

En busca de la monitorización ideal de heparina en soporte circulatorio mecánico

In search of the ideal monitoring of heparin in mechanical circulatory support

Tercer premio
XXI Congreso Nacional
Asociación Española de Perfusionistas
Octubre 2020

RESUMEN / ABSTRACT

Introducción: la anticoagulación en pacientes con membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO) o asistencia ventricular (VAD) se realiza habitualmente con heparina sódica no fraccionada (HSNF) y la monitorización de su efecto mediante el tiempo de tromboplastina parcial activado-ratio (rTTPa) y antifactor X activado (anti-Xa). Actualmente existe poca evidencia que los compare. El objetivo fue analizar la correlación entre rTTPa y anti-Xa para control del rango terapéutico en pacientes con ECMO/VAD anticoagulados con HSNF y describir las complicaciones.

Material y método: estudio observacional retrospectivo, de pacientes ingresados en la unidad de cardiocríticos con ECMO/VAD y anticoagulados con HSNF de enero de 2018 a enero de 2020. El Grupo 1 fue monitorizado con rTTPa y el Grupo 2 con rTTPa y anti-Xa. Se compararon en 3 momentos: 48 horas, 72 horas y al quinto día de iniciar soporte. Se analizaron las curvas de regresión y correlación lineal y se describieron las complicaciones hemorrágicas y trombóticas.

Resultados: se incluyeron 39 pacientes, divididos en Grupo 1 (n=19) y Grupo 2 (n=20). La media de rTTPa fue $1,64 \pm 0,51$ y $2,01 \pm 1,03$, respectivamente y de anti-Xa fue $0,3 \pm 0,33$ UI/ml. La rTTPa y anti-Xa fueron discordantes con alto grado de variabilidad general ($R^2 = 0,138$). Las complicaciones hemorrágicas entre el grupo 1 y 2 fueron: 11(58%) versus 9(45%) y 1 caso de trombosis en ECMO en ambos grupos.

Conclusiones: Existe baja correlación entre rTTPa y anti-Xa, destacando un comportamiento más predecible del anti-Xa. La monitorización con anti-Xa podría ser más segura e incluso disminuir las complicaciones hemorrágicas.

Palabras clave: tiempo de tromboplastina parcial activada; anti-factor Xa; membrana de oxigenación extracorpórea; asistencia ventricular; heparina sódica no fraccionada; monitorización.

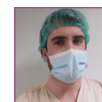
Introduction: anticoagulation in patients with extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) or ventricular assist device (VAD) is usually performed with unfractionated sodium heparin (UFSH) and its monitoring by activated partial thromboplastin time-ratio (rTTPa) and activated anti-factor X (anti-Xa). There is currently less evidence to compare them. The objective was to analyze the correlation between rTTPa and anti-Xa to control the therapeutic range in patients with ECMO/VAD anticoagulated with HSNF and describe complications.

Material and method: retrospective observational study of patients admitted to the cardiocritical unit with ECMO/VAD and anticoagulated with UFSH from January 2018 to January 2020. Group 1 monitored with rTTPa and Group 2 with rTTPa and anti-Xa. They were compared in 3 moments: 48 hours, 72 hours and on the fifth day of starting support. Regression and linear correlation curves were analyzed and hemorrhagic and thrombotic complications were described.

Results: 39 patients were included, divided into Group 1 (n = 19) and Group 2 (n = 20). The mean of rTTPa was 1.64 ± 0.51 and 2.01 ± 1.03 respectively and of anti-Xa was 0.3 ± 0.33 IU / ml. RTTPa and anti-Xa were discordant with a high general degree of variability ($R^2 = 0.138$). Bleeding complications between groups 1 and 2 were: 11 (58%) versus 9 (45%) and 1 case of thrombosis in ECMO in both groups.

Conclusions: there was a low correlation between rTTPa and anti-Xa, highlighting prolonged levels of rTTPa for anti-Xa infratherapeutic values. Monitoring with anti-Xa could be just safe and even reduce bleeding complications.

Keywords: activated partial thromboplastin time, anti-factor Xa, extracorporeal membrane oxygenation, ventricular assist device, unfractionated heparin, monitoring.



José Manuel González de la Guerra

Grado en Enfermería. Perfusionista
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
Santander. Cantabria

Joffrey Eduardo Luján Valencia

Médico Adjunto en Cardiología
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
Santander. Cantabria

Inmaculada García-Montesinos de la Peña

Grado en Enfermería. Perfusionista
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
Santander. Cantabria

Elena Toribio Rodríguez

Grado en Enfermería. Perfusionista
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
Santander. Cantabria

María Teresa González Acero

Grado en Enfermería. Perfusionista
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
Santander. Cantabria

Rubén Diana Martín

Médico Residente [5º año] en Neurocirugía
Complejo Asistencial Universitario de León.
Castilla y León

José Manuel González de la Guerra.
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
Quirófano Cirugía Cardiovascular. Pab. 19, planta -1.
Av. Valdecilla, 25, 39008 Santander, Cantabria.
jmgonzalezdelaguerra@gmail.com

Recibido: noviembre de 2020
Aceptado: noviembre de 2020

<https://doi.org/10.36579/rep.2020.69.3>

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular continúa siendo una epidemia mundial. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2015 fallecieron 17,7 millones de personas por enfermedades cardiovasculares, lo que representa un 31% de todas las muertes en el mundo. Los avances tecnológicos en las últimas décadas han llevado a la incorporación de sistemas de soporte circulatorio mecánico en pacientes afectados por estas patologías con el fin de reducir la mortalidad.

El soporte circulatorio mecánico consiste en la sustitución parcial o total de la función cardiaca de manera temporal o definitiva con pacientes en los que su corazón ha fallado por múltiples causas y que tras agotar todas las medidas existentes en el tratamiento convencional, no se consigue una recuperación, optando como última alternativa por la implantación de estos dispositivos. Desde que en la década de los años 60 se lanzaran los primeros prototipos de asistencia circulatoria mecánica hasta nuestros días; estos dispositivos han experimentado un avance colosal, mejorando tanto las capacidades técnicas como ampliando notablemente las indicaciones de su uso, de tal manera que en la actualidad, son muchos los pacientes que en situación de shock cardiogénico refractario se benefician de esta terapia, incrementando sus posibilidades de supervivencia y mejorando su calidad de vida.

Todos estos dispositivos se han convertido en un enfoque estándar para muchos pacientes, tanto como puente a la recuperación, como puente a otro dispositivo o como puente al trasplante. Sin embargo, las complicaciones relacionadas con las asistencias, como hemorragias y trombosis, continúan siendo los grandes caballos de batalla contra los que luchar. El contacto de la sangre a su paso por el circuito extracorpóreo de los dispositivos tipo ECMO o asistencia ventricular (DAV), produce una activación del sistema del complemento y una respuesta de la cascada inflamatoria y de la coagulación. Además, muchos de estos pacientes son postoperados o pacientes críticos con muy alto riesgo de sangrado, por tanto, durante la aplicación de estas terapias, el perfusionista debe buscar constantemente el equilibrio dinámico para conseguir una óptima anticoagulación, evitando la formación de trombos en el circuito y a su vez garantizar una perfusión segura para que no se produzcan hemorragias graves. Según un análisis publicado por la Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) de casi 7000 pacientes, un 57% de los sujetos presentó sangrado en el postoperatorio y un 25% de los casos necesitaron cambiar el circuito por fenómenos trombóticos^{1,2}.

La heparina sódica no fraccionada (HSNF) sigue siendo el anticoagulante de elección en el manejo de estos dispositivos. Hace más de 50 años que la HSNF, fue introducida en la práctica clínica y a día de hoy continua utilizándose por

ser un anticoagulante efectivo, de bajo coste y seguro. Como ya se conoce, la unión de la HSNF junto con la molécula de antitrombina (AT), provoca la inhibición de la trombina (IIa), del factor Xa y en menor medida de los factores IXa, XIa y XIIa. Sin embargo, la respuesta a la heparina puede ser muy variable entre pacientes debido a múltiples factores, por lo tanto es fundamental un control clínico buscando signos de trombosis o sangrado, revisión del circuito buscando coágulos y por último realizar una monitorización exhaustiva que permita manejar la dosis necesaria para una anticoagulación óptima. La búsqueda por encontrar el test ideal aún sigue en el aire, pues encontrar un sistema que permita tener una relación lineal con la evolución clínica, que sea preciso, sensible y específico, además de conseguir una estandarización por parte de los laboratorios junto con que sea barato y fácilmente disponible, son muchos requisitos a reunir.

Uno de los test clásicos más utilizados actualmente es el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) el cual consiste en la recalcificación del plasma en presencia de una cantidad determinada de fosfolípidos y un activador de la vía intrínseca. En 1977, Chiu y cols. demostraron que un ratio TTPa entre 1,5-2,5 veces del valor basal logró prevenir la trombosis en un modelo de conejo, ganando amplia aceptación y siendo considerado hoy en día el rango habitual de anticoagulación para este test³. Se debe tener en cuenta que muchas variables son las que impactan en su resultado, especialmente variables preanalíticas (forma de extracción de la muestra y procesamiento), analíticas (reactivo y coagulómetro utilizado) y factores biológicos (farmacocinética, edad, obesidad, patologías congénitas o adquiridas, factores de la coagulación, etc.), pudiendo obtener en muchas ocasiones resultados falsamente alargados.

Otro test más actual, es la monitorización de anti-Xa. Es la prueba de referencia para medir la heparinemia de forma directa. Para ello, se añade un péptido cromogénico al plasma junto con un exceso de factor Xa. La heparina presente en el plasma cataliza la inhibición del factor Xa mediada por AT. Por otro lado, el factor Xa residual hidroliza el sustrato peptídico, se libera el grupo cromogénico y en consecuencia, se genera un producto coloreado en forma inversamente proporcional a la cantidad de heparina. Los ensayos cromogénicos de anti-Xa miden niveles de heparina comprendidos entre 0,1-1,5 UI/ml, estableciendo como rango terapéutico para la HSNF 0,3-0,7 UI/ml. Según la bibliografía, anti-Xa, parece comportarse de una manera más ajustada aunque presenta limitaciones. A nivel preanalítico se debe tener en cuenta factores como la hemólisis, la hiperlipemia, hiperbilirrubinemia y la hemoglobina libre en plasma, ya que pueden provocar resultados falsamente disminuidos. Por último exponer que a nivel analítico, niveles disminuidos de antitrombina III en el paciente, también puede inducir valores falsamente reducidos³.

Además de estas formas de monitorización, podemos en-

contrar otras como el tiempo de coagulación activado (ACT), la tromboelastometría, incluso la combinación de varios métodos de medida. Teniendo en cuenta que en la actualidad no existe el gold standard en cuanto a modo de monitorización, cada vez más, los profesionales implicados en el manejo del paciente anticoagulado y bajo soporte circulatorio mecánico buscan comprender el comportamiento del proceso, intentando afinar lo máximo posible las dosis de HSNF, ajustando la anticoagulación para evitar eventos hematológicos. Analizando la evidencia científica, existen pocos estudios recientes en los que se evalúe el grado de correlación entre monitorización con TTPa y anti-Xa.

Por tanto, los objetivos planteados en este estudio son, por un lado, analizar la correlación entre ratio de TTPa y medición de Anti-Xa para alcanzar rango terapéutico en la anticoagulación con HSNF en pacientes con soporte circulatorio mecánico de corta duración (ECMO o asistencia ventricular) y por otra parte, describir las complicaciones hematológicas aparecidas en función del tipo de monitorización, tipo de soporte y tiempo de aparición desde el inicio del soporte.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional retrospectivo en todos los pacientes adultos ingresados en la Unidad de Cardiología críticos del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla desde enero de 2018 a enero de 2020 que precisaron soporte circulatorio mecánico tipo ECMO o DAV y que fueron anticoagulados con HSNF. Es importante especificar que nuestros objetivos para el control de anticoagulación son para el rTTPa entre 1,5-2,5 veces del valor basal y para el anti Xa entre 0,3-0,7 UI/ml y aclarando que las primeras 48 horas el objetivo son los valores más bajos. Los sistemas de soporte circulatorio utilizados fueron: ECMO Cardiohelp® con set de perfusión HLS Set Advanced 7.0 con circuito cerrado biocompatible Bioline, oxigenador Quadrox® con membrana de polimetilpenteno; y DAV Levitronix Centrimag® con circuito cerrado biocompatible Bioline.

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de edad, ingresados en la unidad de cardiología críticos.
- Implantación de ECMO o DAV.
- Soporte circulatorio mecánico como puente a la recuperación, a otra asistencia o a trasplante.
- Anticoagulación con HSNF
- Tiempo mínimo de 5 días bajo soporte circulatorio mecánico.
- Monitorización de anticoagulación con rTTPa y Anti-Xa.

Criterios de exclusión

- Pacientes pediátricos.
- Pacientes con patología grave sin posibilidad de recuperación.
- Tiempo en soporte circulatorio mecánico desde su implantación inferior a 5 días.
- Pacientes que durante la monitorización se cambie de dispositivo o de fármaco anticoagulante.
- Patologías hematológicas graves congénitas o adquiridas que puedan afectar a la coagulación.
- Exitus antes del quinto día de estudio.

Revisados los criterios, se formaron dos grupos para el control de la HSNF: en el grupo 1 los pacientes fueron monitorizados con rTTPa y en el grupo 2 todos los casos fueron monitorizados tanto con rTTPa y anti-Xa. Las variables analizadas fueron las siguientes:

- La media del control de anticoagulación tomadas en 3 tiempos (48, 72 horas y 5º día tras el inicio del soporte): rTTPa para el grupo 1 y rTTPa y anti-Xa para el grupo 2.
- Tipo de soporte circulatorio mecánico de corta duración implantado: ECMO veno-arterial (VA), veno-venosa (VV), asistencia ventricular izquierda (LVAD), asistencia ventricular derecha (RVAD) y asistencia biventricular (BIVAD).
- Complicaciones hematológicas, tanto hemorrágicas como trombóticas aparecidas durante el estudio (hasta el 5º día del inicio de soporte).

Se evaluaron las medias de rTTPa entre el grupo 1 y 2 en cada momento y luego se analizó la correlación de valores entre en rTTPa y anti-Xa del grupo 2, para lo cuál se construyeron histogramas de frecuencias para representar visualmente los valores obtenidos para cada momento de monitorización y describir la evolución de los resultados a lo largo del tiempo analizado. El análisis estadístico se realizó con el software SPSS v.26. Además, para el grupo 2, se realizó la correlación de Pearson entre rTTPa y anti-Xa con un intervalo de confianza del 95% y con una significación estadística fijada en $p < 0,05$. Se construyeron gráficos y se calculó R2 (coeficiente de dispersión ajustado), para todos los valores y a los tres tiempos en los que se obtuvieron las muestras sanguíneas.

Con el objetivo de aumentar la validez interna del estudio, se detectó como posible varianza extraña y que pudiera alterar claramente los resultados esperados, el factor tiempo, por ello, a razón de cumplir el famoso principio de maximizar la varianza sistemática primaria, minimizar la varianza error y controlar la varianza sistemática secunda-

ria (MAX-MIN-CON) de Kerlinguer (1984), se optó por la técnica de sistematización de variables extrañas, incorporando el factor tiempo como otra posible variable independiente a estudiar. En este caso se decidió analizar las muestras de sangre extraídas a todos los sujetos, valorando las cifras de anticoagulación para rTTPa y Anti-Xa respectivamente, en tres tiempos determinados tras la implantación del soporte circulatorio; a las 48 horas, 72 horas y al quinto día (la extracción de cada muestra sanguínea se realizó de forma estandarizada, a través de vía venosa central y las muestras fueron enviadas al laboratorio en un tiempo no superior a 15 minutos).

RESULTADOS

El Grupo 1 estuvo constituido por 19 sujetos, 15 hombres y 4 mujeres con una media de edad de 52 años. Se recogieron un total de 57 muestras sanguíneas, mientras que el Grupo 2 estaba formado por 20 sujetos, 14 hombres y 6 mujeres con una media de edad de 56 años; a los cuales se tomó 60 muestras. Se excluyeron del estudio 9 pacientes los cuales fallecieron antes del quinto día impidiendo cumplir los objetivos de la monitorización.

El número y tipo de soporte extracorpóreo utilizado en cada grupo se refleja en la tabla 1. El tiempo medio de días con estos dispositivos fue de 6 días para ECMO y 1 mes y 2 días para DAV.

Para el grupo 1 la media global de rTTPa fue $1,64 \pm 0,51$. Analizando la media según el tiempo en la que se extrajo la muestra, se obtuvo $1,32 \pm 0,63$ a las 48h, $1,53 \pm 0,42$ a las 72h y $1,64 \pm 0,52$ al quinto día.

Sin embargo para el grupo 2, la media global rTTPa fue $2,01 \pm 1,03$ y del anti-Xa, fue de $0,3 \pm 0,33$ UI/ml y si las separamos de acuerdo al momento de la extracción, la media de rTTPa fue de $2,07 \pm 1,31$ para las 48 horas, $1,96 \pm 0,89$ para las 72 horas y $2,00 \pm 1,04$ al quinto día. Mientras que para anti-Xa $0,21 \pm 0,13$ para las 48 horas, $0,22 \pm 0,16$ para las 72 horas y $0,30 \pm 0,26$ al quinto día de respectivamente.

En el grupo 2, el rTTPa y Anti-Xa fueron discordantes con alto grado de variabilidad, $R^2=0,138$ (figura 1). Analizando el coeficiente de determinación ajustado, se observa como se pasa de R^2 de 0,030 a las 48h a 0,189 a las 72 horas, y al quinto día es de 0,395 (figuras 2 y 3).

Al analizar los diagramas de dispersión para rTTPa y anti-Xa, se objetivó que a las 48 horas los controles por rTTPa son muy variables, mientras que Anti-Xa tiene un comportamiento más dosis-predecible buscando rangos terapéuticos a la baja (objetivo primeras 48 horas, figura 4). A las 72 horas continua bastante variabilidad en los controles por rTTPa e incluso con ratios supraterapéuticos, mientras anti-Xa continua con un comportamiento más estable y acercándose cada vez más al rango terapéutico óptimo.

Por último, al quinto día se comprueba como la mayor parte de los resultados de rTTPa están en rango, aunque no pocas en cifras supraterapéuticos, mientras que anti-Xa están todos en rango terapéutico. (figura 5).

Describiendo las complicaciones en función del grupo y tipo de monitorización, obtuvimos los siguientes resultados: en el grupo 1, monitorizado con rTTPa, aparecieron un total de 11 complicaciones hemorrágicas (58%), de las cuales, 6 fueron taponamiento cardiaco (32%) y 5 a otros diversos orígenes (26%); y en el grupo 2 monitorizado con rTTPa y anti-Xa, y guiada la terapia anticoagulante según cifras de anti-Xa, se obtuvieron un total de 9 complicaciones hemorrágicas (45%) de las cuales, un 35% estuvieron relacionadas con taponamiento cardiaco y un 10% asociadas a otros orígenes. Respecto a las complicaciones trombóticas se observo un caso en cada grupo. Evaluando el tipo de complicaciones asociadas al tipo de dispositivo, eventos hemorrágicos (20 casos), fueron más frecuentes en DAV, mientras que fenómenos trombóticos (2 casos), solo ocurrieron en ECMO (tabla 2).

DISCUSIÓN

Se evaluaron los resultados del control de anticoagulación en 2 grupos ambos monitorizados con rTTPa pero solo el grupo 2 además con anti-Xa, esto se realizó porque queríamos valorar la influencia de tener el resultado del anti-Xa en la evolución de los pacientes, ya que lo habitual es que su monitorización se realice solo con rTTPa y como se puede apreciar los resultados obtenidos en esta investigación señalan que la monitorización con anti-Xa podría ser más beneficiosa en pacientes con soporte circulatorio mecánico de corta duración⁴⁻⁸. Debido a que como se aprecia en el análisis de los diagramas de dispersión, los controles de rTTPa se mueven en unos rangos muy variables, inclusive a valores supraterapéuticos siendo perjudicial sobre todo en los primeros días debido al mayor riesgo de sangrado, ya que existen múltiples factores que podrías aumentar dicho riesgo. En cambio los valores de anti-Xa están mucho más delimitados, consiguiendo el rango terapéutico (a la baja en las primeras 48 horas) y un comportamiento lineal ascendente y estable en días posteriores.

Como podemos observar en las figuras 1-3, no se observa una correlación entre el rTTPa y anti-Xa en las primeras 48 horas, pero a medida que pasan los días el R^2 aumenta, probablemente a que las primeras horas tras implantación del dispositivo es mucho más difícil el control de la anticoagulación, pues coexisten numerosos factores que intervienen como el estado hemodinámico del paciente, intervención quirúrgica reciente, la posibilidad de presencia de un fracaso multiorgánico y la acción de medicación pautaada previamente (doble antiagregación y anticoagulación en

sala de hemodinámica), existiendo mayor riesgo de aparición de complicaciones hemorrágicas⁹⁻¹⁵.

El estudio ha mostrado que existe baja correlación entre rTTPa y anti-Xa, destacando cifras prolongadas de rTTPa para valores infraterapéuticos según anti-Xa. Aunque el estudio no está diseñado con el objetivo de evaluar la seguridad, decimos que ambas técnicas son seguras y que es posible que la monitorización con anti-Xa pudiera disminuir las complicaciones por sangrados, debido a que al evaluar el porcentaje de complicaciones hemorrágicas en ambos grupos, estas fueron menores en el grupo monitorizado por anti-Xa y analizando el factor tiempo, durante la mayoría de complicaciones sucedieron en las primeras 48h de iniciar soporte circulatorio, donde el rTTPa presentó valores muy variables, mientras que anti-Xa si consigue un comportamiento lineal.

Para concluir, a raíz de los resultados del presente trabajo, la monitorización con anti-Xa podría ser más segura por su menor dispersión y comportamiento lineal, sin embargo, debemos reconocer nuestras limitaciones donde destaca una muestra pequeña, el estudio retrospectivo y además no debemos olvidar otros elementos de la coagulación tan importantes e influyentes como las plaquetas y el fibrinógeno, los cuales no son incorporados en este modo de monitorización y que tienen especial importancia en el uso de soporte circulatorio mecánico. Por ello sería recomendable incrementar las investigaciones en este campo con muestras de pacientes mucho más amplias, para conseguir mejorar la validez interna del estudio y que estos datos tenga mayor validez estadística para poder implementarlo como medida de interés en el cuidado de este tipo de pacientes.

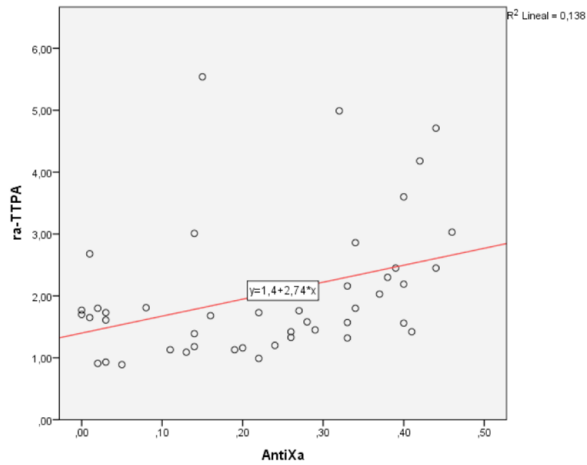
CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores no presentan conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

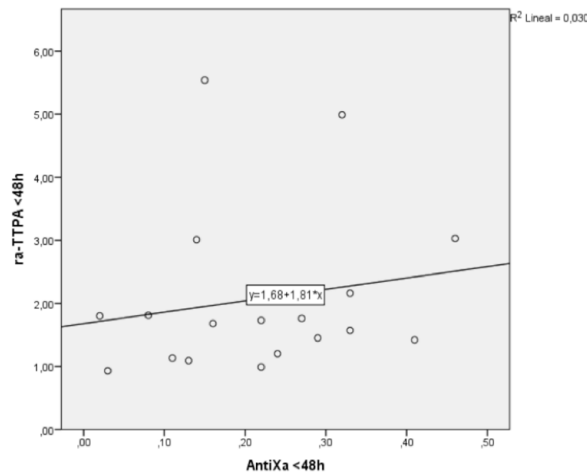
1. Werho DK, Pasquali SK, Yu S, Donohue J, Annich GM, Thiagarajan RR, et al. Hemorrhagic complications in pediatric cardiac patients on extracorporeal membrane oxygenation: An analysis of the extracorporeal life support organization registry. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16(3):276-88
2. Santa Teresa P, Sánchez AC. Manual Práctico de Oxigenación por Membrana Extracorpórea. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Martinco Impresión SL. 2019.
3. Mariné L, Sánchez G, Vargas JF, Zúñiga P, Aizman A, Mertens R, et al. Correlación de TTPa con antifactor Xa para establecer rango terapéutico de heparina. *Rev Med Chile* 2014; 142: 1392-1397
4. Stehlik J, Johnson SA, Selzman CH. Gold standard in anticoagulation assessment of left ventricular assist device patients?: how about bronze. *JACC Heart Fail*. 2015 Apr;3(4):323-6.
5. Extracorporeal Life Support Organization. ECLS Registry Report: International Summary [Internet]. Ann Harbour: ELSO; Julio 2020 [Consultado 1 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.elseo.org/Registry/Statistics/InternationalSummary.aspx>.
6. Starling RC, Moazami N, Silvestry SC, Ewald G, Rogers JG, Milano CA, et al. Unexpected abrupt increase in left ventricular assist device thrombosis. *N Engl J Med*. 2014;370: 33-40
7. Adatya S, Uriel N, Yarmohammadi H, Holley CT, Feng A, Roy SS, et al. Anti-factor Xa and activated partial thromboplastin time measurements for heparin monitoring in mechanical circulatory support. *J Am Coll Cardiol HF*. 2015;3:314-322
8. Guervil AF, Rosenberg AF, Winterstein AG, Harris NS, Johns TE, Zumberg MS. Activated partial thromboplastin time versus antifactor Xa heparin assay in monitoring unfractionated heparin by continuous intravenous infusion. *Ann Pharmacother*. 2011; 45: 861-868
9. Adatya S, Sunny R, Fitzpatrick MJ, Colvin M, Thennapan T, John R, et al. Coagulation factor abnormalities related to discordance between anti-factor Xa and activated partial thromboplastin time in patients supported with continuous-flow left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(11):1311-20.
10. Arnouk S, Altshuler D, Lewis TC, Merchan C, Smith DE 3rd, Toy B, et al. Evaluation of anti-Xa and activated partial thromboplastin time monitoring of heparin in adult patients receiving extracorporeal membrane oxygenation support. *ASAIO J*. 2020;66(3):300-6.
11. Adatya S, Bennett MK. Anticoagulation management in mechanical circulatory support. *J Thorac Dis* 2015; 7(12): 2129-2138
12. Rosa CM, Burdet J. Monitoreo de la terapia con heparina no fraccionada: el APTT tradicional versus la heparinemia anti-Xa. *Hematología*. 2017;21(1): 86-92
13. Sieg A, Mardis BA, Mardis CR, Huber MR, New JP, Meadows HB, et al. Developing an anti-Xa-based anticoagulation protocol for patients with percutaneous ventricular assist devices. *ASAIO J*. 2015;61(5):502-8.
14. Samuel S, Allison TA, Sharaf S, Yau G, Ranjbar G, Mckaig N, et al. Antifactor Xa levels vs. activated partial thromboplastin time for monitoring unfractionated heparin. A pilot study. *J Clin Pharm Ther*. 2016;41(5):499-502.
15. Delmas C, Jacquemin A, Vardon-Bouines F, Georges B, Guerrero F, Hernandez N, et al. Anticoagulation monitoring under ECMO support: A comparative study between the activated coagulation time and the anti-Xa activity assay. *J Intensive Care Med*. 2020;35(7):679-86.

Figura 1



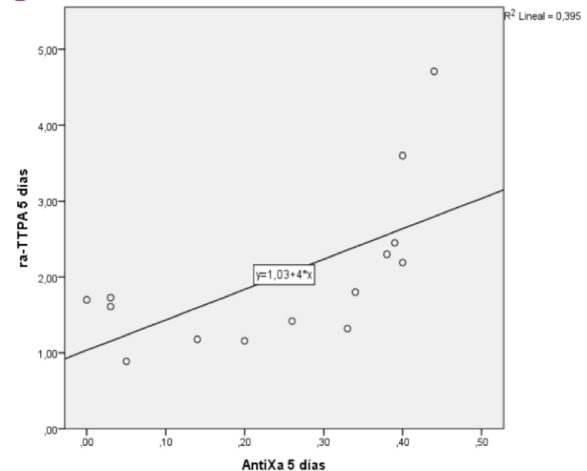
Correlación lineal para todos los valores de rTTPa y anti-Xa. Grupo 2

Figura 2



Correlación lineal para rTTPa y anti-Xa a las 48h. Grupo 2

Figura 3



Correlación lineal para rTTPa y anti-Xa al 5º día. Grupo 2

Tabla 1

Grupo	Tipo de soporte	Frecuencia	Porcentaje
Grupo 1	BIVAD	4	21,1
	LVAD	2	10,5
	ECMO VA	8	42,1
	ECMO VV	5	26,3
Grupo 2	BIVAD	4	20,0
	LVAD	4	20,0
	RVAD	1	5,0
	ECMO VA	7	35,0
	ECMO VV	4	20,0

Tipo de soporte circulatorio mecánico utilizado en cada grupo durante la monitorización.

Tabla 2

Grupo	Tipo de complicación	N	%
Grupo 1	Ninguno	8	42,1
	Complicaciones hemorrágicas		
	Taponamiento	5	26,3
	Sangrado pericánula	3	15,8
	Sangrado mediastino	1	5,3
	Sangrado pulmonar (coagulopatía)	1	5,3
	Taponamiento+s. pericánula+hematoma axilar	1	5,3
	Complicaciones trombóticas		
Trombosis del sistema	1	100	
Grupo 2	Ninguno	11	55
	Complicaciones hemorrágicas		
	Taponamiento	5	25
	Sangrado pericánula	1	5,0
	Sangrado herida quirúrgica	1	5,0
	Taponamiento+hemotórax	1	5,0
	Taponamiento+hematoma	1	5,0
	Complicaciones trombóticas		
Trombosis del sistema	1	100	

Tipo de complicaciones durante la monitorización

Figura 4

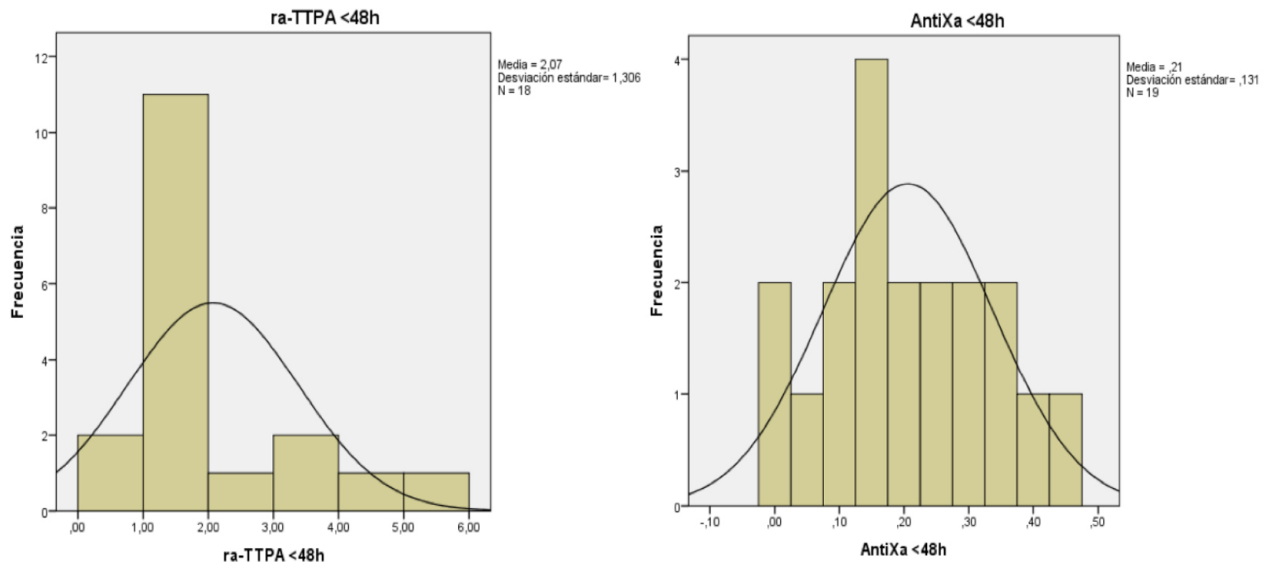


Diagrama de dispersión para rTTPa y anti-Xa respectivamente a las 48h. Grupo 2

Figura 5

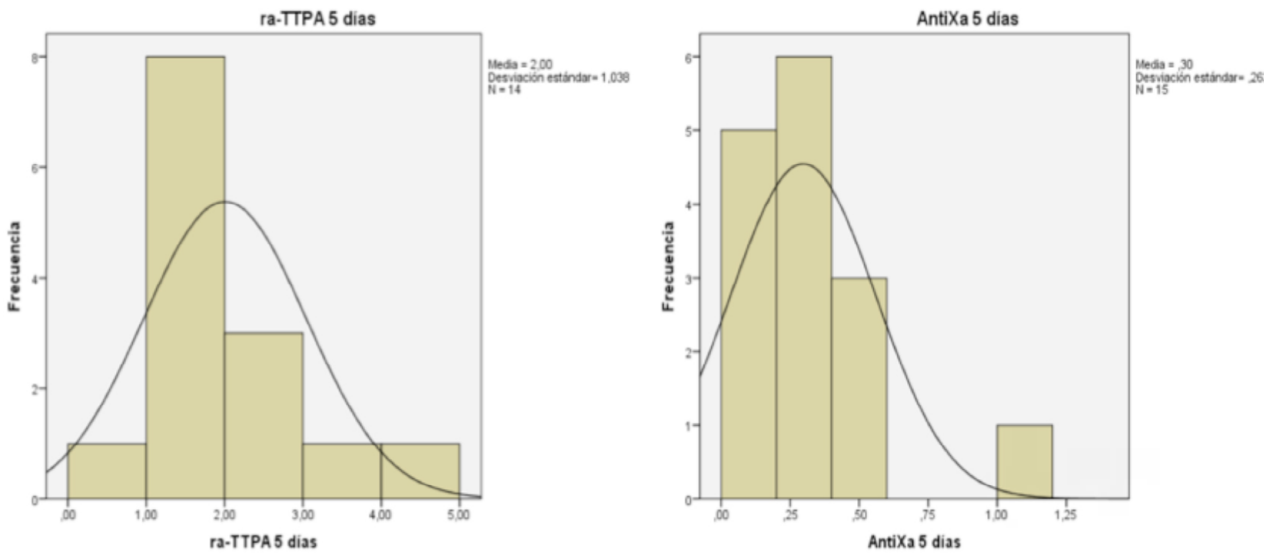


Diagrama de dispersión para rTTPa y anti-Xa respectivamente a las 48h. Grupo 2