Mediana y Moda, así como la descripción de las frecuencias y porcentajes con gráficos de distribución de la base de datos.

-14.1 Edad:

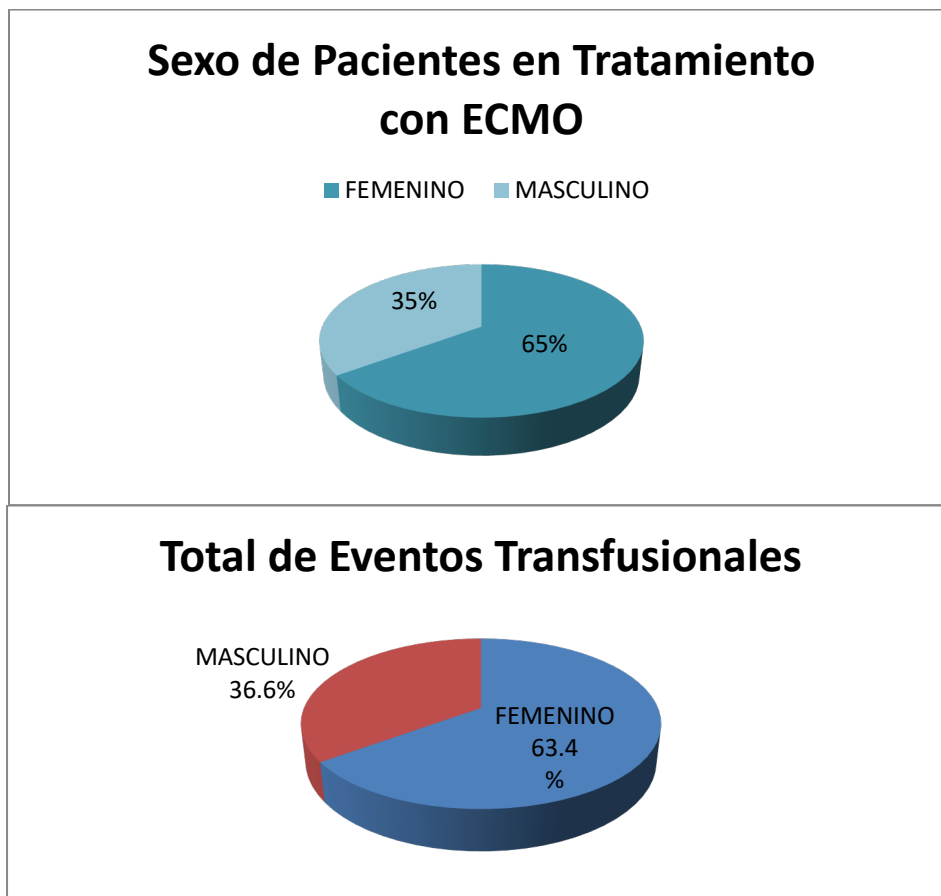
Edad		
N	Válido	20
	Perdidos	0
Media		27.6
Mediana		18.5
Moda		13 ^a

Rango	60
Mínimo	6
Máximo	66

Tablas 14.1:

Se integró una muestra constituida por 20 pacientes, donde la edad promedio de transfusión de AFE fue de 27.6 años. Así mismo se obtuvo una mediana de 18.5 años. El rango de edades se encuentra con una amplitud de 60 años, teniendo como edad mínima los 6 años de edad, y la edad máxima para la transfusión de AFE los 66 años. La edad que más se repitió fue la de 13 años en la muestra total de 20 pacientes sometidos a tratamiento con ECMO.

-14.2 Sexo:



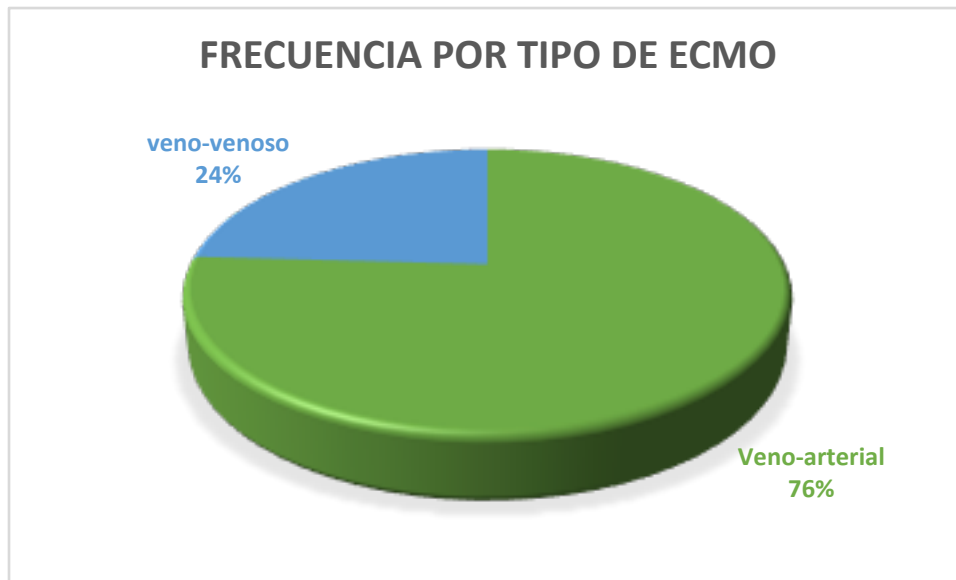
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Masculino	41	36.6
	Femenino	71	63.4
	Total	112	100.0

Gráficas y Tabla 14.2:

Se integró una muestra constituida por 20 pacientes, destacando que de todos ellos, 13 correspondieron a pacientes de sexo Femenino y 7 pacientes de sexo masculino, lo que representa el 65% para mujeres y 35% para hombres de la muestra total de pacientes sometidos a ECMO. Considerando la muestra en número total de eventos transfusionales, 41 eventos transfusionales fueron registrados en pacientes del sexo masculino, lo cual equivale al 36.6% de la

muestra total. De igual manera, 71 eventos transfusionales fueron registrados en pacientes de sexo femenino, lo cual es concordante con el 63.4% de la muestra integral.

-14.3 Tipo de ECMO:



		Frecuencia	Porcentaje
Válido	V-A	85	75.9
	V-V	27	24.1
	Total	112	100.0

Gráfica y Tabla 14.3:

Se registraron 112 eventos transfusionales en una muestra constituida por 20 pacientes, de los cuales; 85 eventos transfusionales de AFE fueron indicados en pacientes sometidos a tratamiento con ECMO Veno-Arterial, concordante con el 75.9% de la muestra total. De igual manera fueron registrados 27 eventos transfusionales de AFE con indicación en pacientes con tratamiento a razón de ECMO Veno-Venoso, concordante con el 24.1% de la muestra total.

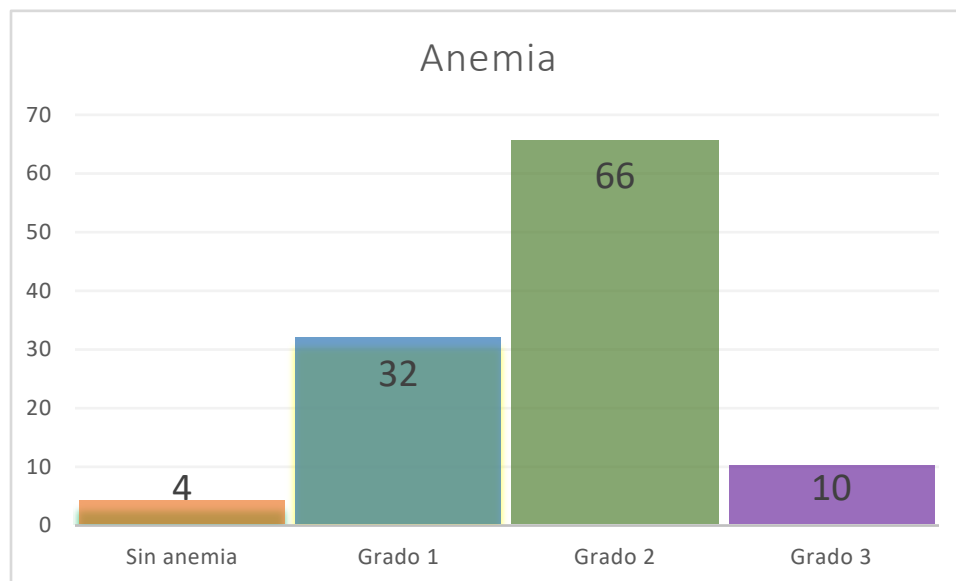
-14.4 Evidencia de Sangrado:



Gráfica 14.4:

De los 112 eventos transfusionales considerados, al momento de la realización de la Hemovigilancia del Servicio de Patología Clínica se pudo constatar en los diferentes formatos oficiales de la transfusión, así como en los drenajes y gastos registrados por el servicio de Enfermería, junto con las notas medicas ponían de manifiesto la presencia de sangrado tisular, ó a cualquier nivel orgánico y/o a través de los diferentes sistemas de canulación del ECMO en 77 diferentes momentos en que se indico el uso de AFE, lo que corresponde al 68.8% del total de los eventos transfusionales. De igual manera, 35 veces en que se indico el uso de AFE no existió hallazgos compatibles con sangrado activo, lo que concuerda con el 31.3% de la muestra.

-14.5 Grados de Anemia:



		Frecuencia	Porcentaje
Válido	0	4	3.6
	Grado 1	32	28.6
	Grado 2	66	58.9
	Grado 3	10	8.9
	Total	112	100.0

Gráfica y Tabla 14.5:

De los 112 eventos contabilizados, 4 fueron registrados en pacientes que no mostraban un grado sensible de anemia según la Clasificación Internacional de la OMS, el recuento de hemoglobina estaba por arriba de los 13 gr/dL en el momento de la necesidad de AFE, lo que es equiparable al 3.6% de la muestra total. 32 eventos transfusionales fueron registrados con cifras de hemoglobina equiparables al Grado I de la OMS (10-13 gr/dL), concordante con el 28.6% del total de la muestra. 66 eventos transfusionales fueron registrados con cifras de hemoglobina equiparables al Grado II de la OMS (7-10 gr/dL), concordante con el 58.9% del total de la muestra. 10 eventos transfusionales fueron registrados con cifras de hemoglobina equiparables al Grado III de la OMS (<7 gr/dL), concordante con el 8.9% del total de la muestra.

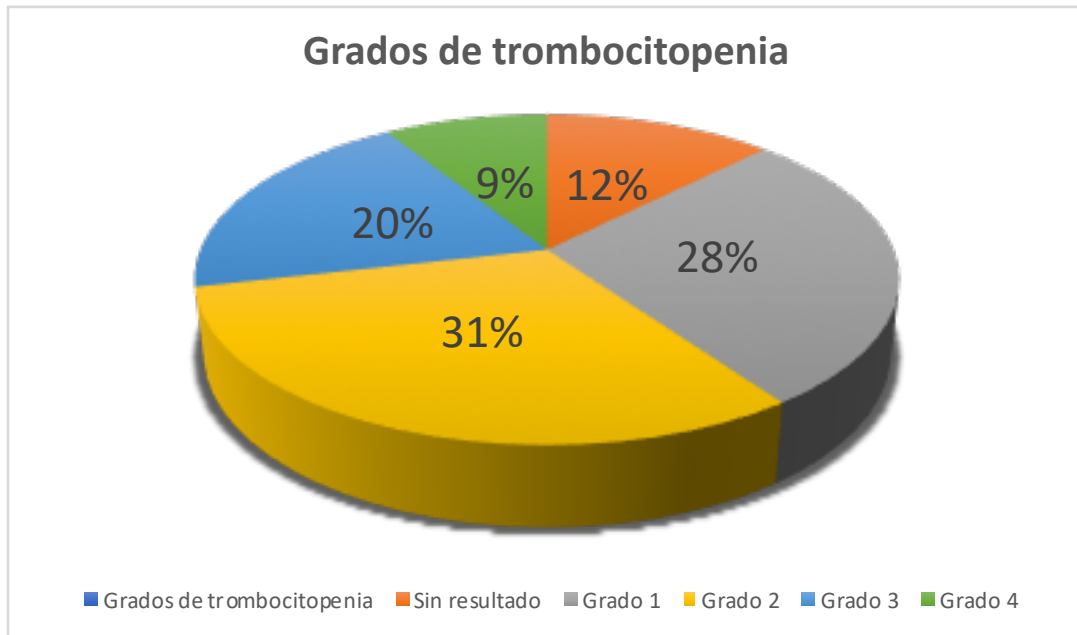
-14.6 Cuenta Plaquetaria Previa al Uso de AFE:

N	Válido	112
	Perdidos	0
Media		70616.07
Mediana		62500.00
Moda		61000
Mínimo		0
Máximo		335000

Tabla 14.6:

De los 112 eventos transfusionales totales de la muestra, se obtuvo un valor promedio en la cuenta plaquetaria de 70,616 Plaquetas / μL al momento de la indicación del uso de AFE. El valor que más se repitió en la determinación de las cuentas plaquetarias fue de 62,500 Plaquetas / μL . El valor mínimo considerado para la indicación de AFE no fue determinado, debido a que la indicación de transfusión se debió exclusivamente a criterios clínicos, asignándosele el valor de "0". La cuenta máxima de plaquetas fue de 335,000 Plaquetas / μL , con un Rango en Amplitud de la misma cuenta.

-14.7 Grados de Trombocitopenia:



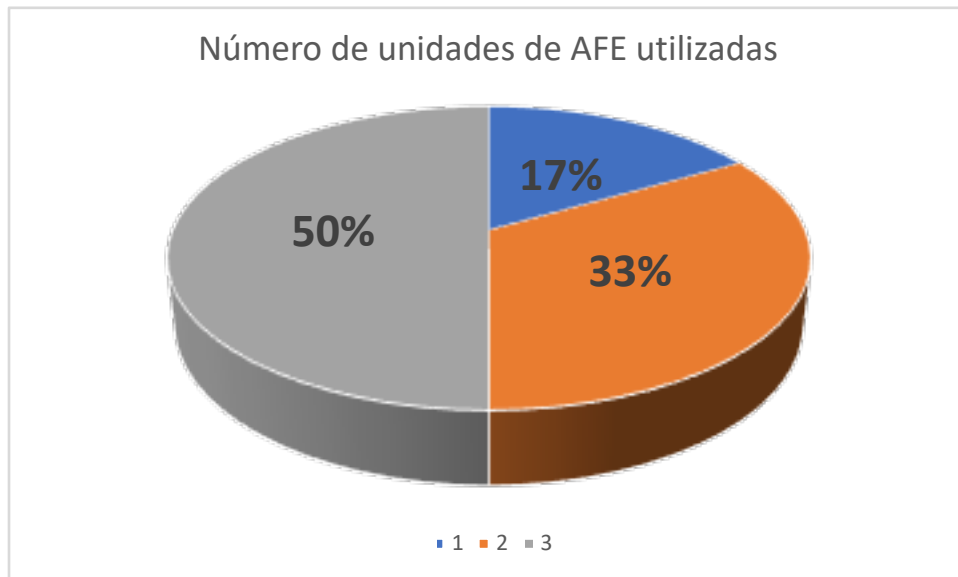
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	sin resultado	14	12.5
	Grado 1	31	27.7
	Grado 2	35	31.3
	Grado 3	22	19.6
	Grado 4	10	8.9
	Total	112	100.0

Gráfica y Tabla 14.7:

De los 112 eventos transfusionales totales de la muestra, 14 fueron registrados en pacientes que no mostraban un grado sensible de Trombocitopenia, la determinación de la cuenta plaquetaria estaba por arriba de las 150,000 Plaquetas/ μ L, no compatible con Trombocitopenia o por la falta del recuento en el momento de la indicación de la transfusión de AFE, motivos por los cuales se asignó la consideración "Sin Resultado", lo que es equiparable al 12.5% de la muestra total. 31 eventos transfusionales fueron registrados con cifras de Plaquetas equiparables al Grado I de Trombocitopenia de la Clasificación de *INCAN* (100,000 – 75,000 Plaquetas/ μ L), concordante con el 27.7% del total de la

muestra. 35 eventos transfusionales fueron registrados con cifras de Plaquetas equiparables al Grado II de *INCAN* (75,000 – 50,000 Plaquetas/ μ L), concordante con el 31.3% del total de la muestra. 22 eventos transfusionales fueron registrados con cifras de Plaquetas equiparables al Grado III de *INCAN* (50,000-25,000 Plaquetas/ μ L), concordante con el 19.6% del total de la muestra. 10 eventos transfusionales fueron registrados con cifras de Plaquetas equiparables al Grado IV de *INCAN* (<25,000 Plaquetas/ μ L), concordante con el 8.9% del total de la muestra.

14.8 Unidades de AFE utilizadas en cada Evento Transfusional.

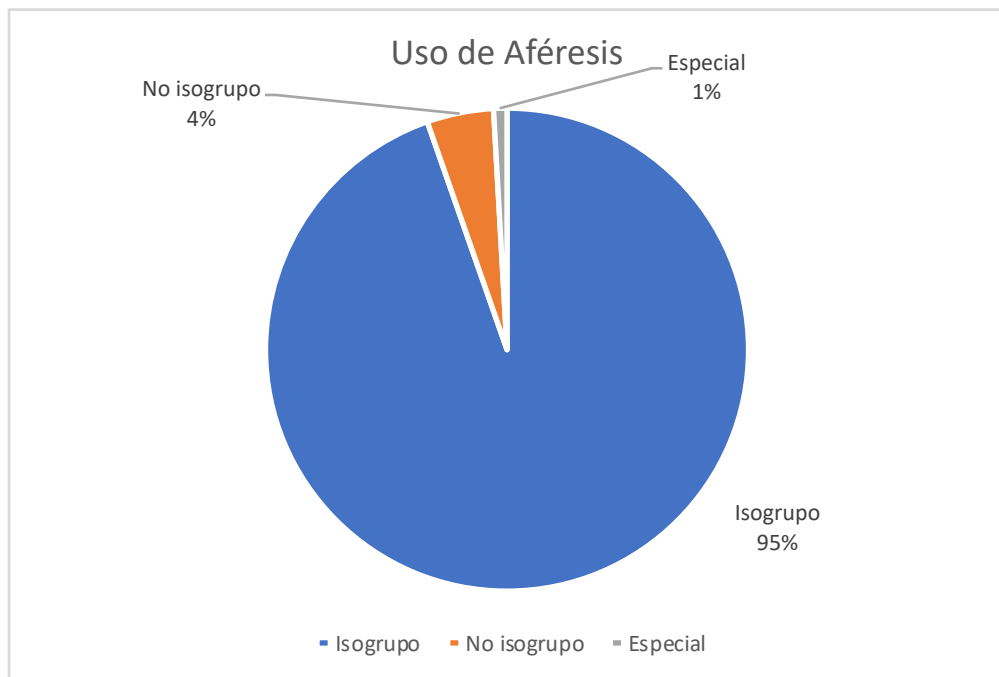


		Frecuencia	Porcentaje
Válido	1	92	82.1
	2	19	17.0
	3	1	.9
	Total	112	100.0

Gráfica y Tabla 14.8:

De los 112 eventos transfusionales registrados, en 92 de ellos se utilizó solo una unidad de AFE, concordante con el 82.1% de la muestra total. En 19 de ellos se utilizaron 2 unidades de AFE, correspondiente al 17% del total de la muestra. En solo un evento transfusional se requirió de la utilización de 3 unidades de AFE, concordante con el 0.9% de la muestra total.

-14.9 Uso de Unidades de AFE Isogrupo en Relación a la Hemotipificación del Paciente.

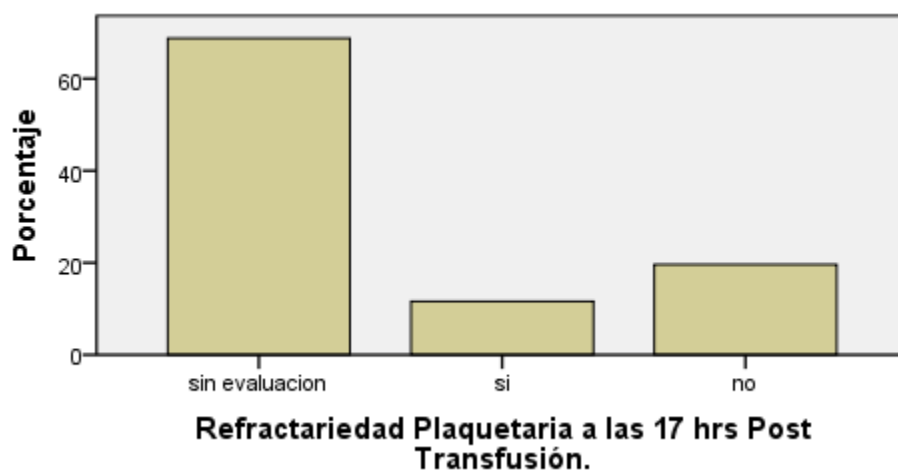


		Frecuencia	Porcentaje
Válido	si	106	94.6
	no	5	4.5
	especial	1	.9
	Total	112	100.0

Gráfica y Tabla 14.9:

De los 112 eventos transfusionales registrados, en 106 de ellos se utilizaron unidades de AFE Isogrupo en relación a la Hemotipificación del paciente, concordante con el 94.6% del total de la muestra. En 5 de ellos se emplearon unidades de AFE de diferente grupo Sanguíneo según el Sistema ABO, con la consideración especial del sometimiento de las unidades a desplasmatación antes de la transfusión, siendo concordante con el 4.5% de la muestra total. Cabe destacar que solo una unidad de AFE se considero “Caso Especial”, debido a que fue sometida a Irradiación como parte del protocolo de transfusión en pacientes post Trasplantados, siendo esto únicamente el 0.9% del total de los eventos transfusionales.

-14.10 Refractoriedad Plaquetaria:



		Frecuencia	Porcentaje
Válido	sin evaluacion	77	68.8
	si	13	11.6
	no	22	19.6
	Total	112	100.0

Gráfica y Tabla 14.10:

Para la consideración de la presentación de Refractoriedad Plaquetaria, la cuantificación en los valores de plaquetas son indispensables, en la mayoría de los pacientes fue ausente el recuento plaquetario a las 17 hrs para la evaluación puntual de esta situación, de tal modo que en 77 eventos transfusionales no se solicitó la citometría hemática de control, lo que corresponde al 68.8% de la muestra total. Solo en 55 eventos transfusionales se pudo desarrollar el cálculo de la Refractoriedad Plaquetaria con la fórmula de *Albiero Et. al*, de los cuales 13 eventos transfusionales sí presentaron Refractoriedad Plaquetaria (Incremento <20%), los cuales corresponden al 19.6% del total de pacientes considerados. En 22 casos no se presentó al paciente como Refractorio, concordante con el 19.6% de la muestra total.

-14.11 Tiempo de Protrombina:

TP.			
N	Válido	112	
	Perdidos	0	
Media		16,22142857	Rango
Mediana		14,25000000	Mínimo
Moda		12,30000000	Máximo
			68,00000000
			,0000000000
			68,00000000

Tablas 14.11:

Para la evaluación de las pruebas de Hemostasia se registraron los tiempos de coagulación de cada evento transfusional en el momento del uso de AFE, en lo que compete al Tiempo de Protrombina para la evaluación de la vía Extrínseca de la coagulación, sobre todo de factores dependientes de vitamina K, se obtuvo una media de la muestra total de 16.221 segundos de reacción en las pruebas coagulométricas, obteniéndose también una moda de 12.30 segundos de reacción. El rango de amplitud que se obtuvo en las determinaciones del TP fue

de 68 segundos con un valor mínimo indeterminado, debido a que solo se consideraron criterios clínicos por presentación de sangrado abrupto o requerimiento de plaquetas en Quirófano como indicación para el uso de AFE, el valor máximo obtenido fue de 68 segundos de Tiempo de Protrombina.

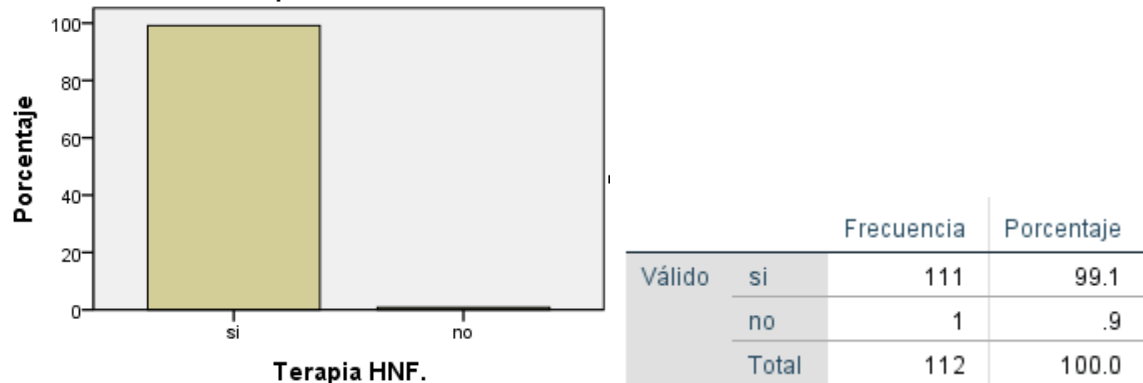
-14.12 Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado:

TTPa.				
N	Válido	112		
	Perdidos	0		
Media		64.71	Rango	257
Mediana		47.35	Mínimo	0
Moda		180	Máximo	257

Tablas 14.12:

Para la evaluación de las pruebas de Hemostasia se registraron los tiempos de coagulación de cada evento transfusional en el momento del uso de AFE, en lo que compete al Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado, para la evaluación de la vía Intrínseca de la coagulación, se obtuvo una media de la muestra total de 64.71 segundos de reacción en las pruebas coagulométricas, obteniéndose también una moda de >180 segundos de reacción. El rango de amplitud que se obtuvo en las determinaciones del TTPa fue de 257 segundos con un valor mínimo indeterminado, debido a que solo se consideraron criterios clínicos por presentación de sangrado abrupto o requerimiento de plaquetas en Quirófano como indicación para el uso de AFE, el valor máximo obtenido fue de 257 segundos de Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado, cabe destacar que el equipo en su metodología de análisis muestra un extendido de lectura después de los 180 segundos de reacción, pero su límite de cuantificación esta ajustado hasta este valor máximo, lo que se traduce en resultados no confiables después de este tiempo de ensayo.

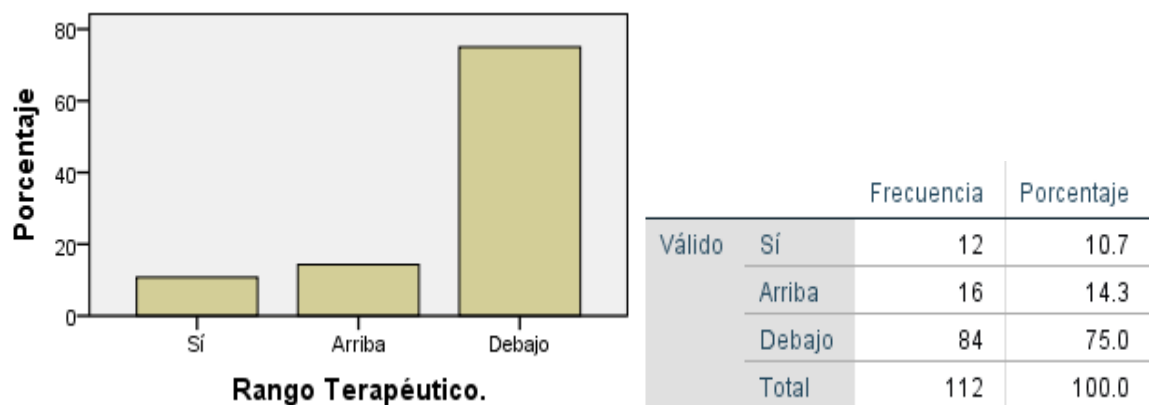
-14.13: Uso de Heparina No Fraccionada Como Terapia Anticoagulante:



Gráfica y Tabla 14.13:

De los 112 eventos transfusionales que integran la muestra total, 111 de ellos contaban con medicación a razón de Heparina No Fraccionada como terapia anticoagulante al momento del uso de AFE, lo cual es concordante con el 99.1% del total de la muestra. Solo en una de las indicaciones transfusionales no se contaba con manejo de HNF, lo anterior por encontrarse suspendida temporalmente en el paciente con tratamiento de ECMO.

-14.14 Rango Terapéutico Objetivo de la Terapia con Heparina No Fraccionada.



Gráfica y Tabla 14.14:

El “Target Terapéutico” con manejo de HNF en los eventos transfusionales considerados en la muestra total se calcularon multiplicando el testigo del TTPa en el momento de la indicación de AFE por 1.5 para obtener el límite inferior y por 2.5 para obtener el límite superior. En 12 de los eventos transfusionales si se logro el objetivo terapéutico para disminuir el riesgo de trombosis, lo que corresponde al 10.7% del total de la muestra. En 16 eventos transfusionales las dosis de HNF eran excesivas, de tal modo que el cálculo sobrepasaba el límite superior permisible, con amplias posibilidades de aumento del riesgo de sangrado, lo anterior concordante con el 14.3% de la muestra total. En 84 eventos transfusionales no se alcanzo el Tiempo de Rango Terapéutico esperado para aminorar por lo menos un 60% el riesgo de Trombosis, lo anterior estadifica al 75% de la muestra en esta situación hemostática.

-14.15 Cuantificación de Fibrinógeno:

Fibrinógeno.				
N	Válido	112		
	Perdidos	0		
Media		83.63	Rango	587
Mediana		.00	Mínimo	0
Moda		0	Máximo	587

Tablas 14.15:

De los 112 eventos transfusionales, es de resaltar que a 78 de ellos no se les realizo la determinación del fibrinógeno plasmático en ningún momento de la acción transfusional, de aquí que la moda obtenida sea cero, correspondiente al 69.6% de la muestra total. Del restante, en 34 momentos transfusionales, correspondientes al 30.4% de la muestra; se obtuvo una media de 83.63 mg/dL del valor del fibrinógeno, muy por debajo de los valores de referencia (150-450

mg/dL) que es condicionante directo de Coagulopatías por Disfibrinogenémias. El rango observado de amplitud fue de 587 entre el valor máximo y el mínimo asignado a 0, puesto que el criterio transfusional fue la clínica del paciente y no la determinación de este análisis.

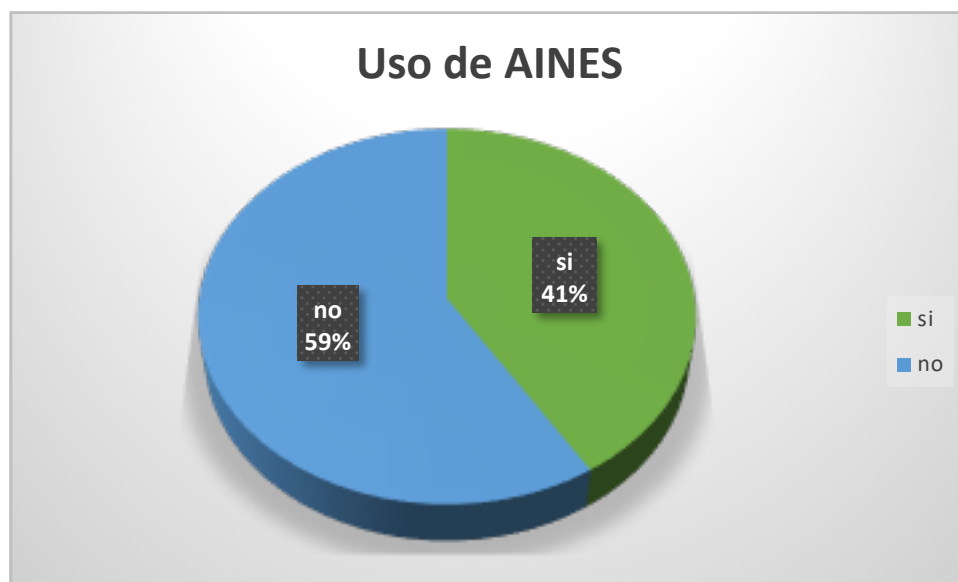
-14.16 Cuantificación de Dímero-D:

Dímero D.				
N	Válido	112		
	Perdidos	0		
Media		793.54	Rango	10257
Mediana		.00	Mínimo	0
Moda		0	Máximo	10257

Tablas 14.16:

De los 112 eventos transfusionales, es de resaltar que a 93 de ellos no se les realizó la determinación del Dímero-D en ningún momento de la acción transfusional, de aquí que la moda obtenida sea cero, correspondiente al 83% de la muestra total. Del restante, en 19 momentos transfusionales, correspondientes al 17% de la muestra; se obtuvo una media de 793.54 ng/mL del valor del Dímero-D, con una relación 8 veces superior a los valores de referencia (<100 ng/mL) que es condicionante directo a partir de cortes de 500 ng/mL para coagulopatías fibrinolíticas y alto riesgo de coagulación micro angiopática y trombosis de grandes vasos con una especificidad de más de 90% para dichas patologías. El rango observado de amplitud fue de 10,257 entre el valor máximo y el mínimo asignado a 0, puesto que el criterio transfusional fue la clínica del paciente y no la determinación de este análisis.

-14.17 Uso de Anti-Inflamatorios No Esteroides:



		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Sí	46	41.1
	No	66	58.9
Total		112	100.0

Gráfica y Tabla 14.17:

De los 112 eventos transfusionales que integran la muestra, se registró que en 66 de estos no formaba parte de las indicaciones farmacológicas algún AINE's, lo anterior en relación al 58.9% de la muestra total. En 46 momentos transfusionales sí estaba indicado el manejo del paciente con algún Anti-Inflamatorio No Esteroides, lo que conlleva a un mayor grado de Trombocitopenia de causa Periférica, sobre todo por los diversos mecanismos farmacológicos que desencadenan en el bloqueo del principal complejo proteico de Superficie Plaquetaria; GPIIb/IIIa, así mismo por la generación de anticuerpos dependientes del fármaco hacia las glicoproteínas de la membrana plaquetaria Ib/IX, Generación de Auto-Anticuerpos dependientes del AINE's que forma complejos inmunes, concordante con el 41.1% de los eventos transfusionales considerados.

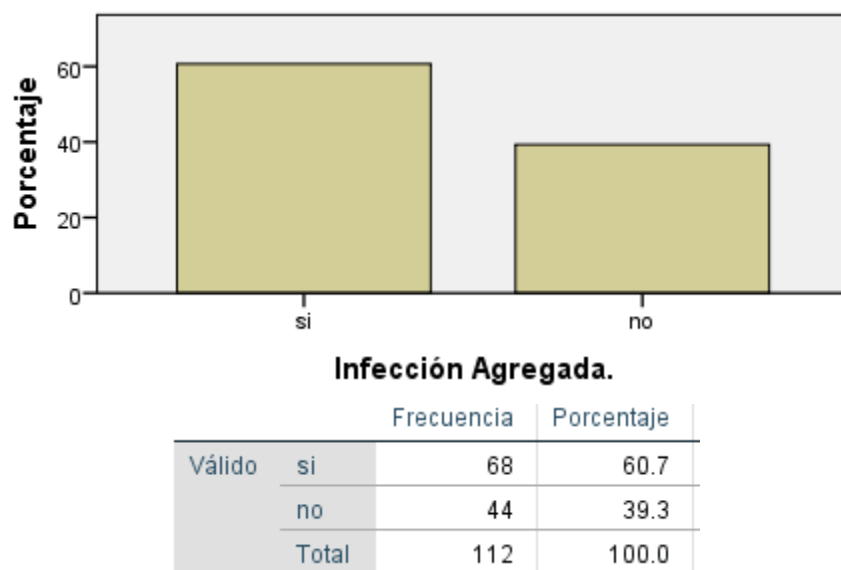
14.18 Uso de Vancomicina:



Gráfica y Tabla 14.18:

De los 112 eventos transfusionales que integran la muestra, se registró que en 20 de estos no formaba parte de las indicaciones farmacológicas la Vancomicina, lo anterior en relación al 17.9% de la muestra total. En 92 momentos transfusionales sí estuvo indicado el manejo del paciente con este antibiótico, concordante con el 82.1% de la muestra total, ya sea por causa profiláctica o por la necesidad de su uso por la detección de enfermedad infecciosa a cualquier nivel orgánico, lo que conlleva a un mayor grado de Trombocitopenia de causa Periférica dependiente del fármaco y Central por disfunción orgánica; Hiper-Esplenismo y Hepatopatías por falla orgánica secundaria a estado Séptico, en el caso de la Vancomicina, la principal interacción medicamentosa se debe a la generación de anticuerpos inducidos por haptenos del fármaco, que forman complejos inmunes dirigidos a las proteínas de superficie plaquetaria, sobre todo si se considera el origen fúngico de la Vancomicina (*Nocardia orientalis*) con alta capacidad antigénica.

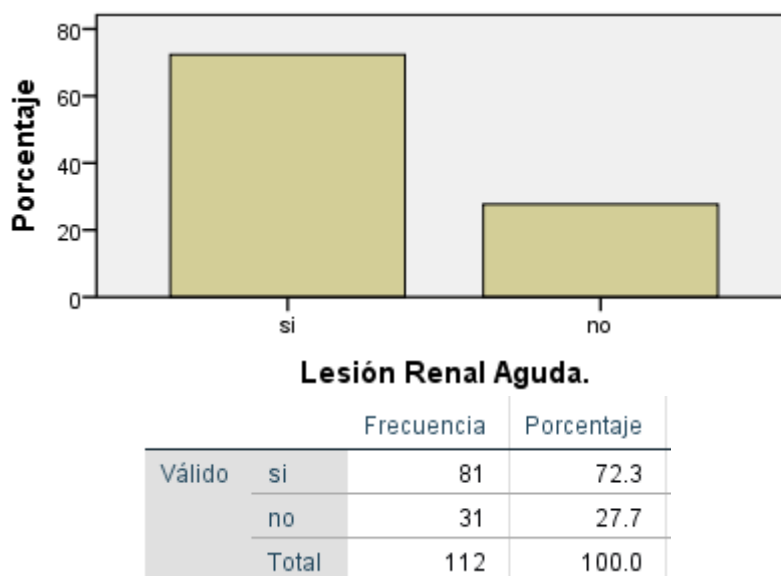
-14.19 Infección Agregada:



Gráfica y Tabla 14.19:

En 112 eventos transfusionales contabilizados, en 68 de ellos existía evidencia por aislamiento microbiológico de algún agente causal condicionante de enfermedad infecciosa que amerita terapia antibiótica específica, y como se refería en el inciso anterior la Vancomicina estuvo implicada en la mayoría de los esquemas anti microbianos, los 68 casos reportados corresponden al 60.7% de la muestra total. En 44 eventos transfusionales no existió evidencia de enfermedad por infecciones agregadas, lo que corresponde al 39.3% restante de todos los eventos.

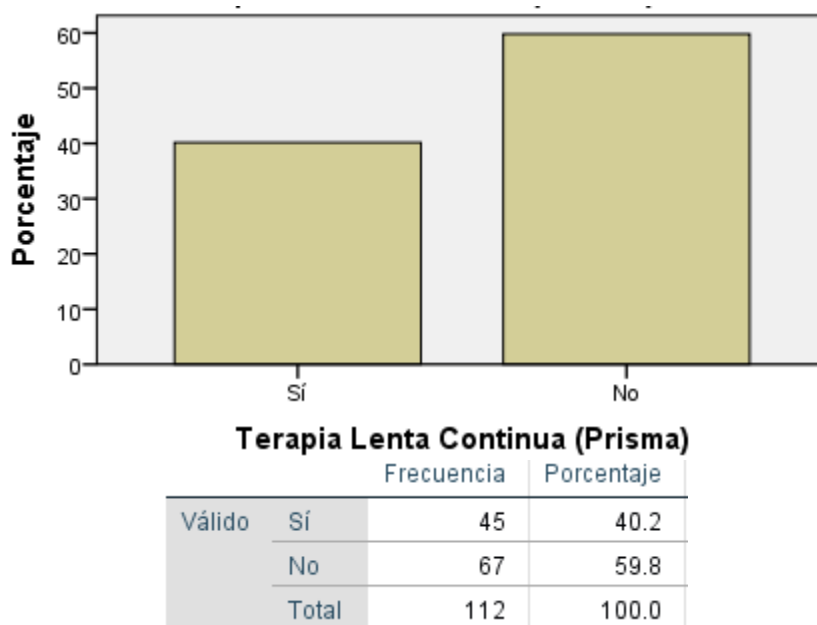
-14.20 Desarrollo de Lesión Renal Aguda:



Gráfica y Tabla 14.20:

En los 112 eventos transfusionales contemplados se pudo estimar la tasa de filtración glomerular para estadificar la función renal y tipificar los grados de disfunción aguda derivado de las modificaciones a nivel de perfusión orgánica, se utilizo la Escala de AKIN (I, II y III) según la severidad en la pérdida del filtrado y a la elevación de los biomarcadores renales, derivado de esto; en 81 casos de transfusión existía evidencia de Lesión Renal Aguda, lo que conlleva a un mayor tiempo de concentración plasmática y tiempo de vida media los fármacos condicionantes de un mayor grado de trombocitopenia, del total de la muestra, lo anterior representa el 72.3%. En 31 eventos transfusionales no se presentaron modificaciones en la fisiología renal, concordante con el 27.7% de la muestra total.

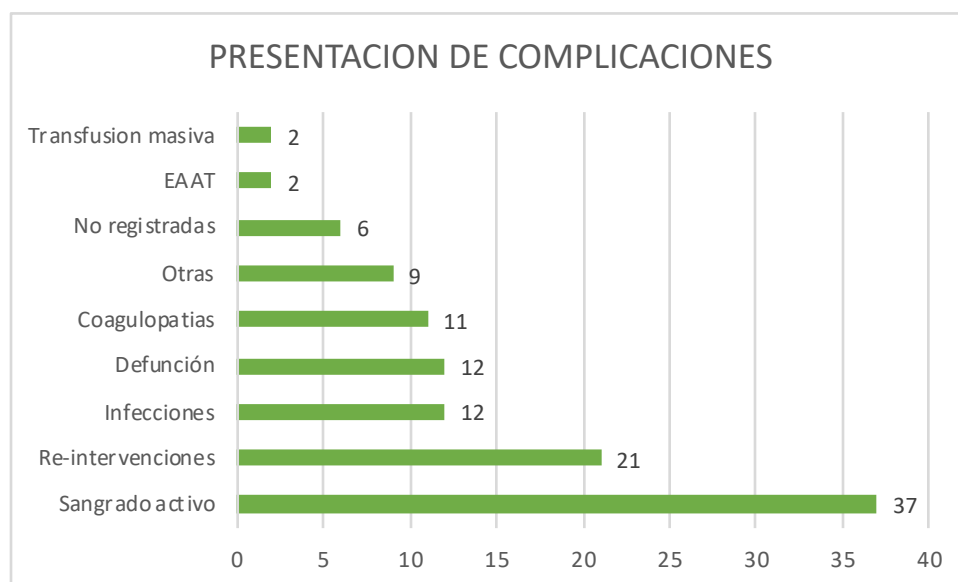
-14.21 Uso de Terapia Lenta Continua (Prisma) para Manejo de Lesión Renal Aguda Secundaria:



Gráfica y Tabla 14.21:

En 112 eventos transfusionales registrados, cabe destacar la necesidad en el uso de tratamiento sustitutivo de la función renal por hemodiafiltración a razón de la instauración de Lesión Renal Aguda secundaria a hipovolemia. En 45 casos se indicó la transfusión de AFE mientras se recibía tratamiento con Prisma, lo que corresponde al 40.2% de la muestra total, es comentada esta situación por el uso de una segunda plataforma que modifica el flujo sanguíneo, convirtiendo el flujo laminar fisiológico a un flujo turbulento condicionante de trombofilia por disfunción del fibrinógeno y el factor VIII, que a su vez también es un estímulo secundario para generar un mayor grado de trombocitopenia por desarrollar un constante estímulo para la agregación plaquetaria en los sistemas de canulación y filtros sintéticos de las terapias extracorpóreas. Esta situación no se registró en 67 eventos transfusionales, lo que es concordante con el 59.8% del total de la muestra.

-14.22 Principales Complicaciones Presentadas Durante el Tratamiento ECMO:



		Frecuencia	Porcentaje
Válido	No Registradas	6	5.4
	Sangrado Activo	37	33.0
	EAAT	2	1.8
	Transfusión Masiva	2	1.8
	Coagulopatias	11	9.8
	Re-Intervenciones Qx	21	18.8
	Infecciones	12	10.7
	Defunción	12	10.7
	Otras	9	8.0
	Total	112	100.0

Gráfica y Tabla 14.22:

Sangrado Activo: Se consideró esta situación clínica en todos aquellos pacientes que en su registros médicos se contabilizaran gastos francamente hemáticos a través de sus sondas de drenaje arriba de 300 ml por turno de 8 horas, así como la presencia de sangrado a cualquier nivel anatómico visiblemente activo, de aquí que en 37 eventos transfusionales se pusiera de manifiesto lo anterior, correspondiente al 33% de la muestra total.

También se registro la presentación en dos ocasiones de Eventos Adversos Asociados a la Transfusión (Reacción Hemolítica Aguda por Incompatibilidad ABO y Reacción Alérgica por RASH), concordante con el 1.8% del total de eventos transfusionales.

En lo que concierne a eventos de Transfusión Masiva por el uso de distintos hemocomponentes en un mismo evento transfusional, y calculados según la volemia total del paciente, se contabilizó 2 veces esta situación, importante resaltarlo en base a las modificaciones en los valores de fibrinógeno con alto riesgo de trombofilia secundaria, igualmente concordante con el 1.8% del total de eventos transfusionales.

También se consideraron estados cogulopáticos según las directrices de ISTH (Coagulopatía por Consumo y Riesgo de Trombofilia), con un Score >5 puntos que involucran mediciones de TP/TTPa, Fibrinógeno, Dímero-D, Plaquetas. En 11 eventos transfusionales se determino esta situación, correspondiente al 9.8% del total de la muestra.

Del total de eventos transfusionales que integran la muestra, en 21 de ellos se decidió someterlos a Re-Intervenciones Quirúrgicas; las principales situaciones consideradas fueron la presentación de Sangrado Mayor al Habitual/Exploración y Hemostasia, Hemopericardio/Ventana Pericardica y Cambio de las cánulas de ECMO por Trombosis, lo que compete al 18.8% de la muestra total. Todo lo anterior condicionate de consumo de Factores de Coagulación por estado inflamatorio por la manipulación quirúrgica y condicionate secundario de mayor grado de trombocitopenia.

En 21 ocasiones y al momento de indicar la transfusión de AFE se tenía contemplado que existía al menos un agente causal plenamente identificado por el servicio de Microbiología y con Panel de Susceptibilidad Antibiótica, causante de enfermedad infecciosa, concordante con el 10.7% de la muestra total. Al final esta

situación fue importante debido al desarrollo de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica y Sepsis con mayor asociación a Coagulopatías.

Se registraron en total 112 eventos transfusionales divididos a lo largo de un espacio temporal de un año. Los anteriores fueron llevados a cabo en un total de 20 pacientes que se sometieron a tratamiento con ECMO en cualquiera de sus dos modalidades, es de resaltar la alta mortalidad registrada; de 20 pacientes considerados, en 12 de ellos el desenlace fue mortal, concordante con el 60% del total de pacientes contabilizados y por porcentaje del total de eventos transfundidos corresponde al 10.7%.

En 6 eventos transfusionales no se registro ninguna complicación al momento de la realización de la Transfusión y su sucesiva Hemovigilancia, concordante con el 5.4% de la muestra total.

Finalmente se registraron en 9 eventos transfusionales otro tipo de complicaciones que no pudieron ser catalogadas en algún inciso particular, se enlista a continuación; Alteraciones del Equilibrio Acido-Base, Desequilibrio Hidro-Electrolítico, Desarrollo de Hematomas, Hígado de Shock, Insuficiencia Arterial MP's, Atrofia Cortical, Rechazo Agudo de Trasplante Cardíaco, Amputación Supra-Condilea de MPD. Lo anterior representa el 8% del total de eventos transfusionales.

15. Discusión y Conclusión:

15.1 Discusión:

Se obtuvo una muestra heterogénea de pacientes según lo referido en la literatura de frecuencia de casos sometidos a tratamiento con ECMO en donde más del 55% corresponden al de sexo masculino, dicha revisión informa el desquite de casos en donde esta terapia mantiene una tendencia a la alza, con un análisis desde el año 2007 hasta 2015 tan sólo en los Estados Unidos (10), se destaca en este estudio la inversión de las poblaciones sometidas a este tratamiento, donde en este Centro Cardiológico podemos observar que el 65% de todos los casos de ECMO corresponden a pacientes del sexo Femenino y el 35% restante a pacientes de sexo Masculino.

En la muestra total existe concordancia con el Tipo de Sistema ECMO, puesto que es bien referido que se tiene predominio a la terapia para Fallo de Bomba Cardíaca, es decir ECMO V-A; en el estudio publicado en el 2013 por la Revista de Cirugía Cardíaca y el manejo de Soportes Extracorpóreos en el paciente adulto (18), para nuestro hospital la frecuencia de ECMO V-A fue de 75.9% y para ECMO V-V de 24.1% prefiriendo este tipo de manejo para patologías en donde existe disfunción pulmonar total, como lo fue el caso de la mayoría de terapias V-V, donde los pacientes presentaron SIRS por Neumonías Virales (Influenza AH1N1).

Dentro de los resultados presentados en este compilatorio de variables, enlistar las cifras plaquetarias obtenidas como valor “media” en la muestra total es de primera necesidad, al realizar una comparación con la primera referencia de mayor peso en cuanto a requerimientos hematológicos y aporte de las deficiencias con hemocomponentes, *Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) / “Guidelines”* (9), en pacientes sometidos a tratamiento con ECMO, mismas que refieren que la cifra objetivo en la cuenta plaquetaria deberá mantenerse por arriba

de 75,000 plaquetas / μL , si bien observamos los resultados obtenidos promedio de 70,616 plaquetas / μL según los grupos por sexo; distan de llegar a cifras pertinentes que condicionan un riesgo de sangrado mayor, modificaciones principalmente por flujo sanguíneo turbulento. Otro apartado de suma importancia es el tipo de AFE transfundida en el paciente con Tratamiento de ECMO y el número de unidades de este hemocomponente en cada evento transfusional, en el 82.1% de los casos fue suficiente el utilizar solo una AFE, y en menor proporción 2 unidades de AFE, concordante con el 17% del total de la muestra. Lo anterior muy equiparable a los objetivos de mantenimiento por dosis/masa en el paciente tomando como referencia los apartados en el Manejo Antitrombótico en Oxigenadores Extracorpóreos de Membrana y Dispositivos Intraventriculares de la Revista de Hematología, Hemostasia y Trombosis de Argentina de 2018 (68). Según su Hemotipificación, y la propia de la bolsa de Aféresis plaquetaria destinada, en el 94.6% de los casos de todos los eventos transfusionales la AFE empleada fue Isogrupo, esto en relación a un menor grado de prevalencia de Fenómenos de Refractoriedad Plaquetaria y desarrollo de anticuerpos Anti-Plaquetarios si se usan AFE no idénticas por tipo sanguíneo Receptor-Donador según lo descrito en la NOM 253; en referencia al uso clínico de la sangre y sus componentes, que brinda diferentes opciones de hemocomponentes, beneficios y riesgos. (67)

En cuanto a pérdidas sanguíneas reflejadas en los valores de hemoglobina concordantes en su mayoría con un Grado II de la OMS; el 58.9% de la muestra total, de igual manera lejos de los 10 gr/dL que menciona la Guía para el uso Transfusional del *British Journal of Haematology* (51) y el manejo en las unidades post quirúrgicas y de terapia intensiva de donde se extrapolaron estos valores (54). En el apartado para la descripción de sangrado clínicamente valorable, donde el 68.8% de todos los eventos transfusionales se observaba esta situación al momento de indicar la transfusión e incluso como criterio mayor, no dista de las principales complicaciones referidas en la bibliografía de consulta; “Soporte Vital

Extracorpóreo” de la revista Española de Perfusión 2017 (7), así como los Principales Factores Asociados a Falla en el Tratamiento con ECMO de la Revista *Critical Care* de 2013 (22).

Si a todo esto agregamos el pobre apego a la terapia anticoagulante con HNF necesaria para prevenir eventos de trombosis tanto en las cánulas, como en la anatomía del paciente en tratamiento con ECMO, referido en “Manejo con HNF en Bypass Cardiopulmonar (66), que se presento en 89.3% de la muestra total, inequívocamente llegaremos a escenarios adversos donde el sangrado será la manifestación clínica de disfunción en los sistemas hemostáticos como complicación de tiempo de Rango terapéutico por Arriba y Por Debajo del Target esperado.

A todo lo anterior, y como lo reflejan las complicaciones descritas, hay otros condicionantes de consumo de factores de coagulación; como son los estados pro inflamatorios por la misma cirugía cardiaca, sitios anatómicos con enfermedad infecciosa bien definida y coagulopatías microangiopáticas presentados en el 20% de los eventos transfusionales, que sin lugar a dudas serán potenciadores de sangrados multisistémicos y que en el manejo medico se traduce como necesidad de transfusión de Aféresis Plaquetaria, es por esto que no deberán dejarse de lado todas estas condiciones de disfunción endotelial; “Rol de las Glicoproteínas Plaquetarias en la Injuria Vascular” (47,48).

15.2 Conclusión:

La Membrana de Oxigenación Extracorpórea (ECMO) es utilizada cada vez con mayor frecuencia, tanto en patologías respiratorias como cardíacas (9,11). Los criterios de ingreso son cada vez más flexibles en términos de gravedad y condición de base de los pacientes, lo que se asocia a procesos de soporte cada vez de mayor duración y en consiguiente, la necesidad de uso de diferentes hemocomponentes para resarcir las necesidades fisiológicas de perfusión sanguínea. Se consideran estos cambios derivados de todos los patrones físicos y de flujo aplicados en el soporte extracorpóreo y en lo que compete Hematológicamente al linaje Megacariocítico se destacan los Síndromes Trombocitopénicos Periféricos que el mismo tratamiento con ECMO condiciona, potencializado en segundo lugar por el uso de Heparina No fraccionada para aspirar al mantenimiento de las características sanguíneas ideales para prevenir el riesgo de trombofilia.

Como ya fue descrito, la HNF actúa uniéndose a la antitrombina III para, inactivar a la trombina y al factor X activado. Se prefiere a la HNF como el anticoagulante de elección por ser fácilmente dosificado, fácil de medir su efecto, de bajo costo y por tener un antídoto que permite la reversión de su efecto en pocos segundos incluso (Protamina), esto se deberá considerar puesto que si el manejo del paciente en su estancia en TPQ lo amerita, poder realizar las modificaciones a las dosis suministradas en referencia a la prueba estandarizada para su monitorización; TTPa.

Si hay algo que en esta tesis de Especialidad llama la atención, es el pobre apego a los Tiempos de Rango Terapéutico en el manejo con Heparina No Fraccionada que presentan la mayoría de los eventos transfusionales considerados, solo el 12 veces se logro llevar a un control ideal con este tipo de Heparina, en 16 momentos se determino que las dosis aplicadas llevaban a mantener un tiempo de rango terapéutico por fuera de los tiempos de control ideales, poniendo en riesgo total de sangrado al paciente sometido a tratamiento de ECMO. Contrario a lo anterior, y

es en donde se hayan la mayoría de los eventos transfusionales, el 74% del total se encontraron por debajo del tiempo de rango terapéutico necesario para disminuir aproximadamente el riesgo de trombosis en un 60% mínimamente necesario.

Una situación hemostáticamente presente, y que es poco tomada en cuenta por el desconocimiento total de los mecanismos de trombosis paradójica y trombocitopenia inducida por Heparina, es la que se desarrolla cuando se administra de forma sostenida la HNF, pero que dista en demasía de lograr tiempos de rango terapéuticos verdaderamente significativos. Los pentámeros funcionales de la Heparina se unen para bloquear a la Antitrombina III y al Factor Xa, pero estos pentámeros cuentan con remanentes que forman caudas, capaces de activar al factor IV plaquetario y al complejo proteico de superficie de las plaquetas GPIIb/IIIa, causando la activación y agregación de las mismas, el resultado; Mayor riesgo de Trombosis Paradójica y disminución en la cuenta plaquetaria. Clínicamente para el tratante la disminución en la cuenta plaquetaria se traduce en la necesidad de uso de Aféresis Plaquetaria porque se ha presentado sangrado o para prevenir la llegada de este en el paciente con ECMO, pero a mayor empleo de AFE se generan más Neo-Antígenos formados a partir de la unión del Factor IV Plaquetario con los remanente de las caudas de las moléculas de Heparina, dando origen a la formación con el tiempo de Anticuerpos Antiplaquetarios reactivos contra las plaquetas transfundidas. (65,66).

De todos los hallazgos descritos y las principales complicaciones presentadas, el sangrado es el que se encuentra por arriba de todos los demás en cuanto a significancia clínica, este puede tener diferentes explicaciones; 1.- Las causas derivadas de eventos adversos presentados en la cirugía cardíaca y la canulación para la instauración del soporte ECMO. 2.- Presentación de Tiempo de Rango Terapéutico por Arriba del Objetivo Target, condicionante de sangrado al inhibir indirectamente la conversión de fibrinógeno a fibrina mediada por AT-III y F. Xa y 3.- Coagulopatías por Consumo; donde se integran con mayor peso

disfibrinogenémias, consumo de factores por inflamación generalizada e Infección con estados Sépticos y fenómenos micro angiopáticos de trombosis según las mediciones reportadas de Dímero-D.

Integrar y manejar todas estas situaciones no es una tarea sencilla, pero deben de considerarse por la necesidad de manejar terapias actuales restrictivas en cuanto a Medicina Transfusional se refiere, el sangrado no solo es sinónimo de Falta de plaquetas o necesidad de reposición de hemoglobina en un concentrado eritrocitario, el clínico en la mayoría de las veces teme de los eventos adversos que puede ver, pero no de los que no se presentan palpables en una evaluación clínica inicial, es por esto que lograr una anticoagulación efectiva es fundamental durante el tiempo de tratamiento con ECMO y mas tomando en cuenta el estudio actual del modelo celular de la coagulación, no hay eventos aislados el uno del otro para la formación de fibrina y mecanismos contra-reguladores, todos estos se llevan a cabo al unísono y lograr el mejor equilibrio entre estos deberá ser el objetivo primordial, de aquí que el manejo medico brinde mediante una anticoagulación inefectiva se asocia de manera bien definida a trombosis sistémicas, hemorragias, pérdidas de volumen progresivas o agudas del circuito y alteraciones en la membrana de oxigenación extracorpórea, todas estas complicaciones se asocian a mayor riesgo de muerte.

En esta serie de reportes clínicos observamos que en 100 eventos transfusionales, lo que representa el 89.3% de la muestra total, mientras se sometían a los pacientes a tratamiento con ECMO no lograron anticoagularse segura y adecuadamente con HNF. Las causas observadas fueron la dificultad de lograr niveles de anticoagulación suficientes o estables, o bien la aparición de trombocitopenia que hacía suponer la deficiencia de plaquetas por causa central. Esto es concordante con lo reportado previamente en la literatura (8,10) y subraya la importancia de contar con alternativas a la HNF para lograr una anticoagulación adecuada en ECMO, así como contar con directrices bien establecidas según la tendencia actual de terapia transfusional restrictiva, sin importar el

hemocomponente involucrado, para disminuir la mortalidad. Específicamente en el plano de las plaquetas es bien definido que la obtención de AFE resulta un procedimiento altamente costoso y se carece de donadores en comparación con otros hemocomponentes. Cada que se hace uso de una unidad de AFE debe de medirse la cuenta plaquetaria de forma regular para obtener cifras reales según la distribución volémica y evitar falsas determinaciones que nos haga suponer de fenómenos de Refractoriedad Plaquetaria. El sangrado en el paciente sometido a tratamiento con ECMO no es sinónimo de Trombocitopenia ni necesidad de reposición de estas con AFE, se deberá estudiar todo el sistema hemostático y patologías agregadas como condicionante de lesión endotelial y coagulopatías microangiopáticas.

La propuesta como realizador de esta Tesis de Especialidad es la de incluir al Servicio de Patología Clínica, como miembro del equipo multidisciplinario en el manejo y tratamiento del paciente sometido a ECMO, por la facilidad en la realización de las pruebas coagulométricas necesarias para llevar a un mejor control Anticoagulante y Antitrombótico, la mejor accesibilidad al Servicio de Transfusiones y sobre todo al manejo oportuno y de dominio sobre la Fisiología del Sistema Hemostático Humano que consideran alteraciones puntuales como sangrado, reposición con hemocomponentes y hemoderivados y coagulopatías por deficiencia y/o hemodilución. Cabe destacar las nuevas tendencias, para considerar otras pruebas dinámicas coagulométricas como lo es la Tromboelastometría, que sirve de guía acerca del patrón presentado en el paciente en su sistema de coagulación y las correcciones necesarias para evitar el uso de hemocomponentes de forma indiscriminada, lo que disminuye el riesgo de Aloinmunización y sobre carga volémica por sobre transfusión.

16. Referencias Bibliográficas:

- 1.- Aslan JE, Itakura A, Gertz JM, McCarty OJ. Platelet shape change and spreading. *Methods Mol Biol.* 2012;788:91-100.
- 2.- Navarro-Nuñez L, Langan SA, Nash GB, Watson SP. The physiological and pathophysiological roles of platelet. *Thromb Haemost.* 2013;109(6):991-998.
- 3.- Nurden AT. Platelet Membrane Glycoproteins: A Historical Review. *Semin Thromb Hemost.* 2014;40:577–584.
- 4.- Cattaneo M. The platelet P2Y₁₂ receptor for adenosine diphosphate: congenital and drug-induced defects. *Blood.* 2011 Feb 17;117(7):2102-12.
- 5.- Li Z, Delaney MK, O'Brien KA, Du X. Signaling during platelet adhesion and activation *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;30(12):2341-9.
- 6.- Bye A.P, Unsworth AJ, and Gibbins JM. Platelet signaling: a complex interplay between inhibitory and activatory networks. *J Thromb Haemost.* 2016 May; 14(5): 918–930.
- 7.- Soporte vital extracorpóreo. Oxigenación por membrana extracorpórea. ECMO. Marisol García Asenjo. OSI Bilbao-Basurto. Hospital Universitario de Basurto. Equipo de Perfusión Cirugía Cardíaca. *Revista Española de Perfusión.* Número 62 • Primer semestre de 2017.
8. Annich GM, Zaulan O, Neufeld M y col. Thromboprophylaxis in extracorporeal circuits: current pharmacological strategies and future directions. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2017; 17:425-439.
- 9.- Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). ELSO guidelines. Ann Arbor, ELSO. 2016; [cited 2016 Oct 30]. Available from: <https://www.else.org/Resources/Guidelines.aspx>.
- 10.- Gerke AK, Tang F, Cavanaugh JE, Doerschug KC, Polgreen PM. Increased trend in extracorporeal membrane oxygenation use by adults in the United States since 2007. *BMC Res Notes* (2015) 8:686. doi: 10.1186/s13104-015-1678-7.
- 11.- Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* (2009) 374:1351–63. doi: 10.1016/s0140-6736(09)61069-2.
- 12.- Linden V, Palmer K, Reinhard J, Westman R, Ehren H, Granholm T, et al. High survival in adult patients with acute respiratory distress syndrome treated by

extracorporeal membrane oxygenation, minimal sedation, and pressure supported ventilation. *Intensive Care Med.* (2000) 26:1630–7. doi: 10.1007/s001340000697.

13.- Thiagarajan RR, Barbaro RP, Rycus PT, McMullan DM, Conrad SA, Fortenberry JD, et al. Extracorporeal life support organization registry international report 2016. *ASAIO J* (2017) 63:60–7. doi:10.1097/mat.0000000000000475.

14.- Sutter R. Acute neurologic complications during extracorporeal membrane oxygenation-a systematic review. *Crit Care Med.* (2018) 1:3223. doi: 10.1097/CCM.00000000000003223.

15.- G.J. Magovern, K.A. Simpson. Extracorporeal membrane oxygenation for adult postcardiotomy support. *Ann Thorac Surg*, 68 (2010), pp. 655-661

16.- S.M. Fiser, C.G. Tribble, A.K. Kaza, *et al.* When to discontinue extracorporeal membrane oxygenation for postcardiotomy support. *Ann Thorac Surg*, 71 (2011), pp. 210-214

17.- M. Kitamura, S. Aomi, M. Hachida, *et al.* Current strategy of temporary circulatory support for severe cardiac failure after operation. *Ann Thorac Surg*, 68 (2009), pp. 662-665

18.- H. Anderson, C. Steimle, M. Shapiro, *et al.* Extracorporeal life support for adult cardiorespiratory failure. *Surgery*, 114 (2013), pp. 161-173

19.- S. Kolla, S. Award, B. Preston, *et al.* Extracorporeal life support for 100 adult patients with severe respiratory failure. *Ann Surg*, 226 (2007), pp. 544-566

20.- V. Linden, K. Palmer, J. Reinhard, *et al.* High survival in adult patients with acute respiratory distress syndrome treated by extracorporeal membrane oxygenation, minimal sedation, and pressure supported ventilation. *Intensive Care Med*, 26 (2000), pp. 1630-1637

21.- Vaquer S, de Haro C, Peruga P, Oliva JC, Artigas A. Systematic review and meta-analysis of complications and mortality of veno-venous extracorporeal membrane oxygenation for refractory acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care* (2017) 7:51. doi: 10.1186/s13613-017-0275-4.

22.- Aubron C, Cheng AC, Pilcher D, Leong T, Magrin G, Cooper DJ, et al. Factors associated with outcomes of patients on extracorporeal membrane oxygenation support: a 5-year cohort study. *Crit Care* (2013) 17:R73. doi: 10.1186/cc12681.

23.- Zangrillo A, Landoni G, Biondi-Zoccai G, Greco M, Greco T, Frati G, et al. A meta-analysis of complications and mortality of extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Resusc.* (2013) 15:172–8.

24.- Davies A, Jones D, Bailey M, Beca J, Bellomo R, Blackwell N, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A(H1N1) acute respiratory distress syndrome. *JAMA* (2009) 302:1888–95. doi: 10.1001/jama.2009.1535.

25.- Rastan AJ, Lachmann N, Walther T, Doll N, Gradistanac T, Gommert JF, et al. Autopsy findings in patients on postcardiotomy extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). *Int J Artif Organs*. (2006) 29:1121–31.

26.- Yoshimoto Y, Hasebe T, Takahashi K, Amari M, Nagashima S, Kamijo A, et al. Ultrastructural characterization of surface-induced platelet activation on artificial materials by transmission electron microscopy. *Microsc Res Tech*.(2013) 76:342–9. doi: 10.1002/jemt.22172.

27.- Chen Z, Mondal NK, Zheng S, Koenig SC, Slaughter MS, Griffith BP, et al. High shear induces platelet dysfunction leading to enhanced thrombotic propensity and diminished hemostatic capacity. *Platelets* (2017) 2017:1–8. doi: 10.1080/09537104.2017.1384542.

28.- Chen Z, Mondal NK, Ding J, Koenig SC, Slaughter MS, Wu ZJ. Paradoxical effect of nonphysiological shear stress on platelets and von willebrand factor. *Artif Organs*. (2016) 40:659–68. doi: 10.1111/aor.12606.

29.- Heilmann C, Geisen U, Beyersdorf F, Nakamura L, Benk C, Trummer G, et al. Acquired von Willebrand syndrome in patients with extracorporeal life support (ECLS). *Intensive Care Med*. (2012) 38:62–8. doi: 10.1007/s00134-011-2370-6.

30.- Esper SA, Welsby IJ, Subramaniam K, John Wallisch W, Levy JH, Waters JH, et al. Adult extracorporeal membrane oxygenation: an international survey of transfusion and anticoagulation techniques. *Vox Sang*. (2017) 112:443–52. doi: 10.1111/vox.12514.

31.- Tauber H, Streif W, Fritz J, Ott H, Weigel G, Locker L, et al. Predicting transfusion requirements during extracorporeal membrane oxygenation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. (2016) 30:692–701. doi: 10.1053/j.jvca.2016.01.009.

32.- Henríquez-Henríquez M, Kattan J, Chang M, Pizarro I, Faunes M, Martínez C, et al. Blood component usage during extracorporeal membrane oxygenation: experience in 98 patients at a Latin-American tertiary hospital. *Int J Artif Organs* 2014; 37: 233–40.

33.- Voelker MT, Busch T, Bercker S, Fichtner F, Kaisers UX, Laudi S. Restrictive transfusion practice during extracorporeal membrane oxygenation therapy for severe acute respiratory distress syndrome. *Artif Organs* 2015; 39: 374–8.

34.- Joshi V, Harvey C, Nakas A, Waller DA, Peek GJ, Firmin R. The need for thoracic surgery in adult patients receiving extracorporeal membrane oxygenation: a 16-year experience. *Perfusion* 2013; 28: 328–32.

35.- Esper SA, Welsby IJ, Subramaniam K, John Wallisch W, Levy JH, Waters JH, et al. Adult extracorporeal membrane oxygenation: an international survey of transfusion and anticoagulation techniques. *Vox Sang.* (2017) 112:443–52. doi: 10.1111/vox.12514.

36.- Chung JH, Yeo HJ, Kim D, Lee SM, Han J, Kim M, et al. Changes in the levels of beta-thromboglobulin and inflammatory mediators during extracorporeal membrane oxygenation support. *Int J Artif Organs.* (2017) 40:575–80. doi: 10.5301/ijao.5000617.

37.- Patroniti N, Zangrillo A, Pappalardo F, Peris A, Cianchi G, Braschi A, et al. preparation for severe respiratory emergency outbreaks. *Intensive Care Med* 2011; 37: 1447–57.

38.- Laine A, Niemi T, Suojaranta-Ylinen R, Raivio P, Soininen L, Lemstrom K, et al. Decreased maximum clot firmness in rotational thromboelastometry (ROTEM®) is associated with bleeding during extracorporeal mechanical circulatory support. *Perfusion* (2016) 28:0267659116647473. doi: 10.1177/0267659116647473.

39.- Lukito P, Wong A, Jing J, Arthur JF, Marasco SF, Murphy DA, et al. Mechanical circulatory support is associated with loss of platelet receptors glycoprotein Ibalpha and glycoprotein VI. *J Thromb Haemost.* (2016) 14:2253–60. doi: 10.1111/jth.13497.

40.- Brodie D, Bacchetta M. Extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in adults. *N Engl J Med* 2011; 365: 1905–14.

41.- Mutlak H, Reyher C, Meybohm P, Papadopoulos N, Hanke AA, Zacharowski K, et al. Multiple electrode aggregometry for the assessment of acquired platelet dysfunctions during extracorporeal circulation. *Thorac Cardiovasc Surg.* (2015) 63:21–7. doi: 10.1055/s-0034-1383817.

42.- Chen Z, Mondal NK, Ding J, Koenig SC, Slaughter MS, Wu ZJ. Paradoxical effect of nonphysiological shear stress on platelets and von willebrand factor. *Artif Organs.* (2016) 40:659–68. doi: 10.1111/aor.12606.

43.- Nair P, Hoechter DJ, Buscher H, Venkatesh K, Whittam S, Joseph J, et al. Prospective observational study of hemostatic alterations during adult extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) using point-of-care thromboelastometry and platelet aggregometry. *J Cardiothorac Vasc Anesth.*(2015) 29:288–96. doi: 10.1053/j.jvca.2014.06.006.

- 44.- Kalbhenn J, Schlagenhaut A, Rosenfelder S, Schmutz A, Zieger B. Acquired von Willebrand syndrome and impaired platelet function during venovenous extracorporeal membrane oxygenation: Rapid onset and fast recovery. *J Heart Lung Transplant.* (2018) 37:985–91. doi: 10.1016/j.healun.2018.03.013.
- 45.- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.*(2009) 6:e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097.
- 46.- Ferraris VA, Brown JR, Despotis GJ, Hammon JW, Reece TB, Saha SP, et al. 2011 Update to the society of thoracic surgeons and the society of cardiovascular anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. *Ann Thorac Surg.* (2011) 91:944–82. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.11.078.
- 47.- Massberg S, Gawaz M, Gruner S, Schulte V, Konrad I, Zohlnhofer D, et al. A crucial role of glycoprotein VI for platelet recruitment to the injured arterial wall *in vivo.* *J Exp Med.* (2003) 197:41–9. doi: 10.1084/jem.20020945.
- 48.- Bergmeier W, Piffath CL, Goerge T, Cifuni SM, Ruggeri ZM, Ware J, et al. The role of platelet adhesion receptor GPIIb/alpha far exceeds that of its main ligand, von Willebrand factor, in arterial thrombosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* (2006) 103:16900–5. doi: 10.1073/pnas.0608207103.
- 49.- Al-Tamimi M, Tan CW, Qiao J, Pennings GJ, Javadzadegan A, Yong AS, et al. Pathologic shear triggers shedding of vascular receptors: a novel mechanism for down-regulation of platelet glycoprotein VI in stenosed coronary vessels. *Blood*(2012) 119:4311–20. doi: 10.1182/blood-2011-10-386607.
- 50.- Andrews RK, Karunakaran D, Gardiner EE, Berndt MC. Platelet receptor proteolysis: a mechanism for downregulating platelet reactivity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* (2007) 27:1511–20. doi: 10.1161/atvbaha.107.141390.
- 51.- Lise J. Estcourt. Guidelines for the use of platelet transfusions. *British Journal of Haematology*, 2017, No. 176, 365-394. doi: 10.1111/bjh.14423
- 52.- Stephens G, Yan Y, Jandrot-Perrus M, Villeval JL, Clemetson KJ, Phillips DR. Platelet activation induces metalloproteinase-dependent GP VI cleavage to down-regulate platelet reactivity to collagen. *Blood* (2005) 105:186–91. doi: 10.1182/blood-2004-07-2842.
- 53.- de Boer AC, Genton E, Turpie AG. Chemistry, measurement, and clinical significance of platelet specific proteins. *Crit Rev Clin Lab Sci.* (1982) 18:183–211. doi: 10.3109/10408368209083495.
- 54.- 11. Schmidt M, Tachon G, Devilliers C, Muller G, Hekimian G, Bréchet N, et al. Blood oxygenation and decarboxylation determinants during venovenous ECMO for respiratory failure in adults. *Intensive Care Med* 2013; 39: 838–46.

- 55.- Kaplan KL, Broekman MJ, Chernoff A, Lesznik GR, Drillings M. Platelet alpha-granule proteins: studies on release and subcellular localization. *Blood* (1979) 53:604–18.
- 56.- Sagedal S, Sandvik L, Klingenberg O, Sandset PM. beta-Thromboglobulin may not reflect platelet activation during haemodialysis with the HeprAN membrane. *Scand J Clin Lab Invest.* (2017) 77:679–84. doi: 10.1080/00365513.2017.1397288.
- 57.- Skipper MT, Rubak P, Larsen OH, Hvas A-M. Thrombocytopenia model with minimal manipulation of blood cells allowing whole blood assessment of platelet function. *Platelets* (2016) 27:295–300. doi: 10.3109/09537104.2015.1095873.
- 58.- Femia EA, Scavone M, Lecchi A, Cattaneo M. Effect of platelet count on platelet aggregation measured with impedance aggregometry (Multiplate analyzer) and with light transmission aggregometry. *J Thromb Haemost.* (2013) 11:2193–6. doi: 10.1111/jth.12432.
- 59.- Würtz M, Hvas A-M, Kristensen SD, Grove EL. Platelet aggregation is dependent on platelet count in patients with coronary artery disease. *Thromb Res.* (2012) 129:56–61. doi: 10.1016/j.thromres.2011.08.019.
- 60.- Stissing T, Dridi NP, Ostrowski SR, Bochsén L, Johansson PI. The influence of low platelet count on whole blood aggregometry assessed by Multiplate. *Clin Appl Thromb Hemost.* (2011) 17:E211–7. doi: 10.1177/1076029610397183.
- 61.- Rubak P, Villadsen K, Hvas A-M. Reference intervals for platelet aggregation assessed by multiple electrode platelet aggregometry. *Thromb Res.* (2012) 130:420–3. doi: 10.1016/j.thromres.2012.06.017.
- 62.- Goerge T, Ho-Tin-Noe B, Carbo C, Benarafa C, Remold-O'Donnell E, Zhao BQ, et al. Inflammation induces hemorrhage in thrombocytopenia. *Blood* (2008) 111:4958–64. doi: 10.1182/blood-2007-11-123620.
- 63.- Skipper MT, Rubak P, Stentoft J, Hvas AM, Larsen OH. Evaluation of platelet function in thrombocytopenia. *Platelets* (2017) 2017:1–7. doi: 10.1080/09537104.2017.1296566.
- 64.- Nafarrate R. “Reducción de la Estancia en la Terapia Post-Quirúrgica Cardiológica al Utilizar una Estrategia Transfusional Restrictiva. Tesis de Pos-Grado Patología Clínica (2018).
- 65.- Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Anand SS, Halperin JL, Raschke R, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action,

pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. Chest 2001; 119 (1): 64-94. 12.

66.- Finley A, Greenberg C. Heparin sensitivity and resistance: management during cardiopulmonary bypass. Anesth Analg 2013; 116 (6): 1210-22

67.- NOM 253. "Para la Disposición de Sangre Humana y sus Componentes con Fines Terapéuticos" SSA-1 2012.

68.- Cervio C, Bonduel M, Desafíos en el manejo antitrombótico de oxigenadores extracorpóreos de membrana y dispositivos intraventriculares, Hematología, Hemostasia y Trombosis • Vol 22, 98-104, 2018.

17. Anexos:

17.1Diseño de Plantilla de Trabajo para Captura de Base de Datos de Protocolo Descrito.

1	Paciente	Cuenta Pla	Trombocito	Transfusió	Transfusió TP.	TTPa.	Terapia An	Tiempo de	Sangrado	Lesión Ren	Terapia Lei	Infección A	Medicamen	Cuantificac	Cuantificac	Anemia.	Refr
2	1																
3	2																
4	3																
5	4																
6	5																
7	6																
8	7																
9	8																
10	9																
11	10																
12	11																
13	12																
14	13																
15	14																
16	15																
17	16																
18	17																
19	18																
20	19																
21	20																

17.2 Diseño de Hoja de Recolección de Datos para Captura de Variables del Protocolo Descrito.

+Hoja de Recolección de Datos:

1.- Nombre: _____

2.- Número de Seguridad Social: _____

3.- Edad: _____

4.- Genero: _____

5.- Cuenta Plaquetaria antes de la transfusión de Aféresis: _____

6.- Evidencia de Trombocitopenia al momento de la Transfusión de Aféresis Plaquetaria: _____

7.- Transfusión Plaquetaria Isogrupo: _____

8.- TP antes de indicar la transfusión de aféresis plaquetaria: _____

9.- TTPa antes de indicar la transfusión de aféresis plaquetaria: _____

10.- Uso de Terapia Anticoagulante con HNF antes de indicar la transfusión de aféresis plaquetaria: _____

11.- El uso de la Terapia con HNF se encontraba dentro de tiempo de rango terapéutico: _____

12.- Sangrado Clínicamente Evidenciable al momento de indicar la transfusión de aféresis plaquetaria: _____

13.- Desarrollo de Lesión Renal Aguda durante el uso de ECMO: _____

14.- Uso de Terapia Lenta Continua para sustitución de la función renal durante el uso de ECMO: _____

15.- Enfermedad Infecciosa Agregada en cualquier sitio anatómico durante el uso de ECMO: _____

16.- Medicamentos condicionantes de Trombocitopenia (Vancomicina, Heparina No Fraccionada) al momento de la transfusión de Aféresis Plaquetaria: _____

17.- Contaba con cuantificación de Fibrinógeno al momento de la transfusión de Aféresis Plaquetaria: _____

18.- Contaba con cuantificación de Dímero-D al momento de la transfusión de Aféresis Plaquetaria: _____

19.- El paciente contaba con síndrome anémico al momento de la transfusión de Aféresis Plaquetaria: _____

20.- Desarrollo de refractariedad plaquetaria a las 24 hrs de la transfusión de aféresis plaquetaria: _____

21.- Tipo de ECMO involucrado en la terapia extracorpórea que portaba el paciente de interés: _____