

Alteraciones de la hemostasia asociadas a los dispositivos de asistencia cardiopulmonar

Hemostatic alterations associated to cardiopulmonary assistance devices

Control y manejo hemostático-trombótico en adultos

Control and hemostatic-thrombotic management in adult patients

Aris Cancela ME

*Instituto Cardiovascular de Buenos Aires
Hospital Universitario Austral*

mariscan@cas.austral.edu.ar



SIMPOSIO 4

HEMATOLOGÍA
Volumen 20 • Número Extraordinario
XII Congreso del Grupo CAHT: 128-132
Septiembre 2016

Palabras clave: Circuito de circulación extracorpórea, Resucitación cardiopulmonar, Trombosis, Sangrado.

Keywords: Extracorporeal membrane oxygenation, Hemostasis, Thrombosis, Bleeding.

El concepto de soporte vital extracorpóreo (extracorporeal life support, ECLS) hace referencia a las técnicas cuyo objetivo es suplir la falla del sistema respiratorio y/o cardiocirculatorio como puente a:

- la recuperación.
- al trasplante.
- cambio a otro sistema de soporte vital.
- modificación de la estrategia terapéutica.

Básicamente, el circuito de ECLS es un circuito de derivación (*by-pass*) cardiopulmonar minimizado

que incluye cánula de eflujo, con una vía conectada a una bomba centrífuga no oclusiva que inyecta la sangre a través de un oxigenador de membrana y de allí a una vía que lleva la sangre oxigenada a una cánula de influjo.

Las técnicas de ECLS y sus propiedades son definidas tanto por el tipo de circuito como por los sitios de canulación.

En la tabla se enumeran diferentes técnicas de ECLS y sus propiedades:

Técnica de ECLS	Oxigenación	Decarboxilación	Sostén cardiocirculatorio
ECMO VV	Órganos centrales	Sí	No
ECMO VA periférico	Órganos periféricos	Sí	Sí
ECMO VA Central	Órganos centrales	Sí	Sí
ECCO ₂ R	No	Parcial	No

ECMO: membrana de oxigenación extracorpórea. VV: veno-venoso. VA veno-arterial. ECCO₂R: removedor extracorpóreo de dióxido de carbono.

El ECMO VV representa la técnica más eficiente para el sostén respiratorio extracorpóreo. El ECMO VA es usado para soporte cardiocirculatorio con o sin falla respiratoria.

Durante los últimos 50 años se han realizado avances significativos tanto en los materiales como en las técnicas usadas para realizar soporte vital extracorpóreo. Sin embargo, la interacción continua entre la sangre y los biomateriales del circuito hace que el balance hemostático normal se desplace hacia un estado hipercoagulable con riesgo de trombosis, tanto en el paciente como en el circuito.

Para suprimir esta activación hemostática y prevenir trombosis el paciente recibe tratamiento antitrombótico.

Las complicaciones hemostáticas, tanto trombóticas como hemorrágicas, son las principales causas de morbi-mortalidad en pacientes tratados con ECMO. Una vez que el paciente es considerado un candidato para ECLS, deben obtenerse tests basales de laboratorio: hemograma, plaquetas, tiempo parcial de tromboplastina activado (Kptt) fibrinógeno, dímero D (DD), ACT, antitrombina III (ATIII), test global de coagulación como tromboelastografía (ROTEM) o tromboelastometría (TEG). Previamente a la iniciación del ECLS, se debe corregir una coagulopatía significativa, si la hubiera, para facilitar el manejo del tratamiento anticoagulante.

El circuito se purga con glóbulos rojos sedimentados (GRS) y plasma fresco congelado (PFC) junto con una dosis de heparina de 50 a 100 U. En situaciones de urgencia se puede realizar la purga con cristaloides hasta tener agrupado al paciente.

En el momento de la canulación se realiza un bolo de 50 a 100 U/Kg de heparina no fraccionada (HNF), y luego se continúa con una infusión continua durante todo el período de ECLS. El bolo puede ser ajustado según factores clínicos y evidencia de sangrado. La inserción de la cánula se inicia cuando el tiempo de coagulación activado (ACT) es mayor a 250 segundos. En caso de hemorragia puede usarse protamina para revertir el efecto de la heparina, pero si no hay sangrado excesivo es mejor no revertir.

Posteriormente a la canulación, cuando el ACT es menor a 300 segundos, se inicia el goteo de heparina en infusión continua a una dosis de 7.5 a 20 U/Kg/

hora. La anticoagulación terapéutica se logra con ACT entre 180 a 220 segundos.

Es controversial si es necesario controlar los niveles de ATIII y realizar tratamiento de reemplazo en caso de déficit. En algunos centros se controla el nivel de ATIII y se realiza tratamiento de reemplazo con nivel de actividad menor a 30-80%, mientras que en otros sólo se trata si se objetiva reducción del efecto heparínico, con la precaución de disminuir la dosis de heparina antes de la administración de ATIII. La infusión de PFC para tratar el déficit de ATIII sospechado o confirmado es una posibilidad. Algunos centros no miden ni suplementan ATIII. En conclusión, es necesario investigar la implicancia clínica de la deficiencia de ATIII en tratamiento de soporte con ECMO así como también el nivel seguro.

Monitoreo del tratamiento anticoagulante durante el ECLS

Es complejo evaluar la anticoagulación en pacientes críticos. Los tests que miden la coagulación global y los ensayos *in vitro* tienen limitaciones cuando se usan para monitoreo de heparina en pacientes en ECLS, siendo la más relevante la falta de estandarización. Cada centro debe definir cuál es el mejor test ser usado localmente.

El ACT es el más comúnmente usado para monitorear y ajustar la dosis de heparina del paciente. Es un "*point of care test*", donde la sangre se mezcla con un activador (celite, perlas de vidrio o caolín) y se obtiene una prueba global de la hemostasia. Puede ser afectado por hipotermia, hemodilución, anemia, hipofibrinogenemia, trombocitopenia y deficiencia de factores.

El kptt responde en forma variable a distintas concentraciones de HNF. Es importante que cada laboratorio defina el valor de Kptt que corresponde al nivel terapéutico de HNF. Un estudio demostró que el Kptt correlacionó mejor con la dosis de HNF que el ACT y mejor a mayor edad del paciente. El rango terapéutico es generalmente entre 1.5 a 2.5 veces el valor basal de kptt.

La actividad de anti-Xa ha mostrado una correlación con la dosis de heparina, pero correlación pobre con el ACT. Los niveles adecuados de anti-Xa para HNF oscilan entre 0.3 y 0.7 UI/mL cuando se usa en protocolo de anticoagulación con ECLS.

El tromboelastograma (TEG) y la tromboelastometría (ROTEM) evalúan las propiedades viscoelás-

ticas del coágulo, midiendo todas las fases de la coagulación, incluyendo la contribución de las plaquetas al sistema. El uso de muestras con y sin heparina permite evaluar la coagulación en presencia de heparina y diagnosticar resistencia a heparina por déficit de ATIII. Asimismo, estima el nivel de fibrinógeno y permite, en caso de hiperfibrinólisis, diferenciar entre coagulopatía por consumo y fibrinólisis primaria.

Complicaciones asociadas al ECLS

Tanto las complicaciones tromboticas como hemorrágicas pueden ocurrir en un paciente durante ECLS y muchas veces ambas ocurren en el mismo paciente con significativa morbimortalidad. El balance de riesgo trombotico y de sangrado difiere entre pacientes por el tipo de sostén circulatorio y la patología de base.

Las complicaciones tromboticas generalmente son no fatales, aun cuando se requiera el reemplazo urgente del oxigenador, con sobrevida global estimada en el 55%. Contrariamente, el sangrado gastrointestinal y el intracraneal que ocurren en alrededor del 10% de los pacientes son comúnmente letales y disminuyen la sobrevida global a un 34% y 20% respectivamente.

La trombosis es una de las complicaciones más comunes y temidas del ECLS. La incidencia verdadera es desconocida y la evaluación clínica la subestima cuando se compara con estudios de autopsia. Un análisis de las autopsias de pacientes adultos post cardiotoromía mostró que el 75% tenían complicaciones tromboticas no reconocidas clínicamente. Éstas incluían trombosis venosa, tromboembolismo sistémico, infarto cerebral e isquemia intestinal.

En el reporte de la ELSO (Extracorporeal Life Support Organization) del año 2014, la complicación trombotica más frecuente en adultos fue la presencia de trombos en el oxigenador, con una incidencia del 13%, cóagulos en otras partes del circuito en el 2.7% e infarto de SNC en el 3.5%. Las complicaciones tromboticas son más frecuente en ECMO VA para soporte cardiocirculatorio.

En la fisiopatología de la trombosis asociada al ECMO interviene tanto la activación de la coagulación por el contacto de la sangre con una superficie extraña como factores independientes del circuito, como la enfermedad de base.

La trombosis es más probable que ocurra durante

períodos de bajo flujo o con anticoagulación inadecuada.

Minimizar el tamaño y la complejidad del circuito de ECMO reduce el área de contacto con la superficie no endotelial y los sitios de flujo turbulento que inducen trombosis. A su vez, además del tratamiento anticoagulante es necesario optimizar la función cardíaca en los ECMO VA para evitar la estasis dentro de la circulación pulmonar como en el corazón en sí mismo.

El depósito de **trombo en la membrana del oxigenador** o en alguna parte del circuito es común. Puede producir la falla del oxigenador y complicaciones tromboembólicas. Tanto el circuito como el oxigenador deben ser monitoreados visualmente con una linterna para detectar la presencia de trombos. El dosaje de DD, aunque puede estar elevado por la patología de base, es útil para predecir la falla incipiente del oxigenador cuando aumenta rápidamente. Esto implica poder hacer un cambio electivo del circuito. Datos de registro estiman que un 20% de pacientes requieren cambio parcial o total del circuito.

Una complicación relativamente rara pero muy grave es la **trombosis de la bomba**. La misma produce hemólisis intravascular franca con hemoglobinuria. Puede desarrollarse en forma súbita y se asocia a falla de la bomba. Debe diagnosticarse y tratarse rápidamente, ya que conduce al bloqueo del circuito. Éste debe cambiarse con anticoagulación adecuada. La trombocitopenia inducida por heparina (HIT) es una complicación a tener en cuenta, dado que la exposición a heparina es universal en los circuitos de ECMO. No hay datos de la incidencia de HIT en este contexto, pero es esperable que sea similar a la vista en otros pacientes críticos (0.3% a 0.6%). La sospecha y el diagnóstico se basan en puntajes pre test y en ensayos que detectan anticuerpos contra el FP4- heparina y en pruebas funcionales, como se hace en la práctica habitual. El tratamiento, con la sospecha o la confirmación diagnóstica en pacientes con ECMO, incluye la no exposición a heparina que puede incluir al circuito mismo. Para mejorar la biocompatibilidad y reducir las complicaciones tromboticas, la mayoría de los circuitos de ECMO están tapizados por albúmina unida a heparina. Es aconsejable, aunque no práctico, remover todos los catéteres o componentes del circuito unidos a heparina. El uso de anticoagulantes alternativos, como los inhibidores directos de trombina (bivalirudina,

argatrobán) así como también el danaparoid y fondaparinux, son opciones alternativas, pero con la desventaja de no contar con un agente reversor en caso de sangrado. La bivalirudina es la de mejor perfil debido a su remoción enzimática, 20% de eliminación renal y corta vida media (25 minutos), aún con riesgo de trombosis en áreas de estasis.

Sangrado asociado a ECMO

El sangrado es una complicación grave en los pacientes con ECLS, ya que la hemorragia y el requerimiento transfusional se asocian a mortalidad tanto en ECLS cardíaco como no cardíaco y en poblaciones pediátricas o adultas.

Datos de registro de la ELSO con respecto a la frecuencia de sangrado por localización en adultos muestran un 15% en el sitio de la cánula, 13% en sitio quirúrgico, 7% hemorragia pulmonar, 5.6% gastrointestinal, 4% sistema nervioso, y 2% taponamiento cardíaco.

El uso de hemoderivados varía en las distintas series y probablemente se relacione con la tasa de procedimientos quirúrgicos, el umbral para la transfusión, la práctica con respecto al manejo local del ECMO y otras variables. El uso de hemocomponentes es menor en la actualidad comparado con experiencias más tempranas.

El sangrado es la mayor causa de mortalidad. El sangrado puede ser desproporcional al trauma, al procedimiento y al deterioro de la coagulación evaluado en prueba de rutina. Las causas son multifactoriales, ya que se trata de pacientes críticos quienes ya tienen un desbalance hemostático y comienzan con sostén que causa activación plaquetaria, inflamación, consumo de factores y accesos vasculares arteriales y venosos de gran tamaño.

La trombocitopenia es común en los pacientes críticos con una frecuencia entre el 20% y 50%. La intensidad de la trombocitopenia se asocia a incremento de sangrado y mortalidad. El ECMO agrega alteraciones funcionales. El umbral transfusional más allá del cual se incrementa el riesgo hemorrágico en pacientes en ECMO es desconocido y dependerá de la condición del paciente, por ejemplo en un postoperatorio. El recuento de plaquetas con el que se indica la transfusión es variable pero, con sangrado activo, la transfusión es independiente del recuento.

La coagulopatía por consumo (CID) es causa de

sangrado excesivo en los pacientes bajo ECMO. Es secundaria a la enfermedad de base. Además, el soporte extracorpóreo induce consumo de factores debido a la injuria tisular y activación de la coagulación en el circuito. La caída del fibrinógeno asociado a trombocitopenia y el descenso de los niveles de factores de coagulación sugieren el diagnóstico. La hiperfibrinólisis se caracteriza por sangrado con niveles altos de DD y recuentos plaquetarios relativamente normales. La hiperfibrinólisis puede ser primaria (mediada por plasmina) o secundaria a la generación de trombina. Las pruebas de coagulación globales, TEG/ROTEM, son métodos efectivos para definir el diagnóstico. Cuando la activación es secundaria a trombosis el reemplazo del circuito puede revertir el proceso. El epsilon aminocaproico y el ácido tranexámico son alternativas terapéuticas con eficacia demostrada en cirugía cardíaca y en postoperatorio de hernia diafragmática congénita, reduciendo el sangrado en pacientes con ECMO. El uso tópico puede controlar el sangrado mucoso.

El von Willebrand adquirido (vWA) está descrito en situaciones de alta tensión de cizalladura (*shear stress*), con pérdida de los multímeros de alto peso molecular del von Willebrand en pacientes con ECMO. La alteración se controla con reducción de la velocidad de la bomba y mejorando los accesos para minimizar el flujo turbulento. La condición resuelve con la remoción del ECMO. El uso de desmopresina, gamma globulina y plasmaféresis han demostrado ser de menor utilidad en este escenario. El rol de los concentrados es incierto.

Las medidas sugeridas para el manejo del sangrado abarcan:

1- Prevención del sangrado:

- tipo de canulación: el acceso periférico percutáneo sangra menos que el periférico con acceso quirúrgico y a su vez menos que el acceso central.
- evitar corte de piel con canulación percutánea, ya que esto contribuye al sangrado en los sitios de sutura. Las cánulas deben ser aseguradas con vendajes.
- evitar procedimientos con riesgo de sangrado, por ejemplo, tubos de drenaje pleural, a menos que sea necesario.

- realizar procedimientos con personal experimentado.
- utilizar técnicas que disminuyan el riesgo de sangrado, por ejemplo, punción guiada con ecografía.

2- Evaluación del sangrado:

- definir si es localizado o generalizado.
- evaluación de pruebas de laboratorio básicas.
- investigar defectos hemostáticos asociados si el sangrado es inusual: investigar CID, hiperfibrinólisis, defectos cuali-cuantitativos plaquetarios y vWA.

3- Resucitación:

- suspender el tratamiento anticoagulante hasta que el sangrado esté controlado.
- resucitar con fluidos y hemoderivados para corregir coagulopatía.
- transfusión para lograr un nivel de plaquetas entre 75 y 100 x 10⁹/L, y un fibrinógeno > 1.5 g/L en paciente con sangrado activo.

4- Tratamiento:

- control quirúrgico o radiología intervencionista cuando sea posible.
- compresión local para controlar el sitio de sangrado, ejemplo, sitios de canulación, taponaje nasal.
- antifibrinolíticos sistémicos o tópicos.
- agentes hemostáticos locales, ejemplo, trombina local.
- considerar el cambio del circuito cuando se evidencia hiperfibrinólisis mediada por coágulos en el sistema.

El factor VII recombinante ha sido usado fuera de prospecto en pacientes con sangrado en ECLS. Su eficacia no está probada. Considerando el riesgo de una complicación trombótica en el circuito no se recomienda su uso para pacientes con ECMO.

Cirugía en un paciente con ECLS

Los pacientes en ECMO pueden requerir cirugía. Los circuitos modernos con superficies recubiertas con heparina permiten mantener el ECMO sin anticoagulación hasta que la hemostasia postoperatoria esté controlada.

Conclusión

los pacientes que requieren ECLS representan un grupo heterogéneo de enfermos críticos con condiciones subyacentes que se unifican sólo por el requerimiento del soporte vital extracorpóreo. El monitoreo del tratamiento antitrombótico en ECLS es complejo. Es muy estrecho el balance entre inhibir la coagulación para evitar la formación de trombos manteniendo una actividad procoagulante que evite sangrado. La HNF es el fármaco ampliamente usado. Distintos test de coagulación se usan para monitorear el efecto. Cada centro debe protocolizar el manejo del tratamiento antitrombótico que se adapte al paciente en cada lugar. Nuevos circuitos y componentes están asociados a menor trombosis, hemólisis y otras complicaciones. Es necesario desarrollar guías homogéneas para el manejo de la anticoagulación y monitoreo óptimo que permitan evaluar el impacto del ECLS para mejorar la sobrevida.

Declaración de conflictos de interés:

La autora declara que no posee conflictos de interés.