

Protocolo de anticoagulación para ECMO infantil

Anticoagulation management in neonatal and pediatric ECMO

RESUMEN / ABSTRACT

Introducción: A pesar de los avances significativos en los materiales, componentes y técnicas utilizadas para el soporte vital extracorpóreo en los últimos años, el manejo de la anticoagulación en la ECMO sigue siendo controvertido, el objetivo del presente protocolo es desarrollar una actualización para la anticoagulación y su control para la ECMO infantil.

Desarrollo: La heparina no fraccionada es el fármaco de elección para la anticoagulación en ECMO. Las dosis de heparina usadas en pediatría han sido, mayormente, adaptadas de la experiencia en adultos sin una validación correspondiente, además tiene como limitación la ausencia de ensayos clínicos randomizados en niños. Tras la valoración del paciente, consultar una posible corrección de coagulopatías, previamente a la instauración de la ECMO, así como decidir la administración de un bolo de heparina de 50-100 UI/kg de peso corporal en el momento previo a la canulación. A los 5-10' de entrada en ECMO se hace un control de TCA, si el valor es superior a 300 sg, se repite TCA a los 30-60'. Una vez que el TCA sea inferior a 300, se inicia una perfusión entre 10-20 UI/kg/h, siempre que no exista un sangrado importante. Se realizarán controles cada 30' para estabilizar el TCA en el rango elegido. Para el control, se usará el TCA, principalmente, y el TPTA, con mejores resultados cuanto mayor es la edad del niño, aunque el test anti-Xa es la única prueba de laboratorio que muestra una fuerte correlación con la dosis de heparina administrada en ECMO.

Palabras clave: anticoagulación; ECMO; heparina; niños

Introduction: Despite significant advances in the materials, components and techniques used for extracorporeal life support in recent years, the management of anticoagulation in ECMO remains controversial, the objective of this protocol is to develop an update for anticoagulation and its control for infants ECMO.

Development: Unfractionated heparin is the drug of choice for anticoagulation in ECMO. The heparin dose used in pediatrics have been mostly adapted from the experience in adults without a corresponding validation, as well as limiting the absence of randomized clinical trials in children. After the assessment of the patient and a possible correction of coagulopathies, prior to establishment of ECMO, as well as decide the administration of a heparin bolus of 50-100 IU/kg of body weight at the time prior to cannulation. At 5-10' of beginning ECMO a ACT control is made, if the value is greater than 300 sg, ACT is repeated at 30-60'. Once the ACT is less than 300, an infusion starts between 10-20 IU/kg/h, in the absence of major bleeding. Controls will be carried out every 30' to stabilize the ACT in the chosen range. For the control, the ACT will be used, mainly, and the APTT, with better results the higher the child's age, although the anti-Xa test is the only laboratory test that shows a strong correlation with the heparin dose administered in ECMO.

Keywords: Anticoagulation; ECMO; heparin; infants



Agustín Elías Fuentes

Perfusionista
Hospital Reina Sofía de Córdoba



Carlos Casado Sánchez

Perfusionista
Hospital Regional de Málaga

Ana Mayordomo Anguiano

Perfusionista
Hospital Universitario Virgen de las Nieves

Rianseres García Benítez

Perfusionista
Hospital 12 de Octubre de Madrid

Diego Solís Clavijo

Perfusionista
Hospital Virgen del Rocío Sevilla

Blanca Ramírez Gómez

Perfusionista
Hospital Gregorio Marañón de Madrid

Agustín Elías Fuentes
Avda Menéndez Pidal s/n
14004 - Córdoba
e-mail: agustin.elias.sspa@juntadeandalucia.es

Recibido: octubre de 2019
Aceptado: noviembre de 2019

INTRODUCCIÓN

A pesar de los avances significativos en los materiales, componentes y técnicas utilizadas para el soporte vital extracorpóreo en los últimos años, el manejo de la anticoagulación en la oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO) sigue siendo discutido.

Existe una incapacidad para controlar la interacción entre la sangre y los elementos del circuito, ya que el contacto entre ambos produce una respuesta inflamatoria sistémica y una alteración del equilibrio hemostático de la coagulación empujándolo hacia la hipercoagulabilidad. Para evitarlo, es necesaria la administración de fármacos que establezcan una situación donde se pueda suprimir la actividad hemostática y no se formen coágulos en el circuito de ECMO y, a la vez, no exista una hemorragia importante en el paciente que lo ponga en peligro. En definitiva, se busca un equilibrio entre la trombosis y el sangrado, siendo ambas las complicaciones más frecuentes durante el uso de esta terapia. Según los datos de la ELSO, el punto de sangrado más frecuente es el lecho quirúrgico y/o sitio de canulación (31%), mientras que la hemorragia cerebral se desarrolla en el 11% de los pacientes neonatales y en el 3% de los pacientes pediátricos, aumentando la morbimortalidad. La trombosis (definida como evento que requiere el cambio de una parte o de todo el circuito) es detectada en el oxigenador en el 17% de los casos. Las muertes relacionadas con complicaciones hemorrágicas y tromboembólicas graves ocurren entre el 30-40% de los pacientes (Registro ELSO)

La heparina es el fármaco de elección para la anticoagulación en circulación extracorpórea (CEC) y en ECMO. Es un glicosaminoglicano altamente sulfatado, ácido, compuesto de polisacáridos cargados negativamente. Las preparaciones de heparina no fraccionada utilizadas se obtienen de fuente animal, ya sea mucosa intestinal porcina o pulmón bovino, y tienen un peso molecular medio de 15000 dalton (entre 5000-30000)⁴. La acción fundamental de la heparina es potenciar la actividad de la anti-trombina III (AT3). La AT3 es una glucoproteína plasmática que inhibe de forma lenta la coagulación, inactivando principalmente la trombina, el factor Xa y el factor IXa⁵. Para que la heparina ejerza su efecto anticoagulante, debe estar presente una secuencia específica de pentasacáridos en la molécula de heparina que normalmente solo se presenta en un tercio de ellas. Esta secuencia es necesaria para conseguir que la heparina se una a AT3 e induzca un cambio conformacional crítico, lo que permite que la AT3 se convierta en un inhibidor muy rápido y potente de la coagulación. Aparte de estos efectos sobre la coagulación, la heparina induce a la fibrinólisis y afecta a la función plaquetaria⁸.

Las dosis de heparina usadas en pediatría han sido, mayormente, adaptadas de la experiencia en adultos sin una validación correspondiente. El tratamiento anticoagulante en infantil se diferencia en diversos aspectos del de los adultos, debido a variaciones ontogénicas de la hemostasia que afectan tanto la fisiopatología de los procesos trombóticos como la respuesta a los fármacos anti-trombóticos por diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas. Además, la anticoagulación en pediatría tiene como limitación la ausencia de ensayos clínicos randomizados. El control de las alteraciones de la hemostasia y la monitorización de la terapia anticoagulante requiere la utilización de un conjunto de pruebas de laboratorio para permitir un diagnóstico y tratamiento adecuados en este escenario clínico.

Ante la escasez de datos e investigaciones relacionadas con la anticoagulación, así como una validación inadecuada del tratamiento de la anticoagulación en niños en general, la mayoría de las recomendaciones para el uso de anticoagulación en pediatría proviene de estudios observacionales y de cohorte prospectivos, de la extrapolación insuficiente de la investigación de adultos, así como la experiencia histórica y particular en centros individuales. Lo que hace necesario definir un control y una monitorización adecuada de la terapia anticoagulante en nuestro entorno hospitalario.

DEFINICIÓN

La anticoagulación durante el inicio y mantenimiento de la ECMO habitualmente se realiza mediante la administración de heparina vía parenteral para evitar que se produzca una trombosis en el circuito y en el oxigenador.

OBJETIVOS

Conseguir la anticoagulación adecuada previa a la instauración de la ECMO, así como su mantenimiento durante todo el tiempo que el niño/a siga conectado a la misma. Esto se realiza mediante la infusión intravenosa de heparina sódica no fraccionada salvo en determinados casos.

ÁMBITO DE APLICACIÓN

Enfermeros perfusionistas y personal de Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) tanto para la implantación de ECMO en quirófano tras la CEC como en UCIP.

POBLACIÓN DIANA

Niños con una edad inferior a los 14 años que necesitan de la instauración de una ECMO ya sea en quirófano tras una intervención de cirugía cardíaca o bien en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos por problemas cardíacos y/o respiratorios.

MATERIAL

- Jeringa de 2-5 ml.
- Aguja intravenosa.
- Heparina sódica al 1%.
- Jeringa de bomba.
- Alargadera para jeringa de infusión.
- Suero Glucosado al 5%
- Bomba de infusión

PREPARACIÓN DE LA INFUSIÓN DE LA HEPARINA

La dilución de la heparina en jeringa de bomba para infusión variará en función del peso del niño (tabla I) pudiendo usarse diferentes tamaños de jeringa y diferentes diluciones. A modo orientativo, a continuación se plantea en una jeringa de 50 ml. En el caso de niños con un peso inferior a 5 kg, se cargaran en la jeringa 2.500 UI de heparina llenando hasta 50 ml con suero glucosado al 5%. Si el peso esta entre 5 y 20 Kg, la cantidad de heparina será de 5.000 UI, mientras que para pesos superiores a 20 kg, serán 10.000 UI. El ajuste de la infusión será en referencia a los resultados de las pruebas para el control de la anticoagulación.

PROCEDIMIENTO

ACTIVIDADES DE VALORACIÓN

Una vez que decidida la necesidad de ECMO, se deben obtener valores de laboratorio de referencia, si la urgencia lo permite. Estas pruebas pueden incluir hemograma, tiempo de Protrombina(TP)/INR, tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTA), fibrinógeno, dímero D, tiempo de coagulación activado (TCA), actividad antitrombina 3 (AT3) y tromboelastografía (TEG) o tromboelastometría (ROTEM), si se dispone de ella. Se debe intentar, si es posible, corregir la coagulopatía significativa mediante la administración de plasma fresco congelado, plaquetas y vitamina K, ya que puede facilitar el manejo de la anticoagulación del paciente al inicio del tratamiento con heparina. Existen dos situaciones que diferencian bastante el inicio de la anticoagulación, por un lado si se implanta inmediatamente después del intento y/o salida de CEC, y

por otro en niños en UCIP con diferentes patologías cardíacas y/o respiratorias.

ADMINISTRACIÓN ÓPTIMA DE HEPARINA

En los neonatos y niños generalmente se debe administrar un bolo inicial de heparina de 50-100 UI/kg de peso corporal al momento de la canulación para ECMO. La dosis en bolo se puede ajustar en función de factores clínicos como la evidencia de hemorragia preexistente, o si el paciente ha tenido una cirugía reciente. Si se produce tras la CEC, y no se ha revertido con protamina, no será necesaria la administración del bolo.

A la vez en el cebado del circuito de ECMO, se añade heparina en función del volumen de cebado que se utilice, entre 50 y 100 UI. En determinados centros administran 100 UI por bolsa de sangre usada en el cebado.

A los 5-10' de entrada en ECMO se hace un control de TCA, si el valor es superior a 300 sg, se repite TCA a los 30-60'. Una vez que el TCA sea inferior a los 300 sg, se inicia una perfusión entre 10-20 UI/kg/h, siempre que no exista un sangrado importante (<4 ml/kg/h) y se hayan corregido las alteraciones de la coagulación y del hemograma. La administración de plaquetas, el aumento de la producción de orina o el uso de la terapia de reemplazo renal, puede dar lugar a un mayor requisito de heparina para mantener el objetivo de TCA. Dependiendo de otros cambios de coagulación subyacentes, el TCA puede subestimar y sobreestimar el efecto de la heparina en los niños, lo que tiene el potencial de provocar anticoagulación y hemorragia por dosis altas, así como anticoagulación subterapéutica y posible trombosis.

Se realizarán controles cada 30' para estabilizar el TCA y las modificaciones de la dosis se harán alrededor de un 20% de la dosis (aproximadamente de 2 en 2 UI/kg/h), evitando cambios bruscos y evaluando los efectos clínicos de estos. La dosis máxima de mantenimiento está entre 50-60 UI/kg/h, sino se alcanzarán los valores adecuados de TCA, habría que buscar las causas del mismo (Gráfico I).

VALORES TERAPÉUTICOS DE TCA

El TCA es la prueba a pie de cama por excelencia para el control de la anticoagulación con heparina, utilizando los cartuchos de bajo rango. Los rangos de valores son los siguientes.

- Rango normal: 180 - 200''
- Uso de flujos < 70%: 220 - 250''
- Pacientes con alto riesgo de sangrado: 160 - 180'
- Pacientes con sangrado activo no controlado: 140 - 160''

Excepcionalmente se emplearán tiempos más cortos teniendo en cuenta el alto riesgo de coagulación.

MONITORIZACIÓN DE LA ANTICOAGULACIÓN

TCA

El TCA se ha utilizado desde los inicios de la cirugía cardíaca para controlar la terapia con heparina en CEC y sigue siendo la prueba más utilizada en ECMO para dictar la dosis de heparina. El TCA es una prueba que valora la coagulación en sangre total, en la que esta se mezcla con un activador (celite, caolín, etc.) para proporcionar una prueba funcional global de hemostasia, que incorpora los efectos importantes de los glóbulos rojos y plaquetas. Los resultados de TCA pueden verse afectados por otros factores como la anemia, la hipofibrinogenemia, la trombocitopenia, la inmadurez del sistema de coagulación, los niveles de AT3, la edad, lo que con suerte da un reflejo aproximado del estado general de la anticoagulación del paciente. La hipotermia y la hemodilución también pueden afectar un resultado de TCA y se ha demostrado que diferentes dispositivos producen resultados discordantes. Debido a estos motivos puede ser útil complementar las mediciones regulares de TCA con otras pruebas para el control de la anticoagulación con heparina.

TTPA

El TTPA es una prueba basada en plasma que utiliza un activador (sílice, ácido eláxico), calcio y fosfolípidos, para medir el tiempo de formación de fibrina en ausencia de componentes celulares. Cada hospital debe establecer un rango terapéutico para los resultados de TTPA para compensar la respuesta variable de los reactivos de TTPA a la heparina, aunque los valores de referencia en ECMO deben estar entre 1,5-2,5 veces el control. Debemos tener en cuenta que cuando existe hemodilución en niños el TTPA puede estar aumentado incluso en ausencia de heparina, lo cual puede ocurrir sobre todo en la fase inicial de instauración de la ECMO o durante los cambios del circuito, por lo que tendremos en cuenta este factor. Los lactantes tienen valores iniciales de TTPA prolongados y se pensó que sería menos seguro para guiar la terapia con heparina en poblaciones pediátricas. Un estudio en pacientes pediátricos con ECMO mostró que el TTPA, se correlacionó con la dosis de heparina mejor que el TCA y, como se esperaba, la correlación de dosis de TTPA y heparina mejoró con el aumento de la edad del paciente. Aunque determinados estudios sugieren que cuando hay discordancia entre los resultados, en contextos de sangrado, se debe evitar que el TTPA aumente por encima de los 75 sg.

Anti Xa

La determinación de la actividad del anti-Xa no es una

medida de la concentración de heparina, sino una medida del efecto de heparina, basado en la capacidad de la heparina para catalizar la inhibición de la AT3 sobre el factor Xa. En contraste con el TCA y el TPTA, el ensayo anti-Xa es específico del efecto anticoagulante de heparina y no está influenciado por la coagulopatía, la trombocitopenia o la dilución. Dado que los ensayos anti-Xa requieren AT3 para determinar el resultado, es importante considerar la deficiencia de AT3 cuando las concentraciones de anti-Xa no aumentan con dosis crecientes de heparina. Además, la mayoría de los kits de análisis colorimétricos anti-Xa se ven afectados por hiperlipidemia, hiperbilirrubinemia y hemoglobina libre de plasma alta (hemólisis), que puede ocurrir durante la ECMO y, en última instancia, reducir falsamente el nivel de anti-Xa.

Varios estudios en niños con ECMO han demostrado una correlación significativa del anti-Xa con la dosis de heparina y una pobre correlación del anti-Xa con TCA. La anticoagulación guiada por el anti-Xa está aumentando en frecuencia y puede proporcionar ventajas significativas sobre otros métodos. La mayoría de los centros ECMO que usan el ensayo anti-Xa tienen como parte de sus niveles "objetivo" entre 0,3-0,7 UI/ml, y en contextos de trombosis se debe asegurar un anti-Xa en el rango alto terapéutico 0,5-0,7 IU/ml. En una revisión sistemática reciente llegan a la conclusión de que el anti-Xa es la única prueba de laboratorio que muestra una fuerte correlación con la dosis de infusión de heparina y parece ser la prueba más adecuada para controlar la anticoagulación con heparina en niños con ECMO. Además, no hubo una relación significativa entre las pruebas de laboratorio y las complicaciones (hemorrágicas y trombosis), o la mortalidad.

Tromboelastografía (TEG) y tromboelastometría rotacional (ROTEM)

Ambos son test con sangre completa de las propiedades viscoelásticas de la formación de coágulos que mide la integridad de la cascada de coagulación desde el momento de la formación de fibrina hasta la lisis del coágulo e incluye de manera importante la contribución de las plaquetas. De igual manera proporcionan información relacionada con las diferentes fases de la coagulación, lo cual es muy relevante para los pacientes con ECMO ya que puede haber más de un motivo para la alteración de la coagulación. Existen diversos estudios donde se analizan diferentes resultados de ambos sistemas, sin que haya suficiente evidencia para la recomendación en el uso de los mismos como control de la anticoagulación en ECMO, quizás más como una prueba de apoyo tanto para las posibles causas de sangrado como en situaciones de hipercoagulabilidad. En un estudio reciente se ha determinado que un anti Xa mayor de 0,25 U/ml y el tiempo r de TEG caolín mayor de 17,8 minutos pue-

den minimizar el riesgo de trombosis en pacientes con ECMO pediátrica y neonatal. Algunos centros han incorporado el ROTEM, no sólo para el manejo de los pacientes con sangrado sino también para la gestión integral de la anticoagulación en ECMO infantil.

Antitrombina III

La AT3 es una glicoproteína dependiente de vitamina K, producida por el hígado y que actúa como un inhibidor natural de la coagulación por su unión irreversible a la trombina y al factor Xa y en menor medida a otros factores, por lo que desempeña un papel muy importante en la anticoagulación. Los neonatos tienen una actividad de AT3 baja en comparación con niños mayores y adultos. Se desconoce la actividad AT3 óptima para cualquier paciente que reciba anticoagulación con heparina para ECMO.

Es conveniente una monitorización rutinaria de la AT3, siendo más importante aún en neonatos y lactantes con aumentos elevados de la dosis de heparina y/o anticoagulación clínicamente insuficiente, ya que la deficiencia de AT3 adquirida puede ser un factor que contribuya a la resistencia a la heparina del niño, debida a hemodilución, fallo hepático o consumo. En la actualidad, no existe un acuerdo en la necesidad de administrar AT3 (recombinante o derivados del plasma) si existen niveles bajos de la misma, pero ha sido una práctica que se ha ido extendiendo a lo largo de los últimos años. Hay centros donde se administra AT3 de forma rutinaria con valores analíticos que pueden estar por debajo de 50%-100%, existiendo una variabilidad importante en los criterios, así como hay programas ECMO que prescinden de la administración de AT3. En un estudio de cohorte retrospectivo y multicéntrico sobre un periodo de 10 años y más 8000 niños menores de 18 años, los que recibieron AT3 en ECMO tuvieron un mayor número de eventos trombóticos y hemorrágicos así como estancias en UCIP y hospitalarias más largas, con un mayor coste económico, aunque sin diferencias en la mortalidad, recomendando la realización de ensayos clínicos para buscar estudios de calidad.

SITUACIONES ESPECIALES

TROMBOCITOPENIA INDUCIDA POR HEPARINA TIPO II

La trombocitopenia inducida por heparina (TIH) es un trastorno caracterizado por una disminución del recuento plaquetario por debajo del 50% que suele aparecer entre el 5-10º día del inicio de la heparina y que, paradójicamente, presenta un mayor riesgo de trombosis (30% de los casos). En ECMO infantil, esa plaquetopenia es difícil de identificar a veces, dados los múltiples factores que pueden contribuir a su descenso.

Para el diagnóstico analítico se basa en la detección de anticuerpos anti PF4/heparina, normalmente mediante ELISA, aunque esta prueba es muy sensible, no es muy específica, por lo que debería de confirmarse con test funcionales como la prueba de liberación de serotonina de plaquetas activadas o bien con un test de agregación plaquetaria, ofreciendo una mayor especificidad. Esta complementación es necesaria ya que un diagnóstico positivo de HIT hace imprescindible la suspensión inmediata de la heparina y la elección de una alternativa para la anticoagulación en la ECMO, como los que se valoraran en el punto siguiente.

INHIBIDORES DIRECTOS DE LA TROMBINA

Los inhibidores directos de la trombina (IDT) son un tipo de anticoagulantes de acción corta que se unen directamente a los sitios activos en la trombina y demuestran una farmacocinética más predecible y una mayor reducción de la generación de trombina, en comparación con la heparina. Estos nuevos anticoagulantes tienen varias ventajas teóricas sobre esta. Primero, los IDT se unen a la trombina directamente, independientemente de la AT3, lo que los hace más seguros en pacientes con actividad de AT3 baja o variante, lo que ocurre especialmente en niños. En segundo lugar, los IDT tienen una farmacocinética mucho más predecible que la heparina, no se unen a otras proteínas o células plasmáticas, lo que conduce a una proporción significativamente mayor de niveles terapéuticos. Por lo tanto, los IDT pueden proporcionar un régimen de dosificación más predecible que permita un efecto anticoagulante constante con menos sangrado en comparación con la heparina, lo que los hace muy útiles en ECMO. En tercer lugar, los IDT inhiben la trombina unida al coágulo y la circulante, lo que puede conducir a una mayor eficacia. Finalmente, las IDT no causan TIH.

Las limitaciones más significativas son la falta de un antídoto disponible, aunque esto en ECMO no tiene un importancia excesiva, porque rara vez se corrige la heparina con protamina, además presentan una semivida relativamente corta. Otra cuestión es que existen pocos estudios para la anticoagulación en ECMO con IDT en pacientes pediátricos. Fundamentalmente, se han usado 3 IDT en CEC y ECMO: argatroban, bivalirudina y lepirudina. Este último ya no se encuentra disponible. La bivalirudina tiene la vida media más corta (25') y potencialmente el mejor perfil farmacológico para usar durante ECMO, especialmente dada la amplia experiencia con bivalirudina en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con CEC. Hay que tener cierta precaución porque un 20% de excreta vía renal y se debe de tener en cuenta si se usa hemodiálisis. También parece que el factor VIIr puede revertir parte del efecto de la bivalirudina. Por otro lado, el argatroban se excreta exclusivamente

por el hígado por lo que debe usarse con precaución en la insuficiencia hepática y su semivida es más larga (40') y no se recomienda su uso en CEC, por lo que ha sido cuestionado su uso en ECMO si pudiera ser necesaria una nueva cirugía cardíaca. Los recién nacidos en comparación con los niños mayores tienen un aclaramiento más rápido de bivalirudina y una concentración sérica media más baja. Las dosis y el TTPA objetivo han sido diferentes en los estudios publicados de ECMO pediátricos. Algunos han utilizado protocolos, ya sea sin bolo o con un pequeño bolo de 0,5 mg/kg seguido de una infusión de 0,05-0,15 mg/kg/h, buscando un TTPA 1,5-2 veces el control.

Otros informaron de un bolo inferior entre 0,05-0,5 mg/kg seguido de una infusión de 0,03-0,3 mg/kg/h y un objetivo de TTPA de 1,5-2,5. Otro grupo usó bivalirudina en pacientes con ECMO pediátrica post CEC y tuvieron menos pérdida total de sangre y disminución de las necesidades de transfusión. El uso directo de inhibidores de trombina se está convirtiendo en estándar en algunos centros, aunque hay pocos datos disponibles en la literatura sobre seguridad y eficacia, siendo necesarios estudios multicéntricos y de mayor calidad.

MESILATO DE NAFAMOSTAT

El mesilato de nafamostat (MN) es un inhibidor de la serina proteasa y podría inhibir los receptores activados por la proteinasa, lo que da como resultado una activación reducida de la cascada del complemento, la activación de los leucocitos y la agregación plaquetaria. Debido a sus efectos antitrombina y antiplasmina, el MN se ha utilizado clínicamente en la coagulopatía intravascular diseminada y como anticoagulante en pacientes en hemodiálisis. Varios estudios han propuesto MN como un anticoagulante alternativo a la heparina durante la ECMO porque tiene menos complicaciones hemorrágicas y una tasa comparable de episodios tromboembólicos, por otro lado, hay una publicación donde el MN aumentó las complicaciones hemorrágicas. Por último, en un estudio reciente se ha publicado una serie retrospectiva de ECMO en 91 pacientes (hay pacientes pediátricos pero no analizan este subgrupo) de los que un 75% son anticoagulados con MN, llegando a la conclusión de que el uso del MN parece estar asociado con menos complicaciones hemorrágicas durante la ECMO y no aumenta la incidencia de episodios tromboembólicos comparado con la heparina.

HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR

La heparina de bajo peso molecular (HBPM) es una sustancia heterogénea obtenida de la heparina no fraccionada, con diferencias estructurales y con distinta capacidad anticoagulante y/o antitrombótica. Tiene un peso molecular me-

dio de 5.000 daltons (entre 3000 y 9000) y posee una elevada biodisponibilidad (permite la administración subcutánea); una semivida mayor (hasta 4 horas); una interacción disminuida con plaquetas, con productos de activación plaquetaria y con proteínas con acción en la hemostasia primaria; y una elevada concentración de cadenas con menos de 18 sacáridos, lo que produce un mayor efecto anti Xa. Por lo que presenta menos complicaciones que la heparina no fraccionada. Como opción anticoagulante en ECMO había sido usada en casos clínicos aislados, hasta hace unos años donde se realizó un estudio observacional en 61 pacientes adultos con enoxaparina 40 mg, vía subcutánea cada 24 horas como anticoagulación para ECMO venovenosas que no presentaban trombosis previas. La incidencia de sangrado fue del 18%, no tuvieron ninguna hemorragia intracraneal, ni tampoco sangrado incontrolable, por lo que hubo una disminución significativa en el uso de hemoderivados. Se identificaron complicaciones trombóticas en cuatro pacientes, en tres de ellos, la bomba centrífuga después de un tiempo de uso de más de 5 días, se paró y hubo que hacer cambios de emergencia, sin repercusión clínica en los pacientes.

NO ANTICOAGULACIÓN

En una encuesta a nivel mundial publicada recientemente, de 273 centros participantes el 3,3% no usaban ningún método de anticoagulación en ECMO. Ya en la mitad de la década de los 90, se han usaron circuitos ECMO con recubrimiento biocompatible y sin heparinización sistémica, con unos resultados nada satisfactorios. Años después, otro estudio, en ECMO VA de corta duración, se planteó que era preferible asumir el bajo riesgo de trombosis en vez del riesgo de sangrado y de transfusión de hemoderivados con resultados similares en ambos grupos. Por último, recientemente, en un grupo de 203 pacientes con ECMO VA, el 35% no fue anticoagulado y llegaron a las conclusiones de que la no anticoagulación no se asocia con una mayor mortalidad, fallo de la bomba o complicaciones trombóticas, además de que hubo un menor requerimiento significativo de hemoderivados y no hubo incidencia de HIT. Todos estos estudios están hecho en adultos, no hemos encontrado experiencia de este tipo en niños.

POSIBLES AVANCES FUTUROS

Aparte de la situación actual de los recubrimientos biocompatibles, la endotelización de las superficies del circuito y oxigenador de ECMO a través de diferentes técnicas es una estrategia prometedora que se está estudiando actualmente para inhibir la trombogénesis y la vez disminuir las hemorragias.

La activación y la coagulación mediadas por el factor XII pueden contribuir a la trombosis debido al contacto

con los biomateriales. Estudios en un modelo animal sugieren que la inhibición del factor XII (a través de un anticuerpo monoclonal antifactor XIIa y un inhibidor de FXII) disminuye la formación de trombos arteriales y venosos en ECMO pero no aumenta la tasa de hemorragia, siendo otro campo de estudio importante.

Por otro lado, las pruebas genéticas y la variación en el riesgo de coagulación y sangrado han sido bien estudiadas en diferentes aspectos, incidiendo en la variabilidad de la respuesta individual a la anticoagulación. Los pequeños nucleótidos endógenos que se denominaron microARN (miARN) se identificaron como reguladores postranscripcionales de la expresión génica, estos son reguladores de múltiples procesos biológicos, incluida la función hemostática. Se han identificado miARN que afectan a muchos factores hemostáticos en la cascada de coagulación, como la producción de proteína C y S, factor tisular, plaquetas, fibrinógeno y otros. También se ha demostrado que están asociados con trombosis, como accidente cerebrovascular y cardiopatía isquémica. Las plaquetas, el factor tisular, el fibrinógeno y las proteínas que regulan la fibrinólisis se han sugerido como actores importantes en la hemostasia durante la ECMO. Los cambios en la producción de miRNA relacionados con el sistema hemostático en la exposición a ECMO no se han evaluado, pero establecer qué cambios en miRNA ocurren con ECMO puede proporcionar nuevos datos para desarrollarlos como biomarcadores de riesgo trombótico o incluso de intervención terapéutica. La capacidad de determinar qué pacientes tienen mayor riesgo de trombosis puede ayudar a adaptar el manejo de la anticoagulación, disminuir o eliminar la necesidad de anticoagulación y mejorar los resultados. Si bien es prometedor, la conexión entre la variación genética y la expresión fenotípica en recién nacidos en estado crítico en ECMO no se conoce bien y necesita más estudio.

CONFLICTO DE INTERES

Los autores declaran no presentar ningún conflicto de intereses

BIBLIOGRAFÍA

1. Padhya DP, Prutsky GJ, Nemergut ME, Schears GS, Flick RP, Farah W et al. Routine laboratory measures of heparin anticoagulation for children on extracorporeal membrane oxygenation: Systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2019 Jul;179:132-139.
2. Maul TM, Wolff EL, Kuch BA, Rosendorff A, Morell VO, Wearden PD. Activated partial thromboplastin time is a better trending tool in pediatric extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Crit Care Med.* 2012 Nov;13(6):e363-71.
3. Extracorporeal Life Support Organization (2014). ELSO anticoagulation guideline. Consultado en <https://www.elseo.org/Portals/o/Files/elseoanticoagulationguideline8-2014-table-contents.pdf>
4. Bingham KR, Riley JB, Schears GJ. Anticoagulation Management during First Five Days of Infant-Pediatric Extracorporeal Life Support. *J Extra Corpor Technol.* 2018 Mar;50(1):30-37.
5. Nankervis CA, Preston TJ, Dysart KC, Wilkinson WD, Chicoine LG, Welty SE, Nelin LD. Assessing heparin dosing in neonates on venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO J.* 2007 Jan-Feb;53(1):111-4.
6. Bembea MM, Schwartz JM, Shah N, Colantuoni E, Lehmann CU, Kickler T et al. Anticoagulation monitoring during pediatric extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO J.* 2013 Jan-Feb;59(1):63-8.
7. Wong TE, Nguyen T, Shah SS, Brogan TV, Witmer CM. Antithrombin Concentrate Use in Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Multicenter Cohort Study. *Pediatr Crit Care Med.* 2016 Dec;17(12):1170-1178.
8. Henderson N, Sullivan JE, Myers J, Wells T, Calhoun A, Berkenbosch J et al. Use of Thromboelastography to Predict Thrombotic Complications in Pediatric and Neonatal Extracorporeal Membranous Oxygenation. *J Extra Corpor Technol.* 2018 Sep;50(3):149-154.
9. Hensch LA, Hui SR, Teruya J. Coagulation and Bleeding Management in Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation: Clinical Scenarios and Review. *Front Med (Lausanne).* 2019 Jan 11;5:361. doi:10.3389/fmed.2018.00361.
10. Pollak U. Heparin-induced thrombocytopenia complicating extracorporeal membrane oxygenation support in pediatric patients: review of the literature and alternative anticoagulants. *Perfusion.* 2018 May;33(1_suppl):7-17.
11. Santos JC, Santos MC, Elias A. ¿Es la bivalirudina la alternativa actual a la anticoagulación con heparina en circulación extracorpórea? Revisión sistemática. *Rev Esp Perfusion.* 2016;(61):15-24.
12. Sanfilippo F, Asmussen S, Maybauer DM, Santonocito C, Fraser JF, Erdoes G et al. Bivalirudin for Alternative Anticoagulation in Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Systematic Review. *J Intensive Care Med.* 2017 Jun;32(5):312-319.
13. Han W, San Bok J, Cho HJ, Yu JH, Na MH, Kang S et al. Single-center experience of extracorporeal membrane oxygenation mainly anticoagulated with nafamostat mesilate. *J Thorac Dis.* 2019 Jul;11(7):2861-2867.
14. Protti A, Iapichino GE, Di Nardo M, Panigada M, Gattinoni L. Anticoagulation Management and Antithrombin Supplementation Practice during Venovenous

- Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Worldwide Survey. *Anesthesiology*. 2019 Nov 19. doi:10.1097/ALN.0000000000003044. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31764152.
15. Lamarche Y, Chow B, Bédard A, Johal N, Kaan A, Humphries KH et al. Thromboembolic events in patients on extracorporeal membrane oxygenation without anticoagulation. *Innovations (Phila)*. 2010 Nov;5(6):424-9.
 16. 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. doi: 10.1111/aor.12737.
 17. Wood KL, Ayers B, Gosev I, Kumar N, Melvin AL, Barrus B et al. Venoarterial ECMO Without Routine Systemic Anticoagulation Decreases Adverse Events. *Ann Thorac Surg*. 2019 Sep 26. pii: S0003-4975(19)31429-8. doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.08.040.
 18. Cashen K, Meert K, Dalton H. Anticoagulation in Neonatal ECMO: An Enigma Despite a Lot of Effort! *Front Pediatr*. 2019 Sep 13;7:366.

Gráfico I. Algoritmo de anticoagulación ECMO infantil

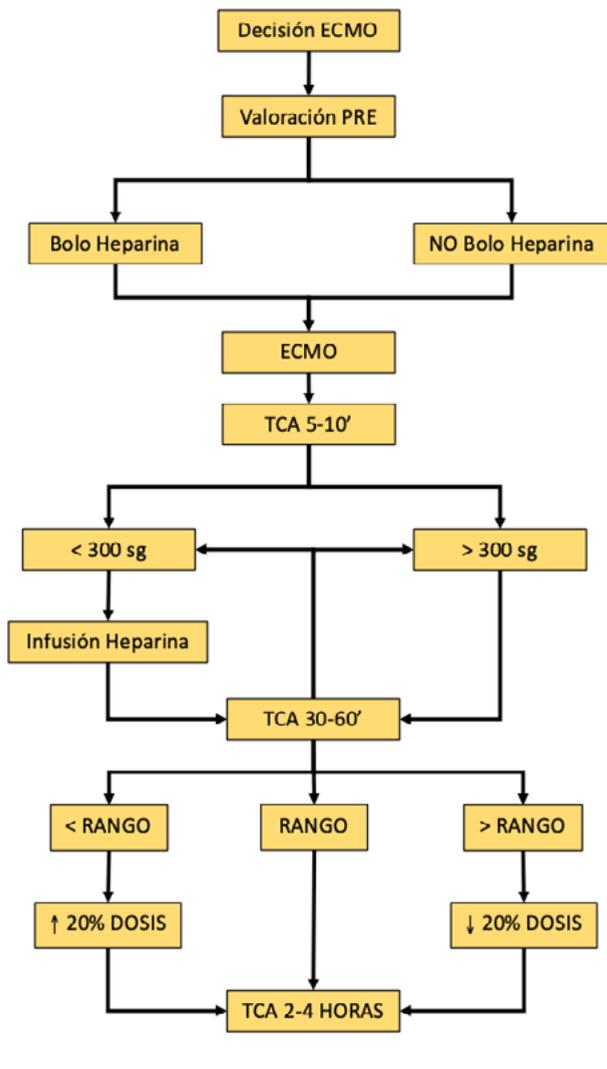


Tabla I. Preparación de la heparina para infusión

	UI/ml	UI	Flujos	UI/kg/h
< 5 kg	50	2500	0,2-0,8	10-40
Entre 5 y 20 kg	100	5000	0,1-0,4	
>20 kg	200	10000	0,05-0,2	