

Bleeding news

Monográfico III: Anticoagulación y riesgo de sangrado en la terapia de oxigenación extracorpórea. Bleeding News Octubre 2021

Autora: **Dra. Pilar Marcos Neira.**

Medicina Intensiva. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona

INTRODUCCIÓN

Durante el último año y medio, han incrementado considerablemente los sistemas de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) en las Unidades de Cuidados Intensivos, como última línea de tratamiento de la neumonía grave por SARS-CoV-2.

El objetivo de este monográfico es la revisión y actualización del tratamiento anticoagulante en la terapia ECMO, cuya finalidad es evitar los eventos trombóticos que se pueden producir en el circuito y en el paciente durante la misma, incrementando el riesgo hemorrágico ya inherente a la propia técnica. Complicaciones tan frecuentemente descritas en el paciente con neumonía grave por SARS-CoV-2.

FISIOPATOLOGÍA DE LA CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

El empleo de los sistemas de ECMO como soporte circulatorio ha sido utilizado en aquellas situaciones de insuficiencia respiratoria secundaria a determinadas enfermedades y en el último año y medio se ha incrementado considerablemente como última línea de tratamiento de la neumonía grave por SARS-CoV-2.

El inicio de los sistemas ECMO implica una activación de los sistemas de **complemento** y **contacto** como resultado de la interacción sangre-biomaterial ya a los 10 minutos de iniciarla (figura 1).

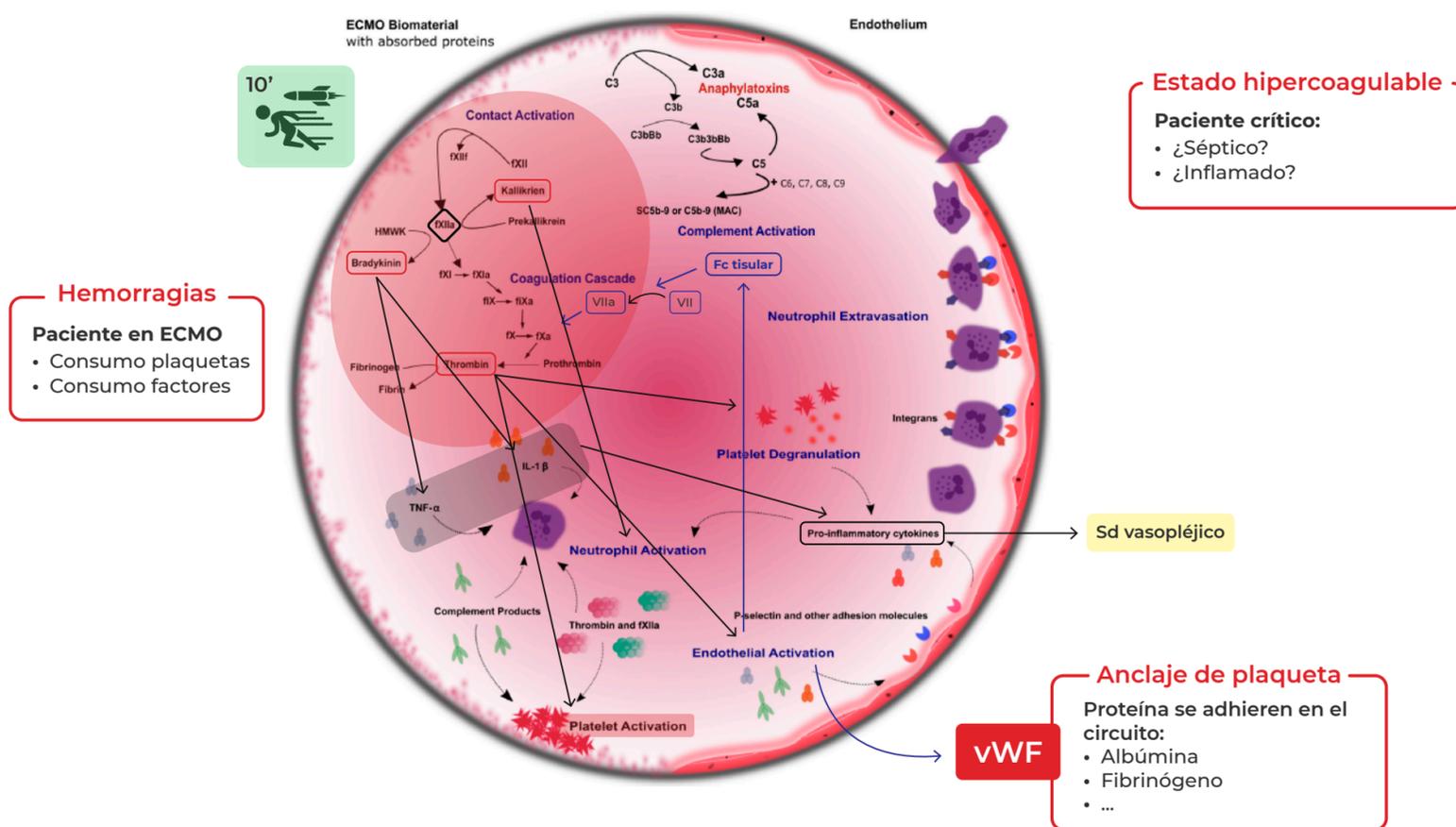


Figura 1. Fisiopatología de los fenómenos trombóticos y hemorrágicos de la terapia ECMO. Adaptado de Millar et al.

Concretamente, C3a, C5a y el complejo de ataque de membrana (MAC) se ven activados por la hidrólisis de C3 en la superficie del biomaterial¹.

El sistema de **contacto** es el responsable de producir el factor XIIa que induce la **vía intrínseca de la coagulación**, lo que lleva a la generación de trombina y a la formación de trombos (figura 1). Además, la activación del factor tisular por la superficie del biomaterial activa el endotelio vascular liberando factor de **Von Willebrand** (vWF) que favorece la agregación plaquetaria y la formación de trombos¹.

Los productos derivados de la activación de estos sistemas promueven la producción de **citocinas proinflamatorias** que tienen efectos directos sobre los **leucocitos**, el **endotelio vascular** y las **plaquetas** (figura 1). Así, los neutrófilos activados infiltran el tejido y acaban dañando los órganos y, la activación del endotelio vascular y de las plaquetas promueven la formación de **trombos**. Esto conlleva el consumo de factores de la coagulación y plaquetas que acabará favoreciendo la **hemorragia** en estos pacientes¹.

Bleeding news

ANTICOAGULANTES UTILIZADOS EN LA TERAPIA ECMO

Las guías ELSO² recomiendan la anticoagulación (AC) continua y sistemática de los pacientes para prevenir la formación de trombos en el circuito y paciente. Si bien, pudiera ser contraproducente en situaciones de sangrado activo o elevado riesgo de sangrado. Por este motivo existen circuitos revestidos de heparina.

Circuitos revestidos de heparina

El oxigenador de membrana y el tubo puente son los lugares donde más frecuentemente se produce la formación de coágulos.

La ingeniería actual se ha centrado en crear materiales biocompatibles y biohíbridos que minimicen el riesgo trombótico. Los dispositivos actuales son de polimetilpenteno y están revestidos de heparina con esa finalidad.

La mayoría de centros utilizan circuitos tratados con heparina. Sus efectos acostumbran a ser de horas, por lo que en terapias prolongadas el beneficio es escaso. Sobre todo son útiles para iniciar la AC horas más tarde a la colocación del circuito y minimizar el sangrado posoperatorio².

Los **fármacos anticoagulantes** de que disponemos son los siguientes (figura 2):

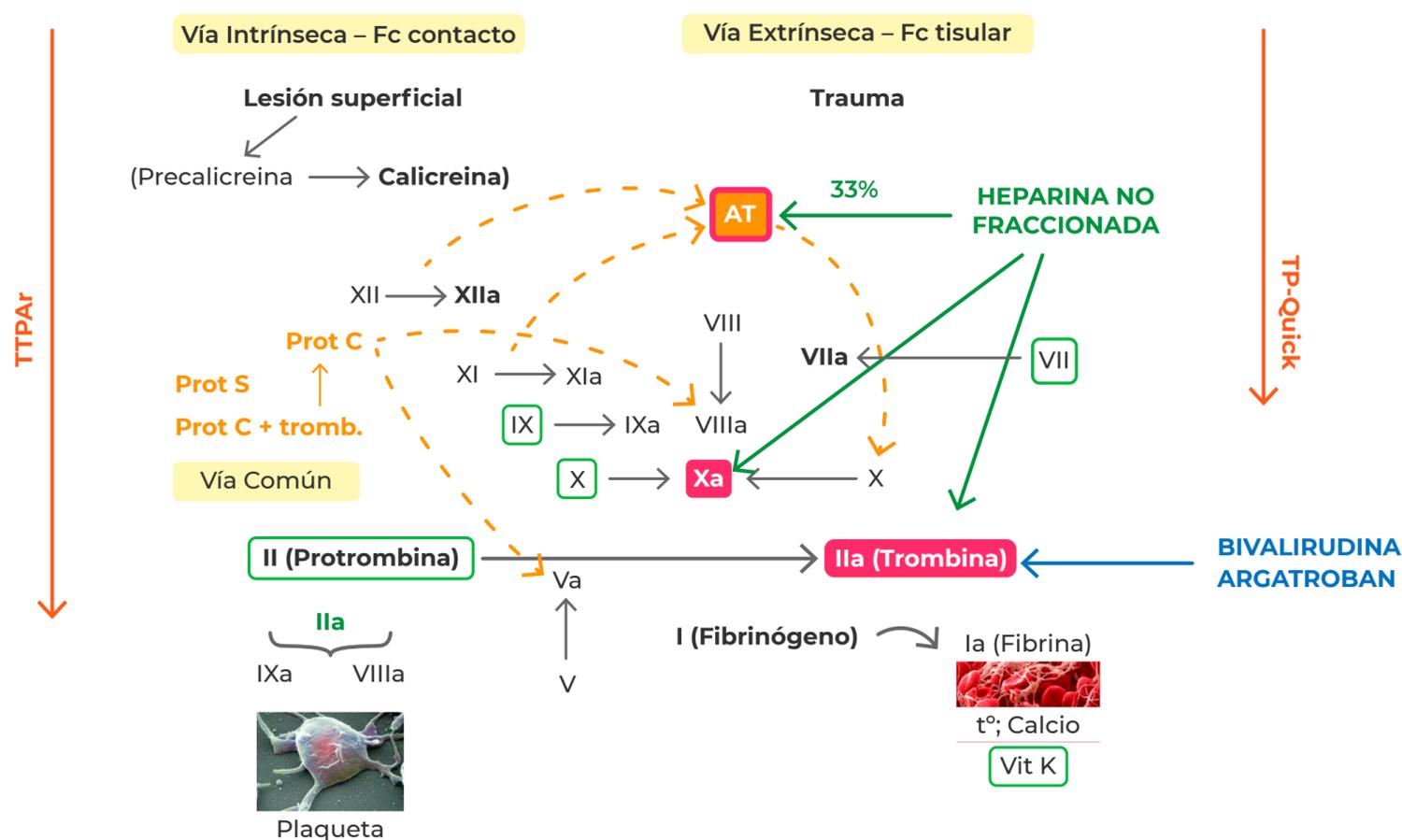


Figura 2. Lugar de acción de los anticoagulantes utilizados durante la terapia ECMO

Inhibidores indirectos de la trombina: Heparina no fraccionada

El anticoagulante más utilizado es la heparina no fraccionada (HNF). Fue descubierta en 1916. Es una mezcla heterogénea de polisacáridos sulfatados con un peso molecular que oscila entre 3.000 Da y 30.000 Da (media 15.000 Da). Por su gran tamaño no cruza la placenta ni pasa a la leche materna.

Aproximadamente, el 33% de la acción anticoagulante de la HNF se produce estimulando la actividad de la antitrombina III (AT III) (por este motivo se conoce como inhibidor **indirecto** de la trombina). La acción restante se produce al inhibir directamente y, a partes iguales, el factor Xa y el factor IIa (trombina). La relación de la actividad Anti-Xa: Anti-IIa de la HNF es 1:1.

Dosis: Bolus de 70-100 UI/Kg. Mantenimiento 18-20 UI/Kg/h³.

Farmacocinética: Un 95% de unión a proteínas. Su semivida de eliminación depende de la dosis (habitual 1,5 horas). Su metabolismo es fundamentalmente hepático y reticuloendotelial y, su eliminación renal. Una vez parada la perfusión puede tardar hasta 8 horas en desaparecer del plasma.

La HNF **no puede lisar** los coágulos existentes, pero evita que incrementen su tamaño o se formen nuevos. Para ello, es fundamental alcanzar las concentraciones terapéuticas y su monitorización es imprescindible.

Antídoto: Protamina. Clásicamente se ha recomendado 1 mg de protamina para neutralizar 1 mg de HNF⁴. Los últimos estudios sugieren dosis inferiores (incluso 0,5 mg por 1 mg HNF) y ajustadas a la farmacocinética individual de la HNF⁵. Dosis excesivas de protamina pueden producir trombosis.

Resistencia a la HNF: Su etiología acostumbra a ser multifactorial. Desde la resistencia que provoca la inflamación hasta el déficit de AT III. Como hemos comentado, el 33% de la acción de la HNF se produce potenciando el efecto anticoagulante de la AT III. Por lo tanto, el déficit producido por la resistencia a la HNF pudiera provocar un efecto infraterapéutico precisando un incremento de dosis de HNF. Es habitual que antes de la terapia ECMO el paciente tenga niveles de AT III correctos y que después del inicio de la HNF disminuyan por consumo. **¿Debe suplementarse el déficit de AT III? ¿A partir de qué niveles deben suplementarse?** Los pocos estudios existentes recomiendan suplementar cuando las dosis de HNF superan los 15-20 UI/Kg/h y la actividad de AT III < 50%⁶. Un ensayo clínico reciente, aunque con limitaciones, concluye que suplementar con AT III no disminuye las dosis de HNF ni disminuye la incidencia de trombosis ni de hemorragia⁷.

Bleeding news

Inhibidores directos de la trombina

Las complicaciones más frecuentes de la terapia con HNF son el sangrado, la trombocitopenia inducida por heparina (HIT) y la resistencia a heparina. Estas situaciones provocan una AC deficiente. Por este motivo, los inhibidores directos de la trombina (IDT) son una alternativa cada vez más valorada, especialmente el argatroban y la bivalirudina. En la tabla 1 se resumen las características de la HNF y de los IDT⁸⁻¹³. Algunas características de los IDT les confieren ciertas ventajas respecto la HNF. Así, por ejemplo, su efecto es más predecible al no precisar de cofactor y unirse en menor proporción a proteínas y, su eficacia mayor al unirse tanto a la trombina circulante como a la que ya forma parte de coágulo.

HEPARINA NO FRACCIONADA	INHIBIDORES DIRECTOS DE TROMBINA
Se une a trombina circulante	Se une a trombina circulante y a la del coágulo formado
Precisa de cofactor (AT III)	No precisa de cofactor
Unión proteínas: 95%	Unión proteínas: Bivalirudina (nula), argatroban (20%)
Inicio acción: 4-6 min	Inicio acción: Bivalirudina (2-4 min), argatroban (45 min)
Vida media: 30-150 min	Vida media: Bivalirudina (25 min), argatroban (45 min)
Peso molecular: 15.000 Daltons	Peso molecular: Bivalirudina (1980 Daltons), argatroban (527 Daltons)
No cruza la placenta No pasa a la leche materna	No hay estudios de seguridad ni en embarazo ni lactancia
Metabolismo: Hepático, retículo endotelial y eliminación renal	Metabolismo: Bivalirudina (proteasa sérica), argatroban (hepático)
Insuficiencia renal: Ajustar dosis si FG<30 mL/min	Insuficiencia renal: Debe ajustarse la dosis de la bivalirudina si FG<30 mL/min. Del argatroban no.
No se elimina por filtración	Bivalirudina y argatroban mínima eliminación por filtración
Insuficiencia hepática: Debe ajustarse la dosis	Insuficiencia hepática: Debe ajustarse la dosis del argatroban. De la bivalirudina no.
Monitorización variable	Monitorización estable
Trombocitopenia: 1/100-1/1000	Trombocitopenia: 1/100-1/1000
HIT : 0,32-22%	HIT: inexistente
Tiene antídoto (protamina)	No tienen antídoto
Resistencia a HNF multifactorial	Resistencia a IDT en tratamientos prolongados
Tasa de sangrado: 0,06/día HNF	Tasa de sangrado: 0,05/día IDT

Tabla 1. Características de la HNF e IDT

¿Qué IDT endovenosos existen?:

- **Desirudina y lepirudina** (derivados recombinantes de la hirudina). Se unen a la trombina de forma irreversible. Contienen proteínas no humanas con alto riesgo de anafilaxia. Ya no se comercializan.

- **Argatroban** (derivado sintético de la L-arginina). *Indicación terapéutica según ficha técnica:* HIT⁴.

- **Bivalirudina** (derivado sintético de la hirudina). *Indicaciones terapéuticas según ficha técnica:* Anticoagulante durante intervencionismo coronario y en pacientes con infarto agudo de miocardio sin elevación del ST / Angina inestable (IAMSEST/AI) que requerirán cirugía urgente o temprana. Es mucho más barato y existe más experiencia clínica que con el argatroban. Su uso en ECMO, aunque exista HIT, es "off label"¹⁵.

En la tabla 2 se muestran las dosis de carga y mantenimiento de los IDT.

	Dosis Carga	Dosis Mantenimiento
Bivalirudina	<ul style="list-style-type: none"> Sin carga 0,04-2,5 mg/Kg Recomendamos: Sin carga 	<ul style="list-style-type: none"> Habitual: 0,05-0,26 mg/Kg/h Rangos publicados: 0,025-2,5 mg/Kg/h Recomendamos: 0,025-0,26 mg/Kg/h
Argatroban	Sin carga	0,1-0,3 µg/Kg/min

Bleeding news

Experiencia en anticoagulación en terapia ECMOv con IDT

En un estudio de cohortes retrospectivo, Rivosecchi et al.¹³ comparan la AC con HNF (n=162) vs bivalirudina (n=133). El grupo HNF presentaba una OR de trombosis de 2,31 respecto al grupo bivalirudina. Además, éstos presentaron menor sangrado y menor transfusión de hemoderivados. Si bien el estudio es retrospectivo, la n es importante y sugiere la necesidad de ensayos clínicos para confirmar la superioridad de la AC con bivalirudina respecto a la clásica HNF.

Experiencia en anticoagulación en terapia ECMOv con IDT

Un estudio de cohortes retrospectivo, Seelhammer et al.¹⁰ con un número importante de pacientes (n=424; 84% ECMOv, el 79% adultos) compara mortalidad y necesidad de transfusión entre el grupo AC con HNF y el AC con bivalirudina. Así, el grupo de adultos AC con bivalirudina presenta menor mortalidad (OR 0,39; p<0,01) y, el grupo pediátrico requiere menor transfusión en las primeras 24 horas (OR 0,28; p=0,02). Si bien se trata de un estudio observacional y retrospectivo, el tamaño muestral y los resultados sugieren la necesidad de ensayos clínicos para confirmar la superioridad de la AC con bivalirudina respecto a la clásica HNF.

En otro estudio de cohortes retrospectivo, Giuliano et al.¹¹ analizaron las complicaciones hemorrágicas y trombóticas en pacientes en ECMO en función del anticoagulante elegido. n=144 (ECMOv central 41%, ECMOv periférico 40%, ECMOv 19%). Los pacientes AC con bivalirudina fueron 13 y su indicación fue por sospecha de HIT, HIT o resistencia a la heparina. No hubo diferencias en cuanto a complicaciones hemorrágicas o trombóticas entre HNF y bivalirudina, pero los pacientes AC con bivalirudina recibieron menos transfusiones.

Actualmente, sólo un ensayo clínico en Dallas (EUA) está reclutando pacientes pediátricos con la finalidad de comparar AC con bivalirudina vs HNF¹⁶.

Mesilato de nafamostat

Es un inhibidor de proteasas de serina, como la tripsina (efecto antiinflamatorio en la pancreatitis), la proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2) (posible efecto contra el virus influenza y coronavirus), la calicreína, factores XIIa, VIIa, Xa, IIa (efecto anticoagulante) y la plasmina (efecto antifibrinolítico)⁸.

Sólo comercializado en Japón, para anticoagular pacientes en hemodiálisis con alto riesgo de sangrado. En Europa, su uso en ECMO es a través de ensayos clínicos. Los escasos estudios al respecto son coreanos^{17,18} y objetivan una reducción de complicaciones hemorrágicas e incluso trombóticas.

Dosis: 0,64 mg/Kg/h. Vida media corta (8-10 minutos). No tiene antídoto.

ECMO sin anticoagulación

Una revisión sistemática¹⁹ realizada antes de la pandemia COVID-19, que incluye 34 estudios y 201 pacientes en terapia ECMO (vv o va) no encuentran diferencias significativas en cuanto a trombosis en el grupo que incluye pacientes con días sin AC. La media de días en ECMO sin AC fue solo de 4,75.

Krueger et al.²⁰, publican un estudio observacional con 60 pacientes en ECMOv sin AC durante toda la terapia. La mediana de días en ECMO fue sólo de 7 días. Sólo tuvieron complicaciones trombóticas 4 pacientes (6,5%). Todas después del quinto día de terapia, y en 3 se produjo un paro súbito de la bomba centrífuga requiriendo recambio inmediato. No se produjeron secuelas. La necesidad transfusional fue sólo de 1/3 en comparación con lo publicado en la literatura.

Se necesitan ensayos clínicos aleatorizados para confirmar ausencia de complicaciones durante la terapia ECMO sin AC.

Anticoagulación en terapia ECMOv por SDRA secundario a COVID-19

Las guías ELSO COVID-19²¹ no sugieren cambios en la AC respecto al paciente no COVID-19. Únicamente mencionan la posibilidad de AC en rango alto de la normalidad debido al estado hipercoagulable de la enfermedad, especialmente ante flujos de bomba < 2 lpm. Pero siempre valorando de forma individual tanto el riesgo trombótico como el hemorrágico.

A medida que se ha adquirido experiencia en terapia ECMO en estos pacientes, nos planteamos otros anticoagulantes como los IDT. ¿Porqué? Porque la HNF actúa indirectamente inhibiendo la trombina, por lo que no evita la formación de trombina y sólo actúa sobre la circulante. En cambio, la bivalirudina, inhibe la trombina directamente y, no sólo inhibe la trombina circulante sino también la que ya forma parte del trombo, por lo que podría mitigar la naturaleza protrombótica del SDRA por COVID. Su farmacocinética y estable monitorización podría minimizar complicaciones trombóticas y hemorrágicas²².

En una cohorte publicada por Bissel et al.²³ de 33 pacientes que precisan de terapia ECMOv por SDRA secundario a COVID-19, la dosis inicial de bivalirudina más frecuentemente utilizada fue de 0,2 mg/Kg/h, consiguiendo el rango terapéutico en una media de 20 horas. La incidencia de sangrado fue del 15,1% y de trombosis del 6,1%.

Bleeding news

MONITORIZACIÓN DE LA ANTICOAGULACIÓN

La mejor monitorización de la AC sería la determinación directa de los niveles del anticoagulante en plasma, pero no existen test para determinarlos. Además, como la HNF es una molécula con una mezcla heterogénea de polisacáridos, la heparinemia no sería fiable.

Métodos indirectos y test parciales de la coagulación

TTPAr. Fue desarrollado en 1953. Mide la capacidad de coagular evaluando la vía **intrínseca** y la vía **común (factores II y X)** de la cascada de la coagulación.

Es un test que **puede verse alterado por muchos factores:**

Inherentes a la técnica:

- Test parcial porque para su determinación hay que centrifugar la muestra para eliminar elementos formes y plaquetas.
- Tiempo prolongado entre extracción y medida.
- Almacenamiento a aire ambiente.
- Variabilidad entre centros. Por eso se aconseja la ratio (TTPAr) más que el TTPA. Así los estudios serán comparables.

Particularidades del paciente crítico:

- Elevación de reactantes de fase aguda (AT III, factor VIII, fibrinógeno).
- Disminución de la albúmina por lo que aumenta la fracción libre de HNF.
- En la insuficiencia renal o hepatopatía.

ACT. Es el tiempo que tarda en iniciarse la formación del coágulo. Su valor normal oscila entre 70-120 segundos. El reactivo que contiene es caolín que activa la formación del coágulo activando la **vía intrínseca**.

Fundamental en cirugía cardíaca, donde las dosis de HNF son mucho más elevadas que las utilizadas en ECMO. Es importante tener en cuenta que los reactivos son diferentes para dosis altas y bajas de HNF.

Puede verse alterado por hipotermia, hemodilución, trombocitopenia.

Sus ventajas son que es un test rápido, al hacerse a pie de cama, y barato.

Actividad Anti-Xa. Se basa en la inhibición de una concentración conocida de Factor Xa por el complejo heparina/AT de la muestra sometida a prueba. La actividad residual del Factor Xa, dosificada en método cromogénico, será inversamente proporcional a la concentración de heparina. La actividad anti-Xa no está influenciada por los factores de la coagulación de la vía intrínseca ni por la común ni por los inhibidores. Además, es menos sensible a las variables pre-analíticas (toma de muestra, etc.), y a las características del paciente crítico.

El anticoagulante más utilizado es la HNF, y por ello, es con el que más estudios de monitorización se han realizado. Ningún método de medida refleja con exactitud el grado de AC provocado por la HNF, generando incertidumbre. Teóricamente, por ser menos sensible a las variables pre-analíticas y a las características del paciente, la actividad Anti-Xa podría ser superior al TTPAr y al ACT, pero faltan estudios que verifiquen una **implicación clínica** positiva en cuanto a reducir trombosis y hemorragias. Cada vez existen más estudios sobre cuál de ellos **correlaciona** mejor con las dosis de HNF y, la mayoría de estudios confirman la teoría de que Anti-Xa > TTPAr > ACT²⁴⁻²⁸. Un reciente e interesante estudio concluye que Anti-Xa=TTPAr cuando los valores de AT son normales²⁹.

Algunos autores utilizan los **test viscoelásticos** [tromboelastografía (TEG) o tromboelastometría (ROTEM)] para monitorizar la AC. Hasta el momento, la correlación con las dosis de HNF es moderada, al igual que con el ACT^{30,31}. De hecho, el valor de la R del TEG o el CT (*clotting time*) del ROTEM equivaldrían al ACT. Sólo un ensayo clínico muestra beneficio clínico al guiar la AC mediante la R/K (rango 16-24 min) del TEG vs TTPAr³².

	Lugar de acción	Monitorización
Heparina no fraccionada	Ila, Xa	TTPAr, ACT, Anti-Xa
Bivalirudina	Ila	TTPAr, ACT
Argotraban	Ila	TTPAr, ACT
Mesilato de nafamostat	Ila, Xa, VIIa, XIIa, Calicreína	TTPAr, ACT

Tabla 3. Lugar de acción y monitorización en función del anticoagulante utilizado.

Bleeding news

¿Cuál es el rango de anticoagulación óptimo?

El que evita trombosis con el menor riesgo de sangrado. El estudio de Sklar²⁶ muestra cómo cuando el objetivo es un TTPA ≥ 60 segundos la incidencia de sangrado y trombosis es del 56% y 7%, respectivamente y, cuando es un TTPA < 60 segundos, la incidencia de sangrado y trombosis es del 8% y 32%, respectivamente.

	TTPA	TTPAr	ACT	Anti-Xa
Rango anticoagulación	40-80 seg	1,5-2 (2,5)	160-200 seg	0,3-0,7 UI/mL

Tabla 4. Rangos habituales de anticoagulación en ECMO²⁵. Flujos elevados de bomba permiten rangos bajos de anticoagulación.

COMPLICACIONES

Sangrado mayor

Durante la terapia ECMO es frecuente el sangrado, ya que la AC es necesaria y la propia terapia consume factores y plaquetas. El sangrado está relacionado con procedimientos invasivos (canulación, punción, traqueostomía,) o espontáneo.

Habitualmente, es **menor** (transfusión puntual); pero no es despreciable la incidencia de sangrados **mayores** (transfusión de ≥ 10 concentrados de hemáties en 24 horas o sangrado en órganos vitales), que pueden comprometer la vida del paciente. En esta situación, para guiar la correcta transfusión es recomendable el uso de los test viscoelásticos (TEG o ROTEM)^{33,34}.

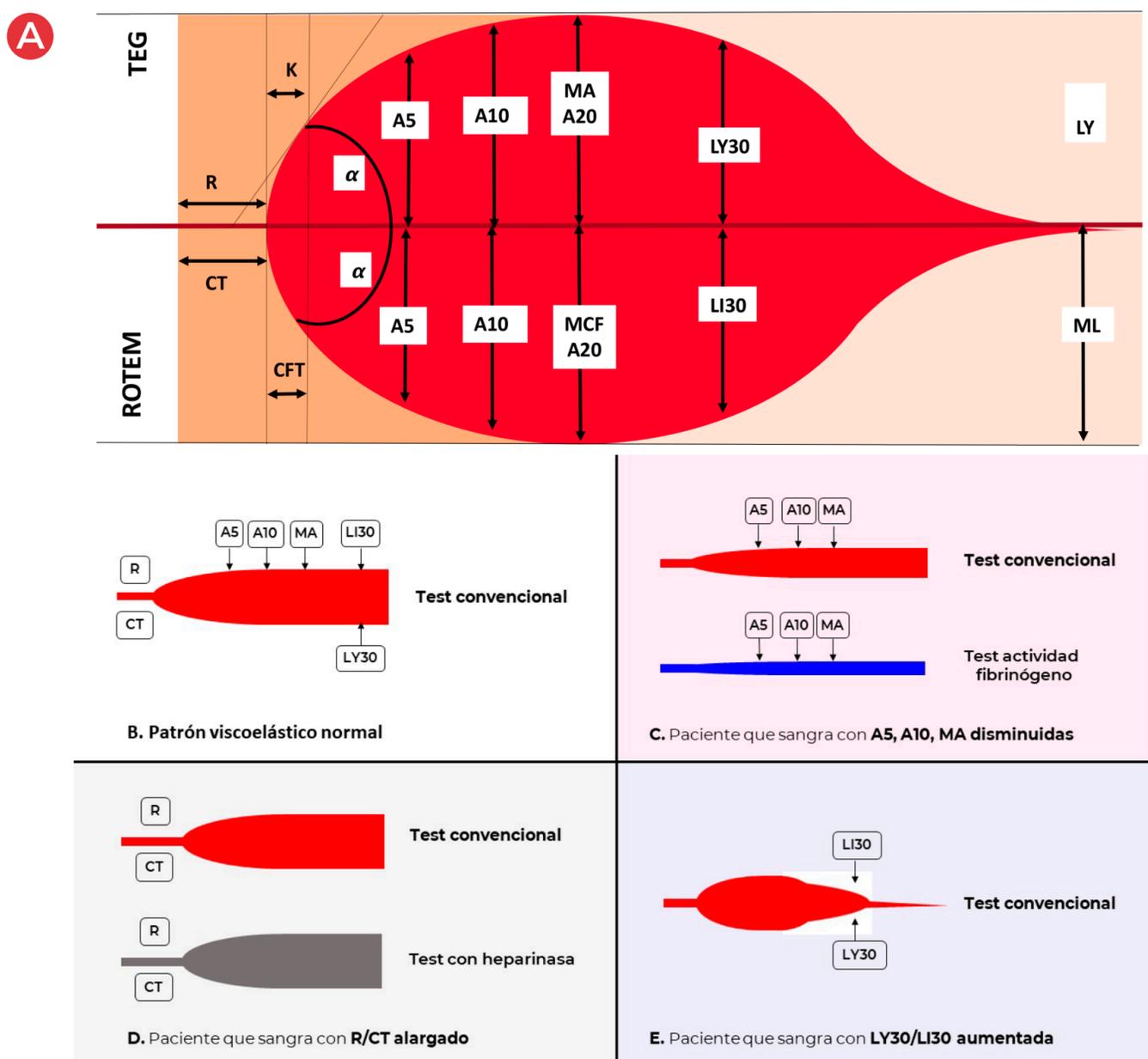


Figura 3. A) Test viscoelásticos. ROTEM: Tromboelastometría rotacional. TEG: Tromboelastografía. CT (clotting time) y R: Tiempo que tarda en iniciarse la formación del coágulo. CFT (clot formation time) y K: Tiempo que tarda el coágulo en alcanzar la máxima amplitud. α : ángulo obtenido por la línea central y una tangente a la curva que pasa por el punto de 2 mm de amplitud. **A5:** Amplitud del coágulo a los 5 minutos (mm). **A10:** Amplitud a los 10 minutos (mm). **MA o A20:** Amplitud máxima a los 20 minutos (mm). **LY30 o LI30:** % de lisis del coágulo a los 30 minutos. **ML o LY:** Máxima lisis. **B)** Patrón TVE normal. **C)** Patrón con amplitud reducida. **D)** Patrón con R/CT alargado. **E)** Patrón con fibrinólisis precoz.

Bleeding news

Ejemplos de utilidad de los test viscoelásticos en el sangrado mayor:

A5, A10, MA reducidas (figura 3 C).

- Quiere decir que el coágulo tiene poca firmeza.
- **Causas:** Plaquetopenia, disfunción plaquetaria o déficit de fibrinógeno.
- Realizamos el test con el reactivo adecuado para analizar la **actividad del fibrinógeno**. Si éste también está reducido, la amplitud reducida será secundaria al déficit de fibrinógeno, y será lo que deberemos transfundir.
- **Implicación:** Orienta a administrar fibrinógeno o plaquetas.

CT/R alargado (figura 3 D).

- Quiere decir que el coágulo tarda en formarse.
- **Causas:** La AC o déficit de factores (consumidos durante la terapia).
- Realizamos el test con **heparinasa** para eliminar la HNF de la muestra → tenderemos el valor de CT/R si el paciente no recibiera AC. Si también está alargado, el problema no es la AC, si no el déficit de factores.
- **Implicación:** Orienta a parar AC o administrar factores.

LY30/LI30 o ML o LY aumentadas (figura 3 E).

- Quiere decir que el coágulo se lisa precozmente.
- **Causas:** Alteración en la fibrinólisis.
- **Implicación:** Orienta a administrar o no ácido tranexámico.

TROMBOCITOPENIA POR HEPARINA

La trombocitopenia en terapia ECMO es frecuente y habitualmente de causa multifactorial: descenso en la producción, consumo, destrucción, secuestro en el circuito. Por lo que diferenciar entre HAT e HIT no siempre es fácil.

Trombocitopenia asociada a la heparina (HAT) o tipo I.

Es un fenómeno benigno, leve y transitorio que habitualmente ocurre al inicio de la terapia. El recuento de plaquetas no suele bajar de $100 \times 10^9/L$, y se recupera a medida que continuamos con el tratamiento.

Trombocitopenia inducida por heparina (HIT) o trombosis trombocitopenia inducida por heparina (HITT) o tipo II.

Su incidencia varía según las series publicadas entre el 0,36-22%³⁵.

Supone un grave problema **inmuno-mediado** donde la HNF estimula el desarrollo de anticuerpos contra los complejos heparina-factor 4 plaquetario induciendo trombosis y secundariamente trombocitopenia^{36, 37}.

Es necesario **suspender de forma inmediata** la HNF y utilizar un AC alternativo (IDT). Si no se suspende precozmente, la incidencia de eventos trombóticos clínicamente relevantes alcanza el 50%.

Presentación clínica^{36, 37}: Típicamente la trombocitopenia es moderada-severa ($50-80 \times 10^9/L$) o supone un descenso de más del 50% del basal. Las plaquetopenias de $< 15 \times 10^9/L$ son infrecuentes.

Habitualmente el descenso se produce a los 5-14 días de iniciada la terapia y, puede ser rápido o progresivo:

Rápido

En los pacientes que durante los tres meses previos a la terapia han recibido algún tipo de heparina y ya presentan anticuerpos.

Progresivo

Supone un descenso más lento y se puede producir hasta pasadas las 3 semanas de terapia.

Una vez suspendida la HNF el número de plaquetas empieza a subir a los 2-3 días, volviendo a la normalidad entre 4-10 días. Los anticuerpos pueden tardar en desaparecer entre 2-3 meses.

Los test clínicos diseñados para predecir HIT (4Ts score, por ejemplo), tienen limitada sensibilidad y especificidad en ECMO³⁵.

No hay suficiente evidencia para afirmar que los circuitos revestidos con HNF puedan inducir HIT. Pero ante un diagnóstico certero se recomienda purgar el circuito con albúmina en lugar de HNF y utilizar circuitos no revestidos de HNF.

No se ha demostrado más incidencia de HIT en pacientes que precisan ECMO por **SDRA-COVID-19**³⁸.

BIBLIOGRAFÍA

1. Millar J, Fanning J, MacDonald C, et al. The inflammatory response to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a review of the pathophysiology. *Crit Care*. 2016 Nov 28;20(1):387.
2. ELSO anticoagulation guidelines. <https://www.else.org/portals/0/files/elseanticoagulationguideline8-2014-table-contents.pdf>
3. Heparina sódica. Ficha técnica. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/56029/FT_56029.pdf
4. Shore-Lesserson LJ, Baker RA, Ferraris VA, et al. The Society of Thoracic Surgeons, The Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and The American Society of ExtraCorporeal Technology: Clinical Practice Guidelines—Anticoagulation During Cardiopulmonary Bypass. *Ann Thorac Surg*. 2018; 105:650–62.
5. Miles LF, Burt C, Arrowsmith J, et al. Optimal protamine dosing after cardiopulmonary bypass: The PRODOSE adaptive randomised controlled trial. *PloS Med*. 2021 Jun 7;18(6):e100658
6. Morrisette M, Zomp-Wiebe A, Bidwell K, et al. Antithrombin supplementation in adult patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *Perfusion*. 2020 Jan;35(1):66-72.
7. Panigada M, Cucino A, Spinelli E, et al. A randomized controlled trial of antithrombin supplementaion during extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Med*. 2020 Nov;48(11):1636-1644.
8. Willers A, Arens J, Maiani S, et al. New trends, advantatges and disadvantatges in anticoagulation and coating methods used in extracorporeal life support devices. *Membranes (Basel)*. 2021 Aug 12, 11(8):617
9. Netley J, Roy J, Greenlee J, et al. Bivalirudin anticoagulation dosing protocol for extracorporeal membrane oxygenation: A retrospective review. *J Extra Corpor Technol*. 2018 Sep;50(3):161-166.
10. Seelhammer T, Bohman J, Schulte P, et al. Comparison of bivalirudin versus heparin for maintenance systemic anticoagulation during adult and pediatric extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Med*. 2021 Sep 1;49(9):1481-1492.
11. Giuliano K, Bigelow B, Etchill E, et al. Extracorporeal membrane oxygenation complications in heparin – and bivalirudin – treated patients. *Crit Care Explor*. 2021 Jul 13;3(7):e0485
12. Burstein B, Wieruszewski PM, Zhao Y-Z, et al. Anticoagulation with direct thrombin inhibitors during extracorporeal membrane oxygenation. *World J Crit Care Med*. 2019 Oct 16; 8(6):87-98.
13. Rivosecchi R, Arakelians A, Ryan J, et al. Comparison of anticoagulation strategies in patients requiring venovenous extracorporeal membrane oxygenation: heparin versus bivalirudin. *Crit Care Med*. 2021 Jul 1;49(7):1129-1136.
14. Argatroban. Ficha técnica. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/74548/FT_74548.pdf
15. Bivalirudina. Ficha técnica. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/81587/81587_ft.pdf
16. McMichael A, et al. Children’s Medical Center Recruiting Dallas, Texas, EUA. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03318393?term=Bivalirudin&cond=ECMO&draw=2&rank=3>
17. Han SJ, Kim HS, Kim KII, et al. Use of Nafamostat Mesilate as an Anticoagulant during Extracorporeal Membrane Oxygenation. *J Korean Med Sci*. 2011 Jul;26(7):945-50.
18. Han W, Bok JS, Cho HJ, et al. Single-center experience of extracorporeal membrane oxygenation mainly anticoagulated with nafamostat mesilate. *J Thorac Dis*. 2019 Jul; 11(7):2861-2867
19. Olson S, Murphree C, Zonies D, et al. Thrombosis and bleeding in Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) without anticoagulation: A Systematic Review. *Am J Ther*. 2019. Nov 29
20. Krueger K, Schmutz A, Zieger B, Kalbhenn J. Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation With Prophylactic Subcutaneous Anticoagulation Only: An Observational Study in More Than 60 Patients. *Artif Organs*. 2017 Feb;41(2):186-192
21. Badulak J, Antonini MV, Stead CM, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for COVID-19: Updated 2021 Guidelines from the Extracorporeal Life Support Organization. *ASAIO J*. 2021 May 1;67(5):485-495.
22. Seelhammer T, Rowse P, Yalamuri S. Bivalirudin for maintenance anticoagulation during venoveous extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021 Apr;35(4):1149-1153.
23. Bissell B, Gabbard T, Sheridan E, et al. Evaluation of bivalirudin as the primary anticoagulant in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation for SARS-CoV-2- associated acute respiratory failure. *Ann Pharmacother*. 2021 Jul 29;10600280211036151.
24. Hohlfelder B, Kelly D, Hoan M, et al. Activated clotting times demonstrate weak correlation with heparin dosing in adult extracorporeal membrane oxygenation. *Am J Ther*. 2019 Nov 29.
25. Koster A, Ljajikj E, Faraoni D, et al. Traditional and non-traditional anticoagulation management during extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Cardiothorac Surg*. 2019 Jan;8(1):129-136.
26. Sklar M, Sy E, Lequier L, et al. Anticoagulation practices during venovenous extracorporeal membrane oxygenation for respiratory failure. A systematic review. *Ann Am Thorac Soc*. 2016 Dec;1(12):2242-2250.
27. Van Rosset S, Middeldorp S, Cheung YW, et al. Accuracy of aPTT monitoring in critically ill patients treated with unfractionated heparin. *Neth J Med*. 2014 Jul;72(6):305-10.
28. Feih J, Wallskog K, Rinka J, et al. Heparin monitoring with an Anti-Xa protocol compared to activated clotting time in patients on temporary mechanical circulatory support. *Ann Pharmacother*. 2021 Aug 22; 10600280211039582.
29. Nguyen TP, Phan XT, Huynh DQ, et al. Monitoring Unfractionated Heparin in Adult Patients Undergoing Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO): ACT, APTT, or ANTI-XA? *Crit Care Res Pract*. 2021 May 3;2021:5579936.
30. McRae H, Militello L, Refaai MA. Updates in anticoagulation therapy monitoring. *Biomedicines*. 2021 Mar 6;9(3):262
31. Jijirato F, Fina D, Lorusso R, et al. Systematic review and meta-analysis of the clinical effectiveness of point-of-care testing for anticoagulation management during ECMO. *J Clin Anesth*. 2021 Oct;73:110330.
32. Panigada M, Elapichino G, Brioni M, Panarello G, Protti A, Grasselli G, et al. Thromboelastography-based anticoagulation management during extracorporeal membrane oxygenation: a safety and feasibility pilot study. *Ann Intensive Care*. 2018 Jan 16;8(1):7.
33. Görlinger K, Bergmann L, Dirkmann D. Coagulation management in patients undergoing mechanical circulatory support. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2012 Jun;26(2):179-98
34. Venkatesh K, Nair PS, Hoechter DJ, et al. Haemostatic monitoring in adult ECMO patients. Current limitations of the assessment of haemostasis in adult extracorporeal membrane oxygenation patients and the role of point-of-care testing. *Anaesth Intensive Care*. 2016 Nov;44(6):669-680.
35. Zaaqoq AM, Brammer RC, Chan CM, Shorr AF. Heparin-induced thrombocytopenia in extra-corporeal membrane oxygenation: epidemiology, outcomes, and diagnostic challenges. *J Thromb Thrombolysis*. 2021 Aug 2:1–7. doi: 10.1007/s11239-021-02546-9. Epub ahead of print. PMID: 34341895; PMCID: PMC8327895.
36. Ahmed I, Majeed A, Powell R. Heparin induced thrombocytopenia: diagnosis and management update. *Postgrad Med J*. 2007 Sep;83(983):575-82.
37. Bhupinder N, Hypes C, Basken R, et al. Suspected heparin-induced thrombocytopenia in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *J Extra Corpor Technol*. 2017;49:54-8
38. Uaprasert N, Tangcheewinsirikul N, Rojnuckarin P, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients with coronavirus disease 2019: Systematic Review and Meta-analysis. *Blood Avd*. 2021 Sep 20.