



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD IZTAPALAPA
DIVISIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

**Efecto hemolítico de un Dispositivo de Asistencia
Ventricular**

Tesis para obtener el grado de:
Maestría en Ciencias (Ingeniería Biomédica)

Presenta:
Ana Laura Contreras del Valle

México. D. F. 24 de Julio, 2009.

Asesor: Dr. Emilio Sacristán Rock

Jurado:

Dr. Emilio Sacristán Rock

Presidente

M. en I. Jesús Alfonso Martínez Ortiz

Secretario

Dr. Moisés Calderón Abbo

Vocal

Contenido

1	Resumen.....	6
2	Introducción.....	8
2.1	El soporte circulatorio mecánico.....	8
2.2	Dispositivo Innovamédica-UAM y justificación del estudio.....	10
3	Antecedentes.....	11
3.1	Historia del soporte circulatorio mecánico.....	11
3.2	Aplicaciones.....	16
3.2.1	<i>Soporte durante cirugía de corazón.....</i>	16
3.2.2	<i>Soporte circulatorio durante choque cardiogénico.....</i>	16
3.2.3	<i>Puente al puente y traslado de pacientes críticos.....</i>	16
3.2.4	<i>Soporte circulatorio como puente al trasplante.....</i>	16
3.2.5	<i>Soporte circulatorio como puente a la recuperación.....</i>	17
3.2.6	<i>Soporte circulatorio como terapia de destino.....</i>	17
3.3	Sistemas actuales.....	18
3.3.1	HeartMate.....	18
3.3.2	Thoratec.....	21
3.3.3	Novacor.....	24
3.3.4	ABIOMED BVS 5000.....	26
3.3.5	Berlin Heart.....	27
3.3.6	Medos.....	28
3.3.7	A-Med.....	29
3.3.8	Hemopump.....	30
3.4	Nuevos sistemas en desarrollo.....	30
3.4.1	AbioCor.....	30
3.4.2	<i>Bombas eléctricas pulsátiles implantables.....</i>	31
3.4.3	<i>Bombas axiales.....</i>	32
3.4.4	<i>Bombas centrífugas implantables.....</i>	35
3.5	El sistema Innovamédica-UAM.....	38
3.6	Complicaciones relacionadas con los dispositivos.....	40
3.6.1	Sangrado.....	40
3.6.2	Infección.....	41
3.6.3	Trombosis.....	41
3.6.4	Hemólisis.....	42

3.6.5	Falla orgánica múltiple.....	42
3.6.6	Falla del dispositivo.....	42
3.7	Hemólisis	43
3.7.1	Hemólisis mecánica: desarrollo.....	43
3.7.2	Consecuencias de la hemólisis.....	45
3.7.3	Compensación de la hemólisis y eliminación de la hemoglobina libre.....	45
4	Diseño experimental	46
4.1	Objetivo principal	47
4.2	Objetivos secundarios	47
4.3	Hipótesis	47
4.4	Tamaño de la muestra	47
4.5	Lugar y fecha del estudio.....	49
4.6	Ética y procedimientos peligrosos	49
4.7	Variables del experimento	50
4.8	Estudio piloto	55
5	Materiales y Métodos.....	56
5.1	Sujetos de experimentación	56
5.2	Dispositivo	56
5.3	Descripción de los experimentos.....	60
5.4	Adquisición de variables y tratamiento de datos.....	63
6	Resultados	69
6.1	Hematología.....	71
6.2	Hemodinámica	75
6.3	Implante	78
7	Discusión.....	83
8	Conclusiones.....	86
9	Referencias.....	87
10	Anexos	96
A.	Resultados estudio piloto.....	96
B.	Datos adquiridos.....	99
C.	Lista de tablas	103
D.	Lista de figuras	103

A Dios:

Quien permitió que todo esto se lograra.

A mis padres:

*Por su apoyo e impulso a lo largo de mis estudios y
por su gran amor que me ha sostenido.*

A Ricardo:

Por hacerme saber que soy libre, fuerte y poderosa.

A mis hermanos:

Por su amor y compañía.

Agradecimientos

Deseo expresar mi más sincero reconocimiento a todos aquellos que otorgaron su apoyo para el logro de mis estudios de maestría y el desarrollo del presente trabajo de investigación.

A la empresa Innovamédica, S. A. P. I., por su apoyo y recursos brindados para la ejecución de mi tesis y ser la plataforma para el inicio de mi carrera profesional, por crear espacios para el aprendizaje.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), por otorgarme la beca que me permitió realizar un posgrado.

Al Dr. Emilio Sacristán Rock, le agradezco la confianza que puso en mí al permitirme participar en este proyecto que me dio la oportunidad de concluir los estudios de maestría, gracias por sus consejos y correcciones.

A mis amigos y compañeros de trabajo en Innovamédica, por su colaboración y apoyo durante todas las tareas que se realizaron para el desarrollo de este trabajo de investigación; por las recomendaciones y la apertura para el intercambio de opiniones.

Al M. en I. Jesús Alfonso Martínez Ortiz y al Dr. Moisés Calderón Abbo, muchas gracias por sus opiniones y el tiempo que amablemente dispusieron para discutir la tesis.

1 Resumen

Los dispositivos de asistencia ventricular han sido una importante alternativa en el campo de la asistencia circulatoria mecánica desde finales de la década de los 60. Su función principal consiste en disminuir la carga de trabajo del corazón natural y mantener un flujo apropiado para la correcta irrigación de los órganos circundantes.

A pesar de los importantes avances logrados en el desarrollo de esta tecnología, el uso de estos dispositivos implica una serie de complicaciones que pueden poner en riesgo la vida del paciente si no se previenen o controlan a tiempo. Una de ellas es la hemólisis la cual ocurre con el rompimiento prematuro de la membrana de los eritrocitos ocasionado por la exposición de la sangre a un medio artificial. La hemólisis tiene como consecuencia la liberación de la hemoglobina contenida al torrente sanguíneo. En este estado, la hemoglobina constituye un riesgo para la función renal además de desencadenar procesos de inflamación, pro oxidantes, entre otros.

En el presente trabajo se evaluó el impacto hematológico del dispositivo de asistencia ventricular (DAV) desarrollado por la empresa Innovamédica S. A. P. I. y la Universidad Autónoma Metropolitana (Iztapalapa). Este estudio se enfocó en la evaluación del daño sanguíneo generado por el dispositivo, la hemólisis.

Esta evaluación se llevó a cabo con la realización de un conjunto de experimentos *in vivo* en donde el dispositivo fue implantado para proporcionar soporte ventricular por espacio de 6 horas. Se realizaron un total de 8 experimentos utilizándose ovejas de experimentación con un peso entre 55 y 91 kg. El dispositivo fue conectado al corazón del animal a través de toracotomía en configuración izquierda.

Durante los experimentos se obtuvo un registro de las principales variables de hemodinámica, hematología, bioquímica y signos vitales. Para la cuantificación de la hemólisis se midieron los niveles de hemoglobina libre en plasma a través del análisis de muestras sanguíneas que se extrajeron a lo largo de cada experimento.

De igual manera, se evaluó el desempeño del dispositivo en su versión para implante paracorpóreo, su facilidad de uso y tiempos de implantación.

El dispositivo de asistencia ventricular Innovamédica-UAM mantuvo una función hemodinámica satisfactoria en todos los experimentos proporcionando valores de flujo de salida adecuados. El impacto hematológico evaluado en la hemólisis resultó favorable al no presentarse niveles

significativos de hemólisis generada. El dispositivo demostró su facilidad de uso durante los implantes y se identificaron ventajas en el uso de cánulas ventriculares con anillo.

2 Introducción

2.1 *El soporte circulatorio mecánico.*

Los dispositivos de soporte circulatorio mecánico constituyen hoy en día una de las principales alternativas de tratamiento contra las enfermedades cardiovasculares. Según la Organización Mundial de la Salud ^[1], las enfermedades del corazón, específicamente la isquemia, están proyectadas como una de las cuatro principales causas de muerte a nivel mundial en el periodo comprendido entre 2002 y 2030.

La creación de estos dispositivos surgió por la necesidad de alternativas para aquellos padecimientos cardíacos irreversibles en los que el tratamiento farmacológico resulta insuficiente y la espera por un trasplante de corazón resulta inaccesible debido a la escasez de donadores que implica largos tiempos de espera. Es por esto que los dispositivos de soporte circulatorio mecánico representan una importante alternativa, ofreciendo al paciente la posibilidad de mantener su condición estable en la espera de un trasplante o incluso vislumbrar una posible recuperación de su corazón.

El objetivo principal del soporte circulatorio mecánico es auxiliar la función cardíaca en un paciente cuyo corazón enfermo presenta insuficiencia para satisfacer la demanda de bombeo de sangre para la irrigación de órganos. Estos dispositivos reemplazan la función del corazón natural y generan un flujo sanguíneo adecuado; dependiendo de las condiciones del padecimiento, esta asistencia puede ser por unas cuantas horas o bien, por un periodo más extenso que comprende semanas o hasta varios meses.

La experiencia adquirida por más de 30 años en el campo de la cirugía cardiovascular ha dado origen al desarrollo de diversas clases de sistemas entre los que destacan los dispositivos de asistencia ventricular. Actualmente existen tres generaciones de sistemas de asistencia ventricular que pueden clasificarse de acuerdo a la naturaleza del flujo generado ^[2]. La primera generación corresponde a los dispositivos de flujo pulsátil. La segunda y tercera corresponden a dispositivos de flujo continuo, estos pueden ser de dos tipos: bombas de flujo axial y bombas centrífugas.

El diseño de un sistema de soporte cardiaco mecánico requiere la realización de pruebas que evalúen su eficiencia y seguridad antes de su aplicación clínica. Actualmente, no existe un estándar para la evaluación pre clínica de estos dispositivos ^[3]; sin embargo, existen varias fuentes con guías para el diseño de experimentos para la evaluación de bombas sanguíneas artificiales ^[4].

Estas comprenden como primer paso las pruebas *in Vitro* donde se estudia el comportamiento hidráulico del dispositivo y se caracterizan cada uno de sus componentes ^[5, 6, 7]; como antesala a la aplicación clínica, las pruebas *in Vivo* están orientadas a demostrar que el dispositivo es capaz de mantener un sistema vivo. Estas permitirán principalmente evaluar dos aspectos: la eficiencia hemodinámica y la compatibilidad hematológica ^[8, 9, 10, 11, 12, 13].

2.2 *Dispositivo Innovamédica-UAM y justificación del estudio*

La empresa Innovamédica en conjunto con la Universidad Autónoma Metropolitana (plantel Iztapalapa), ha desarrollado el prototipo de un ventrículo artificial neumático de flujo pulsátil. El sistema basa su diseño en la tecnología utilizada en las primeras generaciones de dispositivos neumáticos pero involucrando un alto grado de innovación para mejorar su desempeño. La universalidad en su diseño le permite ser empleado en cualquier situación donde se requiera la asistencia circulatoria, lo que representa una gran ventaja contra los sistemas actuales los cuales están planeados para una aplicación específica.

Con el objetivo de evaluar el desempeño del equipo, se han realizado pruebas in vivo utilizando modelos animales; un primer paso consistió en experimentos a corto plazo o agudos que confirmaron la capacidad del dispositivo para sustituir la función de perfusión del corazón nativo. De igual manera, se llevaron a cabo una serie de experimentos cuyo propósito fue identificar la compatibilidad biológica del dispositivo.

Una tercera serie de experimentos (presente estudio) se realizó para evaluar el daño sanguíneo generado por el dispositivo. El impacto hematológico es uno de los mayores retos que se presentan durante el diseño de los dispositivos de asistencia circulatoria mecánica ya que la sangre, al entrar en contacto con superficies artificiales y condiciones Este comprende dos eventos: la generación de trombos y la hemólisis, siendo este último el objeto de estudio del presente trabajo.

3 Antecedentes

3.1 *Historia del soporte circulatorio mecánico.*

El desarrollo de los sistemas de soporte mecánico circulatorio comenzó en 1953, Gibbon fue el primer cirujano en utilizar clínicamente y de manera exitosa un bypass cardiopulmonar; de esta forma se abrió el camino para las cirugías a corazón abierto libres de sangre. Pero no fue sino hasta la década de los 60 que comenzaron a utilizarse los primeros dispositivos de asistencia ventricular izquierda (*Left Ventricular Assist Device*, LVAD por sus siglas en inglés). Los cirujanos cardiovasculares comenzaron a darse cuenta de la necesidad de mantener a los pacientes bajo el soporte circulatorio por varias horas más después de la cirugía. Es así como se concibe la idea para diseñar nuevos sistemas de asistencia prolongada. La primera implementación clínica, aunque no exitosa, de un LVAD ocurrió en 1963, Hall y sus colaboradores desarrollaron una bomba bypass de ventrículo izquierdo.

En Estados Unidos, programas como el *Artificial Heart Program* establecido en 1964, han promovido la formación de institutos para el apoyo a la investigación y desarrollo de sistemas de asistencia cardíaca, tal es el caso del NHLBI (*National Heart, Lung and Blood Institute*). Al observar que la asistencia mecánica era prometedora, a partir de 1966 se comienzan a realizar programas para optimizar e integrar recursos entre centros hospitalarios, de investigación e industria a favor del desarrollo de componentes para los sistemas de asistencia circulatoria comenzando a formar la base sobre la cual está fundado el campo. En 1970, el instituto brinda apoyo para el desarrollo de nuevos dispositivos destinados a implante permanente, específicamente al diseño de sistemas eléctricos que pudieran ofrecer tamaños más pequeños; así como sistemas de emergencia y de asistencia temporal para recuperación. De esta forma, el soporte a largo plazo comienza a captar la atención.

Con la idea de implantar un corazón totalmente artificial, en la década de los 70 se forma el Laboratorio de Investigación Quirúrgica Cardiovascular del Texas Heart Institute donde se desarrollaron dos prototipos destinados a funcionar como implante permanente y como tratamiento para el choque cardiogénico.

Posteriormente, comenzaron a realizarse implantes con el objetivo de servir como puente a trasplante. El primero se realizó en 1978, en un paciente de 23 años de edad que presentaba doble reemplazo valvular y con desarrollo de síndrome de corazón de roca postoperatorio. El soporte

duró 7 días en un solo ventrículo a pesar de haberse presentado fallas ventriculares derechas. El equipo presentó un desempeño satisfactorio sin embargo, el paciente murió por complicaciones infecciosas después del trasplante a causa de los fuertes supresores inmunológicos aplicados.

La primera aplicación clínica de un corazón artificial permanente se realizó en la década de los 80, se trataba del modelo Jarvik-7-100 (ahora llamado Cardiowest C-70 TAH). No era totalmente artificial puesto que mantenía al paciente ligado a un compresor de aire externo. Se realizaron cuatro implantes, a cargo del cirujano William DeVries en la Universidad de Utah. Todos los pacientes murieron debido a complicaciones ocasionadas principalmente por infecciones. El mayor tiempo de soporte registrado en este experimento fue de 620 días ^[14].

A pesar de lo atractiva que resulta la idea, el uso de un corazón totalmente artificial (TAH, por sus siglas en inglés) perdió credibilidad de pronto por los resultados obtenidos hasta ahora: alta incidencia de formación de trombos, severas infecciones y una baja tasa de supervivencia ^[15]. En el caso del modelo Jarvik-7, se encontró que las bacterias proliferaban con facilidad en el área donde los tubos del compresor atravesaban la piel del paciente, además de que la superficie irregular del dispositivo provocaba la formación de trombos causantes de los accidentes cerebro vasculares observados en los receptores ^[14]. Sin embargo, en agosto de 1985 se logró el primer implante exitoso, pero como puente a trasplante, con un Jarvik-7.

El ingeniero David Lederman, se dedicó a la tarea de continuar el desarrollo de un TAH, fue así que analizó el funcionamiento del Jarvik-7 descubriendo las desventajas ya mencionadas y en 1981 fundó la compañía Abiomed, diseñadora del AbioCor, primer corazón artificial que puede implantarse por completo en el cuerpo de un paciente. Aunque en 1988 el NHLBI frenó el apoyo hacia la investigación del corazón artificial permanente, Lederman y otros equipos de trabajo lograron mantener el apoyo financiero en dicha área. Hasta el año 2002, se implantaron un total de 480 corazones artificiales alrededor del mundo, siendo la mayoría diseños Jarvik. Del total de implantes, 305 pacientes se sometieron a trasplante y 215 fueron dados de alta de un hospital ^[16].

Hacia 1983, con el descubrimiento de un nuevo supresor: ciclosporina, el trasplante de corazón se estableció como la terapia más utilizada contra las enfermedades cardíacas de última etapa así como la falla cardíaca congestiva ^[15]. La ciclosporina es una sustancia terapéutica utilizada con el propósito de inhibir la formación de células T (principales elementos del sistema inmunitario), bloqueando eficazmente la reacción de rechazo. Es de gran valor pues no deprime otras partes del

sistema inmune ^[17].

A pesar de lo anterior, la permanente escasez de donantes traslada las iniciativas hacia el tratamiento con ventrículos artificiales. Fue entonces que en 1985, continuando con la tarea sobre el soporte temporal, se llevó a cabo un estudio para la evaluación de los dispositivos de asistencia ventricular izquierda (LVAD) como puente a trasplante y se registró el primer uso exitoso del equipo Novacor. Los sistemas desarrollados en ese entonces como soporte a largo plazo fueron aprobados por la FDA (*Food and Drug Administration*) de Estados Unidos para que continuasen investigándose como dispositivos destinados a combatir la muerte de pacientes necesitados de trasplante.

El avance en el soporte a largo plazo, con el fin de prolongar el mayor tiempo posible la vida del paciente, ha presentado importantes logros como es el caso de la primer persona portadora de un LVAD a la cual le fue permitido en 1991 salir del hospital y retornar a sus actividades cotidianas en espera de un trasplante.

Asimismo, la experiencia con el soporte utilizado como puente a trasplante ha dado pie a importantes hallazgos, no solo se ha documentado el beneficio en la hemodinámica del paciente y la recuperación en padecimientos cardíacos agudos, los estudios han logrado identificar también, aunque en bajo porcentaje, la recuperación de enfermos por fallas crónicas. En 1996, Frazier y colaboradores reportaron ^[18] la recuperación en un paciente bajo soporte LVAD a largo plazo que presentaba falla crónica cardíaca y que murió después de 505 días de soporte. Asimismo, el restablecimiento de miocardio ha sido identificado en pacientes con cardiopatías bajo soporte LVAD a largo plazo al momento de retirar el dispositivo para realizar el trasplante ^[19]. Es así como nace el concepto de “puente a recuperación”, es decir, si el músculo cardíaco permanece en reposo prolongadamente, presentará una importante mejoría anatómica y fisiológica. Lo anterior brinda una oportunidad para aquellos pacientes con fallas cardíacas reversibles.

Los investigadores han realizado estudios básicos sobre el estado en la estructura del miocardio antes y después del implante de un LVAD. Se ha demostrado disminución de disolución de fibras musculares en muestras de tejido tomadas al retirar el dispositivo ^[20], disminución de muerte celular y necrosis en las células musculares cardíacas, mejoramiento en la contracción de músculo, así como restablecimiento de la forma del ventrículo ^[21] el cual, tras la debilitación del músculo cardíaco ocasionada por el infarto de miocardio, se dilata excesivamente ^[17]. Existen estudios que

difieren en lo anterior afirmando que, a pesar de que un dispositivo logra atenuar el progreso de la enfermedad, se han registrado fenómenos como muerte celular y formación de fibrosis, y que por lo tanto, es posible asegurar que el uso de un LVAD favorezca a la recuperación sino que simplemente origina cambios en la estructura ventricular ^[22]. Cabe señalar que los cambios favorables documentados hasta ahora dependen del grado de daño en el miocardio el cual debe ser reversible para lograr la recuperación y del estado en que se encuentre el músculo cardíaco al momento del implante. De esta forma, los cambios ocurrirán simplemente con la descarga ventricular ^[23], hecho que fue demostrado en un estudio realizado por Mancini y colaboradores al lograr que se retiraran dispositivos exitosamente en 5 pacientes con falla cardíaca crónica. A pesar de que la tasa de supervivencia fue demasiado baja, el estudio demostró que el restablecimiento miocárdico se presentó en todos los pacientes. Sugiere además que la recuperación puede mejorar si el soporte se acompaña con un terapia médica adicional y que si bien utilizar estos equipos no resulta práctico por el alto costo que implica realizar un implante, estudios como este pueden arrojar resultados claves en el proceso de recuperación para futuras investigaciones ^[24].

Con lo obtenido hasta ahora mediante el soporte a largo plazo y ya que algunos dispositivos habían sido aprobados por la FDA, en 1999 se dio origen al proyecto REMATCH (Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart failure). Fue la unión entre varios centros hospitalarios para evaluar el uso de un LVAD en aquellos pacientes que requerían un trasplante pero que sin embargo no calificaban para ello ^[25]. En 1999, las dos principales opciones de tratamiento en los Estados Unidos eran la terapia con fármacos y el trasplante. Por otro lado, la falla cardíaca congestiva se presenta mayormente en individuos que rebasan los 65 años de edad. Desgraciadamente, una persona de esta edad no es candidata a recibir trasplante cardíaco. Es por esta razón que la alternativa de utilizar asistencia por medio de un dispositivo se convierte en una opción tentativa por mantener con vida a estos pacientes. Fue así que la idea de llevar a cabo este estudio se concibió con el objetivo de estudiar el beneficio clínico del uso de un LVAD a largo plazo y compararlo con la terapia médica disponible para el tratamiento de la falla cardíaca de última etapa (IV). Específicamente se eligió el dispositivo TCI HeartMate para asistencia ventricular izquierda.

Los enfermos de clase IV, aspiran a recibir un órgano para trasplante, sin embargo, el éxito de éste se ve limitado por varios factores: supresión inmunológica durante largo plazo, desarrollo de

enfermedades coronarias debido al trasplante, y sin duda lo más complicado, la escasez de órganos para donar.

El uso de dispositivos requiere de intervenciones quirúrgicas, por lo tanto, uno de los primeros obstáculos a vencer dentro del proyecto fue el desarrollo de técnicas para el diseño de pruebas quirúrgicas, las cuales eran relativamente nuevas en comparación con los esquemas ya bien establecidos de las técnicas para el tratamiento por medio de fármacos.

3.2 *Aplicaciones.*

El tipo de soporte elegido para un paciente dependerá de su condición clínica, la asistencia puede ser temporal o bien por un periodo extenso; aunque no deseables, existen también factores que influyen en esta decisión: disponibilidad del dispositivo en el hospital y posibilidades económicas del paciente. No existe actualmente una guía que sugiera el tipo de sistema que se ajuste exactamente a cierto cuadro clínico; sin embargo, existe una clasificación del soporte cardíaco de acuerdo a su aplicación. A continuación se proporciona una descripción breve de cada una de ellas.

3.2.1 *Soporte durante cirugía de corazón.*

La asistencia en cirugías es de corta duración (unas cuantas horas) ya sea en configuración de soporte a ventrículo izquierdo, derecho, ambos, o bien como reemplazo pulmonar; se emplean dispositivos menos especializados como es el caso de las bombas centrífugas y la máquina corazón-pulmón.

3.2.2 *Soporte circulatorio durante choque cardiogénico.*

La debilitación del músculo cardíaco, producto de una crisis, conlleva a un bombeo inadecuado de sangre que finalmente desencadena en choque cardiogénico. Aproximadamente el 85% de los pacientes que desarrollan este fenómeno mueren (17); puede ser causado por un infarto de miocardio o por trauma postcardiotomía. Aunque muchos de estos padecimientos son tratados con el balón de contra pulsación o mediante terapia con fármacos, es más efectivo utilizar el soporte ventricular. Su duración es de pocas semanas y se utilizan ventrículos artificiales extracorpóreos con terapia continua de anticoagulantes.

3.2.3 *Puente al puente y traslado de pacientes críticos.*

Este tipo de soporte se aplica en casos donde se presentan fallas cardíacas en pacientes hospitalizados en centros médicos de segundo nivel. Por su relativa facilidad de inserción, estos dispositivos de soporte circulatorio estabilizan al paciente mientras es trasladado a un centro especializado. Los sistemas disponibles para estos casos requieren de un mínimo de invasión, son dispositivos de bombeo extracorpóreo y de fácil transporte.

3.2.4 *Soporte circulatorio como puente al trasplante.*

La asistencia a pacientes candidatos a trasplante tiene una duración que va desde varios meses hasta más de un año. En dicho periodo, debe mantenerse al paciente bajo soporte circulatorio hasta

que exista un corazón disponible. Para este propósito se utilizan sistemas extracorpóreos, aunque un implante resulta una mejor alternativa pues proporciona un mayor grado de libertad al paciente incrementando así su nivel de calidad de vida. Esta aplicación es la que cuenta con el mayor número de diseños disponibles en el mercado, orientándose en la mayoría de los casos al soporte de ventrículo izquierdo. Los diseños van desde bombas de flujo pulsátil, flujo continuo, hasta bombas axiales y centrífugas.

3.2.5 *Soporte circulatorio como puente a la recuperación.*

Se ha observado en diversos estudios que, mediante el uso prolongado de un sistema de soporte circulatorio, la función cardíaca mejora su desempeño y se observa una recuperación del músculo cardíaco. Para esta aplicación se utilizan sistemas implantables y muchos de los diseños empleados en el soporte a trasplante.

3.2.6 *Soporte circulatorio como terapia de destino.*

Existen casos en los que el corazón del paciente está severamente dañado y no es candidato a trasplante, por lo que el soporte circulatorio resulta en la única opción para prolongar el mayor tiempo posible la vida del enfermo. Se utilizan los mismos dispositivos que en el soporte a trasplante.

3.3 *Sistemas actuales.*

Sólo cuatro dispositivos son los aprobados actualmente por la FDA como puente a trasplante:

- Novacor, LVAD para implante.
- HeartMate, LVAD neumático para implante.
- HeartMate, LVAD de salida eléctrica.
- Thoratec, VAD extracorpóreo.

En el caso del soporte como puente a puente o soporte en choque cardiogénico, dos bombas son las aprobadas por la FDA:

- ABIOMED BVS 5000.
- Sistema Thoratec.

A continuación, se describen las principales características de los dispositivos más renombrados, principios de funcionamiento y experiencia clínica.

3.3.1 **HeartMate**

Los dispositivos HeartMate fueron los primeros en ser aprobados por la FDA como dispositivos para puente a trasplante (1994, dispositivo neumático). Su diseño inició en la década de los 70.

Estos sistemas de asistencia ventricular izquierda han sido utilizados en la clínica comprobando ser una eficaz alternativa en el tratamiento de enfermedades cardíacas de última etapa [26].

La primera implementación clínica de la versión neumática se realizó en 1986, tuvo lugar en el *Texas Heart Institute*. Mientras tanto, el sistema eléctrico continuaba en desarrollo, se utilizó hasta 1991 y fue aprobado por la FDA en 1998.

Con el objetivo de brindar al paciente mayor movilidad y una mejor calidad de vida, los fabricantes comenzaron el desarrollo de un modelo portátil el cual se implementó clínicamente en 1995.

Actualmente, existen dos modelos de HeartMate: sistema IP-LVAS (neumático) y sistema VE-LVAS (eléctrico).

Características:

Ambos modelos se implantan en el paciente y fueron diseñados para ser portátiles. La principal diferencia entre ellos reside en su principio de funcionamiento, como se menciona arriba, un sistema es neumático mientras que el otro es eléctrico.

Sistema IP-LVAS: Está aprobado por la FDA para uso como puente a trasplante. El material externo de la bomba está fabricado con titanio, encapsulando la cámara de sangre que se divide en dos partes: reservorio de sangre y reservorio de aire. Ambas partes están separadas por un diafragma flexible de poliuretano que se une a una lámina rígida la cual, al aplicar pulsos de aire, empuja el diafragma comprimiendo la cámara de sangre para expulsar su contenido. Los pulsos de aire los proporciona una consola de control externa. Salientes de la bomba, dos líneas se conducen a través de la piel del paciente hacia el exterior. Una de ellas contiene el cable eléctrico que se dirige hacia la consola externa y la segunda conduce hacia un ventilador que circula el aire en la cámara que contiene al motor.

Sistema VE-LVAS: La cámara sanguínea utiliza la misma lámina rígida de empuje que en la versión neumática, el reservorio de aire se reemplaza por un compartimiento que contiene un motor de baja velocidad el cual acciona un engranaje que empuja el diafragma comprimiendo el compartimiento de sangre para expulsar el contenido. Cuenta con un mecanismo neumático de emergencia en caso de que ocurra una falla en el sistema eléctrico. El sistema se energiza con baterías que el paciente puede portar en la cintura. Dos líneas emergen también del dispositivo a través de la piel del paciente; en este modelo, una se dirige hacia la fuente de energía y la otra conduce hacia un ventilador para el motor. En la última versión del dispositivo eléctrico, estas dos líneas se incluyen en una sola. Actualmente, Thoratec cuenta ya con una nueva versión de HeartMate VE: el sistema de bombeo XVE, presentando mejoras tanto en el software (alarmas), sistema de control y hardware, haciéndolo más confiable y durable [27].

En los dos equipos, las áreas que tienen contacto con la sangre están fabricadas de materiales especiales para evitar la formación de coágulos y daño de células (micro esferas de titanio); además, se caracterizan porque dichos materiales promueven la formación de tejido (forro) [28], es por esto que durante el soporte se requiere de un mínimo de anticoagulantes. También, las líneas que salen del paciente están cubiertas de una clase de poliéster lo cual reduce el riesgo de infección y además asegura la adhesión de tejido. Las dimensiones de la bomba son de 10.2 cm de diámetro y 5.1 cm de grosor, por lo tanto, el área de superficie corporal necesaria para implantar la bomba debe ser por lo menos de 1.5m².

El volumen máximo de desplazamiento es de 85 mL, y proporcionan un flujo máximo de 11 L/minuto. Utilizan válvulas fabricadas con tejido porcino y son colocadas manualmente en los

conductos de entrada y salida de flujo, su dimensión es de 25mm. La bomba es colocada debajo del diafragma medio izquierdo, en la cavidad previa al peritoneo; anteriormente se colocaba en la cavidad abdominal, sin embargo los investigadores encontraron factores de morbilidad relacionados con esa ubicación. El tubo de influjo cruza el diafragma y se inserta en el ápex del ventrículo izquierdo. El tubo para salida de flujo sale de la bomba, cruza el diafragma y se realiza anastomosis con la aorta ascendente. Tienen dos modos de funcionamiento: fijo y automático ^[29]. Una vez terminado el implante, la bomba se configura en modo fijo de 40 latidos por minuto. Se aplica succión para drenar el mediastino, en la parte anterior y posterior. Los pacientes pueden permanecer bajo el soporte por largos periodos con un riesgo relativamente menor de sufrir complicaciones ocasionadas por trombos o fallas del dispositivo ^[26].

Experiencia clínica:

El HeartMate está diseñado para proporcionar soporte circulatorio en pacientes que no son capaces de mantener un equilibrio en su hemodinámica: bajo gasto cardíaco, baja presión sanguínea y presiones de llenado altas ^[30].

En 1994, se publicaron un estudio sobre el modelo 1000 IP de HeartMate con el propósito de caracterizar su respuesta a largo plazo, tanto fisiológica como clínica, en pacientes candidatos a trasplante. Los resultados arrojaron los siguientes datos: desde 1990 a 1993 (duración de la investigación) se implantaron 12 dispositivos en pacientes con una edad media de 49.3 años. La duración media del soporte fue de 102 días, con un máximo de 324 días. Del total de pacientes solo sobrevivieron 9 tras la operación presentando un descenso en el nivel de falla cardíaca después del implante. Aumentaron su capacidad de consumo de oxígeno y el gasto cardíaco en reposo mejoró, lo mismo que el valor de presión arterial media manteniéndose hasta 10 meses. Asimismo, se redujo la insuficiencia renal y la falla hepática en los pacientes; no se presentaron casos de hemólisis al registrarse que los niveles de hemoglobina libre en plasma no rebasaron el valor de 5mg/dL. Como eventos adversos se presentaron episodios de arritmias, tres casos de infecciones y fallas renales y hepáticas, todo lo anterior ocurrió entre los primeros 30 días antes y después de la operación ^[31]. Lo anterior mostraba el potencial de los dispositivos de asistencia ventricular para su aplicación terapéutica y la posibilidad de descargar a los pacientes del hospital. Hasta junio de 1999, se realizaron 1837 implantes de dispositivos HeartMate en más de 120 instituciones alrededor del mundo, de los cuales 1550 se hicieron en Estados Unidos y 287 en

otros países. Cardiomiopatías isquémicas e idiopáticas, así como infartos de miocardio, figuran entre los padecimientos más frecuentes por los que se ha empleado el dispositivo. El porcentaje de casos exitosos es de 90%, la duración promedio del soporte ha sido de 98 días, con el sistema neumático, mientras que para el sistema eléctrico la duración promedio de soporte es de 117 días [26].

Más de 2,400 implantes se ha realizado hasta el año 2000 y el número de instituciones que lo utilizan aumentó a 170. El uso del HeartMate como alternativa para terapia de recuperación y terapia de destino está contemplada y se encuentra en desarrollo, así como el tratamiento de padecimientos agudos; conforme crezca en su aplicación, el HeartMate servirá a un mayor número de pacientes [30].

En últimas publicaciones, el HeartMate reportó haber registrado niveles de hemólisis entre 4 y 10 mg/dL de hemoglobina libre en plasma en su modelo de bomba centrífuga HeartMate III para soporte ventricular izquierdo [32].

3.3.2 Thoratec

El dispositivo de asistencia ventricular Thoratec fue utilizado por primera vez en el campo clínico en 1982. Se utilizó como soporte posterior a una intervención cardíaca; después, en 1984 se empleó como puente a trasplante. Pero no fue sino hasta 1996 que el recibió la aprobación por la FDA para ser utilizado como puente a trasplante y recientemente como terapia de recuperación haciendo del sistema Thoratec el único que presenta ambas certificaciones [26].

Características:

El equipo es para-corpóreo, neumático, y puede ser configurado para soporte uni-ventricular (derecho o izquierdo) o bi-ventricular [29]. Debido a que es externo, reduce el riesgo de infección y puede aplicarse a pacientes de complejidades diversas.

La bomba tiene una cubierta plástica rígida, guarda dentro un saco de poliuretano que funciona como reservorio sanguíneo. El saco es lubricado en su exterior con aceite de silicio. Una consola externa envía pulsos de aire hacia la bomba comprimiéndola para expulsar la sangre. Dentro de la consola se encuentra el control y monitoreo de la bomba. Utiliza válvulas mecánicas con disco en los puertos de entrada y salida de flujo garantizando solo flujo unidireccional del corazón izquierdo hacia la aorta. La consola puede ser configurada para trabajar ya sea en modo fijo, por

volumen o síncrono. El modo por volumen es el más recomendado, maximiza el soporte del gasto cardíaco y responde automáticamente a los cambios fisiológicos del paciente; el asíncrono se utiliza para retirar el soporte del paciente y permite al médico establecer una frecuencia fija de operación que es asíncrona a la frecuencia cardíaca del paciente. La bomba de sangre tiene un volumen sistólico efectivo de 65cc y, dependiendo de varias condiciones, puede generar flujos de hasta 7.1 L/minuto a una frecuencia de 110 latidos por minuto [33].

Durante el implante, el sitio para colocar las cánulas se elige de acuerdo a ciertos factores:

- Recuperación de miocardio
- Geometría del ventrículo izquierdo
- Presencia de trombos en el ventrículo izquierdo
- Preferencia del cirujano

Los dos sitios utilizados son la aurícula y el ápex del ventrículo izquierdo, en este último se obtiene el mayor flujo. Las cánulas son tubos de poliuretano con una superficie suave que hace contacto con la sangre.

En el soporte derecho, se cose un injerto de *Dacron* a la arteria pulmonar, la sangre emerge de la aurícula derecha. Los sitios donde los conductos que llevan la sangre cruzan la piel del paciente para llegar a la bomba se cubren con “*velour*“, permitiendo el crecimiento de tejido y reduciendo riesgos de infección.

Modelos anteriores de Thoratec presentaban una desventaja: poca libertad de movimiento para los pacientes debido al tamaño de la consola, por lo que debían permanecer la duración de los soportes hospitalizados. Ahora, nuevos modelos como el TLC-II incluyen una maleta que contiene baterías que energizan el sistema neumático.

Experiencia clínica:

Aquellos individuos elegibles para trasplante, son pacientes potenciales para recibir un sistema de soporte Thoratec; a pesar de la contraindicación que representa no ser candidato a trasplante, investigaciones han demostrado beneficios a través del uso de un dispositivo en pacientes con enfermedades cardíacas de última etapa que habían sido diagnosticados como no aptos para recibir trasplante por ser de edad avanzada; desde mayo de 1998 hasta julio de 2001, 129 pacientes fueron sometidos a un estudio sobre el impacto de la asistencia ventricular a largo plazo sobre este tipo de padecimiento utilizando el sistema eléctrico Thoratec. Se dividieron en dos grupos, uno de ellos

recibiría el implante mientras que otro sería sometido a terapia médica convencional con fármacos. Aunque ninguno de los pacientes llegó a recibir un trasplante, se obtuvo una reducción de 48% en la tasa de mortalidad para los portadores del dispositivo, comparada con el grupo de terapia médica. La tasa de supervivencia en un año fue de 52% para el grupo con dispositivo y de 25% para el grupo de terapia, a los dos años fue de 23% y 8%, respectivamente. Al final del análisis, se sumaron 41 muertes para el grupo con dispositivo y 54 para el grupo de terapia; las principales causas de muerte fueron falla cardíaca terminal para los pacientes de terapia y en el caso de los pacientes con asistencia ventricular, sepsis (41%) y falla del dispositivo (17%). Finalmente, se concluyó que, por cada 1000 pacientes con falla cardíaca de última etapa, el implante de un dispositivo de asistencia circulatoria podría evitar, por lo menos, 270 muertes anualmente ^[34].

El dispositivo Thoratec ha sido utilizado como alternativa en el área pediátrica, su gran flexibilidad ha permitido que se aplique en pacientes con superficies corporales menores a 1.5m². En un estudio publicado en el año 2000, se informó que el Thoratec fue implantado en 58 pacientes con una edad media de 13.8 años. La mayoría de los pacientes presentaban cardiomiopatías de última etapa o miocarditis. El porcentaje de supervivencia hacia el trasplante fue de 60% y solo un 10% obtuvo una recuperación del corazón nativo. Una de las mayores complicaciones presentadas fueron las infecciones. No se observaron riesgos significativos asociados con la edad y tamaño de los pacientes, sin embargo, se concluyó que aplicar cánula en aurícula izquierda constituye un alto factor de riesgo hacia complicaciones neurológicas, otro de los principales eventos adversos ocurridos ^[35].

El soporte circulatorio pulmonar se encuentra también entre las aplicaciones del Thoratec; durante falla ventricular derecha, el bypass de aurícula derecha hacia la arteria pulmonar ha sido utilizado ^[26].

Actualmente, existe una nueva versión del sistema Thoratec: TLC-II, y ha sido probada en animales y en la clínica, obteniéndose muy buenos resultados. El dispositivo es totalmente portátil y su funcionamiento es neumático. Se pretende sea una excelente alternativa para pacientes en espera de trasplante fuera del hospital.

En su manual de uso, el sistema Thoratec reporta entre sus eventos adversos la presencia de hemólisis en 51% de casos (n = 71) durante su uso como puente a trasplante, mientras que en el uso como recuperación postcardiotomía, reporta una manifestación de hemólisis de 31% (n= 29)

^[36]. Esta evaluación estableció como hemólisis cualquier valor de hemoglobina libre 3x más alto el valor normal después de 24 horas de soporte circulatorio.

3.3.3 Novacor

Este sistema es una bomba eléctrica desarrollada para proporcionar asistencia circulatoria temporal para pacientes con fallas cardíacas profundas. Su principal aplicación es el soporte a trasplante.

Otro de sus objetivos ha sido el desarrollo de una asistencia ventricular izquierda permanente, opción para aquellos pacientes no candidatos a trasplante.

Ha estado en investigación clínica desde 1984. La bomba se coloca en serie con el corazón nativo. Una cánula rígida se coloca en el ápex del ventrículo izquierdo para desviar el flujo de sangre hacia la bomba. El dispositivo es colocado en el cuadrante izquierdo superior abdominal, dentro de una bolsa en la cavidad anterior al peritoneo. La sangre retorna al sistema a través de otro conducto conectado a la aorta ascendente.

Características:

La bomba está hecha con sacos de superficie suave de poliuretano, éstos se colapsan por dos placas o planchas al energizarse la bomba. Las placas se accionan a través de un solenoide el cual convierte la energía eléctrica recibida de la consola de control a energía mecánica que se requiere para manejar la bomba, cuentan con transductores que proporcionan información acerca del uso de energía, volúmenes de llenado, tasa de la bomba y el volumen de salida. Se utilizan válvulas bioprostéticas para los sitios de entrada y salida de flujo para mantenerlo unidireccional. Emplea cánulas con extensión de poliéster. El dispositivo puede operar en tres modos: fijo, asíncrono o modo lleno-vacío ^[37].

Durante el implante se realiza un bypass cardiopulmonar, posteriormente se aplica terapia anticoagulante con heparina seguida de cumarina y agentes antiplaquetarios si es necesario, para prevenir formación de trombos. Durante el soporte a largo plazo, los pacientes pueden ser descargados del hospital y esperar fuera de éste un trasplante.

Novacor, fue el primer dispositivo que integró un sistema eléctrico para convertirse en un equipo totalmente implantable orientado al soporte para enfermedades de última etapa, cuyo diseño inicial incluyó: unidad de bombeo y control, controlador electrónico con baterías recargables, cinturón externo para transferencia de energía a través de la piel, compensador variable de volumen. Estos

componentes han estado bajo constante desarrollo desde 1970. En 1993, se reemplazó la consola por el controlador portátil (modelo N100PC).

Se han realizado estudios pre clínicos utilizando el Novacor en animales comenzando con bovinos y caninos, posteriormente se incluyeron ovinos en los cuales se ha registrado el mayor número de días bajo implante (1148) [26].

Experiencia clínica:

El sistema fue auspiciado durante dos años por el Instituto Nacional de Salud (NIH, por sus siglas en inglés) resultando exitoso de las rigurosas pruebas sin presentar falla alguna en el dispositivo convirtiéndose en el único sistema que completó satisfactoriamente el protocolo del instituto.

Existe también un sistema Novacor de asistencia ventricular izquierda para soporte a corto plazo. Utiliza el mismo principio de funcionamiento que el sistema de largo plazo para el bombeo de la sangre, los demás componentes como el controlador de energía eran externos. Tuvo su primer registro clínico exitoso durante 1984 como puente a trasplante.

Hasta ahora, la experiencia adquirida con ambos sistemas, de consola y portátil, ha sumado 182 y 174 receptores, así como 113 y 104 trasplantes, respectivamente.

Actualmente, el nuevo modelo Novacor (N100PC) desarrollado en 1991 y utilizado por primera vez en la clínica durante 1993 (paciente con cardiomiopatía idiopática, duración del soporte: 103 días; se logró realizar el trasplante después de terminado el soporte ventricular), presenta modificaciones en su configuración: cubierta sellada en el solenoide para aumentar durabilidad, reducción de ruido, cambios en la estructura de las válvulas para mejorar el flujo así como en el diseño de las cánulas de influjo presentando alta resistencia a la deformación.

El N100PC fue aprobado en 1993 para su uso en Europa, en 1998 recibió la aprobación por parte de la FDA como dispositivo apto para puente a trasplante y un año después para su uso en dos países más: Canadá y Japón. En un estudio dirigido por el “Centro de Puente a Trasplante” de los Estados Unidos, se implantó un dispositivo Novacor a un total de 129 pacientes, de los cuales el 77% sobrevivió hasta ser trasplantados, la duración media con soporte fue de 80 días. Las principales causas de muerte, después del implante, incluyeron: sepsis y falla multiorgánica.

Desde 1984, se han realizado más de 1000 implantes alrededor del mundo; para la mayoría de los receptores el puente a trasplante ha sido la principal razón de implante. Le siguen el puente a recuperación y la terapia de destino. La versión portátil, disponible desde 1993, ha incrementado el

número de pacientes descargados del hospital mejorando su calidad de vida y reduciendo el riesgo de contraer infecciones [26].

3.3.4 ABIOMED BVS 5000

Se trata de un dispositivo extracorpóreo utilizado como soporte postcardiotomía. En su clase, fue el primer sistema aprobado por la FDA, en 1992.

Características:

ABIOMED es un sistema simple que proporciona flujo pulsátil cuya salida es dependiente de la postcarga y precarga; su principal aplicación es el soporte a corto plazo, izquierdo, derecho o en ambos ventrículos. Consta de tres partes principales: cánula torácica, bombas externas desechables y una consola externa de control por microprocesador.

La cánula de in flujo transporta la sangre ya sea desde la aurícula derecha, aurícula izquierda o ventrículo izquierdo, hacia la bomba. Desde la bomba, la sangre retorna a través de la cánula de salida hasta el ventrículo derecho, la arteria pulmonar, o la aorta. Ambas cánulas están hechas con alambre reforzado y las hay de distintas medidas; la única diferencia entre ambas cánulas consiste en que la de salida contiene una extensión de *Dacron*. Las superficies externas de las dos cánulas están cubiertas de material que promueve el crecimiento de tejido y garantiza una mayor fijación al tórax de paciente previniendo también la entrada de infecciones.

La bomba del dispositivo es doble, la parte superior corresponde a un reservorio de llenado por acción de la gravedad, la cámara inferior es la bomba del sistema, se localizan fuera del cuerpo del paciente. El llenado pasivo evita la formación de hemólisis. El volumen del reservorio es de 100 mL y cuenta con una superficie suave de poliuretano, la bomba contiene dos válvulas del mismo material que permiten el flujo unidireccional. El mecanismo de la bomba es neumático, se requiere de una sola bomba para el soporte de un ventrículo. La posición de la bomba no debe ser demasiado alta ya que puede originar un llenado inadecuado del reservorio, de igual manera, si la bomba se coloca demasiado bajo la etapa de llenado puede prologarse demasiado. La posición típica es de 25cm debajo de la aurícula del paciente.

La consola de control es autorregulable y proporciona flujo pulsátil, ajusta automáticamente la duración de la diástole y sístole, funciona de manera asíncrona con respecto al corazón nativo y mantiene un volumen constante de 80 mL, la máxima salida de flujo es de 6 L/min. Puede

funcionar con corriente alterna o con baterías, y tiene un sistema de control manual.

Las principales limitaciones del ABIOMED sin duda alguna son la escasa movilidad de los pacientes durante el soporte, la terapia anticoagulante que requiere, así como la capacidad de flujo que proporciona en casos donde se requiere un consumo de oxígeno mayor.

Experiencia clínica:

Las indicaciones para utilizar el sistema ABIOMED incluyen: infarto agudo de miocardio, miocarditis, trauma cardíaco, y como soporte ventricular derecho en presencia de otro dispositivo de asistencia ventricular izquierda durante recuperación en falla de trasplante. Como se mencionó antes, el dispositivo se utiliza principalmente como puente a recuperación a corto plazo, el soporte postcardiotomía es la indicación más común, representando el 63% del registro mundial [26].

La experiencia mundial con el ABIOMED suma más de 4000 implantes [38], habiendo sido realizados la mayoría en centros hospitalarios de Europa. Gran parte de los implantes corresponden a soporte en ambos ventrículos. La media de duración en soporte para pacientes con cardiomiopatías ha sido de 8 días, la media en postcardiotomía corresponde a 5 días. Las complicaciones han sido más frecuentes en estos últimos pacientes debido a que la mayoría han sido sometidos a bypass cardiopulmonar antes de la inserción del dispositivo, situación que disminuye el porcentaje de trasplantes. Se sabe que la inserción temprana del dispositivo genera una mayor cantidad de pacientes sobrevivientes y disminuye la necesidad de soporte bi-ventricular.

En términos generales, el promedio de supervivencia con el ABIOMED es de 34%, registrándose el mayor porcentaje en casos de cardiomiopatías, seguido de infarto agudo de miocardio, postcardiotomía y falla de trasplante. Por su gran versatilidad y facilidad de uso, el ABIOMED ha acumulado una importante experiencia alrededor del mundo como un dispositivo efectivo para cualquier forma de daño cardíaco reversible [26].

El sistema ABIOMED reportó la presencia de hemólisis en un 17% de los pacientes durante su primer experiencia clínica [39].

3.3.5 Berlin Heart.

Esta empresa alemana cuenta con 30 años de experiencia en el campo de investigación de dispositivos para asistencia artificial y sustitución del corazón humano. Han pasado 15 años desde

que introdujo el dispositivo de asistencia ventricular Berlin Heart EXCOR cuya función principal es el puente a trasplante. Su utilidad ha sido comprobada con alrededor de 620 aplicaciones en todo el mundo.

Características:

El sistema EXCOR utiliza una bomba que se ajusta al volumen del corazón del paciente y su capacidad va desde 10 mL hasta 80mL. Utiliza válvulas ya sea de disco o de poliuretano. Cuenta con cánulas de diversos diámetros dependiendo del tipo de aplicación; hay dos tipos de consolas de control y, según sean las necesidades de presión y volumen, puede elegirse entre la consola estacionaria y la consola para pacientes que tienen mayor movilidad. El dispositivo puede ser implantado como soporte ventricular derecho, izquierdo o como soporte bi-ventricular.

Berlin Heart siempre ha buscado mejorar sus propios sistemas, tal es el caso de la introducción de bombas miniaturas de aplicación pediátrica así como del sistema ventricular INCOR que actualmente está sujeto a pruebas clínicas.

Experiencia clínica:

En la experimentación clínica, el sistema Berlin Heart ha sido utilizado en estudios con pacientes con falla cardíaca de última etapa. Aunque no se encuentran reportados valores específicos de hemólisis durante su uso, se reporta no haberse detectado la presencia de trombos o hemólisis significativos ^[40,41].

3.3.6 Medos.

El dispositivo Medos es de producción alemana, se trata de un sistema de asistencia ventricular para aplicaciones de corto y mediano plazo. Las principales indicaciones para el uso de este dispositivo son: choque cardiogénico, asistencia post-cardiotomía y cardiomiopatías.

Características:

El sistema Medos consiste en un dispositivo de accionamiento neumático que utiliza una consola de control para la generación del bombeo. Su unidad de bombeo está hecha de poliuretano y fabricada en una sola pieza; en su interior se encuentra montada una cámara-saco de doble capa por donde la sangre fluye y es bombeada de forma pulsátil. El sistema cuenta con sacos de distintas capacidades para ajustarse a las necesidades del paciente de acuerdo a su tamaño. La unidad de bombeo cuenta con dos puertos, de entrada y salida donde se encuentra válvulas de

poliuretano que permiten el flujo de sangre en una sola dirección. Medos cuenta con su propio diseño de cánulas, cada una especial para el tipo de aplicación en la que sea utilizado el sistema [42].

Experiencia clínica:

El dispositivo Medos fue utilizado por primera vez en el campo clínico en 1994; durante este mismo año, Medos fue el primer sistema que fue utilizado en aplicación pediátrica como puente a trasplante. En este caso, el dispositivo proporcionó soporte ventricular durante 5 días, después de los cuales el paciente pudo recibir un órgano y ser trasplantado exitosamente [43]. Actualmente, el dispositivo ha sido en más de 80 centros hospitalarios de Europa y en alrededor de 500 aplicaciones tanto en pacientes adultos como en niños, manejando diversos flujos [44].

- Adultos (alto flujo): 80 – 72 mL.
- Adultos: 80/72mL y 60/54 mL.
- Pediátrico: 25/22.5 mL.
- Infantil: 10/9 mL.

3.3.7 A-Med

A-Med es una bomba centrífuga de tecnología miniatura destinado a la asistencia ventricular derecha durante cirugías cardíacas sin necesidad de utilizar CPB (*cardiopulmonary bypass*).

Características:

El sistema es utilizado como implante extracorpóreo y consiste en una consola de control, una pequeña bomba (requiere un volumen de llenado muy pequeño: 7 mL) y una cánula coaxial que proporciona acceso tanto a la aurícula derecha como la arteria pulmonar, de tal forma que la sangre se desvía hasta esta última sin pasar por el ventrículo derecho. La bomba maneja un volumen total de 30 mL y brinda un flujo entre 1 y 6 L/min [45].

Experiencia clínica:

Este sistema comenzó a comercializarse desde el año 2000. En algunos estudios, ha sido utilizada en pacientes que requieren soporte derecho temporal durante cirugía para BP (bypass) coronario mostrando un desempeño satisfactorio y confiable [46]. También han sido estudiados sus efectos pro inflamatorios demostrando que, a diferencia del CPB, disminuye la respuesta inflamatoria así como la hemólisis [47].

3.3.8 Hemopump

El uso de este dispositivo es similar al de un balón de contra pulsación cardíaca, solo que es más efectivo y posee mayor capacidad de flujo.

Características:

Se trata de una bomba de flujo axial muy pequeña (21 French) que se introduce vía la arteria femoral hasta el corazón, la cánula de entrada atraviesa en forma retrograda la válvula aórtica, de esta manera el dispositivo libera de trabajo al corazón izquierdo. Genera un flujo de 3 L/minuto contra 100 mmHg. La energía es proporcionada por un motor externo a través de un cable flexible que atraviesa la piel del paciente.

Experiencia clínica:

Su uso clínico comenzó en 1988, dentro del *Texas Heart Institute*, con el objetivo de tratar el choque cardiogénico. Actualmente el sistema Hemopump no se utiliza más, sin embargo, su innovador diseño se emplea en el desarrollo de nuevos dispositivos ^[48].

3.4 Nuevos sistemas en desarrollo.

3.4.1 AbioCor.

Este dispositivo pertenece a la compañía norteamericana ABIOMED (con una división en Holanda), fundada hace más de 20 años, y es el primer corazón totalmente autónomo creado en el mundo para aquellos pacientes con fallas cardíacas de última etapa cuyas alternativas de utilizar otro tratamiento han sido agotadas.

Características:

Este sistema está diseñado para proporcionar al paciente movilidad total, se compone de:

- Unidad torácica.- sistema hidráulico de bombeo, dos ventrículos artificiales, válvulas.
- Baterías.- interna recargable y paquete externo (ambas de litio).
- Sistema electrónico de control miniatura.

La velocidad de la bomba es controlada por el sistema electrónico según las necesidades del paciente. La batería interna es recargada a través de una consola externa o por medio del paquete externo que utiliza un sistema especializado de transferencia de energía.

Experiencia clínica:

Las primeras pruebas clínicas con el AbioCor estuvieron dirigidas a obtener la aprobación para implantarlo en pacientes con falla cardíaca irreversible. La primera de ellas fue realizada en 7 pacientes adultos que presentaban falla biventricular irreversible ^[49]. En el 2006, el AbioCor recibió dicha aprobación por parte de la FDA ^[48].

Una versión nueva, el AbioCor II, está siendo desarrollada por ABIOMED. Este corazón será más pequeño y se piensa tendrá una vida confiable de hasta 5 años.

3.4.2 Bombas eléctricas pulsátiles implantables.

3.4.2.1 Lion Heart

El Lion Heart fue desarrollado por Arrow International desde 1994, el sistema está destinado para uso permanente y es el primer dispositivo totalmente implantado y que recibe energía de manera inalámbrica es decir, cuando el equipo está implantado ningún cable o cánula emerge del paciente hacia el exterior, la transferencia de energía hacia el dispositivo se realiza a través de la piel ^[50].

Características:

La bomba proporciona un flujo que oscila entre 3 y 8 litros por minuto. El motor, las válvulas y el saco de sangre se encuentran dentro de una cápsula de titanio, así como un paquete de baterías de emergencia recargables. El sistema de control para el llenado de la bomba se basa en el constante monitoreo del volumen diastólico final, esto lo hace dependiente de los requerimientos fisiológicos del paciente.

Algunos de los componentes externos del dispositivo son: baterías, transmisor de energía, cargador de baterías, sistema de monitoreo y telemetría ^[51].

Experiencia clínica:

En 1999, en Alemania, se hizo el primer implante en humanos del Lion Heart y hasta la fecha se han implantado más de 35 dispositivos. El sistema solo se encuentra disponible en Europa como terapia de destino. Actualmente, cuenta con aprobación por parte de la FDA para realizar una primer etapa de pruebas clínicas dentro de Estados Unidos y participarán diversos centros de investigación y hospitalarios de dicho país.

En el 2003, se realizó una primera etapa de evaluación clínica en donde el dispositivo fue implantado en 6 pacientes con falla cardíaca de última etapa de los cuales sólo 3 sobrevivieron y fueron dado de alta del hospital. Uno de estos pacientes presentó complicaciones posteriores a

causa de un hematoma femoral y hemólisis a los 6 meses posteriores a la descarga del dispositivo ^[52]. Aunque el dispositivo tuvo un desempeño satisfactorio durante su uso, mostré que debían realizarse mejoras en el diseño de varios de sus componentes, específicamente relacionadas con el tamaño de estos.

3.4.2.2 World Heart HeartSaver VAD

Es la nueva generación de dispositivos de asistencia ventricular de la compañía canadiense *World Heart*. Su tamaño es menor que el del sistema Novacor, está diseñado para implantarse totalmente y sin compensador de volumen pues cuenta con una cámara dual: la sangre se transfiere de la pre-cámara a la cámara de bombeo permaneciendo un volumen constante ya que mientras una cámara se llena la otra se vacía. Por medio de un sistema especial de transmisión de energía, el dispositivo mantiene su funcionamiento a través de inducción, con una fuente externa recargable que transmite la energía a un controlador interno, sin que la piel se perfora con cables. El controlador interno monitorea el desempeño de la bomba.

Ya se han realizado pruebas in vivo implantando el dispositivo en bovinos; sin embargo, los investigadores que utilizan el HeartSaver afirman que aun restan modificaciones por aplicar que mejoren el desempeño del sistema a fin de preparar su aplicación en humanos, mismas que se han venido dando desde 1990 cuando se concluyó el primer prototipo del dispositivo ^[53].

3.4.3 Bombas axiales.

3.4.3.1 Jarvik 2000

Este dispositivo fue desarrollado por Jarvik Heart, Inc. y el Texas Heart[®] Institute y está indicado para ser utilizado como puente a trasplante aunque su potencial como puente a recuperación ^[54] y utilidad durante patologías cardíacas severas ha sido comprobada en varios estudios desde el año 2002. El Jarvik 2000 ha sido implantado en más de 40 pacientes en Europa y Estados Unidos.

Características:

Se trata de una bomba de flujo axial energizada eléctricamente; su pequeño tamaño es similar al de una batería tipo C, lo que le permite alojarse en el ventrículo izquierdo para bombear sangre al resto del cuerpo. Su diseño le permite trabajar de manera silenciosa y al ritmo del corazón natural.

Experiencia clínica:

Este sistema ya fue aprobado por la FDA de Estados Unidos para ser utilizado como asistencia en espera de trasplante, mientras que en el Reino Unido se ha aprobado ya como alternativa a la donación, misma que se intenta establecer también en Estados Unidos. El Jarvik 2000 fue utilizado en un estudio realizado en humanos para probar su factibilidad como soporte para puente a trasplante y terapia de destino. De los 22 pacientes implantados realizados en este estudio, 13 de ellos lograron recibir un trasplante mientras que 7 murieron durante el tiempo de soporte. De acuerdo a los resultados, el Jarvik 2000 produjo una hemólisis aceptable y mostró ser de utilidad para mantener a pacientes en espera de un donador ^[55].

3.4.3.2 HeartMate II

Desarrollado por Thoratec y el Texas Heart Institute, el HeartMate II es un dispositivo diseñado para el puente a trasplante, aunque se intenta extender su uso a la terapia de destino.

Características:

Se trata de una bomba rotatoria de alta velocidad que proporciona flujo axial. El sistema está compuesto de una bomba, cables trans-cutáneos, fuente externa de energía y un controlador de sistema. El rotor del motor, que se encuentra dentro de la bomba, gira por acción magnética; la superficie de la bomba que tiene contacto con la sangre está recubierta de titanio liso ^[56]. Tiene un peso poco menor a los 400 gramos y mide alrededor de 4cm de diámetro por 6cm de longitud. La bomba puede alcanzar una velocidad entre 6000 y 15000 revoluciones por minuto (rpm) con un flujo de hasta 10 L/min.

El control de energía se lleva a cabo mediante un dispositivo externo que el paciente porta alrededor de la cintura. El sistema de control es capaz de monitorear el estado de la bomba estimando de manera exacta el flujo presente y de manera automática detecta y corrige el exceso de descarga ventricular.

Experiencia clínica:

En el 2001, se realizaron los primeros implantes en Europa; sin embargo, los resultados no fueron favorecedores ya que se descubrió que el recubrimiento interior del dispositivo ocasionaba la formación de trombos por lo que se comenzó una etapa de rediseño del HeartMate II. En el 2003, se realizaron los primeros implantes en Estados Unidos utilizando la nueva versión del dispositivo en pacientes con indicación de puente a trasplante y terapia de destino; de los 43 pacientes

implantados en esta primera serie, sólo se observó la presencia de hemólisis en uno de ellos ^[57]. En el 2008 recibió la aprobación por parte de la FDA como dispositivo apto para tratar pacientes con falla cardíaca avanzada ^[48].

3.4.3.3 Berlin Heart INCOR

Además de los dispositivos extracorpóreos y para implante, la empresa Berlin Heart cuenta con un modelo de bomba axial. INCOR, es un dispositivo diseñado para asistir al paciente en espera de trasplante pero también es útil como puente a la recuperación.

Características:

La bomba puede alcanzar una velocidad de hasta 12000 rpm, equivalente a un flujo de 7 L/minuto, tiene un peso de 200 gramos y mide 30mm de diámetro. Todos los componentes del dispositivo que entran en contacto con la sangre están fabricados con titanio. Cuenta con componentes externos para control de la bomba y transmisión de energía.

Experiencia clínica:

Hasta la fecha, se han realizado las pruebas in vitro con muy buenos resultados; las pruebas clínicas están llevándose a cabo en Europa y China. En febrero del 2005, se reportó la realización de un implante de emergencia en un paciente de 26 años que sufrió complicaciones cardíacas después de una cirugía de reemplazamiento de aorta. El caso resultó ser exitoso, no se presentó ningún tipo de complicación y el paciente fue dado descargado y dado de alta después de 100 días de soporte circulatorio ^[58]. Berlin Heart está trabajando actualmente en un nuevo modelo de INCOR totalmente implantable.

3.4.3.4 MicroMed DeBakey

Se trata de una bomba de flujo axial (hasta 10L/minuto) diseñada por el Dr. Michael DeBakey e ingenieros de la NASA; esta bomba es útil para mantener a pacientes con padecimientos cardíacos de grado avanzado hasta por 3 meses. Esta bomba cuenta también con un modelo pediátrico (DeBakey VAD Child).

Características:

Como todos los dispositivos de flujo axial, la bomba DeBakey es de tamaño pequeño (25mm de diámetro por 35mm de longitud y con un peso menor a 120 gramos), permitiéndole ser implantada

en pacientes de diversas superficies corporales. Es capaz de proporcionar un flujo de 5 litros por minuto contra una presión de 100mmHg, requiriendo para esto una velocidad de 10,000 rpm, aunque está diseñada para alcanzar hasta 15,000 rpm ^[59].

Experiencia clínica:

Hasta el año 2000 se habían realizado 51 implantes en pacientes utilizando el dispositivo DeBakey; actualmente, esa cantidad ha aumentado a más de 200 implantes, demostrando ser un dispositivo capaz de proporcionar soporte circulatorio adecuado en pacientes con falla cardíaca severa ^[60], en el año 2004, se realizó un implante con el propósito de servir como terapia de destino, convirtiéndolo en el primero de su categoría que se utiliza para esta aplicación dentro de Estados Unidos ^[61]. El dispositivo DeBakey cuenta con la experiencia de haber sido implantado en varios lugares del mundo y se ha colocado como una de las alternativas más atractivas como terapia para el puente a trasplante por su tamaño pequeño y baja incidencia de infecciones y fallas relacionadas con el dispositivo; de los 150 implantes realizados en estos estudios, el dispositivo DeBakey ha mostrado una tendencia media a la generación de hemólisis y otras complicaciones ^[62].

3.4.4 Bombas centrífugas implantables.

3.4.4.1 CorAide

Al igual que el sistema Lion Heart, CorAide pertenece a *Arrow International*. Se trata de un dispositivo de asistencia ventricular destinado a utilizarse como implantable. Está diseñado para que pueda ser utilizado como puente a trasplante, puente a recuperación y en general como soporte a largo plazo ^[63].

Características:

El sistema CorAide es una bomba pequeña implantable hecha de titanio; el sistema bombea la sangre por medio de rotación a través de un rotor suspendido pero que no tiene contacto con la sangre; la bomba puede generar flujos de 8 L/min. El sistema CorAide se ajusta a las necesidades de flujo de cada paciente, actuando de una manera similar al corazón natural. Cuando la actividad física incrementa en el usuario de este sistema, el rotor incrementa el número de revoluciones incrementando el flujo sanguíneo hacia la circulación. En estado de reposo, el sistema ajusta las revoluciones del rotor de manera contraria ^[64].

Experiencia clínica:

En diciembre del 2002, la compañía obtuvo aprobación para comenzar estudios clínicos en Europa; y en mayo del 2003, se realizó el primer implante en humanos a un paciente que se encontraba en espera de trasplante. Recientemente, el sistema fue utilizado por primera vez en el centro de cirugía cardiotorácica de Pavia, Italia; se realizaron dos implantes en humanos obteniéndose resultados favorables al no presentarse complicaciones relacionadas con el dispositivo. Uno de los pacientes se mantuvo hasta 6 meses en soporte circulatorio ^[65]. Se contempla que este tipo de dispositivos tendrán un menor costo a los otros sistemas de su tipo, así como un campo de aplicación mayor y disminución en el nivel de invasión al paciente.

3.4.4.2 VentrAssist

Este corazón artificial pertenece a la compañía australiana Micromedical y fue diseñado para ser utilizado en aplicaciones a largo plazo.

Características:

Se trata de una bomba centrífuga con un sistema hidrodinámicamente suspendido, es decir, el rotor se mantiene sin uso de ejes, cojinetes o sellos; de esta forma, el contacto con la sangre es mínimo reduciendo las posibilidades de daños en la sangre. El material de la bomba es una aleación de titanio, aluminio y vanadio, con un recubrimiento de carbono en las superficies de contacto con la sangre ^[66]. Está diseñado para proporcionar asistencia permanente al corazón que presenta falla cardíaca congestiva. Es controlado por un dispositivo externo que ajusta el desempeño de la bomba de acuerdo a las necesidades fisiológicas del paciente. A su vez, dicho controlador proporciona alimentación a todo el sistema energizándolo hasta durante 8 horas. La bomba es de un tamaño muy pequeño por lo que se puede implantar a pacientes de diversos tamaños.

Experiencia clínica:

El dispositivo VentrAssist fue implantado en humanos por primera vez durante un estudio multicéntrico realizado entre los años 2004 y 2006; el objetivo principal de este estudio fue valorar la capacidad del dispositivo como puente a trasplante. El estudio inició con la implantación del dispositivo en un total de 30 pacientes utilizados, 25 lograron un trasplante o bien, ser elegibles para ello. Posteriormente, para el año de 2007 sumaban 87 los pacientes que han sido implantados con esta bomba. La experiencia de este estudio multicéntrico proporcionó que el VentrAssist obtuviera la aprobación para su uso en Europa en esta aplicación ^[67].

3.4.4.3 HeartQuest

El sistema HeartQuest de MedQuest, es un dispositivo diseñado para la asistencia ventricular a largo plazo.

Características:

Es una bomba de tamaño y pesos muy pequeños (35 × 75 mm, 440 gramos) que se encuentra dentro de una cápsula fabricada de titanio. El impulsor de sangre se suspende magnéticamente dentro la bomba y envía la sangre a través de una vía suave y uniforme hacia el cuerpo. El dispositivo HeartQuest fue creado con el objetivo de suplir las deficiencias de los dispositivos existentes, así como para proporcionar un dispositivo implantable con que proporcione mayor seguridad y mejor desempeño ^[68]. Las dos principales aportaciones de este sistema son la reducción de tamaño (comparado con los modelos actuales de bombas centrífugas para soporte a largo plazo) y la confiabilidad.

Experiencia clínica:

El dispositivo HeartQuest aún no ha sido implantado en humanos; recientemente, se anunció que la compañía WorldHeart adquirió los derechos de los productos MedQuest, incluyendo ésta bomba. Se anunció también que posteriores a las pruebas preclínicas realizadas en animales de experimentación, se esperaba que las pruebas clínicas pudieran comenzar en el año 2006; sin embargo, no se encontró referencia alguna sobre dichas pruebas.

3.4.4.4 Thoratec HeartMate III

Este dispositivo es el diseño más reciente de los productos Thoratec y está destinado a utilizarse como soporte a largo plazo.

Características:

Es compacto y presenta un recubrimiento de superficie suave al contacto con la sangre. El rotor de la bomba se suspende utilizando un campo magnético, de esta forma evita el contacto con la sangre. El sistema de transferencia de energía es a través de la piel, sin cables que la atraviesen. La bomba está fabricada con titanio y tiene dimensiones de 69 mm de diámetro por 30mm de grosor. Tiene una capacidad máxima de flujo de 12 L/min. Su sistema de control tiene un sensor que estima el flujo de manera automática y ajusta el rendimiento de la bomba según los requerimientos

fisiológicos del paciente.

Experiencia clínica:

Ya se han realizado pruebas in-vivo con este sistema (utilizando ovejas) con el objetivo de trasladar su uso al área clínica muy pronto ^[69]. Por esta razón, aún no está disponible una versión comercial del Thoratec III.

3.4.4.5 DuraHeart

Es un dispositivo diseñado por la corporación Terumo con sede en Tokio, Japón; es un sistema de asistencia ventricular de tercera generación.

Características:

Al igual que las bombas centrífugas mencionadas anteriormente, el dispositivo DuraHeart está diseñado para reducir el contacto con la sangre gracias al mismo principio del rotor suspendido magnéticamente.

Experiencia clínica:

En enero de 2004, se implantó el primer sistema DuraHeart dentro del hospital de la universidad de Ruhr en Bochum, Alemania. Actualmente, el dispositivo está siendo estudiado en ensayos dentro de Estados Unidos para evaluar su potencial como alternativa para puente a trasplante. En mayo de 2008, Terumo anunció haber logrado 100 implantes con el dispositivo DuraHeart ^[70].

3.5 El sistema Innovamédica-UAM.

Es un sistema neumático para asistencia ventricular que proporciona flujo pulsátil; ya sea derecha, izquierda o ambas, éste dispositivo posee un diseño innovador que le permite ser implantado en cualquiera de las configuraciones mencionadas según lo requiera el paciente ^[71].

La unidad de bombeo se compone de dos cubiertas que al unirse (sello hermético) forman una cápsula de superficie suave y forma elipsoidal donde se colocan el saco para la sangre y dos válvulas unidireccionales (entrada y salida), de esta manera se crea una cámara de bombeo. El saco y las válvulas están fabricados de silicón, un material flexible libre de deformaciones que reduce el daño sanguíneo. La cápsula puede ser o no implantada. Las cubiertas presentan dos ranuras (semicírculos) de tal manera que al ensamblarlas forman dos orificios donde se colocan conectores de acero inoxidable para los tubos que transportarán la sangre del paciente. La conexión paciente-

sistema se realiza a través de cánulas injertadas al corazón natural en lugares especiales, según lo especifiquen estándares de cirugía. Todos los objetos que hacen contacto con la sangre están diseñados especialmente para procurar un movimiento continuo y fluido de la sangre limitando su contacto con las superficies.

La cámara de bombeo cuenta con una entrada donde se conecta la unidad neumática que genera presión o vacío para comprimir (sístole) y expandir (diástole) el saco que contiene la sangre; la unidad neumática puede ser alimentada con aire, oxígeno o cualquier gas disponible en las habitaciones de hospitales, unidades de cuidado intensivo y salas de operación. Dicho proceso se logra con un pistón de resorte. El control del bombeo se realiza por medio de una computadora digital utilizando sensores de presión y volumen así como válvulas electromecánicas. Este dispositivo tiene la capacidad de regular la presión sistólica máxima, el vacío diastólico máximo y la tasa de volumen de eyección. También, cuenta con una serie de alarmas y un elemento de autodiagnóstico que informa el estado del sistema a través de un monitor. Todos estos componentes se concentran en una consola de control que se coloca en un carro de transporte cuyo diseño permite almacenar los accesorios del sistema ventricular, baterías, tanques de aire y colocar una segunda consola para la opción de soporte biventricular; en el soporte univentricular, una segunda consola sirve como apoyo en caso de que la original falle. Este carro cuenta con ruedas y dos manubrios que facilitan su traslado.

El sistema ventricular puede operar con alimentación de la fuente de corriente alterna o por medio de baterías de litio. Estas últimas proporcionan un tiempo de hasta 4 horas de energía.

El sistema de asistencia ventricular Innovamédica-UAM ha sido diseñado para que su uso no se limite a una sola aplicación. Esta universalidad le permite ser utilizado como soporte durante cirugía, soporte a corto y largo plazo, soporte izquierdo, derecho o ambos, ser implantado o permanecer externo; característica ausente en los sistemas actuales de soporte ventricular.

Hasta la fecha, se han realizado una serie de pruebas *in Vitro* que permiten caracterizar la respuesta del sistema; tal es el caso de un estudio realizado para evaluar el desempeño de dos diseños de válvulas de silicón para el dispositivo^[72].

Posteriormente se realizaron las primeras pruebas *in Vivo* que evaluaron el desempeño hemodinámico del dispositivo en un modelo porcino biventricular a corto plazo^[73]. Las siguientes pruebas evaluarán su compatibilidad hematológica, propósito del presente trabajo.

3.6 *Complicaciones relacionadas con los dispositivos.*

El uso de los dispositivos de asistencia circulatoria mecánica ha sido una importante alternativa en el tratamiento de diversos padecimientos cardiacos por más de 40 años ^[74]. Durante este tiempo se han alcanzado importantes descubrimientos que han permitido mejorar grandemente la tecnología de estos sistemas y obtener mejores resultados; sin embargo, existen aún una serie de eventos relacionados con la implantación de los dispositivos. Estas complicaciones pueden clasificarse de acuerdo al periodo en que se presentan: complicaciones tempranas o alrededor de la implantación (transoperatorio y postoperatorio) y complicaciones a largo plazo que ocurren en soportes prolongados ^[75]. La tabla Tabla 3.6.1 muestra un resumen de las complicaciones relacionadas con la asistencia circulatoria mecánica. A continuación se describe cada una de ellas.

Tabla 3.6.1 Principales complicaciones relacionadas con el uso de la asistencia circulatoria mecánica.

Complicación	Periodo de ocurrencia ^[80]	Porcentaje de incidencia
Sangrado	Corto plazo	29 – 53% ^[76]
Infección	Largo plazo	25 – 30% ^[77]
Trombosis	Corto plazo	5 – 35% ^[78]
Hemólisis	Corto plazo	51% ^[79]
Falla orgánica múltiple	Corto plazo	34.8% ^[81]
Falla del dispositivo	Largo plazo	35% ^[81]

3.6.1 **Sangrado**

Es la complicación más frecuente durante el implante de los dispositivos de asistencia circulatoria mecánica y ocurre principalmente durante el periodo que rodea la implantación del dispositivo la cual comprende tres fases: pre, trans y post operatoria. La ocurrencia del sangrado durante estas etapas tiene origen en diversas causas: disfunción hepática, anemia, terapia con antibióticos, bypass cardiopulmonar, trombocitopenia y disfunción plaquetaria ^[80]; además, los procedimientos quirúrgicos de implantación extensos y muy agresivos contribuyen también a la aparición de sangrado ^[15]. Si el sangrado no se controla adecuadamente el paciente puede desarrollar más complicaciones como lo son falla respiratoria y renal así como incrementar el riesgo de infección.

La ocurrencia de sangrado es más común durante los casos de implante para recuperación que durante los casos de puente al trasplante [76].

3.6.2 Infección

La infección ocurre durante los periodos de soporte prolongado y se manifiesta principalmente en los siguientes cuadros: neumonía, mediastinitis, infección en el tracto urinario, sepsis. Las infecciones generadas durante el uso de la asistencia circulatoria tienen varias fuentes de origen: infecciones relacionadas con el dispositivo e infecciones propias de las condiciones del paciente durante su uso. Sumado a lo anterior, el paciente es un individuo que se encuentra debilitado por la intervención quirúrgica para el implante del dispositivo, existen incluso pacientes con varias intervenciones previas.

Entre las infecciones relacionadas con el dispositivo se encuentran: infecciones generadas por las líneas percutáneas como son cánulas y línea de alimentación del dispositivo, así como infecciones generadas por los bolsos que sostienen las bombas. Las infecciones pueden generar a su vez más complicaciones tales como endocarditis y sepsis [81].

Por otra parte, los largos periodos dentro de los hospitales y las condiciones que rodean la estancia dentro de las unidades de cuidados intensivos (catéteres, sondas, tubos endotraqueales, etc.) así como el impacto sobre el estado nutricional del paciente son promotores en la generación de infecciones [15].

3.6.3 Trombosis

La trombosis ocurre cuando un coágulo, formado en condiciones normales dentro de un vaso, se desprende hacia la circulación; este coágulo recibe el nombre de trombo. Al coágulo que se desprende por el paso continuo de flujo sanguíneo y que viaja a través de la circulación se le denomina émbolo. Los émbolos implican un alto riesgo en la salud ya que se detienen en algún punto de la circulación obstruyendo el paso de la sangre. Los émbolos originados en la circulación sistémica pueden obstruir las arterias o arteriolas del cerebro o de cualquier otro sitio. Los émbolos provenientes del sistema venoso obstruyen los vasos pulmonares [17].

Durante el soporte cardíaco mecánico, la naturaleza del flujo generado, los extensos periodos de soporte y principalmente el contacto de la sangre con superficies artificiales generan trombosis y

trombo embolismos. Estos fenómenos se presentan por lo general durante los periodos de soporte prolongado y es una de las complicaciones de mayor riesgo durante el uso de la asistencia mecánica circulatoria.

3.6.4 Hemólisis

Se define como el rompimiento prematuro de los eritrocitos con la consecuente liberación de la hemoglobina libre de su interior. La hemólisis ocasionada por la asistencia cardíaca mecánica es producto del contacto de la sangre con las superficies artificiales y por las turbulencias y gradientes de presión dentro de los dispositivos.

La hemólisis es una de las complicaciones más comunes durante el uso de la asistencia circulatoria mecánica y se presenta durante las primeras semanas del soporte circulatorio mecánico.

3.6.5 Falla orgánica múltiple

Se define como el deterioro progresivo de uno o varios de los sistemas fisiológicos. En los pacientes cardiacos la función de los órganos se encuentra frecuentemente afectada antes de recibir soporte mecánico. La falla cardíaca puede producir deterioro en órganos como riñón e hígado además de que los pacientes en estas condiciones han sido sometidos a intervenciones quirúrgicas previas y soporte respiratorio lo cual afecta su estado nutricional y la función respiratoria, respectivamente.

Cuando el paciente es sometido al soporte cardíaco no siempre puede recuperarse de las condiciones iniciales y desarrolla falla orgánica múltiple después del implante del dispositivo. Se sabe que la cirugía desencadena procesos inflamatorios y liberación de citocinas y otros factores químicos que ocasionan una irrigación deficiente de los órganos y por lo tanto desembocan en falla orgánica [81].

3.6.6 Falla del dispositivo.

Existen también complicaciones generadas por fallas en el funcionamiento de los dispositivos. Por lo general, estas se presentan a los varios meses de funcionamiento y pueden ser de origen externo o mecánico; es decir, fallas en alguno de los componentes del dispositivo como las baterías, el

controlador y componentes del circuito de paciente así como fallas por el desgaste de los componentes que generan el bombeo [81].

3.7 Hemólisis

La sangre es una suspensión de elementos: glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas. Los eritrocitos o glóbulos rojos son los elementos más numerosos de la sangre. En los varones sanos el conteo promedio de glóbulos rojos es de 5 200 000 (\pm 300 000) mientras que en las mujeres sanas es de 4 700 000 (\pm 300 000), por cada micro litro de sangre [17]. El eritrocito consiste en una membrana que rodea a una solución de proteínas y electrolitos; más del 95% de estas proteínas corresponde a la hemoglobina, molécula responsable del transporte de oxígeno [82].

En los mamíferos, los eritrocitos tienen forma de discos bicóncavos: esferas aplanadas con un hundimiento en su centro. Esta forma, al igual que la ausencia de organelas y núcleo, optimizan la célula para el intercambio de oxígeno. Por su viaje entre los capilares, el eritrocito puede pasar a través de cavidades pequeñas gracias a su gran capacidad de deformación y realizar así la función de entrega de oxígeno a los tejidos.

Los eritrocitos tienen una vida promedio de 120 (108 – 130) días [83]. Después de este periodo, su membrana se debilita hasta que finalmente se destruyen en algún punto de la circulación.

La destrucción prematura de estas células se define como hemólisis y trae consigo padecimientos hematológicos como la anemia. La anemia hemolítica puede deberse a mecanismos del sistema inmune, causas mecánicas, o defectos intrínsecos a los eritrocitos [84]. Al romperse la membrana del eritrocito, la hemoglobina contenida en éstos es liberada al torrente sanguíneo.

En el caso de la asistencia circulatoria artificial como las bombas de circulación extracorpórea y dispositivos de asistencia ventricular, la hemólisis generada es de origen mecánico: esfuerzos cortantes, gradientes de presión, flujos turbulentos. Dependiendo de la intensidad de éstos, el daño hemolítico puede ser subletal o destructivo [84].

3.7.1 Hemólisis mecánica: desarrollo.

En reposo, los eritrocitos se encuentran agrupados unos sobre otros (*Figura 3.7.1*). Al someterse a un flujo cortante, comienzan a dispersarse. Según estudios reportados [85], los eritrocitos preservan su forma bicóncava cuando la intensidad del flujo cortante es menor a \approx 0.1 Pa. Cuando éste

incrementa a ≈ 0.2 Pa, se alinean con dirección al flujo. A intensidades mayores de 1 Pa, los glóbulos rojos pierden su forma original y comienzan a adquirir una forma elipsoidal girando sobre su propio contenido (Tank-treading).

A este proceso se le denomina hemólisis mecánica y se sabe que es un fenómeno que depende de los esfuerzos mecánicos y el tiempo de exposición. La hemólisis se inicia con la deformación excesiva del eritrocito, posteriormente su membrana comienza a sufrir cambios que alteran su elasticidad guiando hacia la fragmentación de la célula, característica de la hemólisis inducida por los dispositivos de asistencia ventricular [85]. El tipo de hemólisis producida bajo estas circunstancias es predominantemente intravascular. La hemoglobina contenida comienza a filtrarse a través de pequeños orificios que se forman en la membrana. La hemólisis crítica ocurre cuando la membrana se rompe liberando por completo el contenido de hemoglobina.

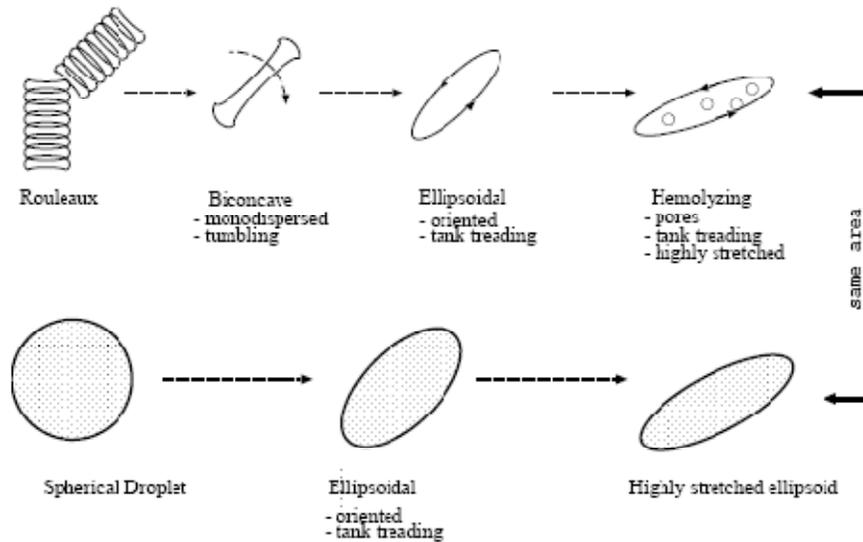


Figura 3.7.1 Desarrollo de la hemólisis, deformación del eritrocito.

3.7.2 Consecuencias de la hemólisis

La liberación de hemoglobina al plasma tiene severos efectos tóxicos. El hierro y el oxígeno, elementos formantes de la hemoglobina y que se encuentran concentrados dentro de los eritrocitos, reaccionan rápidamente con el óxido nítrico y lo consumen [86]. La hemoglobina libre tiene una alta afinidad para eliminar el óxido nítrico. Se han reportado casos de eliminación del óxido nítrico por exceso de hemoglobina en plasma. El óxido nítrico es un importante regulador de la vasodilatación y la homeostasis vascular secretado en el endotelio [87].

La hemoglobina libre es causa de efectos citotóxicos, inflamatorios y pro oxidantes que alteran la función endotelial.

3.7.3 Compensación de la hemólisis y eliminación de la hemoglobina libre.

La hemoglobina libre tiene una gran afinidad con la proteína haptoglobina contenida en el plasma. De esta manera se une a ésta formando el complejo hemoglobina-haptoglobina. La proteína CD163, receptor que se encuentra en la superficie de los monocitos y macrófagos, reconoce el complejo hemoglobina - haptoglobina y se une a éste facilitando los procesos de endocitosis y degradación del complejo. La unión del complejo con CD163 activa también procesos anti inflamatorios con IL-10 y HO-1 que compensan la eliminación de óxido nítrico, vasoconstricción, y efectos inflamatorios y oxidantes ocasionados por la presencia extracelular de hemoglobina.

Cuando ocurre una hemólisis severa, el conteo de haptoglobina es mínimo e incluso imperceptible ya que la haptoglobina no es reciclada [87]. La hemoglobina libre que excede la capacidad de unión de la haptoglobina es excretada por la orina.

4 Diseño experimental

El presente estudio está enfocado en la hemólisis, uno de los principales factores en la evaluación de la biocompatibilidad de un dispositivo de asistencia circulatoria mecánica. Como se mencionó anteriormente, la hemólisis producida por el uso de uno de estos dispositivos es de origen mecánico y de presencia intravascular es decir, la ruptura del eritrocito ocurre en algún punto de la circulación con la consecuente liberación de su contenido en el plasma^[92]. La hemoglobina libre es la variable más común en el diagnóstico de la hemólisis intravascular aguda y la variable principal de este estudio.

El desempeño del dispositivo se complementa a su vez por el seguimiento del flujo de salida y la presión arterial media en los sujetos, medidas que proporcionan elementos para validar la capacidad del dispositivo en el mantenimiento de la hemodinámica.

Finalmente, el estudio incluye la evaluación del uso del circuito de paciente del dispositivo para una aplicación de implante paracorpóreo. Esta valoración consistió en un análisis cualitativo del manejo de todos los componentes del circuito poniendo especial atención en el uso de dos tipos de cánulas ventriculares o de salida.

Además del registro de variables de hemodinámica, durante este estudio se adquirieron diversos parámetros de hematología, coagulación y química sanguínea para tener una valoración completa del estado del animal antes y durante los experimentos. En la **sección 4.7** se describen las principales variables registradas, mientras que en la **sección 5.4** se proporciona el programa de adquisición de muestras sanguíneas así como una descripción de los paneles de medición de parámetros.

A continuación, se describen los objetivos e hipótesis del estudio así como los elementos que conforman el diseño del experimento. En las secciones subsiguientes se describirá a detalle la metodología y materiales utilizados para realizar los experimentos.

4.1 Objetivo principal

- Evaluar el efecto hemolítico ocasionado por el dispositivo de asistencia ventricular Innovamédica-UAM en un modelo ovino de 6 horas de soporte ventricular izquierdo.

4.2 Objetivos secundarios

- Asegurar el mantenimiento de flujo de salida del dispositivo y presión arterial media en los sujetos dentro de rangos clínicos.
- Evaluar la facilidad de implante del circuito de paciente y comparar el uso de dos cánulas ventriculares.

4.3 Hipótesis

- El dispositivo de asistencia ventricular Innovamédica-UAM no ocasiona un incremento significativo de hemoglobina libre en plasma, el valor promedio total al final de 6 horas de bombeo es inferior a 10 mg/dL
- El dispositivo de asistencia ventricular mantiene rangos de flujo y presión arterial dentro de rangos clínicos.
- El circuito de paciente del dispositivo de asistencia ventricular es de fácil implante y no existe una diferencia significativa entre el uso de los tipos de cánulas ventriculares.

4.4 Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra para este estudio fue determinado al evaluar tres importantes aspectos: aspectos éticos y de recursos, referencias de estudios in vivo reportados sobre bombas de asistencia ventricular, resultados del estudio piloto.

Ética y recursos.- El uso de animales de experimentación para la ejecución de protocolos de investigación es una tarea que regula el comité ético de cada institución. Durante este proceso, se evalúan aspectos tales como la justificación del uso y número de animales de experimentación, los procedimientos o técnicas a utilizar, si estos procedimientos podrían ser dañinos para utilizarse en humanos, y en general si los animales serán manejados apropiadamente. Dentro de estos parámetros, el número de animales a utilizar es un punto cuya justificación radica en que el tamaño

de la muestra deberá ser el suficiente para responder las preguntas u objetivos del estudio en cuestión; por otra parte, muchas organizaciones dedicadas al cuidado y protección de los animales promueven al mismo tiempo la reducción en lo mayor posible del número de animales para uso experimental y que beneficia en gran medida en la disminución de recursos. La realización de estudios como el presente, implica la utilización de recursos de alta especialidad como lo son el mantenimiento y atención adecuada de animales de bioterio, uso de quirófanos especiales para experimentación, reclutamiento de personal especializado en veterinaria clínica, recursos de laboratorio para análisis de muestras biológicas, por mencionar algunos.

Estudios reportados en la literatura.- La experiencia reciente en el uso de dispositivos de asistencia ventricular y su evaluación *in vivo* muestra el uso de tamaños de muestra que oscilan entre 3 y 10 sujetos de experimentación ^[93, 94, 95, 96, 97]. Este es también uno de los parámetros válidos en la justificación del tamaño de muestra de un modelo animal; según el IACUC (*Institutional Animal Care and Use Committee*), es justificable citar trabajos previos de investigación que muestren similitud suficiente en concepto y metodología, lo cual haga razonable el uso de tamaños de muestra similares ^[98].

Estudio piloto.- La realización del estudio piloto permitió evaluar con anticipación el procedimiento de implante del estudio, desempeño de la versión paracorpórea del dispositivo y sobre todo, obtener un estimado en la variación de los resultados de evaluación hematológica. El número de animales utilizados durante este estudio (n = 6) se obtuvo tomando en cuenta los dos puntos arriba mencionados y a su vez fue determinante para el cálculo de la muestra del presente estudio.

Los resultados del estudio piloto mostraron una variación elevada por lo que para el cálculo del tamaño de la muestra de este estudio, se utilizó la **Ecuación 1** ^[99] para varianza variable y que permite elegir el porcentaje de error esperado y suponer una desviación estándar menor o esperada.

A continuación se muestra esta fórmula:

$$n = \frac{(1.96)^2 * D.E.^2}{(\% \text{ error esperado}) * (\mu)}$$

Ecuación 1. Cálculo del tamaño de la muestra.

Donde

D. E.: desviación estándar del estudio piloto

μ : media del estudio piloto

Se utilizaron los valores obtenidos de hemólisis, siendo la media de 86.32 mg/dL con una desviación estándar de 30.51. Eligiendo un porcentaje de error de de 10 %, el resultado al aplicar la fórmula fue un tamaño de muestra de 4. Este valor se duplicó para tener una mayor confianza en el desarrollo del estudio ya que las cirugías que se realizaron en los animales son procedimientos de alto riesgo; además, la duplicación del tamaño de la muestra se respalda también en el hecho de que se evaluaron dos tipos de cánulas.

4.5 Lugar y fecha del estudio

Los experimentos se realizaron en los quirófanos experimentales del *TexasHeart Institue* durante los días 10 al 13 de marzo de 2008.

4.6 Ética y procedimientos peligrosos

Este estudio fue realizado bajo las normas para el buen uso y cuidado de animales de acuerdo a lo establecido en la ley para el bienestar animal de 1966 y sus modificaciones de 1970 y 1976^[100, 101, 102]. Asimismo, los animales recibieron cuidados bajo la guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio. El protocolo de experimentación fue sometido a revisión y aprobado por el IACUC (*Institutional Animal Care and Use Committee*). Todos los animales recibieron cuidados bajo los procedimientos operativos estándar del THI y se les proporcionó trato humano de acuerdo a las normas de la ley para el bienestar animal, los principios para el cuidado de animales de laboratorio^[103] y la guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio^[104].

4.7 Variables del experimento

En esta sección se describen las principales variables de hematología, química sanguínea y hemodinámica adquiridas para la valoración del estado general de los animales de experimentación y cuyo seguimiento garantizó su adecuado mantenimiento durante los experimentos. Estas variables incluyen los parámetros de mayor interés en el estudio como lo son la hemoglobina libre y el flujo de salida del dispositivo. La **Tabla 4.7.1**, proporcionan un resumen de las variables así como los rangos de referencia en ovejas ^[105].

Hematología

Hemoglobina libre en plasma.- Es la hemoglobina que se encuentra circulando en el plasma producto del rompimiento de la membrana de los eritrocitos. Los eritrocitos tienen un periodo de vida después del cual se rompen en algún punto de la circulación liberando su contenido en la sangre; en estas condiciones, los valores normales de hemoglobina libre se encuentran por debajo de 3 mg/dL ^[106]. Sin embargo, valores fuera de este rango pueden ser indicio de un rompimiento prematuro de los eritrocitos, producto de la activación de mecanismos del sistema inmune, defectos intrínsecos de los eritrocitos o causas mecánicas. La hemoglobina libre en plasma se considera uno de los indicadores más utilizados en el diagnóstico de la hemólisis intravascular producida por el uso de la asistencia circulatoria mecánica. Su significancia clínica dependerá si la hemólisis se presenta de manera aguda o gradual así como de la severidad del daño a los eritrocitos. Estudios de experimentación in vivo con dispositivos de asistencia circulatoria reportan como clínicamente no significativos valores entre 4 y 14 mg/dL ^[88, 89, 90, 91].

Conteo de glóbulos blancos.- Los leucocitos o glóbulos blancos constituyen el sistema de defensa del organismo contra agentes infecciosos. Los tipos de leucocitos que se encuentran en la sangre son los siguientes: neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos, linfocitos y plaquetas, responsables de activar los mecanismos de coagulación sanguínea. El ser humano adulto tiene un promedio de 7000 leucocitos por microlitro de sangre.

Conteo de glóbulos rojos.- Los glóbulos rojos o eritrocitos son las células más abundantes en la sangre y su función principal es el transporte de la hemoglobina la cual entrega el oxígeno a los órganos del cuerpo. La disminución en el conteo de eritrocitos puede ser reflejo de una destrucción acelerada de los eritrocitos o bien por la producción inadecuada de éstos. Al déficit de eritrocitos

se le denomina anemia y tiene como principal consecuencia la hipoxia generada por la disminución en el transporte de oxígeno en la sangre. La concentración media de eritrocitos en la sangre es de 5 200 000 (\pm 300 000) en los varones normales y de 4 700 000 (\pm 300 000) en las mujeres normales.

Conteo de reticulocitos.- Los reticulocitos son glóbulos rojos inmaduros, se desarrollan en la médula ósea y son liberados al torrente sanguíneo donde permanecen entre 1 y 2 días antes de convertirse en glóbulos rojos. Un incremento en los reticulocitos se presenta cuando ocurre una hemorragia pronunciada o cuando existe una destrucción prematura de glóbulos rojos. Un conteo normal de reticulocitos se encuentra entre 1 y 2% del conteo de eritrocitos.

Plaquetas.- Estos elementos se encuentran en la circulación sanguínea y son elementos esenciales en el proceso de coagulación. Las plaquetas son responsables de la reparación de los vasos rotos ya que al entrar en contacto con una superficie vascular dañada inician una serie de eventos que desencadenan en la formación de un tapón o acumulación de plaquetas evitando así la fuga de sangre. El promedio de plaquetas en la circulación es de 150 000 a 300 000 por cada microlitro de sangre.

Hemoglobina.- Es una molécula que se combina con el oxígeno para transportarlo hacia los órganos y tejidos del cuerpo. La hemoglobina se concentra dentro de los eritrocitos y tiene valores medios de 16 y 14 g/dL en hombres y mujeres sanos, respectivamente.

Hematocrito.- Es el porcentaje de células en la sangre. Su valor normal se encuentra entre 40 y 45 %.

Fibrinógeno.- Es uno de los factores esenciales en el proceso de coagulación que al entrar en contacto con la trombina promueve la generación de fibrina, elemento que forma la red de fibras que componen los coágulos. Es una proteína de peso molecular elevado que se encuentra en el plasma en cantidades de 100 a 700 mg/dL.

Tiempo de protrombina (TP).- Es una prueba de laboratorio que evalúa la tendencia de la sangre a coagularse y es útil durante la evaluación de terapias anticoagulantes. La protrombina es una proteína plasmática que forma parte del proceso de coagulación la cual, mediante el activador de protrombina, se convierte en trombina, evento a partir del cual inicia rápidamente la formación del coágulo. El resultado en la medición del tiempo de protrombina dependerá del método utilizado, los valores de referencia se toman por lo general a partir de mediciones provenientes de sujetos

sanos. El tiempo de protrombina se expresa en segundos y es ajustado por muchos laboratorios como INR (International Normalized Ratio). Dependiendo de la terapia de anti coagulación a la que esté sometido el paciente, el INR deberá encontrarse en rangos que van desde 2 a 3, hasta 2.5 a 3.5 en los casos de pacientes con alto riesgo de coagulación.

Haptoglobina.- Es una proteína que interviene en el proceso de eliminación de la hemoglobina libre. La haptoglobina se une a la hemoglobina libre formando el complejo haptoglobina-hemoglobina. La haptoglobina es una proteína que no se recicla por lo que al ocurrir una fuga acelerada de hemoglobina su valor decrece e incluso puede llegar a ser imperceptible. El rango normal es de 27 a 139 mg/dL.

TCA.- El tiempo de coagulación activa (TCA) mide el tiempo que transcurre antes de que una muestra de sangre se coagule. Su medición es útil durante el uso de terapia de anticoagulación, principalmente en el uso de heparina. No existe un consenso con respecto a un valor estándar de TCA ya que, al igual que el TP, éste dependerá en gran parte del tipo de terapia anticoagulante y procedimiento de intervención quirúrgica utilizada así como de la metodología empleada en cada institución hospitalaria. El TCA es medido en segundos y por lo general se mantiene por encima de un valor mínimo establecido sobre el cual el paciente no formará coágulos. Durante el uso de la asistencia circulatoria mecánica, es común utilizar tiempos de coagulación activa por encima de 250 a 300 segundos.

Hemodinámica

Presión arterial sistólica.- Es la fuerza que ejerce la sangre sobre la pared de la aorta durante la eyección de sangre en el ciclo cardíaco. Su valor promedio es de 120 mm Hg.

Presión arterial diastólica.- Es la fuerza que ejerce la sangre sobre la pared de la aorta durante el llenado de sangre en el ciclo cardíaco. Su valor promedio es de 80 mm Hg.

Presión arterial media.- Es la media de todas la presiones medidas milisegundo a milisegundo durante un período dado. La presión arterial media representa un 60% de la presión diastólica y 40% de la presión sistólica.

Gasto cardíaco.- Es la cantidad de sangre bombeada por el corazón y que pasa a través de la aorta durante cada minuto. El gasto cardíaco es uno de los elementos más importantes de la circulación

ya que favorece el transporte de sustancias desde y hacia los tejidos. El valor promedio de gasto cardíaco en un adulto promedio en reposo es de 5 L/min.

Dispositivo

Flujo de salida.- Es la cantidad de sangre que pasa en la cánula de salida del dispositivo en un minuto. Se registraron dos medidas de flujo: por medio de la consola y utilizando un sensor de flujo ultrasónico colocado en la cánula de salida del dispositivo.

Tabla 4.7.1 Valores normales de hematología, coagulación y química sanguínea en ovejas

Parámetro	Rango normal en ovejas	Unidad de medición
Haptoglobina	0.0-10.0	mg/dL
CK-MB	0.1-5.0	-
Conteo de glóbulos blancos	4.0-12.0	x 1,000
Conteo de glóbulos rojos	9.0-15.0	x 1,000,000
Conteo de reticulocitos	0.0-0.1	%
Hemoglobina	9.0-15.0	g/dL
Plaquetas	100.0-800.0	x 1,000
VCM	23.0-48.0	fL
Neutrófilos	70.0	%
Linfocitos	0.0-999.0	%
Hematocrito	27.0-45.0	%
Tiempo de protrombina	13.0-25.0	Segundos
INR	2.0-2.5	-
TPT	20.0-37.0	Segundos
Fibrinógeno	100.0-500.0	mg/dL
Hb libre en plasma	0.00-4.00	mg/dL
BUN	8.0-31.0	mg/dL
Glucosa	50.0-110.0	mg/dL
Creatinina	0.5-1.9	mg/dL
Calcio	8.2-11.8	mg/dL
Magnesio	2.2-2.8	mEq/L
Cloro	98.0-115.0	mmol/L
Potasio	4.0-6.0	mmol/L
Sodio	136.0-154.0	mmol/L
ALT	5.0-30.0	IU/L
Albúmina	2.4-3.0	g/dL
AST	66.0-106.0	IU/L
Bilirubina directa	0.0-0.3	mg/dL
Bilirubina total	0.1-0.5	mg/dL
GGT	36.0-86.0	IU/L
DHL	238.0-540.0	IU/L
Fosfato	5.0-9.3	mg/dL
Colesterol	52.0-76.0	mg/dL
Fosfatasa alcalina	68.0-387.0	IU/L
CK	69.0-332.0	IU/L
Proteína total	6.0-7.9	g/dL

4.8 Estudio piloto

Previo al presente estudio, se realizaron una serie de experimentos piloto *in vivo* para validar en una primera etapa el funcionamiento de los componentes del circuito de paciente y evaluar la hemólisis generada bajo dos condiciones distintas de parámetros de funcionamiento en la consola.

Los resultados se muestran en el Anexo A.

5 Materiales y Métodos

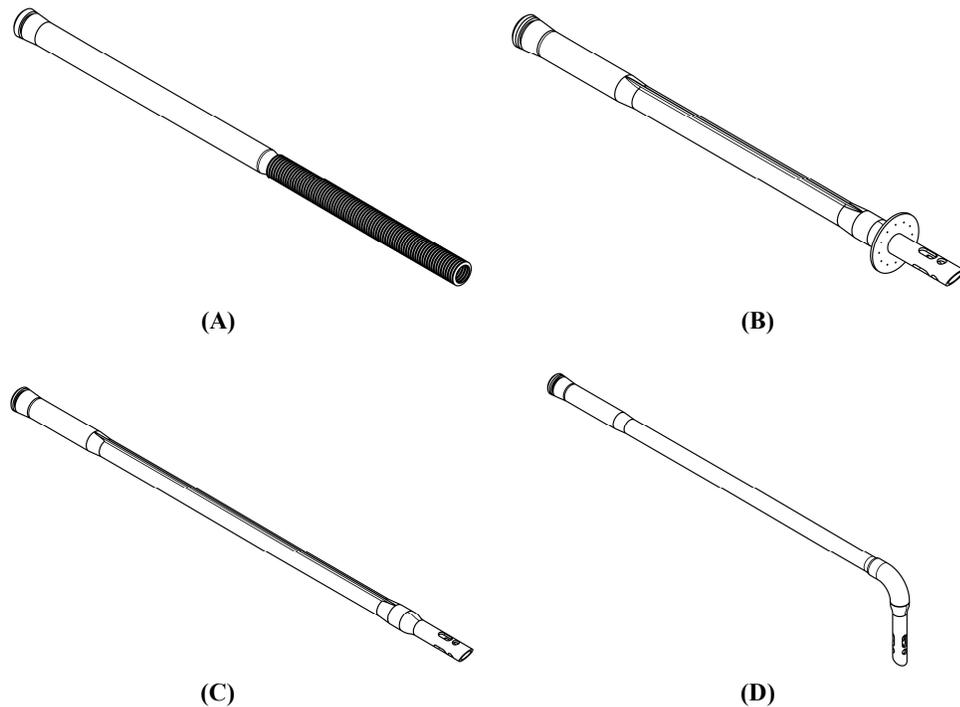
5.1 Sujetos de experimentación

Se utilizaron ocho ovejas con un peso entre 55 y 91 kg.

5.2 Dispositivo

Circuito de paciente.- se forma de una serie de elementos que al ensamblarlos constituyen la unidad de bombeo del dispositivo la cual es controlada por la consola para generar el bombeo sanguíneo. Los elementos del circuito de paciente son:

- **Cánulas:** elementos de conexión entre el paciente y el dispositivo. Se utilizan dos: de entrada y de salida. Esta clasificación está basada en la dirección del flujo con respecto al corazón natural. La cánula de salida es la arterial, es decir aquella por la que el flujo sanguíneo retorna a la circulación del paciente. La cánula de entrada es la ventricular o auricular, es decir aquella por la que el flujo sanguíneo abandona la circulación del paciente.



**Figura 5.2.1 Distintos tipos de cánulas del sistema.
Cánula paracorpórea arterial (A), cánula paracorpórea ventricular (B), cánula paracorpórea auricular (C), cánula paracorpórea auricular curva (D).**

- **Saco:** el saco es el elemento que recibe y expulsa la sangre proveniente del corazón del paciente. Este proceso de bombeo es controlado por la consola del dispositivo.
- **Válvulas unidireccionales:** permiten el flujo de sangre en una sola dirección, es decir desde y hacia la unidad de bombeo.
- **Conectores:** elementos de conexión entre las cánulas y las válvulas unidireccionales. Al ensamblar la cápsula, garantizan una conexión segura de las cánulas.
- **Cápsula y empaque:** la cápsula es el elemento final en el ensamble del circuito de paciente. Consiste en dos carcasas que al unirlas contienen al saco y a las válvulas unidireccionales. Mediante el empaque se crea un sello lo cual permite que se generen presiones positivas y negativas en el interior de la cápsula.
- **Dispositivo de purgado:** permite eliminar de una manera eficiente las burbujas de aire que se forman al momento de purgar el dispositivo. El sistema contiene dos dispositivos de purgado, uno para cada cánula.

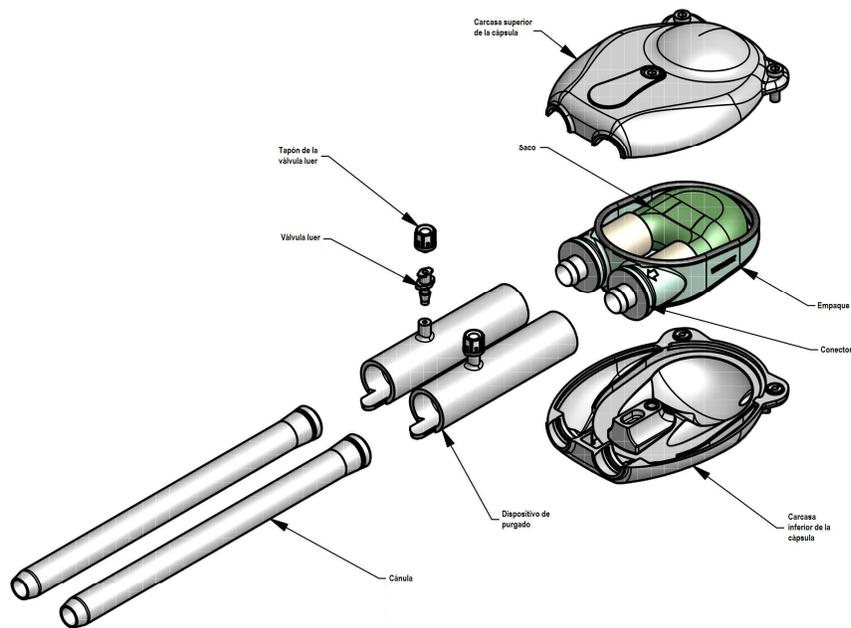


Figura 5.2.2. Diagrama explosivo del ensamble del circuito de paciente del dispositivo.

Consola.- la consola es un sistema electro-neumático que controla mediante un algoritmo de computación el ciclo de bombeo del dispositivo. El mecanismo de acción es un pistón que mediante aire comprimido genera las presiones positivas y negativas que producen el bombeo de la sangre a través del circuito de paciente. La consola tiene una interfase de usuario que permite ajustar los parámetros de presión, frecuencia de bombeo, volumen de eyección y razón de tiempo sistólico / diastólico.

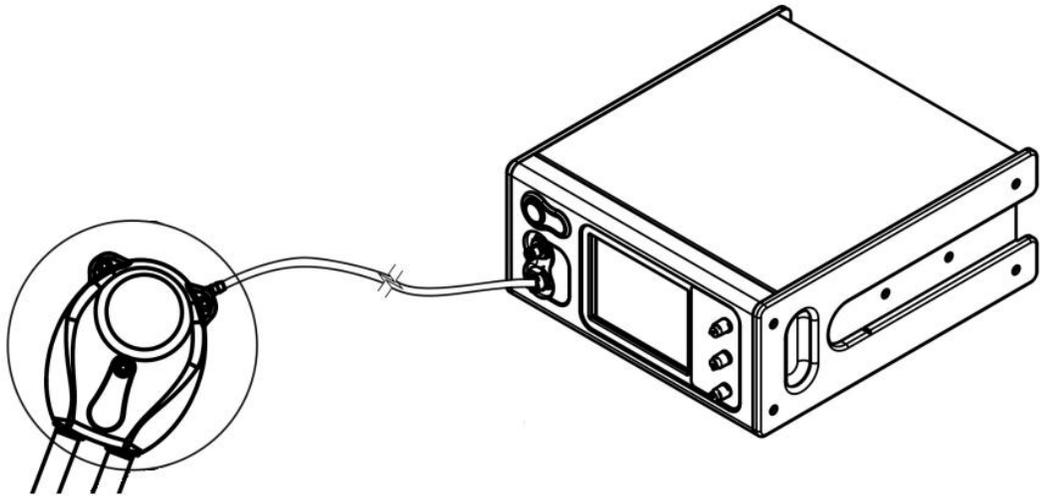


Figura 5.2.3 Conexión de la consola de control con la cápsula.

Unidad de transporte.- resguarda y permite trasladar las consolas y elementos accesorios del sistema. La unidad de transporte cuenta con un sistema de suministro eléctrico el cual administra la energía eléctrica de las consolas y proporciona un respaldo en caso de que la fuente de alimentación eléctrica principal deje de funcionar. Puede funcionar a través de la fuente de alimentación de aire de pared disponible en gran parte de las habitaciones de un hospital o bien mediante el uso de tanques de aire comprimido tipo E en caso de que se requiera un soporte ambulatorio.

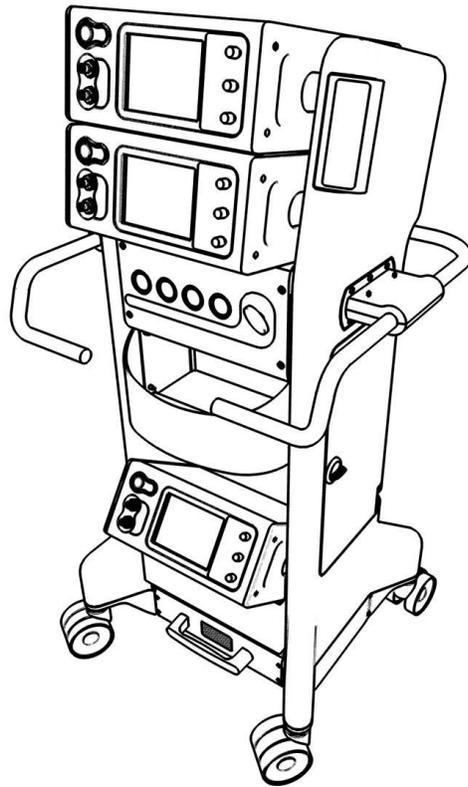


Figura 5.2.4 Unidad de transporte con consolas de control.

5.3 Descripción de los experimentos.

- Preparación de los animales y procedimientos preoperatorios.

Todos los animales fueron mantenidos en cuarentena para observación y sometidos a análisis preoperatorios una semana antes de los experimentos. Los análisis consistieron en conteo sanguíneo completo, análisis hematológico y bioquímico. Todos los sujetos presentaron condiciones generales buenas. Se aplicó ayuno de alimento sólido durante 24 horas previas a la cirugía.

Antes de comenzar cada experimento, se recolectaron muestras de sangre para la obtención de datos hematológicos y bioquímicos basales. La preparación prequirúrgica consistió en premedicación, inducción de anestesia, intubación y anestesia.

Se aplicó glicopirrolato con dosis de 0.01-0.025 mg/kg, SC como premedicamento (controla la producción de ácidos gástricos); diazepam en dosis de 0.10-2.0 mg/kg, IV como sedante; Ketamina en dosis de 5-20 mg/kg, IV como inductor de anestesia. Se insertó un catéter de triple lumen en la yugular derecha para el acceso venoso. Una vez anestesiados, los animales fueron trasladados al quirófano para ser intubados y recibir anestesia inhalada (máquina de anestesia marca Dräger modelo Narkomed 6000) por medio de Isoflurano (0.5-3.0%) en oxígeno (40-100%). Se colocó una sonda orogástrica para descomprimir el omaso. Posteriormente, se conectaron cables para medición de ECG y una sonda rectal para medición de temperatura corporal, la cual se mantuvo utilizando una manta con agua tibia circulante.

Cuando los animales alcanzaron un estado profundo de anestesia, se les administró bromuro de pancuronio en dosis de 0.05-0.1 mg/kg, IV, como relajante muscular. Se proporcionó ventilación mecánica controlada por volumen.

-Preparación del dispositivo.

Previo al comienzo de la cirugía, se prepararon los dispositivos a utilizar. El procedimiento consistió en el purgado o eliminación de las burbujas de aire del interior del dispositivo (ensamble de saco, válvulas unidireccionales, empaque y conectores). La solución de purgado consistió de 10 000 unidades de heparina por cada litro de solución salina al 9%. El dispositivo se entregaba libre de burbujas al cirujano después de concluidas la canulación arterial y ventricular.



Figura 5.3.1 Preparación del dispositivo: purgado de los desechables.

- Procedimiento quirúrgico e inicio del soporte ventricular.

El implante del dispositivo se realizó a través de una toracotomía izquierda en el 5° espacio intercostal, se retiró la 5ª costilla para crear un mayor espacio para la realización de la canulación. El procedimiento quirúrgico inició con la colocación de una línea de presión arterial en la arteria torácica interna. Una vez colocada se obtuvo una muestra sanguínea basal. Posteriormente se expusieron la vena yugular izquierda y la arteria carótida izquierda para la inserción de un catéter Swan-Ganz con el que se obtendrían mediciones de Gasto Cardíaco (GC), Presión Venosa Central (PCV) y Presión de Cuña o Capilar Pulmonar (PCP). Se administró un bolo de heparina (dosis: 3 mg/kg) y se realizó una incisión en el pericardio, desde el ápex hasta la arteria pulmonar. Se diseccionó la aorta torácica descendente para anastomosis, se ocluyó parcialmente. El injerto fue asegurado con suturas Prolene 4-0. Una vez hecha la anastomosis, el injerto se ocluyó con una pinza vascular, se retiró la pinza inicial colocada en la aorta torácica descendente. Se administró dobutamina (250 mg/250 mL D5W) para mantener la presión sistólica en valores entre 80 y 150 mmHg. Se hizo una incisión en el ápex del ventrículo izquierdo para insertar la cánula de entrada. La cánula se aseguró con una sutura 2-0 Tricon.

A continuación, la bomba se conectó a las cánulas de salida y entrada. Se realizó el procedimiento de eliminación de burbujas a nivel de la conexión con las cánulas y se retiró la pinza aórtica. Se colocó el transductor para la medición de flujo de salida del dispositivo en la cánula de salida. Finalmente se dio inicio al bombeo. Se ajustaron los parámetros de presión, frecuencia y tiempo sistólico/diastólico de la consola para comenzar flujos bajos. Minutos después se modificaron para obtener el flujo óptimo.

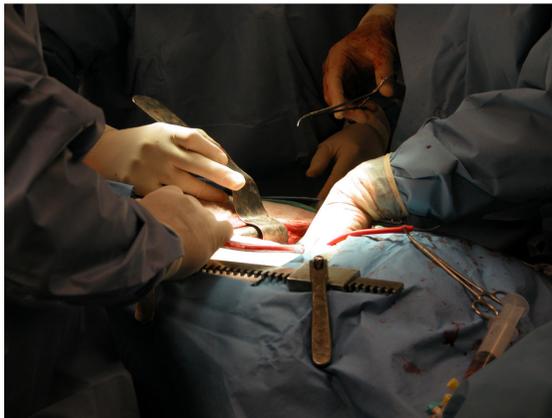


Figura 5.3.2 Procedimiento quirúrgico de implante del dispositivo.

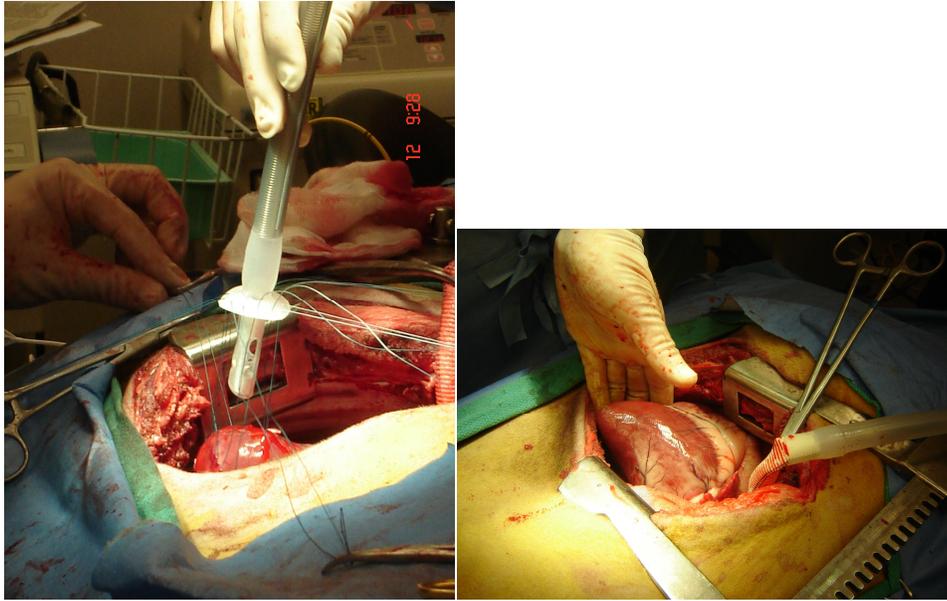


Figura 5.3.3 Canulaciones ventricular (izquierda) y arterial (derecha).

5.4 *Adquisición de variables y tratamiento de datos.*

El estudio estuvo sustentado por la adquisición de variables de medición por muestras sanguíneas. En la semana previa al estudio se realizaron exámenes preoperatorios para garantizar el uso de sujetos sanos durante los experimentos. Estos incluyeron pruebas de serología y exámenes de condiciones generales (signos vitales). Antes de iniciar cada experimento y al final de éstos se tomaron muestras sanguíneas para obtener valores de control, las pruebas incluyeron perfiles hematológicos y bioquímicos, valores de hemoglobina libre en plasma y gasometrías. Los valores de hematología, bioquímica, hemoglobina libre en plasma y serología se obtuvieron a través de estudios de laboratorio (Equine laboratories, Houston, Tx.). Las gasometrías se obtuvieron utilizando el gasómetro de las instalaciones de los quirófanos experimentales.

Durante el soporte ventricular los valores de hemoglobina libre en plasma así como las gasometrías se obtuvieron extrayendo muestras de sangre a intervalos de 60 minutos, se adquirió una muestra intermedia a los 30 minutos posteriores al inicio del bombeo. La **Tabla 5.4.1** muestra los parámetros de los paneles adquiridos por análisis de muestras sanguíneas, la **Tabla 5.4.2** resume el programa de toma de muestras y sus tiempos de adquisición.

Tabla 5.4.1 Paneles de mediciones a través de muestras sanguíneas.

Panel Hematología 1	Haptoglobina
	CK-MB
	Conteo de glóbulos blancos
	Conteo de glóbulos rojos
	Conteo de reticulocitos
	Hemoglobina
	Plaquetas
	VCM
	Neutrófilos
	Linfocitos
Panel Hematología 2	Hematocrito
	Hb libre en plasma
Panel Coagulación	Tiempo de protrombina
	INR
	TPT
	Fibrinógeno
Panel Química sanguínea	BUN
	Glucosa
	Creatinina
	Calcio
	Magnesio
	Cloro
	Potasio
	Sodio
	ALT
	Albúmina
	AST
	Bilirubina directa
	Bilirubina total
	GGT
	DHL
	Fosfato
	Colesterol
Fosfatasa alcalina	
CK	
Proteína total	

CK-MB: creatina quinasa MB; VCM: volumen corpuscular medio; INR: razón internacional normalizada; TPT: tiempo parcial de tromboplastina; BUN: urea en la sangre; ALT: alanina transaminasa; AST: aspartato de aminotransferasa; GGT: gamma-glutamiltanspeptidasa; DHL: deshidrogenasa láctica; CK: creatina fosfoquinasa.

Tabla 5.4.2 Programa de muestras de laboratorio.

Panel/Tiempo	Basal	Minuto 0	Minuto 30	Minuto 60	Minuto 120	Minuto 180	Minuto 240	Minuto 300	Minuto 360
Hematología 1	X	X	-	-	-	-	-	-	X
Hematología 2	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Coagulación	X	X	-	-	-	-	-	-	X
Química sanguínea	X	X	-	-	-	-	-	-	X

Para tener un control de la terapia de anticoagulación, se obtuvieron mediciones de TCA (tiempo de coagulación activa) extrayendo muestras de sangre a intervalos de 60 minutos. Los parámetros de hemodinámica se registraron a intervalos de 15 minutos. La medición de la presión arterial se obtuvo utilizando un catéter de polietileno colocado en la carótida izquierda. Los valores de flujo sanguíneo total, presión venosa central y presión capilar pulmonar se adquirieron por medio de un catéter Swan-Ganz insertado a través de la yugular. El despliegue del flujo sanguíneo total se obtuvo por medio de un monitor de gasto cardíaco continuo. El flujo de salida del DAV se adquirió utilizando un transductor de flujo ultrasónico (modelo T109 de Transonic) colocado en la cánula de salida del dispositivo. Se registró también el flujo calculado por la consola de control. La frecuencia cardíaca y la temperatura corporal se observaron a través de un monitor de signos vitales. La frecuencia respiratoria era desplegada en el monitor de la máquina de anestesia. Estos valores se registraron a intervalos de 15 minutos.

Las variables de hemodinámica, signos vitales y TCA se registraron en hojas con formato diseñado especialmente para el estudio.

Durante todos los experimentos, se llevó registro en una bitácora de todos los eventos importantes. Se llevó un registro del desempeño de los elementos del circuito de paciente principalmente de los tiempos de canulación arterial y ventricular.

Al final de cada experimento, los circuitos de paciente eran retirados y limpiados. Cada elemento era revisado en búsqueda de posibles acumulaciones de coágulos.

Corrección de la Hb libre.

Con el objetivo de compensar la dilución de la sangre por efecto de la administración de líquidos en los animales, se realizó una corrección a los datos de Hb libre obtenidos de laboratorio. El cálculo anterior se realizó utilizando la **Ecuación 2** reportada por *Corona F. 2006* ^[73] y que se muestra a continuación:

$$Hb\ libre\ compensada = \left(\frac{Hct\ basal}{Hct\ muestran} \right) \bullet Hb\ libre\ muestran$$

Ecuación 2. Ajuste de la Hb libre.

Donde:

Hb libre: hemoglobina libre

Hct: hematocrito

N: número de muestra

Corrección de flujo

Como se mencionó anteriormente, los datos de flujo de salida del dispositivo se obtuvieron a través de un transductor de flujo por ultrasonido (Transonic System Inc ®) el cual se conecta a una consola que calcula y despliega de manera continua un valor en litros por minuto. Este sistema de medición se calibra en función del tipo de manguera por donde pase el flujo, dicha calibración proviene directamente de fábrica. Los transductores y consolas de medición de flujo que se utilizaron durante este estudio se encontraban pre calibrados para el uso de manguera de silicón de 3/8 de pulgada, mientras que las cánulas del dispositivo de asistencia ventricular son de un diámetro de 1/2 pulgada. Para compensar este hecho, se obtuvo una curva de calibración para ajustar los datos de flujo obtenidos a lo largo de todos los experimentos y que fueron medidos a nivel de la cánula de salida.

El procedimiento para obtener este ajuste consistió en conectar una extensión de manguera de silicón de 3/8 de pulgada a la cánula de salida del dispositivo, el extremo restante de la manguera se conectó al segmento restante de la cánula de tal manera que se completó un circuito cerrado en con el sujeto (**Figura 5.4.2**). En el segmento de tubería de 3/8 de pulgada se colocó un transductor ultrasónico adicional. Cabe mencionar que este circuito se agregó al final de uno de los

experimentos con el objetivo de obtener datos de calibración utilizando sangre. Posteriormente, se realizó un barrido de frecuencias y presiones en la consola del dispositivo y se registraron los valores desplegados por las consolas de medición de flujo para cada transductor. Estos datos se vaciaron en una hoja de cálculo y se obtuvo una curva de tendencia en donde los valores registrados por el Transductor 1 (transductor conectado en la cánula de salida) se utilizaron en la serie de la variable independiente, mientras que los valores obtenidos con el Transductor 2 (transductor conectado en la tubería de 3/8 de pulgada) se usaron en la serie de la variable dependiente. Para lograr una mejor predicción de los datos, se seleccionó una regresión polinomial de segundo grado obteniéndose la gráfica mostrada en la **Figura 5.4.1**, se muestra también la ecuación que describe la curva de calibración así como el resultado del coeficiente de determinación R cuadrado. Finalmente, esta ecuación se aplicó como factor de corrección a los valores de flujo registrados durante los experimentos.

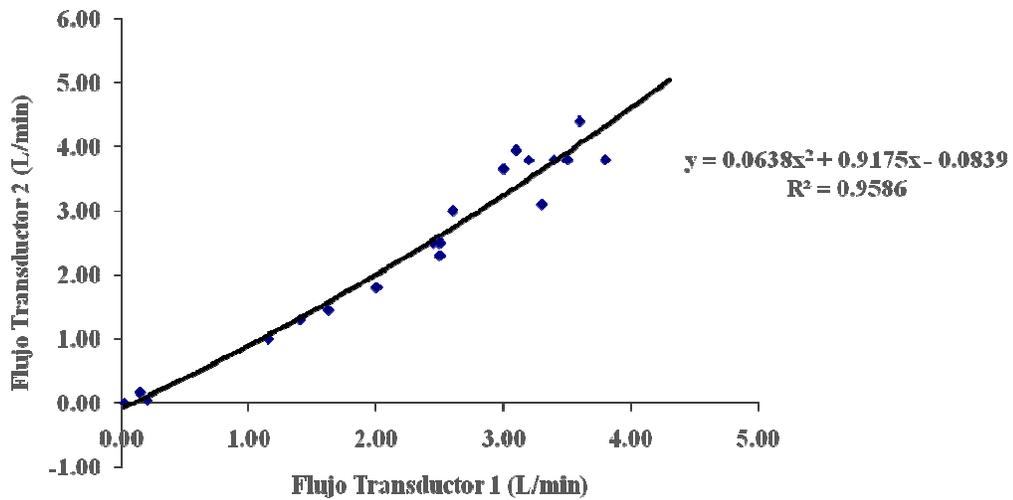


Figura 5.4.1 Gráfica de regresión de los valores de flujo registrados con los transductores de flujo.
n = 19

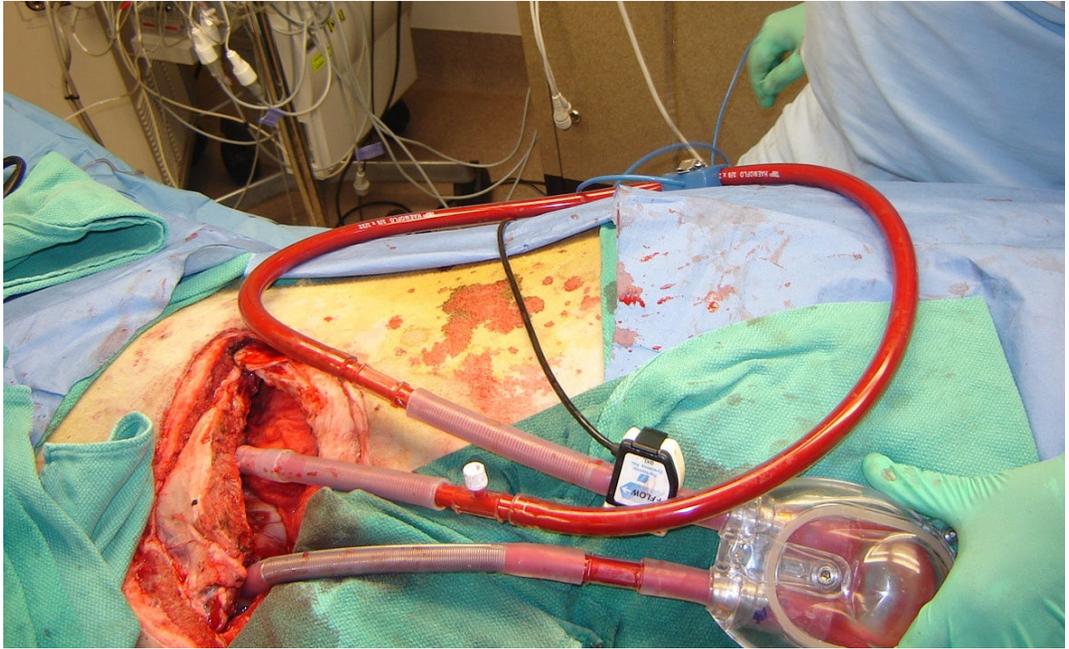


Figura 5.4.2 Circuito para obtener la corrección de flujo.

Cánulas

En todos los experimentos se registró el tiempo transcurrido desde el inicio de cada cirugía hasta el inicio del bombeo, así como el tiempo transcurrido para cada canulación (arterial y ventricular).

6 Resultados

Se realizaron un total de 8 implantes en ovejas, el dispositivo fue conectado al corazón natural en configuración de soporte izquierdo. En todos los casos se proporcionó soporte ventricular durante 6 horas continuas. Se utilizó la versión paracorpórea del dispositivo empleándose cánulas arteriales con injerto y dos tipos de cánulas ventriculares: con anillo y sin anillo. En la

Tabla 5.4.1 se muestra un resumen de cada experimento. El tiempo promedio total de duración de experimentos fue de 8.13 ± 0.5 horas.

Tabla 5.4.1 Resumen de los experimentos realizados.

Sujeto	Peso	Tipo de cánulas	Duración total	Hemólisis
1	65kg	Arterial con injerto y ventricular con anillo	8 horas	5.60 mg/dL
2	75kg	Arterial con injerto y ventricular sin anillo	9.25 horas	8.30 mg/dL
3	61kg	Arterial con injerto y ventricular con anillo	8.3 horas	6.76 mg/dL
4	73kg	Arterial con injerto y ventricular sin anillo	8.5 horas	6.30 mg/dL
5	60kg	Arterial con injerto y ventricular con anillo	8 horas	6.60 mg/dL
6	55kg	Arterial con injerto y ventricular con anillo	7.5 horas	5.78 mg/dL
7	91kg	Arterial con injerto y ventricular con anillo	8 horas	12.56 mg/dL
8	67kg	Arterial con injerto y ventricular sin anillo	7.5 horas	14.67 mg/dL

Los datos obtenidos durante los experimentos se clasificaron en los siguientes grupos: hematología, hemodinámica e implante.

En el grupo de hematología se analizaron los parámetros más representativos del impacto sanguíneo enfocándose principalmente en los indicadores de la hemólisis. Se analizaron también los perfiles de coagulación para descartar la presencia de coágulos.

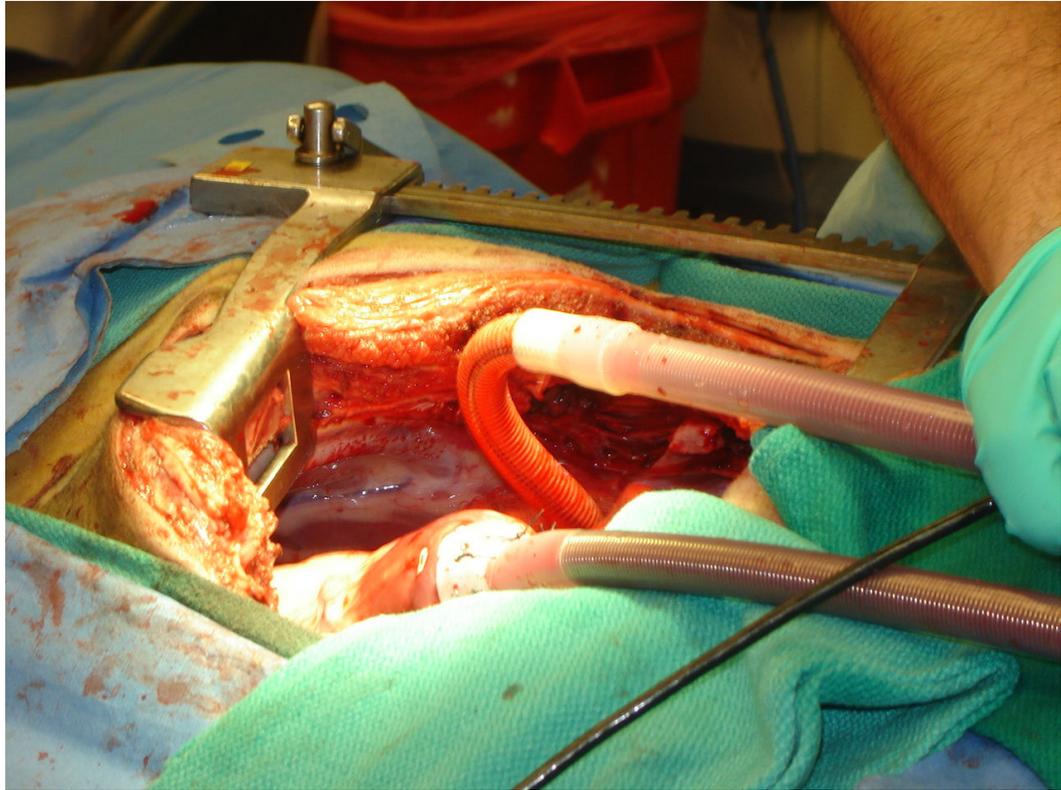


Figura 5.4.1 Conexión de cánulas en el corazón del sujeto de experimentación.

La hemodinámica se concentró mayormente en el análisis de la contribución del flujo del dispositivo sobre el gasto cardíaco total en los animales. Se analizó el impacto de los tipos de cánulas ventriculares sobre este parámetro así como el desarrollo de los valores de presión arterial y resistencias sistémicas durante los procedimientos.

Finalmente, el implante del dispositivo se evaluó en los siguientes aspectos: uso de las cánulas y conexión y ensamble del desechable y cápsula, respectivamente. El uso de cánulas incluyó el registro de los tiempos de conexión poniendo especial atención en los dos tipos de cánulas ventriculares empleadas. Se llevó registro de todos los eventos para identificar ventajas y desventajas entre el uso de cada una de ellas. La conexión del desechable y ensamble de la cápsula se evaluó registrando también los tiempos de ejecución de estos en cada procedimiento.

6.1 Hematología

La **Tabla 6.1.1** muestra los valores promedio con sus respectivas desviaciones estándar de los parámetros que evalúan el impacto hematológico del dispositivo. Los datos se clasifican de acuerdo al tiempo de medición: basales así como las mediciones a los 0 y 360 minutos de bombeo.

Tabla 6.1.1 Parámetros de la evaluación hematológica, n = 8.

Parámetro	Basal (media ± D. E.)	0 minutos (media ± D. E.)	360 minutos (media ± D. E.)
Hb libre (mg/dL)	8.49 ± 7.78	5.99 ± 4.16	9.19 ± 4.11
Hp (mg/dL)	5.1 ±	2.0 ±	<1.0
Conteo GR (x1,000,000/mm ³)	11.6 ± 0.69	7.7 ± 1.39	5.6 ± 1.71
Conteo R (%)	<0.1	<0.1	<0.1
Hct (%)	35.3 ± 2.36	24.3 ± 4.64	17.2 ± 4.94

Hb = hemoglobina; Hp = haptoglobina; GR = glóbulos rojos; R = reticulocitos; Hct = hematocrito

Los valores de hemoglobina libre en plasma corresponden a los valores corregidos con hematocrito. El resto de los valores corresponden a los obtenidos directamente de los resultados de laboratorio.

Posteriormente, se observa en la **Tabla 6.1.2** los valores de hemoglobina libre compensados correspondientes a los minutos de bombeo 0 y 360 para cada sujeto. Se calculó la diferencia entre cada uno de estos valores para conocer la contribución del dispositivo al final del bombeo sanguíneo sobre el valor de hemoglobina libre antes de iniciado.

Tabla 6.1.2 Contribución del dispositivo sobre el valor de hemoglobina libre antes del inicio de bombeo.

Sujeto	Hemoglobina libre (mg/dL)		
	0 minutos de bombeo	360 minutos bombeo	Diferencia
1	3.75	7.23	3.49
2	2.24	14.50	12.26
3	3.89	7.70	3.82
4	6.78	3.88	-2.90
5	2.94	7.80	4.86
6	3.59	5.55	1.96
7	12.86	14.93	2.07
8	11.89	11.94	0.05

En la **Figura 6.1.1** se muestra la gráfica de los valores promedio de hemoglobina libre compensada. El valor promedio total es de 8.32 ± 1.51 mg/dL.

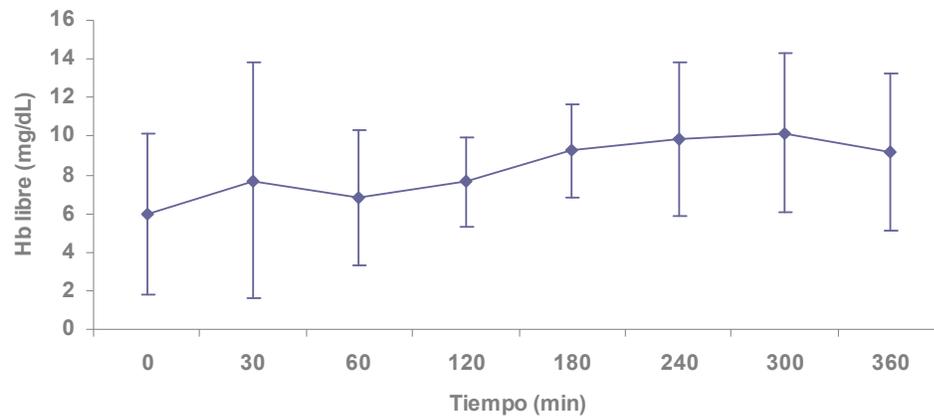


Figura 6.1.1 Gráfica de los valores promedio de hemoglobina libre compensada con hematocrito.

n=8

Se realizó una prueba de comparación de medias para evaluar la significancia del resultado promedio de hemoglobina libre obtenido en este estudio. Se eligió utilizar una prueba t para una muestra ya que se deseaba comparar la media de la muestra con un valor estándar (10 mg/dL). Se establecieron la hipótesis nula (H_0) y alternativa (H_1):

$$H_0: \mu \geq 10 \text{ mg /dL}$$

$$H_1: \mu < 10 \text{ mg /dL}$$

Donde μ : media de la muestra

Utilizándose un intervalo de confianza de 95%, la prueba arrojó los resultados mostrados en la tabla **Tabla 6.1.3**. Con un valor calculado de $t = -3.532$ y un valor crítico $t(8) = -1.860$ ^[107], se rechaza la hipótesis nula y se revela que la media de la muestra es menor al valor de prueba ($p < 0.05$).

Tabla 6.1.3 Resultados de la prueba t para una muestra obtenidos utilizando el programa SPSS.

	Valor de prueba = 10					
	t	Grados de libertad	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
					Inferior	Superior
Hblibre_promedio	-3.532	8	.008	-1.66111	-2.7457	-.5765

La **Tabla 6.1.4** muestra los valores promedio con sus respectivas desviaciones estándar de los parámetros que evalúan la coagulación. Se presentan los valores basales así como las mediciones a los 0 y 360 minutos de bombeo.

Tabla 6.1.4 Parámetros del perfil de coagulación, n = 8.

Parámetro	Basal (media ± D. E.)	0 minutos (media ± D. E.)	360 minutos (media ± D. E.)
TP (seg)	16.8 ± 1.1	16.4 ± 0.7	24.6 ± 11.5
INR	2.2 ± 0.3	2.1 ± 0.2	5.8 ± 5.2
TPT (seg)	33.1 ± 7.6	30.3 ± 6.8	22.7 ± 1.1
Fibrinógeno (mg/dL)	379 ± 56.9	243.5 ± 45.3	151 ± 61.2

TP = tiempo de protrombina; INR = international normalized ratio; TPT = tiempo parcial de tromboplastina

6.2 Hemodinámica

La **Tabla 6.2.1** muestra los valores de gasto cardíaco basal y de flujo medio generado por el dispositivo en cada sujeto. Se proporcionan los valores promedio totales con sus respectivas desviaciones estándar. La **Figura 6.2.1** muestra las gráficas de estos valores. Los valores de flujo promedio del DAV corresponden a los valores obtenidos a partir de la corrección por medio de la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..**

Tabla 6.2.1 Valores de gasto cardíaco basal y flujo generado por el dispositivo, n= 8.

Sujeto	Gasto cardíaco basal (L/min)	Flujo DAV medio (L/min)
1	4.31	4.7
2	7.6	2.7
3	5.1	3.8
4	6.5	5.2
5	5.4	4.6
6	6.1	5.4
7	4.2	4.4
8	5.5	4.6
Total (media ± D. E.)	5.6 ± 1.1	4.4 ± 0.8

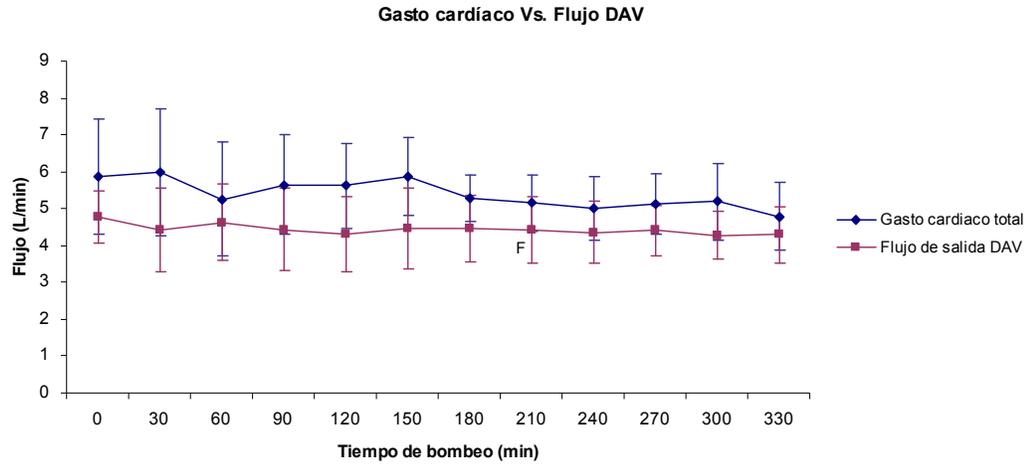


Figura 6.2.1 Gráficas del gasto cardíaco total y el flujo de salida generado por el dispositivo.

n=8

Para conocer la contribución del dispositivo al flujo total se calculó el porcentaje que representó el promedio total del flujo del DAV con respecto al promedio total del gasto cardíaco de los sujetos. El cálculo del porcentaje dio un valor de 86% sobre el gasto cardíaco total. La **Figura 6.2.2** muestra la gráfica de este porcentaje.

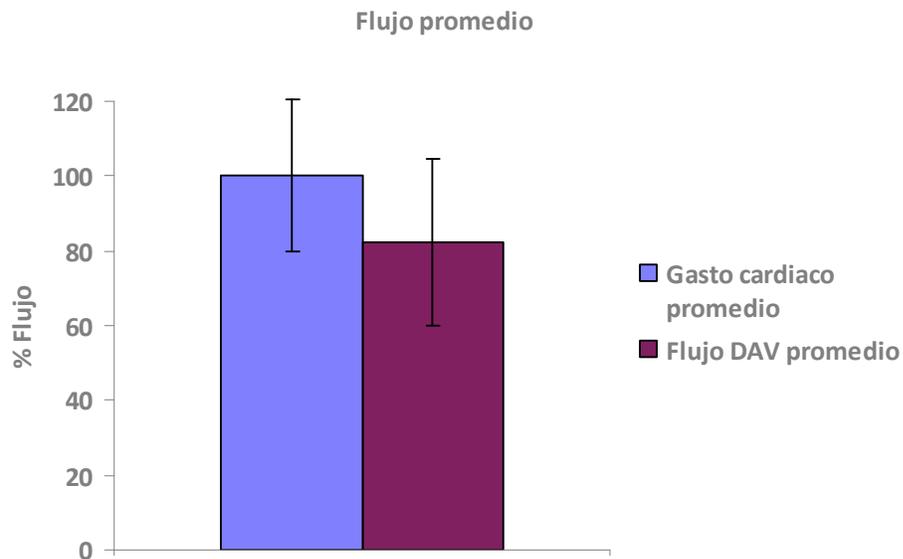


Figura 6.2.2 Porcentaje de contribución de flujo del dispositivo al gasto total.

n=8

Presión arterial media

El dispositivo mantuvo una presión arterial media promedio de 76 ± 15 mmHg durante el soporte.

La **Figura 3.7.1** muestra la curva de la presión arterial media promedio durante el soporte.

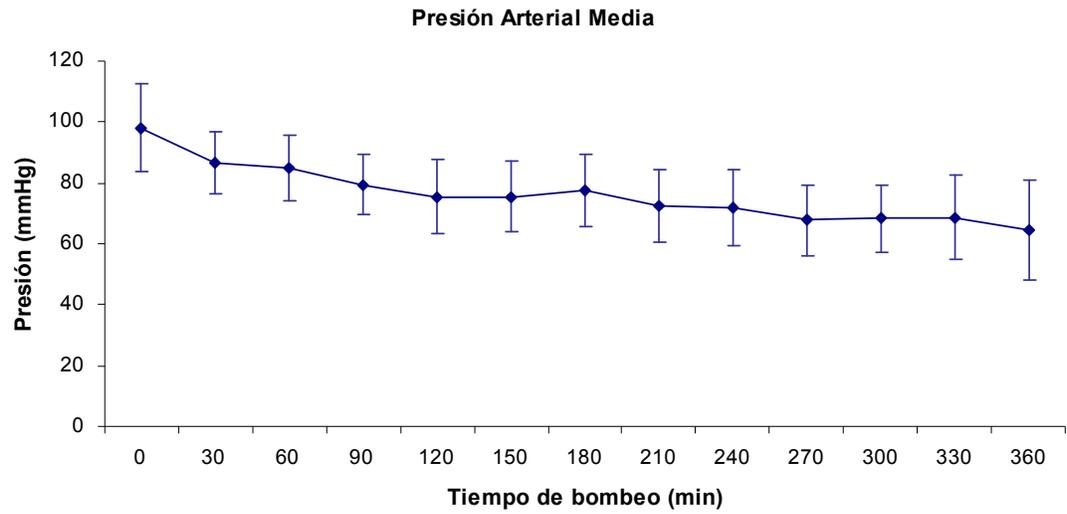


Figura 6.2.3 Gráfica de la presión arterial media promedio.

n=8

6.3 *Implante*

Tiempos totales de implantación

El tiempo promedio total de duración para el implante del dispositivo fue de 68 ± 7 minutos. El tiempo promedio total de canulación fue de 24.8 ± 2.9 minutos.

La Tabla 6.3.1 muestra la duración de cada implante el cual comprende desde el momento de inicio de la toracotomía hasta el comienzo del soporte ventricular.

Tabla 6.3.1 Tiempos de duración de cada implante.

Implante	Duración
1	65 minutos
2	64 minutos
3	85 minutos
4	60 minutos
5	65 minutos
6	70 minutos
7	65 minutos
8	70 minutos
Tiempo promedio	68 minutos
Desviación estándar	7 minutos

Uso de cánulas

La **Tabla 6.3.2** muestra los tiempos registrados para la conexión de la cánula ventricular en cada cirugía mientras que la

Tabla 6.3.3 muestra los tiempos registrados para la realización de la anastomosis en cada cirugía.

Tabla 6.3.2 Tiempos de canulación ventricular.

Cirugía	Tiempo de conexión cánula ventricular recta sin anillo	Tiempo de conexión cánula ventricular recta con anillo
1		10 minutos
2	20 minutos	
3		10 minutos
4	5 minutos	
5		13 minutos
6		13 minutos
7		14 minutos
8	9 minutos	
Tiempo promedio	11 minutos	12 minutos
Desviación estándar	7.7	1.8

Tabla 6.3.3 Tiempos de canulación arterial (anastomosis).

Cirugía	Tiempo de conexión cánula arterial con injerto vascular
1	13 minutos
2	10 minutos
3	17 minutos
4	17 minutos
5	14 minutos
6	12 minutos
7	9 minutos
8	13 minutos
Tiempo promedio	13 minutos
Desviación estándar	2.9

Con respecto al desempeño de las cánulas ventriculares, la

Tabla 6.3.4 muestra un comparativo del desempeño entre los dos tipos empleados: con anillo y sin anillo.

Tabla 6.3.4 Comparativo entre el uso de cánula ventricular con anillo y sin anillo.

Cirugía	Tipo de cánula ventricular	Observaciones
1	Con anillo	Desempeño sin complicaciones. No se observó filtración de sangre en la punta.
2	Sin anillo	Se presentó leve sangrado en el área de conexión al ápex del ventrículo. El cuerpo de la cánula se colapsaba durante la diástole. Se observaron ligeras filtraciones de sangre en la punta.
3	Con anillo	Desempeño sin complicaciones. Se encontró ligera filtración de sangre en la punta.
4	Sin anillo	Se presentó leve sangrado en el área de conexión al ápex del ventrículo. Se colocaron suturas extras para controlarlo. Se observó ligera filtración de sangre en la punta.
5	Con anillo	Desempeño sin complicaciones.

		Se encontró ligera filtración de sangre en la punta.
6	Con anillo	Desempeño sin complicaciones. Se encontró ligera filtración de sangre en la punta.
7	Con anillo	Desempeño sin complicaciones. No se encontró filtración de sangre en la punta.
8	Sin anillo	Desempeño sin complicaciones. Se encontró ligera filtración de sangre en la punta.

Uso del desechable y la cápsula.

La **Tabla 6.3.5** muestra los tiempos registrados en cada procedimiento para la ejecución del purgado y conexión del desechable así como para el cierre de la cápsula. El tiempo promedio total fue de 6.5 ± 2.2 minutos. Los procedimientos de los implantes 1 y 3 muestran una mayor duración ya que se presentaron dificultades al momento del purgado del dispositivo. En ambos casos, el desechable se desprendió de una de las cánulas durante su manipulación lo que ocasionó el ingreso de burbujas al sistema. Los desechables fueron reemplazados.

Tabla 6.3.5 Tiempos de duración del purgado/conexión del dispositivo y ensamble de la cápsula.

Procedimiento	Duración
1	10 minutos
2	6 minutos
3	10 minutos
4	5 minutos
5	5 minutos
6	5 minutos
7	6 minutos

8	5 minutos
Tiempo promedio	6.5 minutos
Desviación estándar	2.2 minutos

7 Discusión

El dispositivo de asistencia ventricular Innovamédica-UAM fue implantado en 8 ovejas a las que se les proporcionó soporte izquierdo durante 6 horas continuas. Los experimentos se realizaron bajo condiciones controladas, las variables de adquisición continua mostraron variaciones mínimas demostrando repetitividad en la ejecución del estudio.

En las variables para la evaluación del impacto hematológico, se registraron disminuciones en los niveles promedio de glóbulos rojos y hematocrito hacia el final del tiempo de soporte ventricular, situación normal de una reacción aguda en la sangre por el uso del dispositivo. La haptoglobina, otra de los parámetros de gran utilidad en el diagnóstico de la hemólisis intravascular, mostró una disminución considerable que finalizó en niveles mínimos, posible indicio de su afinidad para unirse rápidamente a la hemoglobina libre. En contraste, el conteo de reticulocitos no presentó alteraciones a lo largo de los experimentos. En los rumiantes, la detección de reticulocitos es una fuerte evidencia de la activación de un proceso de regeneración de glóbulos rojos^[109].

En condiciones normales, el nivel de hemoglobina libre en sujetos sanos puede alcanzar niveles de hasta 5mg/dL, su presencia es producto de la destrucción natural de los eritrocitos que han alcanzado su periodo máximo de vida. Un exceso en el nivel de este parámetro es indicio de la saturación de los procesos naturales del organismo destinados a su eliminación y producto de una destrucción acelerada de los eritrocitos. En el caso del uso de la asistencia circulatoria mecánica, el daño a los glóbulos rojos es inevitable por lo que resulta de interés identificar un umbral que permita diferenciar una hemólisis reversible de aquella que por su progreso puede desencadenar en procesos letales. En el plano de la experimentación in vitro, diversos estudios son realizados para identificar umbrales de condiciones mecánicas y tiempos de exposición que permitan predecir la ocurrencia de daño sanguíneo y mejorar así el diseño de nuevos dispositivos. En la experimentación in vivo y clínica, este daño sanguíneo (específicamente la hemólisis) se determina como no significativo cuando el nivel de hemoglobina libre se encuentra por debajo de 10 y hasta

11 mg /dL; sin embargo, no existe un consenso en cuanto a este umbral y por lo general la definición de la significancia de la hemólisis ocasionada se acompaña también con la valoración del incremento sobre los niveles basal de hemoglobina libre.

En este estudio, el valor promedio total de hemoglobina libre generado durante el soporte ventricular fue significativamente menor al valor umbral establecido y se demostró también que la contribución sobre los valores basal de hemoglobina libre fue mínima hacia el final del soporte.

La gráfica de los valores promedio de hemoglobina libre demuestra que este parámetro tuvo un comportamiento estable.

Cabe mencionar que el valor promedio basal de hemoglobina libre registrado fue mayor que el valor promedio de hemoglobina libre al tiempo 0 de bombeo. Lo anterior se debe a que las muestras sanguíneas para los valores basales fueron obtenidas por medio de una jeringa lo cual afecta en mayor grado a la sangre ya que se ejerce una presión mayor sobre los eritrocitos al momento de extraer la muestra. En el caso de las muestras adquiridas durante el tiempo de soporte, la sangre se obtuvo a través de una línea arterial sin la necesidad de utilizar una aguja por lo que no existe un cambio radical en el diámetro entre la línea y la jeringa y por lo tanto la presión ejercida sobre la sangre es menor.

Con respecto a las variables de coagulación, no se observaron alteraciones importantes. Los incrementos registrados en los valores promedio de tiempo de protrombina (TP) e INR hacia el final del bombeo sanguíneo son normales por el uso de la anticoagulación durante las cirugías.

En la aplicación clínica, el mayor objetivo durante el uso de la asistencia ventricular mecánica es incrementar el gasto cardíaco del paciente para garantizar una adecuada perfusión a los órganos, por lo tanto es de esperarse una aportación de por lo menos el doble del valor inicial de flujo sanguíneo del paciente antes de recibir este tipo de ayuda. Bajo estas condiciones, el flujo estará determinado en su mayoría por la capacidad del dispositivo para generar flujos sanguíneos altos. A pesar de que el corazón natural del paciente permanece latiendo durante el funcionamiento de estos dispositivos a fin de mantener el tejido cardíaco en condiciones sanas, su contribución al gasto cardíaco total es mínima debido a la condición de enfermedad y músculo cardíaco debilitado. En la práctica in vivo, si el modelo evalúa el dispositivo en animales sanos, el sujeto en experimentación es el que limita el flujo generado; a pesar de esto, siempre es requisito proporcionar valores de flujo clínicamente significativos. En el caso de este estudio, las ovejas

empleadas eran sujetos con corazones en condiciones perfectamente saludables, no existía una sincronía entre la frecuencia de bombeo del dispositivo y la frecuencia cardíaca; sin embargo, la aportación del dispositivo sobre el gasto cardíaco total fue satisfactoria, demostrando que es capaz de mantener un nivel de flujo de salida dentro de rangos clínicamente aceptables. El promedio de flujo medido a la salida del dispositivo fue de 4.4 ± 0.8 L/min; y representó un 80% de aportación sobre el gasto cardíaco total de los animales, de igual manera, se logró mantener una presión arterial media de 76 ± 15 mmHg.

Para este estudio fue de particular interés asegurar estos niveles de flujo y presión, pues refuerzan la evaluación del efecto hemolítico del dispositivo bajo condiciones reales de hemodinámica.

El tiempo de cirugía empleado para realizar el implante de un dispositivo de asistencia ventricular, es un punto crucial en la estabilidad del paciente. Se ha reportado que largos tiempos de cirugía pueden poner en riesgo la función ventricular sobre todo en pacientes con antecedentes de falla cardíaca aguda ^[10, 33]. En el caso del dispositivo de asistencia ventricular Innovamédica-UAM, su implantación no requiere el uso de bypass cardiopulmonar, lo que aporta una importante ventaja sobre los tiempos de cirugía, manejo y conexión del dispositivo. El tiempo promedio de implante fue de 68 ± 7 minutos y se observó muy poca variación entre experimentos. Con respecto al uso de los dos tipos de cánulas ventriculares, no se observaron diferencias importantes en los tiempos de conexión. A pesar de que la cánula con anillo implicaba un procedimiento de conexión más complejo, se observó que su desempeño aportaba mayor seguridad al soporte ya que no ocasionaba sangrado en el área de conexión con el ápex del ventrículo durante el tiempo de bombeo, mientras que la cánula ventricular sin anillo provocó ligeros sangrados en dos de los tres casos en que fue utilizada. Cabe mencionar también que el anillo mantiene la punta de la cánula en posición recta y evita que ésta se adhiera a la pared ventricular durante los ciclos de llenado del dispositivo (vacío). El dispositivo mostró una gran facilidad de uso y se observó consistencia en los tiempos para el purgado de los desechables, conexión de los mismos y ensamble de la cápsula, lo cual pronostica ventajas para su implementación en estudios futuros.

8 Conclusiones

La consistencia lograda en el desarrollo de los experimentos, proporciona confianza en los resultados obtenidos. El dispositivo de asistencia ventricular Innovamédica-UAM mostró tener capacidad para ser utilizado en aplicaciones de corto plazo como puede ser el soporte durante cirugía de corazón, no sólo por su facilidad de uso y tiempos cortos al ser implantado, sino por que logra mantener los principales parámetros de hemodinámica para asistencia circulatoria mecánica dentro de rangos fisiológicamente válidos.

Los parámetros de hematología que definieron el efecto hemolítico del dispositivo mostraron las alteraciones esperadas por la aplicación de soporte ventricular de corto plazo. Aunque fue evidente que estos datos no desarrollaron efectos adversos, es necesaria la realización de modelos de mediano a largo plazo, que permitan conocer el desarrollo de estas y otras variables que manifiestan cambios más notables sólo en periodos de mayor duración. Específicamente en el caso de la hemólisis, si bien el valor promedio de hemoglobina libre se mantuvo inferior al valor de tolerancia, es de interés conocer el efecto sobre los eritrocitos en tiempos prolongados de exposición; aunque los eritrocitos que se someten al flujo dentro del dispositivo no son destruidos instantáneamente, sufren un daño que continúa debilitando su estructura para eventualmente romperse en algún punto de la circulación.

El agotamiento en los niveles de haptoglobina proporciona indicios de una liberación acelerada de hemoglobina libre; es de interés conocer si este daño agudo es reversible es decir, determinar si en periodos postoperatorios de mayor plazo, el reabastecimiento de haptoglobina en el organismo es capaz de controlar el nivel de hemoglobina libre en plasma. Las concentraciones de haptoglobina regresan a niveles normales después de 2 a 3 días, a menos que la hemólisis persista ^[108]. Lo anterior puede complementarse con un conteo de reticulocitos que, tal como se mencionó en la discusión, es indicador de la activación de procesos regenerativos de glóbulos rojos y que se manifiesta durante los 2 a 4 días posteriores a la ocurrencia del daño ^[110].

En general, el estudio demostró que el dispositivo de asistencia ventricular Innovamédica-UAM es confiable en aplicaciones de corto plazo, mantiene valores aceptables de flujo y una hemólisis baja sin mostrar incrementos significativos.

9 Referencias

1. www.who.int/es/
2. Petrou, M. *Implantable left ventricular assist devices*. Br J Cardiol (Acute Interv Cardiol) 2003; 10: AIC 78–AIC 81.
3. Stevenson, L. and Kormos, R. *Mechanical Cardiac Support 2000: Current Applications and Future Trial Design*. Journal of the American College of Cardiology 2001; Vol. 37, No. 1.
4. Patel, S. M. Allaire, P. E. Wood, H. G. Throckmorton, A. L. Tribble, C. G. Olsen, D. B. *Methods of Failure and Reliability Assessment for Mechanical Heart Pumps*. Artificial Organs 2005; 29(1):15-25.
5. Vandenberghe, S. *Hydrodynamic characterization of ventricular assist devices*. International Journal of Artificial Organs 2001; 24:470-7.
6. Timms, D. Hayne, M. Tan, Andy¹; Percy, Mark. *Evaluation of Left Ventricular Assist Device Performance and Hydraulic Force in a Complete Mock Circulation Loop*. Artificial Organs 2005; 29(7):573-580.
7. Timms, D. Hayne et al. *A Complete Mock Circulation Loop for the Evaluation of Left, Right, and Biventricular Assist Devices*. Artificial Organs 2005; 29(7):564-572.
8. Hendry, Paul J. et al. *The HeartSaver Left Ventricular Assist Device: An Update*. Annals of Thoracic Surgery 2001; 71:S166-70.
9. Mehta, S. M. *The LionHeart LVD-2000: A Completely Implanted Left Ventricular Assist Device for Chronic Circulatory Support*. Annals of Thoracic Surgery 2001; 71:S156-61.
10. Tuzun, E. et al. *In Vivo Evaluation of the HeartWare Centrifugal Ventricular Assist Device*. Laboratory Investigation Texas Heart Institute 2007; Vol. 34, Number 4.
11. Richard K. W. et al. *In Vivo Evaluation of a Peripheral Vascular Access Axial Flow Blood Pump*. ASAIO Trans. 1988; Vol. 34, No. 3.
12. Frazier, O. H. et al. *Research and Development of an Implantable, Axial-Flow Left Ventricular Assist Device: The Jarvik 2000 Heart*. Annals of Thoracic Surgery 2001; 71:S125-32.

13. James, N. L. *et al.* *Implantation of the VentrAssist Implantable Rotary Blood Pump in Sheep.* ASAIO Journal 2003; 49:454-458.
14. Ditlea S. *Éxitos y limitaciones de un corazón artificial.* Investigación y ciencia 2002; 09:47-56.
15. Goldstein, D. J. Oz, M. C. Rose, E. A. *Implantable left ventricular assist devices.* N Engl J Med 1998; 339:1522-33.
16. Copeland, J. G. Arabia, F. A. Tsau, P. H. Nolan, P. E. McClellan, D. Smith, R. G. Slepian, M. J. *Total artificial hearts, bridge to transplantation.* Cardiol Clin 2003; 21:105-117.
17. Guyton, A. C. Hall, J. E. *Tratado de fisiología médica.* McGraw-Hill Interamericana 2001, décima edición.
18. Frazier, O. H. *et al.* *Improved Left Ventricular Function After Chronic Left Ventricular Unloading.* Ann Thorac Surg 1996; 62:675-681.
19. Loebe, M. *et al.* *Long-term mechanical circulatory support as a bridge to transplantation, for recovery from cardiomyopathy, and for permanent replacement.* Eur J Cardiothorac Surg 1997; 11:S18-S24.
20. Frazier, O. H. Benedict, C. R. Radovancevic, B. Bick, R. J. Capek, P. Springer, W. E. Macris, M. P. Delgado, R. Buja, M. *Improved left ventricular function after chronic left ventricular unloading.* Ann Thorac Surg 1996; 62:675-681.
21. Nakatani, S. McCarthy, P. M. Kottke-Marchant, K. Harasaki, H. James, K. B. Savage, R. M. Thomas, J. D. *Left ventricular echocardiographic and histologic changes: impact of chronic unloading by an implantable ventricular assist device.* J Am Coll Cardiol 1996; 27(4):894-901.
22. McCarthy, P. M. Nakatani, S. Vargo, R. Kottke-Marchant, K. Harasaki, H. James, K. B. Savage R. M. Thomas, J. D. *Structural and left ventricular histologic changes after implantable LVAD insertion.* Ann Thorac Surg 1995; 59:609-613.
23. Mann D. L. Wiillerson, J. T. *Left ventricular assist devices and the failing heart -a bridge to recovery, a permanent assist device, or a bridge too far?* Circulation. 1998; 98:2367-2369.
24. Mancini, D. M. Benjaminovitz, A. Levin, H. Catanese, K. Flannery, M. DiTullio, M.

- Savin, S. Cordisco, M. E. Rose, E. Mehmet, O. *Low incidence of myocardial recovery after left ventricular assist device implantation in patients with chronic heart failure.* Circulation 1998; 98:2383-89.
25. Rose, E. Moskowitz, A. J. Packer, M. Sollano, J. Williams, D. L. Tierney, A. R. Heitjan, D. F. Meier, P. Ascheim, D. D. Levitan, R. G. Weinberg, A. D. Stevenson, L. W. Shapiro, P. A. Lazar, R. M. Watson, J. T. Goldstein, D. J. Gelijns, A. C. *The REMATCH trial: rationale, design, and end points.* Ann Thorac Surg 1999; 67:723-30.
 26. Goldstein, D. J. OZ, M. C. *Cardiac Assist Devices.* Futura Publishing, Armonk NY, 2000.
 27. Poirier, V. L. Aulenbach, C. E. Bataille, O. *HeartMate VE LVAS enhancements: the XVE pump, clinical perspectives.* Thoratec Corporation 2002.
 28. Petty, M. *Left ventricular assist systems.* Medical electronics 1999; 09:34-37.
 29. Hunt, S. Frazier, O. H. Myers, T. J. *Mechanical circulatory support and cardiac transplantation.* Circulation 1998; 97:2079-90.
 30. Long, J. W. *Advanced mechanical circulatory support with the HeartMate left ventricular assist device in the year 2000.* Ann Thorac Surg 2001; 71:S176-82.
 31. Levin, H. R, Chen JM, Oz MC, Catanese KA, Krum H, Goldsmith RL, Packer M, Rose E. Transplantation. *Ann Thorac Surg* 1994; 58:15-20.
 32. Bourque, K. Gernes, D. Loree, H. Scott, R. Poirier, V. Barletta, N. Fleischli, A. Foiera, G. Gempp, T. Schoeb, R. Litwak, K. Akimoto, T. Watach, M. and Litwak, P. *HeartMate III: Pump Design for a Centrifugal LVAD with a Magnetically Levitated Rotor.* ASAIO Journal. July 2001; 47(4):401-405.
 33. *VAD Thoratec manual control.* Thoratec Corporation 2003.
 34. Rose, E. A. Gelijns, A. C. Moskowitz, A. J. Heitjan, D. F. Stevenson, L. W. Dembitsky, W. Long, J. W. Ascheim, D. D. Tierney, A. R. Levitan, R. G. Watson, J. T. Meier, P. *Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure.* N Engl J Med 2001; 345:1435-43.
 35. Reinhartz, O. Keith, F. M. El-Banayosy, A. McBride, L. R. Robbins, R. C. Copeland, J. G. Farrar, D. J. *Multicenter experience with the Thoratec ventricular assist device in children and adolescents.* J Heart Lung Transplant 2001; 20:439-448.
 36. Thoratec® Ventricular Assist Device (VAD) System. Directions for use. 15003.A. 6/98.

37. Shinn JA. Novacor left ventricular assist system. *Clinical Issues* 1991; 2:575-586.
38. Samuels LE, Holmes EC, Thomas MP, Entwistle III JC, Morris RJ, Narula J, Wechsler AS. Management of acute cardiac failure with mechanical assist: experience with the ABIOMED BVS 5000. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:S67-72.
39. Guyton RA, Schonberger JP, Everts PA, et al. Postcardiotomy shock: clinical evaluation of the BVS 5000 biventricular support system. *Ann Thorac Surg* 1993;56:346 –56.
40. The Berlin Heart INCOR: A magnetically suspended axial-flow pump for mechanical circulatory support of patients with end-stage heart failure. Markus J., W. Michele, G. and Mario L., L. *The Swiss Perfusion Journal*.
41. Hetzer, R. Alexi-Meskishvili, V. Weng, Y. Hübler, M. Potapov, E. Drews, T. Hennig, E. Kaufmann, F. and Stiller B. Mechanical Cardiac Support in the Young With the Berlin Heart EXCOR Pulsatile Ventricular Assist Device: 15 Years' Experience. *Pediatric Cardiac Surgery Annual*. 2006.
42. Thuaudet, S. *The Medos ventricular assist device system*. *Perfusion* 2000; 15: 337-343.
43. Duncan, B. W. *Mechanical support for cardiac and respiratory failure in pediatric patients*. 2001 CRC Press.
44. MEDOS Medizintechnik AG.
45. Toomasian, J. M. Aboul-Hosn, W. *Coronary artery bypass grafting using a miniature right ventricular support system*. *Perfusion* 2000; Vol. 15, No. 6, 521-526.
46. Wirtz, S. P. Schmidt, C. Van Aken, H. Brodner, G. Hammel, D. Scheld, H. H. and Berendes, E. *Temporary Right Heart Support With Percutaneous Jugular Access*. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2006; Volume 81, Issue 2.
47. Caputo, M. Yeatman, M. Narayan, P. Marchetto, G. Ascione, R. Reeves, B. C. Angelini, G. *Effect of off-pump coronary surgery with right ventricular assist device on organ function and inflammatory response: a randomized controlled trial*. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 2088-2095.
48. Texas Heart[®] Institute. *Heart Assist Devices*, 2006.
49. Dowling, R. D. Gray, L. A. Etoch, S. A. Laks, H. Marelli, D. Samuels, L. Entwistle, J. *Initial experience with the AbioCor implantable replacement heart system*. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2004; Vol. 127, Issue 1, pag. 131-141.

50. Drake, C. *Arrow Lionheart – Implantable Heart Assistance Device*. Biomedical Engineering Seminar – ELE 282 March 2003.
51. Mehta SM, Pae WE, Rosenberg G, Snyder AJ, Weiss WJ, Lewis JP, Frank DJ, Thompson JJ, Pierce WS. The LionHeart LVAD-2000: a completely implanted left ventricular assist device for chronic circulatory support. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:S156-61.
52. El-Banayosy, A. Arusoglu, L. Kizner, L. Morshuis, M. Tenderich, G. Pae, W. E. Körfer, R. *Preliminary experience with the LionHeart left ventricular assist device in patients with end-stage heart failure*. *Ann Thorac Surg* 2003;75:1469-1475
53. Hendry PJ, Mussivand TV, Masters RG, Bourke ME, Guiraudon GM, Holmes Ks, Day KD, Keon WJ. The HeartSaver left ventricular assist device: an update. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:S166-70.
54. Westaby, S. Katsumata, T. Houel, R. Evans, R. Pigott, D. Frazier, O. H. Jarvik, R. *Jarvik 2000 Heart, Potential for bridge to myocyte recovery*. *Circulation* 1998; 98:1568-1574.
55. Frazier, O. H. Myers, T. Westaby, S. Gregoric, I. D. *Use of the Jarvik 2000 Left Ventricular Assist System as a Bridge to Heart Transplantation or as Destination Therapy for Patients With Chronic Heart Failure*. *Ann Surg* 2003; 237(5): 631-637.
56. Griffith BP, Kormos RL, Borovetz HS, Litwak K, Antaki JF, Poirier VL, Butler KC. HeartMate II left ventricular assist system: from concept to first clinical use. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:S116-20.
57. Frazier, O. H. Gemmato, C. Myers, T. J. Gregoric, I. D. Radovancevic, B. Loyalka, P. and Kar, B. *Initial Clinical Experience with the HeartMate® II Axial-Flow Left Ventricular Assist Device*. *Tex Heart Inst J*. 2007; 34(3): 275–281.
58. Tschirkov, A. Nikolov, D. Tinov, G. and Papantchev, V. *Successful implantation of Berlin Heart INCOR system after Bentall/De Bono operation*. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2007; 6:225-227.
59. Ohtsubo S, Nosé Y, Benkowski R, Tayama E, DeBakey ME. Development of DeBakey ventricular assist device. *Cardiovasc Engineering* 1996; 1:27-31.
60. Noon GP, Morley DL, Irwin S, Abdelsayed SV, Benkowski RJ, Lynch BE. Clinical experience with the MicroMed DeBakey ventricular assist device. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:S133-8.

61. Business Wire. *MicroMed DeBakey VAD First Miniaturized Heart Pump Implanted for Long-Term CHF Therapy*. November, 2004.
62. Goldstein, D. J. *Worldwide Experience with the MicroMed DeBakey Ventricular Assist Device® as a Bridge to Transplantation*. *Circulation*. 2003; 108: II-272.
63. Doi, K. Golding, L. A. R. Masiello, A. L. Kopcak, M. Gerhart, R. L. Schenk, S. Inoue, M. Ootke, Y. Fukamachi, K. *Preclinical readiness testing of the Arrow international CorAide Left Ventricular Assist System*. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 2103-10.
64. Brandt, A. *New "CorAide" mini artificial heart system successfully implanted. Press review*. Heart and Diabetes Center NRW, University Hospital of the Ruhr-University of Bochum. 2005.
65. Gazzoli, F. Alloni, A. Pagani, F. Pellegrini, C. Longobardi, A. Ricci, D. Rinaldi, M. Viganò, M. *Arrow CorAide left ventricular assist system: initial experience of the cardiothoracic surgery center in Pavia*. *Ann Thorac Surg* 2007; 83(1): 279-82.
66. Van Der Meer AL, James NL, Edwards GA, Esmore DS, Rosenfeldt FL, Begg JD, Woodard JC. Initial in vivo experience of the VentrAssist implantable rotary blood pump in sheep. *Artificial Organs* 2003; Vol.27, No.1:21-26.
67. Esmore, D. Spratt, P. Larbalestier, R. Tsui, S. Fiane, A. Ruygrok, P. Meyers, D. Woodard, J. *VentrAssist left ventricular assist device: clinical trial results and Clinical Development Plan update*. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007; 32(5):735-44.
68. Bearnson, G. B. Jacobs, G. B. Kirk, J. Khanwilkar, P. S. Nelson, K. E. Long, J. *HeartQuest Ventricular Assist Device Magnetically Levitated Centrifugal Blood Pump*. *Artificial Organs* 2006; Vol. 30, No. 5: 339-346(8).
69. Bourque, K. Gernes, D. B. Loree, H. M. Richardson, J. S. Poirier, V. L. Barletta, N. Fleischli, A. Foiera, G. Gempp, T. M. Schoeb, R. Litwak, K. N. Akimoto, T. Watach, M. J. Litwak, P. *HeartMate III: pump design for a centrifugal LVAD with a magnetically levitated rotor*. *ASAIO journal* 2001;47(4):401-5.
70. Terumo Heart, Inc. Press releases, May 2009.
71. Sacristán, E. Corona, F. Suárez, B. Rodríguez, G. Dueñas, B. Gorzelewski, A. Calderón, M. *Development of a universal second generation pneumatic ventricular assist device and drive unit*. *EMBC* 2003; 427-430.

72. Escobedo, C. Tovar, F. Suarez, B. Hernandez, A. Corona, F. Sacristan, E. *Experimental and Computer-Based Performance Analysis of Two Elastomer VAD Valve Designs*. Engineering in Medicine and Biology Society, 2005. 27th Annual International conference of the IEEE-EMBS 2005.
73. Corona, F. *Evaluación hemodinámica in vivo de un nuevo dispositivo de asistencia ventricular*. Universidad Autónoma Metropolitana, posgrado de Ingeniería Biomédica, octubre 2006.
74. Baughman, K. Jarcho, J. *Bridge to Life – Cardiac Mechanical Support*. N Engl J Med 2007, 357; 9.
75. Piccione, W. *Left ventricular assist device implantation: Short and long-term surgical complications*. The Journal of heart and lung transplantation. 2000; vol. 19, issue 8: S89-S94.
76. Szefer, J. *Control of Bleeding in Total Artificial Heart Implants*. In Pifarre R (ed) Management of Bleeding in Cardiovascular Surgery. Hanley & Belfus, Inc. 2000, Philadelphia PA.
77. Kfoury, A. Anderson, J. Taylor, D. *Mechanical Circulatory Support: Candidate Selection, Benefits, and Potential Complications*. J Interven Cardiol 1997; 10:343-348.
78. Loisanche, D. *Cardiac assist devices: present status and future opportunities*. Expert. Rev. Medical Devices 1(1), 43-48 (2004).
79. Luckraz, H. *And hemolysis goes on: ventricular assist device in combination with venovenous hemofiltration*. Ann Thorac Surg 2002; 73:546-548.
80. Marcel, R. Meyer, D. *An overview of approved and investigational left ventricular assist devices*. BUMC proceedings 2004; 17:407-410.
81. Barnes, K. *Complications in Patients with Ventricular Assist Devices*. CRIT CARE NURS. 2008; 27(6):233/241.
82. Telen, M. *Eritrocitos maduros*. Lee, G. R. Bithell, T. C. Foerster, J. Athens, J. Lukens, J. (Eds.). *Wintrobe Hematología clínica*. Buenos Aires: Intermédica; 1994. p. 80-105.
83. Altman, P. *Respiration and circulation*. 1st edition. Ed. UK: Pergamon, 1971.
84. Willerson, J. Cohn, J. Wellens, H. Holmes, D. *Cardiovascular Medicine*. Springer; 3rd edition, 2007.

85. Arora, D. Behr, M. Pasquali, M. *A Tensor-based Measure for Estimating Blood Damage*. Artificial Organs 2004, 28(11):1002–1015.
86. Gladwin, M. *Unreveling the hemolytic suphenotype of sickle cell disease*. Inside Blood, November 2005, vol. 106, number 9.
87. Rother, R. Bell, L. Hillmen, P. Gladwin, M. *The Clinical Sequelae of Intravascular Hemolysis and Extracellular Plasma Hemoglobin – A Novel Mechanism of Human Disease*. JAMA, april 6, 2005 – Vol. 293, No. 13.
88. Frazier, O. H. Myers, T. J. Jarvik, R. K. Westaby, S. Pigott, D. W. Gregoric, I. D. Khan, T, Tamez, D. W. Conger, J. L. Macris, M. P. *Research and development of an implantable, axial-flow left ventricular assist device: The Jarvik 2000 Heart*. Ann Thorac Surg 2001; 71:S125-32.
89. James, N. L. van der Meer, A. L. Edwards, G. A. Snelling, S. R. Begg, J. D. Esmore, D. S. Woodard, J. C. *Implantation of the VentrAssist implantable rotary blood pump in sheep*. ASAIO 2003; 49:454-8.
90. Westaby, S. Katsumata, T. Houel, R. Evans, R. Pigott, D. W. Frazier, O. H. Jarvik, R. K. *Jarvik 2000 heart: Potential for bridge to myocyte recovery*. Circulation 1998; 98:1568-1574.
91. Loree, H. M. Bourque, K. Gernes, D. R. Richardson, J. S. Poirier, V. L. Barletta, N. Fleischli, A. Foiera, G. Gempp, T. M. Schoeb, R. Litwak, K. N. Akimoto, T. Kameneva, M. Watach, M. J. Litwak, P. *The HeartMate III: Design and In Vivo Studies of a Maglev Centrifugal Left Ventricular Assist Device (abstract)*. Artificial Organs 2001; 25:5,386.
92. Gurppereet, D. *Hemolytic Anemia*. American family physician. June 1, 2004, Vol. 69, number 11.
93. Loree II, H. M. Bourque, K. Gernes, D. B. Richardson, J. S. Poirier, V. L. Barletta, N. Fleischli, A. Foiera, G. Gempp, T. M. Schoeb, R. Litwak, K. N. Akimoto, T. Kameneva, M. Watach, M. J. and Litwak, P. *The HeartMate III: Design and In Vivo Studies of a Maglev Centrifugal Left Ventricular Assist Device*. Artificial Organs 2001; 25(5):386–391.
94. Ohtsuka, G. Nakata, K. Yoshikawa, M. Takano, T. Glueck, J. Sankai, Y. Takami, Y. Mueller, J. Sueoka, A. Letsou, G. Schima, H. Schmallegger, H. Wolner, E. Koyanagi, H.

- Fujisawa, A. Baldwin, J. C. and Nosé, Y. *Long-Term In Vivo Left Ventricular Assist Device Study for 284 Days with Gyro PI Pump*. *Artificial Organs* 1999; 23(6):504–507
95. Lim, D. S. Cortese, C. J. Loree, A. N. Dean, D. A. and Svitek, R. G. *Left Ventricular Assist via Percutaneous Transhepatic Transseptal Cannulation in Swine*. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2009; 73:961–965.
96. Christiansen, S. Perez-Bouza, A. Reul, H. and Autschbach, R. *In Vivo Experimental Testing of a Microaxial Blood Pump for Right Ventricular Support*. *Artificial Organs* 2006; 30(2):94–100.
97. Matsuo, K. Yano, M. Nakamura, K. and Onitsuka, T. *Potentialities and Problems of a Novel Bilateral Ventricular Assist System without Thoracotomy*. *Artificial Organs* 2000; 24(2):148–155.
98. Silverman, J. Suckow, M. A. Murthy, S. National Institutes of Health (U.S.). Institutional Animal Care and Use Committee. *The IACUC handbook*. 2000, CRC Press.
99. Méndez, I. Guerrero, D. Moreno, L. Sosa, C. *El protocolo de investigación. Lineamientos para su elaboración y análisis*. Editorial Trillas, 2001.
100. Public Law 89-544 - Animal Welfare Act of August 24, 1966.
101. Public Law 91-579 - Animal Welfare Act Amendments of 1970.
102. Public Law 94-279 - Animal Welfare Act Amendments of 1976.
103. Principles of laboratory animal care by the National Society for Medical Research.
104. *Guide for the care and use of laboratory animals*. NIH publication No. 85-23, revised 1996 by the National Academy of Sciences.
105. Jain, N. Ch. *Essentials of veterinary hematology*. Wiley-Blackwell, 1993
106. The Encyclopedia of the U. S. National Library of Medicine con referencia proveniente de: Zuckerman KS. Approach to the anemias. In: Goldman L, Ausiello D, eds. *Cecil Medicine*. 23rd ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2007: chap 162.
107. Dawson-Saunders B, Trapp Robert G. *Bioestadística médica*. Ed. El Manual Moderno, S. A. de C. V. 1993.
108. Carl A. Burtis, Edward R. Ashwood, Joan E. Aldrich, Norbert W. Tietz. *Tietz fundamentals of clinical chemistry*. 4th edition, W.B. Saunders, 1996

109. Feldman, B. Zinkl, J. Jain, N. *Schalm's Veterinary Hematology*. 5th edition. Wiley-Blackwell, 2000.
110. Jain, N. *Essentials of Veterinary Hematology*. 1st edition. Wiley-Blackwell, 1993.

10 Anexos

A. Resultados estudio piloto.

En este estudio piloto se realizaron 6 implantes en ovejas con un peso que osciló entre 77 y 109 kg. El dispositivo fue implantado en configuración de soporte izquierdo con conexión en la aorta descendente y ápex del ventrículo para las cánulas de salida y entrada, respectivamente.

La variable principal del estudio fue la hemólisis la cual se determinó a través de la medición de hemoglobina libre en plasma.

Finalmente, se registraron también parámetros de hemodinámica como lo son presiones arteriales medias así como gasto cardíaco y flujo de salida del dispositivo. A continuación, se muestra un resumen de los resultados de este estudio piloto.

Hemólisis

La Figura 6.3.1 muestra los valores promedio de hemoglobina libre generada en los dos grupos de animales. El valor promedio total de hemoglobina libre en plasma fue de 86.32 ± 30.5 mg/dL. Estos valores fueron calculados utilizando la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** de corrección de hemólisis por hematocrito.

Se observaron valores de hemoglobina libre muy elevados en todos los experimentos y una gran variabilidad en estos. Los valores elevados se presentaron desde los datos basales, es decir antes de que el dispositivo fuera implantado.

Se presume que la hemólisis prematura fue ocasionada por el tipo de sedante administrado a los sujetos de experimentación así como por las dosis utilizadas.

Cabe señalar que a lo largo del bombeo se observó una disminución en los niveles de hemoglobina libre por lo que se puede concluir que el dispositivo no generó hemólisis adicional.

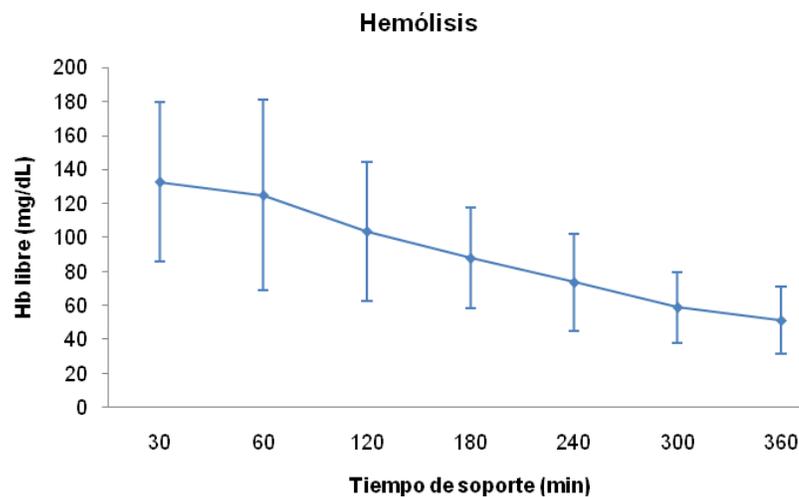


Figura 6.3.1 Grafica de valores promedio de hemoglobina libre.

n=6

Hemodinámica

En la Figura 6.3.2 se muestran los valores promedio de gasto cardiaco y flujo del dispositivo. El promedio de flujo del dispositivo fue de 1.93 ± 0.28 L/min representando un 34% del gasto cardiaco promedio total. El bajo aporte de flujo del dispositivo se debió a que los sujetos utilizados en el experimento presentaban alta resistencia vascular lo cual se puede ver reflejado en los valores de presión arterial media. El valor promedio de presión arterial media fue de 88.53 ± 10.87 mmHg. La Figura Figura 6.3.3 muestra la gráfica de los valores promedio de presión arterial media.

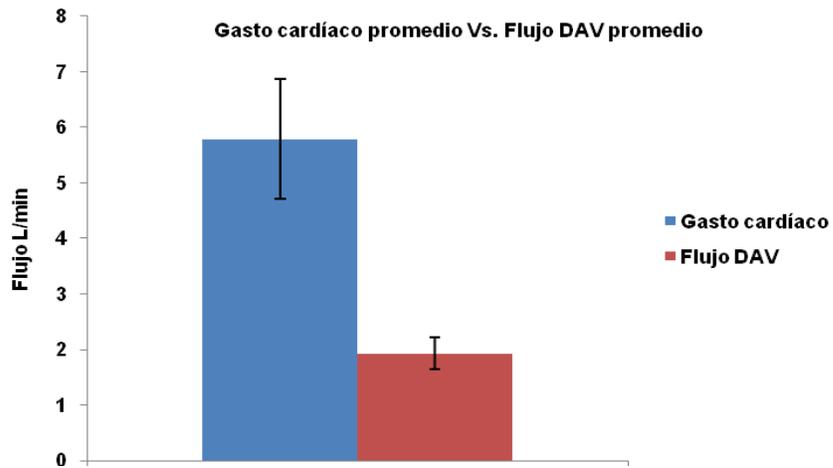


Figura 6.3.2 Porcentaje de aporte del flujo del dispositivo sobre el gasto cardiaco total.

n=6

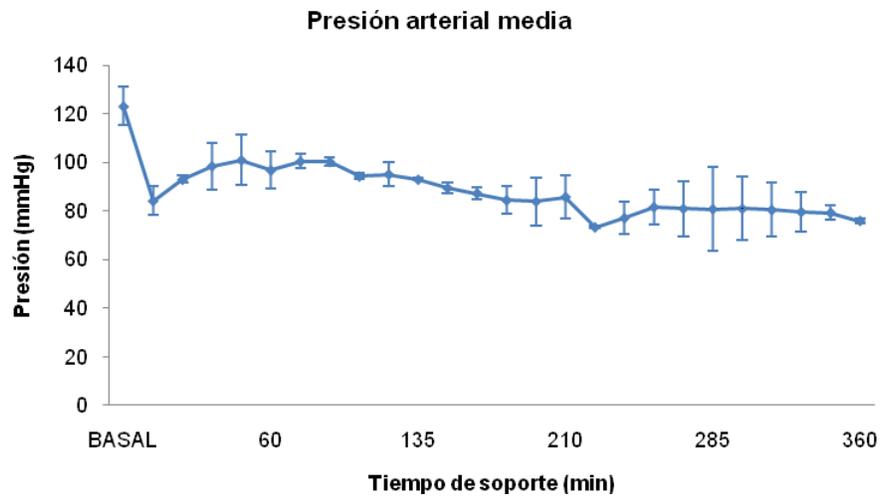


Figura 6.3.3 Presión arterial media promedio.

n=6.

B. Datos adquiridos.

VARIABLES HEMATOLOGÍA - VALORES PROMEDIO, SUJETOS 1 AL 8

Variable/Tiempo	Basal	Min. 0	Min. 30	Min. 60	Min. 120	Min. 180	Min. 240	Min. 300	Min. 360	Media	D.E.
Haptoglobina	5.1	2.0							<1		
CK-MB	0.6	1.2							2.7	1.5	1.1
GB X1000/CU MM	6.3	4.9							7.7	6.3	1.4
GR X1,000,000/CU MM	11.6	7.7							5.6	8.3	3.0
Hb g/dl	11.9	7.7							5.6	8.4	3.2
HTC %	35.3	24.3	21.5	21.1	21.3	20.1	19.9	18.8	17.2	22.2	5.3
Plaquetas X1000/CU MM	395.3	194.4							144.0	244.5	132.9
MPV CU microns	5.3	5.2							4.5	5.0	0.4
Neutrófilos	31.0	37.0							46.9	38.3	8.0
Linfocitos	63.8	62.6							53.1	59.8	5.8
TP seg	16.8	16.4							24.6	19.2	4.6
INR	2.2	2.1							5.8	3.4	2.1
PTT sec	33.1	30.3							22.7	28.7	5.4
Fibrinógeno mg/dl	379.0	243.5							151.0	257.8	114.7
Conteo Retic. %	<0.1	<0.1							<0.1	<0.1	N/A
Hb libre en plasma mg/dl	8.5	4.5	4.9	4.3	4.8	5.6	5.9	5.9	5.0	5.5	1.3
Hb libre compensada											
BUN mg/dl	14.9	10.6							11.3	12.3	2.3
Glucosa mg/dl	71.3	71.0							86.8	76.3	9.0
Creatinina mg/dl	1.2	1.0							1.2	1.1	0.1
Ca mg/dl	10.0	9.1							7.8	9.0	1.1
Mg mEq/L	2.5	2.4							2.4	2.4	0.1
Cl mmol/L	109.6	108.2							108.7	108.8	0.7
K mmol/L	5.4	3.4							3.9	4.2	1.0
Na mmol/L	142.9	141.8							140.1	141.6	1.4
SGPT (ALT) IU/L	12.9	8.3							9.0	10.0	2.5
Albúmina g/dl	2.7	2.4							1.4	2.2	0.7
SGOT (AST) IU/L	107.1	78.8							78.6	88.2	16.4
Dir. Bilirubina mg/dl	0.0	0.0							0.0	0.0	0.0
Tot. Bilirubina mg/dl	0.1	0.1							0.1	0.1	0.0
GGT IU/L	80.5	67.5							35.4	61.1	23.2
LDH IU/L	402.5	300.5							221.0	308.0	91.0
Phos mg/dl	7.4	6.8							7.6	7.3	0.4
Colesterol mg/dl	56.4	50.9							23.9	43.7	17.4
ALK (IU/L)	239.8	199.5							149.6	196.3	45.1
CK (IU/L)	109.0	117.3							844.5	356.9	422.3
Tot. Protein g/dl	6.9	6.0							3.6	5.5	1.7

Hb libre en plasma (mg/dL) - Datos directos de resultados de laboratorio

Tiempo	Basal	0min	30min	60min	120min	180min	240min	300min	360min
S-217	4.04	2.01	2.35	2.42	2.73	2.77	2.80	3.11	3.41
S-218	5.79	1.48	2.65	3.56	6.14	7.05	8.30	9.58	8.60
S-219	6.26	2.88	3.03	2.80	3.83	6.17	4.95	5.51	4.39
S-220	26.84	3.45	2.20	1.68	3.04	1.82	1.87	1.40	0.79
S-221	5.08	1.96	2.94	3.46	3.69	4.81	3.88	5.40	3.96
S-222	11.23	2.29	3.13	2.71	3.02	3.67	3.81	2.16	2.01
S-223	3.52	11.34	8.35	8.92	7.70	9.66	11.07	10.07	9.42
S-224	5.15	10.74	14.70	8.70	8.13	8.63	10.80	9.64	7.19
Promedio	8.49	4.52	4.92	4.28	4.79	5.57	5.94	5.86	4.97
D.E.	7.78	4.07	4.43	2.86	2.20	2.80	3.62	3.53	3.12

Total
5.48
1.63

Hematocrito (%)

Tiempo	Basal	0min	30min	60min	120min	180min	240min	300min	360min
S-217	36.9	19.8	17.0	18.0	18.0	17.0	18.0	18.0	17.4
S-218	35.4	23.4	22.0	25.0	26.0	28.0	28.0	27.0	21.0
S-219	35.1	26.0	26.0	24.0	22.0	22.0	20.0	20.0	20.0
S-220	39.3	20.0	15.0	14.0	17.0	10.0	9.0	8.0	8.0
S-221	31.5	21.0	20.0	20.0	18.0	17.0	17.0	18.0	16.0
S-222	34.5	22.0	18.0	17.0	18.0	16.0	19.0	15.0	12.5
S-223	36.3	32.0	32.0	30.0	29.0	29.0	26.0	24.0	22.9
S-224	33.2	30.0	22.0	21.0	22.0	22.0	22.0	20.0	20.0

Hb libre en plasma (mg/dL) - Datos corregidos con Hematocrito

Tiempo	Basal	0min	30min	60min	120min	180min	240min	300min	360min
S-217	4.04	3.75	5.10	4.96	5.60	6.01	5.74	6.38	7.23
S-218	5.79	2.24	4.26	5.04	8.36	8.91	10.49	12.56	14.50
S-219	6.26	3.89	4.09	4.10	6.11	9.84	8.69	9.67	7.70
S-220	26.84	6.78	5.76	4.72	7.03	7.15	8.17	6.88	3.88
S-221	5.08	2.94	4.63	5.45	6.46	8.91	7.19	9.45	7.80
S-222	11.23	3.59	6.00	5.50	5.79	7.91	6.92	4.97	5.55
S-223	3.52	12.86	9.47	10.79	9.64	12.09	15.46	15.23	14.93
S-224	5.15	11.89	22.18	13.75	12.27	13.02	16.30	16.00	11.94
Promedio	8.49	5.99	7.69	6.79	7.66	9.23	9.87	10.14	9.19
D.E.	7.78	4.16	6.10	3.50	2.32	2.38	3.97	4.11	4.11

Total
8.32
1.51

Presión arterial media

Sujeto/Tiempo de soporte (min)	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360	
1	100	101	98	91	90	96	93	88	82	90	81	83	93	
2	110	88	85	75	80	73	87	83	83	79	71	88	63	
3	125	95	94	91	81	86	87	83	84	64	74	69	66	
4	85	71	69	63	50	58	59	56	51	51	56	49	40	
5	84	92	88	84	76	74	80	71	77	64	83	78	74	
6	89	75	70	72	68	68	64	61	56	65	58	56	49	
7	87	89	92	83	85	78	80	76	71	64	69	70	72	
8	105	82	83	77	74	70	71	61	70	65	54	57	59	Total
Media	98.13	86.63	84.88	79.50	75.50	75.38	77.63	72.38	71.75	67.75	68.25	68.75	64.50	76.23
D. E.	14.60	10.10	10.64	9.65	12.31	11.58	11.95	12.02	12.49	11.71	11.21	13.90	16.19	14.65

Gasto cardíaco

Sujeto/Tiempo de soporte(min)	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360	
1	4.3	5.2	5.7	5.6	5.9	6.3	6.2	5.9	6.5	5.3	5.4	5.1	4.8	
2	7.6	7.5	8.7	7.7	8.3	7.8	7.2	6.2	5.4	5.9	5.7	6.5	6.4	
3	5.1	3.7	3.9	3.7	3.7	4	3.9	4.3	4.2	4.1	3.5	3.9	3.3	
4	6.5	8.1	8	6.5	4.8	5.4	6.5	5.6	5.4	6.3	6.3	7	5.6	
5	5.4	5.5	4.8	5.2	5.4	4.8	5.4	4.8	5.1	3.7	5.1	4.7	4.6	
6	6.1	5.3	5.6	5.8	6.3	6.1	6.9	5.2	4.3	4.7	4.7	5.1	4.9	
7	4.2	4.5	4.3	4.8	4.9	5	5.3	4.9	4.7	4.8	4.9	4.7	4.6	
8	5.5	7.2	6.8	2.8	5.9	5.6	5.6	5.3	5.7	5.3	5.4	4.5	4.1	Total (L/min)
Media	5.59	5.88	5.98	5.26	5.65	5.63	5.88	5.28	5.16	5.01	5.13	5.19	4.79	5.40
D. E.	1.13	1.55	1.73	1.54	1.35	1.14	1.06	0.62	0.76	0.87	0.82	1.04	0.93	1.16

Flujo DAV

Sujeto/Tiempo de soporte(min)	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360	Total
1	4.3	4.8	5.3	5.1	5.1	4.8	4.8	4.5	4.6	4.5	4.5	4.2	4.5	4.7
2	ND	4.3	1.9	2.5	2.4	2.5	2.2	2.5	2.5	2.5	3.0	3.4	3.0	2.7
3	ND	3.9	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	4.1	4.1	4.2	4.1	3.9	3.4	3.9
4	ND	6.3	4.8	5.6	4.3	4.3	5.3	5.3	5.3	5.2	5.3	5.3	5.0	5.2
5	3.2	5.0	5.3	5.2	4.3	3.8	5.0	4.8	4.6	4.3	4.8	4.5	4.5	4.7
6	5.3	5.0	5.2	5.3	6.3	6.0	5.8	5.3	5.3	5.2	4.8	4.9	5.2	5.4
7	ND	4.3	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.3	4.5	4.5	4.3	4.5	4.4
8	4.8	4.6	4.6	5.0	4.8	4.9	4.3	4.8	4.6	4.5	4.5	3.6	4.3	4.5
Media	4.41	4.79	4.42	4.64	4.43	4.31	4.47	4.46	4.42	4.35	4.41	4.27	4.29	4.44
D. E.	0.89	0.71	1.15	1.04	1.11	1.01	1.09	0.91	0.90	0.84	0.68	0.65	0.76	0.88

TCA								
Sujeto/Tiempo de soporte	0min	60min	120min	180min	240min	300min	360min	
1	108	857	298	530	618	779	323	
2	110	999	471	666	999	999	624	
3	104	785	289	999	393	427	999	
4	206	999	999	999	449	999	999	
5	109	999	999	470	840	362	511	
6	112	623	999	380	999	999	640	
7	113	841	417	694	348	435	475	
8	95	490	999	833	447	475	560	
Media	119.63	824.13	683.88	696.38	636.63	684.38	641.38	
D.E.	35.36	187.74	341.96	233.54	272.07	288.37	241.65	

C. Lista de tablas

Tabla 3.6.1 Principales complicaciones relacionadas con el uso de la asistencia circulatoria mecánica.....	40
Tabla 4.7.1 Parámetros de hematología, coagulación y química sanguínea en ovejas y sus rangos normales.....	54
Tabla 5.4.1 Programa de muestras de laboratorio.....	64
Tabla 5.4.2 Paneles de mediciones a través de muestras sanguíneas.....	65
Tabla 5.4.1 Resumen de los experimentos realizados.....	69
Tabla 6.1.1 Parámetros de la evaluación hematológica, n = 8.....	71
Tabla 6.1.2 Contribución del dispositivo sobre el valor de hemoglobina libre antes del inicio de bombeo.....	72
Tabla 6.1.3 Resultados de la prueba t para una muestra obtenidos utilizando el programa SPSS.....	73
Tabla 6.1.4 Parámetros del perfil de coagulación, n = 8.....	74
Tabla 6.2.1 Valores de gasto cardíaco basal y flujo generado por el dispositivo, n= 8.....	75
Tabla 6.3.1 Tiempos de duración de cada implante.....	78
Tabla 6.3.2 Tiempos de canulación ventricular.....	79
Tabla 6.3.3 Tiempos de canulación arterial (anastomosis).....	80
Tabla 6.3.4 Comparativo entre el uso de cánula ventricular con anillo y sin anillo.....	81
Tabla 6.3.5 Tiempos de duración del purgado/conexión del dispositivo y ensamble de la cápsula.....	82

D. Lista de figuras

Figura 3.7.1 Desarrollo de la hemólisis, deformación del eritrocito.....	44
Figura 5.2.1 Distintos tipos de cánulas del sistema.....	56
Figura 5.2.2. Explosivo del ensamble del circuito de paciente del dispositivo.....	57
Figura 5.2.3 Conexión de la consola de control con la cápsula.....	58
Figura 5.2.4 Unidad de transporte con consolas de control.....	59
Figura 5.3.1 Preparación del dispositivo: purgado de los desechables.....	61
Figura 5.3.2 Procedimiento quirúrgico de implante del dispositivo.....	62
Figura 5.3.3 Canulaciones ventricular (izquierda) y arterial (derecha).....	63
Figura 5.4.1 Gráfica de regresión de los valores de flujo registrados con los transductores de flujo.....	67
Figura 5.4.2 Circuito para obtener la corrección de flujo.....	68
Figura 5.4.1 Conexión de cánulas en el corazón del sujeto de experimentación.....	70
Figura 6.1.1 Gráfica de los valores promedio de hemoglobina libre compensada con hematocrito.....	72
Figura 6.2.1 Gráficas del gasto cardíaco total y el flujo de salida generado por el dispositivo.....	76
Figura 6.2.2 Porcentaje de contribución de flujo del dispositivo al gasto total.....	76
Figura 6.2.3 Gráfica de la presión arterial media promedio.....	77
Figura 6.3.1 Gráfica de valores promedio de hemoglobina libre.....	97
Figura 6.3.2 Porcentaje de aporte del flujo del dispositivo sobre el gasto cardíaco total.....	98
Figura 6.3.3 Presión arterial media promedio.....	98

E. Lista de ecuaciones

Ecuación 1. Cálculo del tamaño de la muestra.....	49
Ecuación 2. Ajuste de la Hb libre.....	66



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD IZTAPALAPA
DIVISIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

**Efecto hemolítico de un Dispositivo de Asistencia
Ventricular**

Tesis para obtener el grado de:
Maestría en Ciencias (Ingeniería Biomédica)

Presenta:
Ana Laura Contreras del Valle

México. D. F. 24 de Julio, 2009.

Asesor: Dr. Emilio Sacristán Rock

Jurado:

Dr. Emilio Sacristán Rock

Presidente

M. en I. Jesús Alfonso Martínez Ortiz

Secretario

Dr. Moisés Calderón Abbo

Vocal