

Heparina nebulizada en insuficiencia respiratoria aguda grave: revisión narrativa desde la coagulopatía pulmonar local hacia la terapia fenotipo-dirigida

Nebulized heparin in severe acute respiratory failure: a narrative from local pulmonary coagulopathy to phenotype-directed therapy

Ricardo Gonzalez Osses ^{1,2,3,a} 

¹ Servicio de Urgencia Adulto, Clínica Alemana de Santiago, Chile.

² Unidad de cuidados intensivos, Hospital de Urgencias Asistencia Pública, Santiago, Chile.

³ Profesor Asistente de Medicina de Urgencias, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

^a Magister en Salud Pública y Epidemiología; Especialista en Medicina de Urgencias y Medicina Intensiva.

Autor de correspondencia

Dr. Ricardo Gonzalez Osses; ricardo.gonzalezo@udd.cl

Historia del artículo

Recibido: 28/05/2026

Aceptado: 14/06/2026

Publicado: 2/07/2026

Resumen

La insuficiencia respiratoria aguda grave y el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) continúan siendo un problema central en la medicina de urgencias y cuidados críticos. La coagulopatía pulmonar local, el depósito intraalveolar de fibrina, la microtrombosis y la inflamación broncoalveolar han renovado el interés por terapias inhaladas capaces de modular mecanismos intrapulmonares. Esta revisión narrativa sintetiza críticamente la evidencia fisiopatológica, preclínica y clínica sobre heparina nebulizada en SDRA, COVID-19, injuria inhalatoria por humo o quemaduras y otros escenarios de pacientes críticos ventilados. La evidencia mecanística respalda efectos anticoagulantes y antiinflamatorios locales, mientras que los estudios clínicos muestran resultados heterogéneos: señales favorables en oxigenación, días libres de ventilador o progresión a la intubación en fenotipos seleccionados, junto con estudios negativos o limitados en SDRA general e injuria inhalatoria. La interpretación más consistente no es la de una terapia universal, sino la de una intervención adyuvante potencialmente útil en pacientes con coagulopatía alveolar, depósito de fibrina, microtrombosis, inflamación local u obstrucción broncoalveolar. Su implementación requiere selección fenotípica, inicio oportuno, estandarización de dosis y dispositivos, monitorización de seguridad y control de los circuitos ventilatorios.

Palabras clave: heparina nebulizada; heparina inhalada; insuficiencia respiratoria aguda; síndrome de dificultad respiratoria aguda; COVID-19; injuria inhalatoria; cuidados críticos; medicina de urgencias.

Abstract

Severe acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome (ARDS) remain major challenges in emergency medicine and critical care. Local pulmonary coagulopathy, intra-alveolar fibrin deposition, microthrombosis, and bronchoalveolar inflammation have renewed interest in inhaled therapies aimed at modulating intrapulmonary mechanisms of injury. This narrative review critically summarizes pathophysiological, preclinical, and clinical evidence regarding nebulized heparin in ARDS, COVID-19, smoke inhalation injury, burn-related inhalation injury, and other scenarios involving mechanically ventilated critically ill patients. Mechanistic evidence supports local anticoagulant and anti-inflammatory effects; however, clinical studies have shown heterogeneous results. Some trials and observational studies suggest favorable signals in oxygenation, ventilator-free days, or progression to intubation in selected phenotypes, whereas studies in unselected ARDS populations and inhalation injury have reported neutral or limited findings. The most consistent interpretation is not that nebulized heparin should be considered a universal therapy, but rather that it may represent a phenotype-directed adjunctive intervention in patients with alveolar coagulopathy, fibrin deposition, microthrombosis, local inflammation, or bronchoalveolar obstruction. Current evidence remains exploratory and insufficient to support generalized clinical use. Future research should prioritize phenotype-based patient selection, standardized dosing and nebulization strategies, early identification of appropriate candidates, rigorous safety monitoring, and clinically relevant outcomes before nebulized heparin can be incorporated into routine emergency or critical care practice.

Keywords: nebulized heparin; inhaled heparin; acute respiratory failure; acute respiratory distress syndrome; COVID-19; smoke inhalation injury; critical care; emergency medicine.



Citar como:

Introducción

La insuficiencia respiratoria aguda grave y el síndrome de dificultad respiratoria (SDRA) constituyen escenarios de alta complejidad clínica en servicios de urgencias y unidades de cuidados intensivos. Su manejo se basa en soporte respiratorio, tratamiento de la causa desencadenante, ventilación protectora, optimización hemodinámica, posición prona en casos seleccionados y prevención de lesión inducida por ventilador. Sin embargo, estas estrategias no actúan de manera directa sobre todos los mecanismos intrapulmonares implicados en la progresión del daño alveolar [1,2].

Uno de los mecanismos más relevantes es la interacción entre inflamación y coagulación dentro del compartimiento pulmonar. En la lesión pulmonar aguda, la activación del factor tisular, la generación local de trombina, la inhibición de la fibrinólisis y el aumento del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 favorecen el depósito de fibrina intraalveolar y la microtrombosis pulmonar. Estos fenómenos contribuyen a pérdida de compliance, aumento del espacio muerto, alteración ventilación-perfusión, shunt e hipoxemia [3–5].

La heparina nebulizada surge en este contexto como una intervención biológicamente plausible. A diferencia de la anticoagulación sistémica, la administración inhalada busca concentrar el efecto en el epitelio bronqueoalveolar y limitar la exposición sistémica. Además de su efecto anticoagulante, la heparina no fraccionada ha demostrado propiedades antiinflamatorias, mucolíticas y potencialmente antivirales en modelos experimentales y estudios in vitro. Estos hallazgos deben interpretarse como evidencia mecanística y no como demostración directa de eficacia clínica [3,6–8].

El interés clínico por esta estrategia se ha expandido a distintos fenotipos de insuficiencia respiratoria: SDRA y falla respiratoria aguda en UCI, neumonía viral por SARS-CoV-2 con tromboinflamación, injuria inhalatoria por humo o quemaduras con formación de moldes fibrinosos, y otros pacientes ventilados con componente obstructivo o inflamatorio. Esta diversidad obliga a interpretar la evidencia por fenotipos, ventanas de oportunidad y desenlaces clínicamente relevantes, evitando extrapolaciones universales [1,6,9–11].

Objetivo

Analizar críticamente la evidencia disponible sobre racionalidad fisiopatológica, eficacia clínica, seguridad, dosis, factibilidad operacional y aplicabilidad práctica de la heparina nebulizada en insuficiencia respiratoria aguda grave, con énfasis en su posible uso fenotipo-dirigido en medicina de urgencias y cuidados críticos.

Metodología de la revisión narrativa

Se realizó una revisión narrativa no sistemática, orientada por recomendaciones metodológicas para re-

visiones narrativas y por criterios SANDRA, con el propósito de integrar evidencia fisiopatológica, preclínica y clínica relevante. La búsqueda se efectuó en PubMed/MEDLINE, Embase y LILACS, considerando publicaciones desde el año 2000 hasta septiembre de 2025. Se incluyeron artículos en inglés o español relacionados con heparina nebulizada, heparina inhalada, insuficiencia respiratoria aguda, SDRA, COVID-19, injuria inhalatoria, quemadura de vía aérea y pacientes críticos ventilados.

La estrategia combinó términos MeSH/DeCS y texto libre relacionado con “heparin”, “nebulized heparin”, “inhaled heparin”, “acute respiratory distress syndrome”, “acute respiratory failure”, “burn inhalation injury”. Se revisaron además referencias relevantes identificadas en revisiones sistemáticas, metaanálisis y estudios clínicos clave.

Se priorizaron estudios preclínicos con pertinencia fisiopatológica, estudios in vitro, ensayos clínicos aleatorizados, estudios observacionales, series multicéntricas, estudios de factibilidad, revisiones sistemáticas y metaanálisis. Se excluyeron editoriales sin análisis crítico, cartas sin datos originales, estudios no relacionados con administración inhalada o nebulizada, publicaciones centradas exclusivamente en anticoagulación sistémica y trabajos sin información aplicable a insuficiencia respiratoria, injuria pulmonar, ventilación mecánica o medicina crítica.

La selección se realizó mediante lectura de títulos y resúmenes, seguida de revisión de texto completo cuando el artículo aportaba información sobre el mecanismo, fenotipo clínico, dosis, dispositivos, seguridad, desenlaces respiratorios o aplicabilidad en urgencia/UCI. Dado el carácter narrativo de la revisión, no se aplicó metaanálisis, evaluación formal de riesgo de sesgo ni diagrama PRISMA. La síntesis final se organizó por nivel de evidencia y fenotipo clínico para reducir el riesgo de sobreinterpretar datos mecanísticos o extrapolar resultados de estudios heterogéneos.

Desarrollo temático

Evidencia mecanística, preclínica e in vitro

En modelos de lesión pulmonar aguda, la heparina nebulizada ha mostrado reducción de alteraciones procoagulantes e inflamatorias vinculadas a factor tisular, NF- κ B, reclutamiento celular y actividad de macrófagos alveolares. Estos datos sustentan una hipótesis fármaco-fisiológica: modular localmente la coagulación e inflamación alveolar sin alcanzar necesariamente, el perfil de exposición sistémica propio de la heparina intravenosa [4,5].

En el contexto de SARS-CoV-2, estudios estructurales e in vitro han sugerido interacción entre heparina y la proteína Spike, con reducción de infectividad viral en condiciones experimentales. Estos hallazgos fortalecen

Tabla 1: Niveles de evidencia, tipología de estudios, aportes principales e interpretación editorial sobre el uso de terapias pulmonares dirigidas

Nivel de evidencia	Tipo de estudios	Aporte principal	Interpretación editorial
Preclínica e <i>in vitro</i>	Modelos animales de lesión pulmonar aguda; estudios de interacción heparina-Spike	Plausibilidad biológica: efecto anticoagulante, antiinflamatorio y posible interacción antiviral local	Útil para fundamentar hipótesis; no demuestra eficacia clínica.
Observacional y series	Series multicéntricas, cohortes y estudios prospectivos pequeños	Factibilidad, seguridad y señales exploratorias en oxigenación o progresión clínica	Riesgo de confusión, sesgo de selección y coinervenciones.
Ensayos clínicos pequeños	ECA unicéntricos o pilotos en ARDS, COVID-19, EPOC e injuria inhalatoria	Señales fisiológicas o clínicas en fenotipos específicos	Bajo poder estadístico y heterogeneidad de dosis/dispositivos.
Fase 3, metaanálisis y meta-ensayo	Dixon 2021; Zhang 2023; van Haren 2025	Evidencia clínica de mayor peso; resultados heterogéneos según fenotipo	No respalda uso universal; apoya investigación fenotipo-dirigida.

ECA: ensayos clínicos aleatorizados; ARDS: síndrome de dificultad respiratoria aguda; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

la plausibilidad biológica en neumonía viral tromboinflamatoria, pero no constituyen por sí mismos prueba de beneficio clínico, reducción de intubación o disminución de mortalidad [6–8].

Evidencia clínica en SDRA y falla respiratoria aguda grave

En SDRA y pacientes ventilados, la evidencia incluye estudios de seguridad, ensayos aleatorizados y metaanálisis. El estudio fase 1 de Dixon et al. apoyo la factibilidad inicial de la nebulización en lesión pulmonar aguda. Olapour et al. reportaron mejoría de PaO₂/FiO₂, reducción de shunt y menor duración de ventilación mecánica; sin embargo, se trató de un estudio pequeño y Unicentro por lo que sus resultados deben interpretarse como señal exploratoria [9,10].

El ensayo fase 3 de Dixon et al. en pacientes con o en riesgo de SDRA, no mejoró el desenlace primario de función física a 60 días. Aunque se observaron algunas señales relacionadas con progresión de lesión pulmonar, el resultado global no respalda su uso estándar en SDRA no seleccionado [1].

El metaanálisis de Zhan et al. informó menos estancia en UCI, menor duración de ventilación mecánica y mayor número de días libres de ventilador, sin reducción clara de mortalidad intrahospitalaria. La heterogeneidad de poblaciones, dosis, dispositivos, desenlaces y gravedad basal limita la certeza de estas estimaciones y refuerza la necesidad de interpretar la intervención por fenotipos [2].

COVID-19 y neumonía viral hipoxémica

COVID-19 reactivó el interés por la heparina nebulizada al integrar infección viral, tromboinflamación, daño endotelial, microtrombosis y depósitos de fibrina. El fundamento inicial combinó efectos anticoagulantes, antiinflamatorios y potencialmente antivirales; sin embargo, la relevancia clínica de cada mecanismo puede variar según fase de la enfermedad, gravedad, estado ventilatorio y tratamiento concomitante [6].

En estudios clínicos, Grillo et al. comunicaron mejoría de parámetros respiratorios sin cambios relevantes en coagulación, DeNucci et al. describieron señales exploratorias favorables en un ensayo piloto abierto; y una serie multicéntrica aportó datos de seguridad y factibilidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 [12–14].

Gupta et al. observaron mejoría de oxigenación en COVID-19 con SDRA leve; mientras que su revisión sistemática confirmó heterogeneidad metodológica y clínica [15,16]. HEPANEBU exploró eficacia y seguridad frente a profilaxis con heparina [19]. El estudio de Gong et al. evaluó heparina junto con N-Acetil-cisteína, budesónida e ipratropio, por lo que el efecto no puede atribuirse solo a heparina [17]. El meta-ensayo internacional de van Haren et al. reportó reducción de intubación o muerte y de mortalidad intrahospitalaria en pacientes hospitalizados no intubados, sin señales mayores de sangrado. Este estudio es uno de los aportes clínicos más relevantes para la hipótesis de terapia fenotipo-dirigida, particularmente en pacientes no intubados con neumonía viral hipoxémica. Aun así, sus resultados no justifican extrapolar la intervención a todo paciente con insuficiencia respiratoria aguda grave [18].

Tabla 2: Estudios seleccionados por fenotipo clínico

Fenotipo	Estudios clave	Diseño/población	Hallazgo principal	Limitaciones
SDRA/falla respiratoria	Dixon 2008; Olapour 2021; Dixon 2021; Zhang 2023	Fase 1, ECA, fase 3 y metaanálisis; pacientes críticos ventilados o en riesgo de SDRA	Señales sobre oxigenación, días de ventilación y progresión de lesión; sin beneficio consistente en mortalidad o función a largo plazo	Heterogeneidad de dosis, gravedad basal, desenlaces y tamaño muestral.
COVID-19/neumonía viral	van Haren 2020; Grillo 2024; DeNucci 2023; van Haren 2022; Gong 2025; van Haren 2025	ECA, serie multicéntrica, estudio combinado y meta-ensayo; hospitalizados no intubados y pacientes con gravedad variable	Meta-ensayo reportó menor intubación o muerte; estudios pequeños muestran señales en oxigenación y seguridad	Diseños abiertos en varios estudios, terapias concomitantes, variantes virales y cambios del estándar de cuidado.
Injuria inhalatoria/quemaduras	Elsharnouby 2014; McIntire 2017; Cox 2020; Glas 2020; Yahia 2025; Risinger 2025	ECA pequeño, cohortes, estudio multicéntrico y ensayo de factibilidad; pacientes quemados con injuria inhalatoria	Resultados conflictivos: algunos estudios sugieren menor ventilación; otros no muestran beneficio	Controles históricos, confusión por protocolos combinados, problemas de filtro/circuito y dosis omitidas.
EPOC ventilado	Ashoor 2020	ECA doble ciego; pacientes con exacerbación grave de EPOC ventilados	Mayor número de días libres de ventilador con heparina más salbutamol	Unicéntrico, tamaño muestral reducido, seguimiento corto.
Fisiopatología transversal	Chimenti 2017; Camprubi-Rimblas 2020; Mycroft-West 2020; Tree 2021	Modelos animales e <i>in vitro</i>	Apoya efectos antiinflamatorios, anticoagulantes locales y potencial interacción antiviral	No equivale a eficacia clínica; riesgo de extrapolación excesiva.

ECA: ensayos clínicos aleatorizados; SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Injuria inhalatoria, quemaduras y fenotipos ventilados con obstrucción broncoalveolar

En injuria inhalatoria por humo o quemaduras, el fundamento terapéutico es reducir moldes fibrinosos, secreciones espesas, edema bronquial e inflamación de la vía aérea. Elsharnouby et al. sugirieron beneficios con 10.000 UI alternadas con N-Acetilcisteína frente a 5.000 UI; sin embargo, la cointervención con mucolíticos dificulta atribuir el efecto exclusivamente a heparina [20].

Los estudios HIHI y HIHI2 mostraron señales viables en pacientes con injuria inhalatoria, mientras que análisis posteriores, incluida la experiencia de Risinger et al., no evidenciaron beneficios consistentes en ventilación, mortalidad, neumonía o supervivencia. Estas discrepancias pueden reflejar diferencias de gravedad, controles históricos, dosis, adherencia protocolar y terapias concomitantes [21–24,26].

El ensayo HEPBURN fue detenido precozmente y evidenció problemas de factibilidad, especialmente saturación de filtros espiratorios y suspensión de nebulizaciones. Este punto es central para medicina crítica: un tratamiento inhalado puede fracasar no solo por falta de efecto farmacológico, sino también por entrega pulmonar

insuficiente, obstrucción del circuito, dosis omitidas o interrupción por eventos adversos operacionales [25].

En exacerbación grave de enfermedad pulmonar obstructiva crónica con ventilación mecánica, Ashoor et al. encontraron más días libres de ventilador con heparina nebulizada más salbutamol frente a salbutamol solo, aunque sin diferencias claras en PaCO₂, PaO₂/FiO₂ o proteína C reactiva. Este resultado sugiere una posible señal en fenotipos obstructivos ventilados, pero requiere confirmación en estudios más amplios [11].

Seguridad, dosis y factibilidad operacional

Las dosis reportadas varían entre 5.000, 10.000 y 25.000 UI por dosis, con frecuencias cada 4, 6, 8 o 12 horas, y combinaciones con N-Acetilcisteína, salbutamol, albuterol, budesónida o ipratropio. Esta heterogeneidad limita la comparación entre estudios y dificulta definir un régimen óptimo generalizable [2, 11, 17, 20, 25].

La mayoría de los estudios no muestra aumento consistente de sangrado mayor atribuible a la vía inhalada. Sin embargo, el riesgo debe ponderarse según anticoagulación sistémica, trauma, quemaduras, hemopti-

Tabla 3: Dosis y esquemas terapéuticos reportados según estudio y fenotipo clínico

Estudio	Fenotipo	Dosis/frecuencia	Duración	Comentarios
Dixon 2021	SDRA/riesgo de SDRA	25.000 UI cada 6 h	Hasta día 10 o mientras ventilado	Malla vibratoria; fase 3; desenlace primario funcional negativo.
Olapour 2021	SDRA intubado	5.000 UI cada 12 h	7 días	Dosis baja; señales en oxigenación y destete.
van Haren 2022	COVID-19	5.000, 10.000 o 25.000 UI; cada 4-8 h	Mediana cercana a 6 días	Serie multicéntrica; seguridad y factibilidad.
DeNucci 2023	COVID-19	25.000 UI cada 6 h	Hasta alta o progresión	ECA piloto abierto; no intubados.
Gong 2025	COVID-19	6.000 UI diaria	7 días	Protocolo combinado con NAC, budesonida e ipratropio.
Elsharnouby 2014	Injuria inhalatoria	5.000 o 10.000 UI cada 4 h	7 días	Alternada con N-acetilcisteína cada 2 h.
Glas 2020	Injuria inhalatoria	25.000 UI cada 4 h	Hasta 14 días o extubación	Detenido por factibilidad y saturación de filtros.
Ashoor 2020	EPOC ventilado	25.000 UI + salbutamol cada 6 h	Hasta 14 días o destete	Evaluated en broncoobstrucción ventilada.

UI: unidades internacionales; h: horas; SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda; ECA: ensayo clínico aleatorizado; NAC: N-acetilcisteína; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

sis, trombocitopenia o coagulopatía basal, procedimientos invasivos recientes y dosis acumulada. En pacientes con dosis altas o anticoagulación concomitante, puede ser razonable monitorizar TTPa, plaquetas y signos clínicos de sangrado [1, 14, 18, 25, 27].

En pacientes intubados, la saturación de filtros, el aumento de presión de vía aérea, el esputo hemático y las dosis omitidas pueden condicionar el éxito o la suspensión del protocolo. Por lo tanto, la factibilidad operacional debe considerarse un desenlace clínicamente relevante, especialmente en urgencia, unidades de cuidados intensivos y servicios con alta carga asistencial [25].

Implicancias prácticas para el médico de urgencias e intensivista

Desde una perspectiva clínica, la heparina nebulizada no debe considerarse una intervención de uso rutinario para toda la insuficiencia respiratoria aguda grave. Su eventual aplicación debería limitarse a protocolos institucionales, investigación clínica o decisiones individualizadas en pacientes con justificación fisiopatológica clara y monitorización estrecha.

Los pacientes potencialmente candidatos son aquellos con fenotipos donde la coagulopatía alveolar, el depósito de fibrina, la tromboinflamación local o la obstrucción broncoalveolar tengan plausibilidad dominante. Esto incluye pacientes hospitalizados no intubados con neumonía viral hipoxémica y alto componente tromboinflamatorio, injuria inhalatoria con secrecio-

nes espesas o moldes bronquiales, y pacientes ventilados seleccionados con sospecha de obstrucción broncoalveolar o depósito fibrinoso. La evidencia más consistente para desenlaces clínicos proviene de pacientes hospitalizados no intubados con COVID-19; en cambio, en SDRA no seleccionado e injuria inhalatoria; los resultados siguen siendo heterogéneos [1, 18, 21–26].

Las principales situaciones de cautela o contraindicación relativa incluyen hemoptisis activa, sangrado mayor reciente, trombocitopenia significativa, coagulopatía no corregida, trauma pulmonar con riesgo hemorrágico, cirugía reciente de alto riesgo, anticoagulación sistémica plena con alto riesgo de sangrado y obstrucción recurrente del circuito atribuible a la nebulización.

La monitorización práctica debería incluir sangrado clínico, hemoptisis o esputo hemático, recuento plaquetario, TTPa cuando se utilicen dosis altas o anticoagulación concomitante, presión de vía aérea, resistencia del circuito, saturación de filtros espiratorios, dosis omitidas, respuestas de oxigenación, necesidad de intubación o escalamiento ventilatorio, y criterios explícitos de suspensión. En pacientes ventilados, la coordinación con enfermería, kinesiólogía respiratoria y equipo médico es esencial para reducir fallas de administración y eventos operacionales [14, 25, 27].

Discusión

La evidencia disponible muestra una tensión central: plausibilidad biológica robusta frente a resultados clínicos variables. La pregunta clínica más relevante no es

Tabla 4: Implicaciones prácticas, seguridad y monitorización de la terapia

Aspecto	Síntesis práctica	Monitorización o acción sugerida
Candidatos potenciales	Fenotipos con tromboinflamación local, coagulopatía alveolar, depósito de fibrina u obstrucción broncoalveolar; mayor señal clínica en COVID-19 hospitalizado no intubado.	Considerar solo en protocolos, investigación o decisión individualizada.
Cautela/contraindicación relativa	Hemoptisis activa, sangrado mayor reciente, trombocitopenia significativa, coagulopatía no corregida, trauma pulmonar sangrante o anticoagulación plena con alto riesgo hemorrágico.	Evaluar balance riesgo-beneficio y documentar justificación clínica.
Sangrado sistémico	No se observa aumento consistente de sangrado mayor atribuible a vía inhalada, pero el riesgo basal modifica la seguridad.	Vigilar sangrado, plaquetas y TTPa si dosis altas o anticoagulación concomitante.
Hemoptisis/esputo hemático	Motivo de suspensión u omisión de dosis en algunos estudios.	Definir umbral de suspensión antes de iniciar el protocolo.
Filtros/circuito	Saturación de filtros espiratorios y aumento de presión de vía aérea en pacientes ventilados.	Control de presión de vía aérea, recambio de filtros y registro de dosis omitidas.
Terapias combinadas	NAC, broncodilatadores y corticoides inhalados dificultan atribuir efecto a heparina.	Interpretar como estrategia combinada cuando corresponda.

TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activada; NAC: N-acetilcisteína.

si la heparina nebulizada funciona en toda insuficiencia respiratoria aguda grave, sino en qué fenotipo, en qué momento fisiológico, con qué dosis, mediante qué dispositivo y frente a qué desenlace debe evaluarse.

En SDRA establecido, la intervención compite contra daño alveolar avanzado, ventilación invasiva, alteración endotelial sistémica y disfunción multiorgánica; esto puede explicar mejorías fisiológicas sin impacto consistente en mortalidad o recuperación funcional. En COVID-19 hospitalizados no intubados, en cambio, la ventana de oportunidad parece ubicarse antes de la intubación y de la consolidación del daño tromboinflamatorio [1,6,18].

La injuria inhalatoria expone otro problema: la plausibilidad depende de controlar moldes bronquiales, pero la efectividad real exige administración repetida en circuitos ventilatorios complejos. Así, los estudios negativos pueden reflejar no solo ausencia de efecto farmacológico, sino también fallas de entrega pulmonar, suspensión de dosis, obstrucción de filtros o confusión por terapias combinadas [20,25,26].

El cambio de paradigma propuesto es avanzar desde una indicación genérica hacia terapia dirigida por fenotipos y ventanas de oportunidad biológica. Los próximos ensayos deberían estratificar por coagulopatía alveolar, tromboinflamación, depósito de fibrina u obstrucción bronquioalveolar, y reportar dosis, nebulizador, posición en el circuito, anticoagulación sistémica concomitante, eventos adversos y adherencia protocolar.

En términos editoriales y clínicos, la principal precaución es evitar una lectura sobredimensionada de la

evidencia mecanística. Los modelos animales, estudios in vitro y señales fisiológicas son útiles para construir hipótesis, pero no reemplazan desenlaces centrados en el paciente. La evidencia clínica más reciente permite sostener la necesidad de investigación fenotipo-dirigida, no una recomendación generalizada de uso.

Conclusiones

La heparina nebulizada posee plausibilidad fármaco-fisiológica como intervención local en fenotipos de lesión pulmonar aguda caracterizados por coagulopatía alveolar, depósitos de fibrina, microtrombosis, inflamación local u obstrucción broncoalveolar. La evidencia preclínica y mecanística apoya efectos anticoagulantes y antiinflamatorios locales, mientras que la evidencia clínica muestra señales favorables en algunos desenlaces fisiológicos y clínicos, especialmente en pacientes hospitalizados no intubados como COVID-19 [4-8,18].

No obstante, los resultados son heterogéneos y existen estudios negativos relevantes, particularmente en SDRA e injuria inhalatoria. La variabilidad de dosis, dispositivos, momento de inicio, tratamientos combinados, criterios de selección y desenlaces impide recomendarla como terapia estándar universal.

En consecuencia, la heparina nebulizada debe interpretarse como una intervención biológicamente plausible y clínicamente prometedora en fenotipos seleccionados, pero todavía exploratoria. Su aplicación debería restringirse a protocolos institucionales, escenarios de investigación o decisiones individualizadas cuidadosamente monitorizadas, mientras futuros ensayos

fenotipo-dirigidos definen dosis, dispositivos, momento de inicio y desenlaces clínicamente significativos.

Aprobación ética: Al tratarse de una revisión narrativa de literatura publicada, no involucra intervención en seres humanos, uso de datos clínicos identificables ni experimentación animal, por lo que no requiere aprobación por comité de ética.

Financiamiento: Este estudio no recibió financiamiento externo.

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Referencias bibliográficas

- Dixon B, Smith RJ, Campbell DJ, Moran JL, Doig GS, Reznitz T, et al. Nebulised heparin for patients with or at risk of acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(4):360–372. doi:10.1016/S2213-2600(20)30470-7.
- Zhang Y, Li Q, Sun C, Gu Y, Qi Z, Li J. The effect of nebulized heparin on clinical outcomes in mechanically ventilated patients: a meta-analysis and review of the literature. *J Int Med Res*. 2023;51(10):3000605231201340. doi:10.1177/03000605231201340.
- Juschten J, Tuinman PR, Juffermans NP, Dixon B, Levi M, Schultz MJ. Nebulized anticoagulants in lung injury in critically ill patients: an updated systematic review of preclinical and clinical studies. *Ann Transl Med*. 2017;5(22):444. doi:10.21037/atm.2017.08.23.
- Chimenti L, Camprubi-Rimblas M, Guillaumat-Prats R, Gomez MN, Tijero J, Blanch L, et al. Nebulized heparin attenuates pulmonary coagulopathy and inflammation through alveolar macrophages in a rat model of acute lung injury. *Thromb Haemost*. 2017;117(11):2125–2134. doi:10.1160/TH17-05-0347.
- Camprubi-Rimblas M, Tantinya N, Guillaumat-Prats R, Bringue J, Puig F, Gomez MN, et al. Effects of nebulized antithrombin and heparin on inflammatory and coagulation alterations in an acute lung injury model in rats. *J Thromb Haemost*. 2020;18(3):571–583. doi:10.1111/jth.14685.
- van Haren FMP, Page C, Laffey JG, Artigas A, Camprubi-Rimblas M, Nunes Q, et al. Nebulised heparin as a treatment for COVID-19: scientific rationale and a call for randomised evidence. *Crit Care*. 2020;24(1):454. doi:10.1186/s13054-020-03148-2.
- Mycroft-West CJ, Su D, Pagani I, Rudd TR, Elli S, Gandhi NS, et al. Heparin inhibits cellular invasion by SARS-CoV-2: structural dependence of the interaction of the spike S1 receptor-binding domain with heparin. *Thromb Haemost*. 2020;120(12):1700–1715. doi:10.1055/s-0040-1721319.
- Tree JA, Turnbull JE, Buttigieg KR, Elmore MJ, Coombes N, Hogwood J, et al. Unfractionated heparin inhibits live wild type SARS-CoV-2 cell infectivity at therapeutically relevant concentrations. *Br J Pharmacol*. 2021;178(3):626–635. doi:10.1111/bph.15304.
- Olapour A, Rashidi M, Hosseini N, Javaher F, Akhoondzadeh R. Effect of nebulized heparin on weaning off intubated patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) admitted to intensive care unit (ICU): a randomized clinical trial. *Anesth Pain Med*. 2021;11(5):e115938. doi:10.5812/aapm.115938.
- Dixon B, Santamaria JD, Campbell DJ. A phase 1 trial of nebulised heparin in acute lung injury. *Crit Care*. 2008;12(3):R64. doi:10.1186/cc6894.
- Ashoor TM, Hasseb AM, Esmat IM. Nebulized heparin and salbutamol versus salbutamol alone in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring mechanical ventilation: a double-blind randomized controlled trial. *Korean J Anesthesiol*. 2020;73(6):509–517. doi:10.4097/kja.19418.
- Ramos da Silva Grillo VT, Bertanha M, da Silva Rodrigues L, de Lima MA, Mellucci Filho PL, Rahal Guaragna Machado R, et al. Nebulized enriched heparin improves respiratory parameters in patients with COVID-19: a phase I/II randomized and triple-blind clinical trial. *Sci Rep*. 2024;14(1):19902. doi:10.1038/s41598-024-70064-8.
- DeNucci G, Wilkinson T, Sverdlhoff C, Babadopoulos T, Woodcock A, Shute J, et al. Inhaled nebulised unfractionated heparin (UFH) for the treatment of hospitalised patients with COVID-19: a randomised controlled pilot study. *Pulm Pharmacol Ther*. 2023;80:102212. doi:10.1016/j.pupt.2023.102212.
- van Haren FMP, van Loon LM, Steins A, Smoot TL, Sas C, Staas S, et al. Inhaled nebulised unfractionated heparin for the treatment of hospitalised patients with COVID-19: a multicentre case series of 98 patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(6):2802–2813. doi:10.1111/bcp.15212.
- Gupta B, Chandrakar S, Gupta N, Jain G. Nebulized heparin to reduce COVID-19-induced acute lung injury: a prospective observational

- study. *Indian J Crit Care Med.* 2023;27(3):222–224. doi:10.5005/jp-journals-10071-24420.
16. Gupta B, Ahluwalia P, Gupta N, Gupta A. Role of nebulized heparin in clinical outcome of COVID-19 patients with respiratory symptoms: a systematic review. *Indian J Crit Care Med.* 2023;27(8):572–579. doi:10.5005/jp-journals-10071-24511.
 17. Gong J, Nie N, Jiang M, Yang X, Wang Q, Deng J, et al. Efficacy and safety of combined nebulization of unfractionated heparin, acetylcysteine, budesonide and ipratropium bromide in hospitalised patients with COVID-19 pneumonia: a randomized controlled clinical trial. *BMC Pulm Med.* 2025;25(1):346. doi:10.1186/s12890-025-03824-5.
 18. van Haren FMP, Valle SJ, Serpa Neto A, Schultz MJ, Laffey JG, Artigas A, et al. Efficacy of inhaled nebulised unfractionated heparin to prevent intubation or death in hospitalised patients with COVID-19: an investigator-initiated international meta-trial of randomised clinical studies. *EClinicalMedicine.* 2025;88:103339. doi:10.1016/j.eclinm.2025.103339.
 19. Vilaseca A, Barbera R, Vidmar G, Beccari H, Mymicopulo Llambias A, Capmany C, et al. Nebulized heparin in COVID-19 pneumonia: efficacy and safety versus heparinoprophylaxis alone (HE-PANEBU). *Res Pract Thromb Haemost.* 2023;7(Suppl 2):100890. doi:10.1016/j.rpth.2023.100890.
 20. Elsharnouby NM, Eid HEA, Abou Elezz NF, Aboelatta YA. Heparin/N-acetylcysteine: an adjuvant in the management of burn inhalation injury: a study of different doses. *J Crit Care.* 2014;29(1):182.e1–182.e4. doi:10.1016/j.jcrc.2013.06.017.
 21. McIntire AM, Harris SA, Whitten JA, Fritschle AC, Sood R, Walroth TA. Outcomes following the use of nebulized heparin for inhalation injury (HIHI Study). *J Burn Care Res.* 2017;38(1):45–52. doi:10.1097/BCR.0000000000000439.
 22. Cox CL, McIntire AM, Bolton KJ, Foster DR, Fritschle AC, Harris SA, et al. A multicenter evaluation of outcomes following the use of nebulized heparin for inhalation injury (HIHI2 Study). *J Burn Care Res.* 2020;41(5):1004–1008. doi:10.1093/jbcr/iraa101.
 23. Yahia A, Jaszcz S, Scipione MR, Laddaran L, White M. Efficacy of nebulized heparin in inhalation injury: 12 years single center experience. *J Burn Care Res.* 2025;46(Suppl 1):S156. doi:10.1093/jbcr/iraf019.199.
 24. Zavala S, Chowdhury I, Moomey K, Liu YM. Duration of nebulized heparin for inhalation injury. *J Burn Care Res.* 2021;42(Suppl 1):S104. doi:10.1093/jbcr/irab032.165.
 25. Glas GJ, Horn J, Binnekade JM, Hollmann MW, Muller J, Cleffken B, et al. Nebulized heparin in burn patients with inhalation trauma: safety and feasibility. *J Clin Med.* 2020;9(4):894. doi:10.3390/jcm9040894.
 26. Risinger WB, Hammond VR, Uma CV, Sims BL, Keeven DD, Dye CN, et al. Nebulized heparin and N-acetylcysteine do not improve outcomes of intubated burn patients with grade II or III inhalation injuries. *Am Surg.* 2025;91(8):1392–1395. doi:10.1177/00031348251337148.
 27. Bendstrup KE, Gram J, Jensen JL. Effect of inhaled heparin on lung function and coagulation in healthy volunteers. *Eur Respir J.* 2002;19(4):606–610. doi:10.1183/09031936.02.00105202.