

Desafíos en el manejo antitrombótico de oxigenadores extracorpóreos de membrana y dispositivos intraventriculares

Antithrombotic management in extracorporeal membrane oxygenation and ventricular assist devices: current challenges

Cervio C, Bonduel M

Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan

mbonduel@garrahan.gov.ar



SIMPOSIOS
SIMULTÁNEOS A
PEDIATRÍA

HEMATOLOGÍA
Volumen 22 • Número Extraordinario
XIII Congreso del Grupo CAHT: 98-104
Septiembre 2018

Palabras claves: pediatría,
ECMO,
VAD.

Keywords: children,
ECMO,
VAD.

Los circuitos de soporte vital extracorpóreo (ELS) son terapias que se han desarrollado a partir de la década del '50 para pacientes con falla cardíaca y/o pulmonar severa refractarias al tratamiento convencional. Entre ellos se encuentran la oxigenación por membrana extracorpórea y los dispositivos de asistencia ventricular. La trombosis y la hemorragia son las complicaciones más frecuentes y están asociadas a una morbimortalidad elevada.

El contacto de la sangre con los materiales artificiales del circuito ocasiona la activación del sistema hemostático, de las células sanguíneas, sistema inmune, células endoteliales y sistema de complemento. Su interacción induce una respuesta inflamatoria sistémica y un desorden complejo de la hemostasia.

Oxigenación por membrana extracorpórea

La oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) es una terapia de soporte transitoria que se utiliza en neonatos y niños con patología pulmonar o cardíaca potencialmente reversible hasta su resolución espontánea, farmacológica o quirúrgica. Su utilización en pediatría data de los años '70. El sistema extrae sangre desoxigenada, la oxigena en el oxigenador de membrana y la devuelve al sistema venoso (ECMO venovenoso) o arterial (ECMO arteriovenoso) del paciente. Los pacientes asistidos con ECMO requieren tratamiento anticoagulante sistémico con el objetivo de prevenir la formación de trombos y permitir el flujo de sangre a través del circuito. La velocidad elevada de circulación de la

sangre por el circuito no permite la anticoagulación exclusiva del mismo⁽²⁾. La trombosis y la hemorragia continúan siendo las principales causas de morbilidad de la asistencia con ECMO y constituyen la causa de muerte en un 30-40% de los pacientes. Estas complicaciones ocurren con mayor frecuencia durante los primeros días o semanas de asistencia, si bien el riesgo se mantiene durante todo su curso. Desde el año 1989 la Organización de Soporte Vital Extracorpóreo (ELSO) lleva el registro de más de 50.000 neonatos y niños asistidos con ECMO en aproximadamente 300 centros del mundo. Según los datos actualizados a enero de 2018, los recién nacidos constituyen el grupo con mayor sobrevida pero con la tasa de complicaciones neurológicas más elevada. El promedio de tiempo de asistencia en ECMO ha aumentado en los últimos años. La sobrevida global de los neonatos al egreso hospitalario es de 73% y 41% para ECMO respiratorio y cardíaco, respectivamente. En relación a la población pediátrica, la sobrevida global a ECMO respiratorio y cardíaco es de 58% y 52%, respectivamente^(1,10). El control de las alteraciones de la hemostasia y el monitoreo del tratamiento anticoagulante es fundamental en estos pacientes debido a las variaciones frecuentes relacionadas al desbalance del sistema hemostático, la hemodilución (más marcada en neonatos), las heridas quirúrgicas recientes, la concentración de factores de la coagulación (fisiológicamente disminuida en lactantes), y el rango terapéutico estrecho de las drogas anticoagulantes. Los efectos de estas drogas durante el soporte con ECMO dependen no sólo de su farmacocinética y farmacodinamia sino también del estado clínico del paciente y de los materiales del circuito que pueden favorecer su adhesión a la superficie no biológica, modificando su efecto⁽²⁾. La realización de un estudio de hemostasia basal es recomendable. Su objetivo es optimizar el estado de la coagulación del paciente antes de iniciar el tratamiento anticoagulante. Para ello, se podrán administrar concentrados plaquetarios, vitamina K o plasma fresco congelado de acuerdo a los resultados de laboratorio. La heparina no fraccionada (HNF) es la droga anticoagulante más utilizada desde los inicios del uso de esta terapia hasta la actualidad⁽³⁾. Habitualmente, al realizar la introducción de las cánulas para iniciar la asistencia con ECMO, se administra un bolo de HNF al paciente y se realiza el purgado (“*priming*”)

del circuito con concentrados de glóbulos rojos heparinizados. Luego, se inicia la infusión continua de HNF con dosis adecuadas a la edad del paciente (20-28 UI/kg/hora) y se modifica de acuerdo a los resultados del laboratorio, llegando a dosis habituales de 30-50 UI/kg/hora si el paciente no presenta sangrado mayor o coagulopatía severa.

Hemorragia. Se define como hemorragia mayor a: la pérdida de 4 ml de sangre/kg/hora por 4 horas, hemorragia digestiva o del sitio quirúrgico que requiere intervención quirúrgica para su tratamiento y hemorragia intracraneana. Según los datos de la ELSO, el sitio de sangrado más frecuente es el lecho quirúrgico (31%), incluido el sitio de canulación, por lo tanto, es fundamental la hemostasia quirúrgica minuciosa. La hemorragia intracraneana se desarrolla en el 11% de los pacientes neonatales y el 3% de los pacientes pediátricos con un impacto grave en la morbimortalidad⁽¹⁾.

Durante la fase inicial de la asistencia, la mayoría de los neonatos y niños presentan heridas quirúrgicas recientes, coagulopatía o trombocitopenia que aumentan el riesgo de hemorragia. Por tal motivo, en esta etapa se sugiere administrar concentrados plaquetarios para mantener recuentos de plaquetas superiores a $100 \times 10^9/L$ y transfundir concentrados de fibrinógeno o plasma fresco congelado para mantener la concentración de fibrinógeno $>100 \text{ mg/dL}$ ^(1,8). No se recomienda la transfusión de crioprecipitados, ya que la presencia de FVIII, factor von Willebrand y factor XIII podría favorecer el desarrollo de trombosis.

La enfermedad de von Willebrand adquirida, por pérdida de multímeros de alto peso molecular, es una complicación poco frecuente en pediatría que debe sospecharse en presencia de sangrado mucoso no justificado por otros desórdenes de la hemostasia. El uso de drogas antifibrinolíticas y de factor VIIar ha sido reportado de manera aislada y debe extremarse la precaución en su indicación debido al riesgo de trombosis.

Trombosis. La ELSO define trombosis “significativa” como aquella que requiere el cambio del circuito o de una parte del mismo. Se reporta trombosis en el 17% de los oxigenadores, 40% de las asistencias y alcanza el 69-85% en los estudios de autopsias. El diagnóstico precoz de trombosis del circuito o de una de sus partes y su recambio electivo es fundamental para evitar las consecuencias clínicas de la oclusión

y falla repentina de los mismos. A nivel macroscópico, se utiliza la inspección minuciosa con una linterna. Se describen como marcadores de laboratorio que favorecen el diagnóstico precoz de trombosis y falla del oxigenador o el circuito: el dímero D y la hemoglobina libre en plasma. El dímero D puede encontrarse elevado por múltiples causas en pacientes con ECMO. El monitoreo diario permite la detección de un incremento repentino que puede asociarse a disfunción del circuito o sus componentes. La trombosis a nivel de la bomba del circuito produce hemólisis con la consiguiente hemoglobinuria y aumento de la hemoglobina libre en plasma.

Monitoreo de la terapia anticoagulante

La terapia antitrombótica utilizada en pediatría ha sido, en su mayoría, extrapolada de la experiencia en adultos sin la validación correspondiente. El tratamiento anticoagulante en neonatos y niños difiere 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 las drogas antitrombóticas por diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas. Además, la anticoagulación en pediatría tiene como limitación la ausencia de ensayos clínicos randomizados. En la guía de anticoagulación de la ELSO, publicada en el año 2014, se describen diferentes protocolos de monitoreo de la terapia anticoagulante en los distintos centros de ECMO⁽¹⁾. El control de las alteraciones de la hemostasia y el monitoreo 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.

Tiempo de coagulación activado

Descrito en 1966, el tiempo de coagulación activado (TCA) se utilizó inicialmente para el diagnóstico de desórdenes hemorrágicos en la evaluación prequirúrgica, incorporándose luego en el monitoreo de las dosis elevadas de HNF durante las cirugías cardiovasculares con circulación extracorpórea. Es una prueba global en sangre entera que no está estandarizada y cuyos resultados varían de acuerdo al instrumento utilizado. Numerosas variables influyen sobre este ensayo: temperatura, hematocrito, recuento y función plaquetaria, nivel de fibrinógeno y de otros factores de la coagulación y heparina circulante. Diversos estudios han demostrado la falta de

correlación entre las dosis de HNF y los valores de TCA. Por tal motivo, a pesar de ser una prueba rápida, de bajo costo, tipo “*point of care*” que requiere un volumen pequeño de sangre, su resultado no permite controlar el efecto de los cambios de las dosis de HNF durante esta terapia de ELS^(2,3).

Tiempo de tromboplastina parcial activado

El tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) es una prueba coagulométrica global que se realiza en plasma citratado. La sensibilidad del TTPa a la HNF depende tanto del instrumento como del reactivo utilizado y cada institución debe disponer de sus propios rangos de referencia ajustados por edad. En neonatos y niños, el TTPa se encuentra fisiológicamente prolongado respecto al de los adultos. Además, en pacientes en estado crítico, el TTPa suele alterarse debido, entre otros motivos, a deficiencia de factores de la coagulación, aumento del factor VIII y desarrollo de anticoagulante lúpico. Ignjatovic y col. demostraron que el monitoreo de la HNF utilizando el TTPa titulado contra el anti-Xa de 0.35-0.7 UI/mL tiene una variación significativa relacionada con la edad, en particular en niños menores de 1 año. Maul y col. reportaron que las modificaciones de las dosis de HNF en base al TTPa se asociaron con menor riesgo de hemorragia, pero con mayor riesgo de trombosis del circuito⁽⁷⁾.

Actividad anti-factor Xa

La determinación de la actividad anti-factor Xa (anti-Xa) es un ensayo funcional utilizado para controlar las dosis de heparina fraccionada y HNF. Es el único método que mide en forma específica la acción de la heparina sobre el factor Xa. El rango terapéutico de HNF es 0.3-0.7 UI/mL. Considerando que es una técnica colorimétrica, se deberá tener en cuenta la subestimación de la actividad anti-Xa dada por la interferencia de la bilirrubina y la hemoglobina libre en plasma. Estas dos situaciones pueden ocurrir durante la asistencia con ECMO.

El 65% de los centros que reportan sus resultados a ELSO utilizan este método para el monitoreo de la anticoagulación en ECMO⁽¹⁾. Estudios recientes demostraron una correlación positiva entre la dosis de HNF y anti-Xa. Otros estudios demostraron que el uso de anti-Xa se asoció a una disminución de las complicaciones trombóticas y hemorrágicas, del soporte transfusional y de los cambios del circuito y/o del oxigenador⁽⁴⁻⁶⁾.

Pruebas viscoelásticas

La tromboelastografía y la tromboelastometría son pruebas en sangre entera utilizadas desde la década del '40. Al igual que otras técnicas, no se encuentran estandarizadas. Hay muy escasa experiencia con ellas en ECMO pediátrico y neonatal. Uno de los estudios más extensos fue realizado en sólo 27 pacientes y hubo dificultades en la interpretación de los resultados, mostrando falta de correlación entre TEG, TTPa y TCA.

Antitrombina

El tratamiento sustitutivo con concentrados de antitrombina en pacientes que reciben heparina es controvertido. No hay evidencia sobre el nivel plasmático mínimo de antitrombina necesario para permitir el efecto de la heparina. Quienes se encuentran a favor de su utilización consideran que su deficiencia genera resistencia a la heparina con trombosis potencial del circuito⁽⁹⁾. Cabe destacar que es una indicación no aprobada (“*off-label*”) por la FDA, que el mejor esquema de administración no está establecido (en bolo vs. infusión continua) y que su monitoreo difiere según se utilicen concentrados plasmáticos o recombinantes. Su uso debería restringirse a pacientes con resistencia demostrada a la heparina y niveles disminuidos de antitrombina⁽⁸⁾. El plasma fresco congelado es una fuente alternativa de antitrombina (1 UI/ml), especialmente en presencia de coagulopatía.

Drogas anticoagulantes alternativas

Recientemente se han publicado reportes con drogas anticoagulantes alternativas, como los inhibidores directos de la trombina. La bivalirudina y el argatrobán tienen un efecto inhibitorio independiente de la antitrombina, tanto sobre la trombina circulante como sobre aquella adherida al coágulo. Estas dos características constituyen sus principales ventajas sobre la heparina. Por otra parte, tienen una vida media corta, no se unen a proteínas plasmáticas y no producen trombocitopenia inducida por heparina (TIH). Sus indicaciones como drogas anticoagulantes alternativas son: TIH, resistencia a la heparina refractaria a la administración de concentrados de antitrombina o plasma fresco congelado y desarrollo de trombosis bajo tratamiento adecuado con heparina. Dentro de las desventajas de estas drogas se encuentran: la falta de antídoto, sus metabolismos dependientes de la

función renal y hepática, respectivamente, y la falta de estandarización del monitoreo.

Bivalirudina. En pediatría se describe una dosis de carga de 0.25mg/kg seguida de una infusión continua a 0.16 +/- 0.1mg/kg/hora para prevención y disolución del trombo. No se dispone de una prueba de laboratorio específica para su monitoreo, el objetivo es mantener un TTPa 1.5-2 veces el valor basal⁽¹⁾.

Argatrobán. Los datos en pediatría son muy escasos. Las guías de la ELSO recomiendan dosis de 0.5-1 mcg/kg/minuto, con o sin dosis de carga con el objetivo de lograr un TTPa 1.5-2 veces el valor basal⁽¹⁾.

En el Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan se analizaron 115 pacientes asistidos con ECMO entre los años 2010 y 2016. La tasa de sobrevida a ECMO y al egreso hospitalario fue similar a las reportadas por ELSO. El control de las alteraciones de la hemostasia y el monitoreo del tratamiento anticoagulante se realizó utilizando simultáneamente las siguientes pruebas de laboratorio: TCA, TP, TTPa, FV, FI, antitrombina, anti-Xa, dímero D y hemoglobina libre. Se observó la falta de correlación entre el TCA y el TTPa con la dosis de HNF, confirmando una correlación positiva entre anti-Xa y dosis de heparina. La incidencia de hemorragia en el sitio quirúrgico fue de 44.2% y la de hemorragia intracraneana en los neonatos fue de 29.6%. Se observaron complicaciones trombóticas en el 21 y 33% de los pacientes con ECMO cardíaco y respiratorio, respectivamente. El dímero D y la hemoglobina libre fueron marcadores precoces de trombosis del circuito o sus componentes.

Conclusión

El control de las alteraciones de la hemostasia y el monitoreo de la terapia anticoagulante siguen siendo un desafío en neonatos y niños asistidos con ECMO para disminuir la frecuencia de trombosis y hemorragia asociada a esta terapia de ELS. Múltiples estudios demostraron la falta de correlación entre niveles de TCA y las dosis o efectos de la HNF. Por el contrario, la actividad anti-Xa ha mostrado una correlación positiva con la dosis de heparina y con eventos clínicos relevantes. Las pruebas restantes informan sobre el estado de balance del sistema hemostático del paciente y son importantes en relación al soporte transfusional. Es prioritario desa-

rollar protocolos estandarizados de protocolos que incluyan la evaluación del disturbo de la hemostasia y de la terapia anticoagulante para definir las drogas e intensidad de tratamiento más apropiadas y las pruebas de laboratorio y periodicidad más adecuadas para el monitoreo.

Dispositivos de asistencia ventricular

Los dispositivos de asistencia ventricular (VAD) son una terapia de soporte de larga duración destinada a sostener a pacientes con insuficiencia cardíaca refractaria al tratamiento médico hasta su resolución o como puente al trasplante cardíaco. Su uso se ha incrementado notablemente en los últimos años debido a la mayor sobrevivencia de los pacientes con esta



patología y la escasa disponibilidad de donantes de órganos. Se han desarrollado protocolos de tratamiento anticoagulante y antiagregante para los pacientes con VAD (protocolo de Edmonton y recomendaciones de la ACCP 2012)⁽¹⁾. El éxito del soporte de estos niños depende en gran medida del tratamiento antitrombótico y, a pesar de los protocolos mencionados, la frecuencia de accidente cerebrovascular isquémico (ACV) sigue siendo elevada (~30%). PediMACS (Pediatric Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) es un registro prospectivo pediátrico iniciado en Estados Unidos en 2012. Hasta la actualidad lleva enrolados más de 200 pacientes con dispositivos pulsátiles y de flujo continuo con un tiempo acumulativo de soporte de 65.3 pacientes-año, cuya sobrevivencia es de 81% en el primer año de asistencia. En este registro se evidencia que las complicaciones neurológicas ocurrieron con mayor frecuencia dentro de los primeros 3 meses, con una tasa de 11 cada 100 pacientes-mes y fue la causa de muerte del 14% de los pacientes fallecidos⁽⁵⁾.

Berlin Heart Excor[®] es la marca comercial más utilizada en pediatría. En 2016, Massicotte y col. publicaron su experiencia sobre 68 pacientes <16 años, de entre 3 y 60 kg de peso, asistidos entre los años 2007 y 2010. El protocolo de Edmonton combina

terapia anticoagulante (HNF – enoxaparina – warfarina) con terapia antiagregante (dipiridamol – aspirina)⁽¹⁾. La mediana de tiempo de asistencia fue de 42 días (rango 0-192). El 91% logró el trasplante o la recuperación miocárdica. Sin embargo, el 28% de los pacientes presentó ACV_i; la mayoría entre los 4 y 30 días de asistencia y no todos pudieron adjudicarse a niveles de drogas antitrombóticas por debajo de rango terapéutico. El ACV_i y el tromboembolismo de pulmón ocasionaron 4 de las 5 muertes acontecidas durante el estudio. Por otra parte, el 43% de los pacientes presentaron sangrado mayor, generalmente, dentro de los primeros 4 días de asistencia, y se consideró relacionado al tratamiento antitrombótico en el 24% de los casos. El 56% de los pacientes requirieron recambio de la bomba debido a eventos tromboembólicos o a la visualización de depósitos de fibrina sin un evento embólico asociado. Los depósitos de fibrina se observan con mayor frecuencia en las válvulas de salida (72%) y de entrada (22%) a la bomba. Si bien no hay criterios uniformes para el recambio de bomba en pacientes asintomáticos, algunos autores sugieren: un depósito mayor a 2-3 mm en el lado izquierdo y mayor a 4-5 mm en el lado derecho⁽⁶⁾. Los efectos adversos utilizando el protocolo de Edmonton, si bien frecuentes, fueron aceptables en comparación con la mortalidad de la patología de base sin VAD. Respecto del monitoreo, las drogas antitrombóticas se encontraron en rango terapéutico durante el 40% del estudio. La falta de asociación de muchos de los eventos con los niveles de anticoagulación y antiagregación podría estar relacionado con mecanismos fisiopatológicos adicionales. La respuesta inflamatoria podría ser uno de ellos, por lo que el uso de un tratamiento antiinflamatorio podría disminuir los eventos tromboembólicos^(1,2). El grupo europeo evaluó la adhesión de los centros que utilizan Berlin Heart Excor[®] al protocolo de Edmonton⁽⁴⁾. Los centros incluidos englobaron la experiencia sobre 621 pacientes asistidos desde 1990 hasta 2016. Se observaron numerosas variaciones respecto del protocolo original, entre las que se destacaron el uso precoz de HNF (6 a 12 horas luego de la colocación del VAD), la utilización de antagonistas de la vitamina K en menores de 1 año de edad, objetivos terapéuticos de RIN superiores a los recomendados y la intensificación de la terapia antiagregante. Respecto a esta última, la mayoría de los centros iniciaba la antiagregación con ácido ace-

tilsalicílico y con niveles de recuentos de plaquetas superiores a los sugeridos por el protocolo original. Otros centros utilizaban como segunda droga el clopidogrel con dosis e intervalos variables con o sin el agregado de dipiridamol. Entre otras modificaciones del protocolo se incluyó el uso de metilprednisolona en caso de hiperfibrinogenemia, sepsis o episodios inflamatorios en 17% de los centros encuestados. Sólo el 22% de los centros europeos contaba con hematólogos a cargo del manejo antitrombótico de estos pacientes. Como conclusión, la mayoría de los centros aplicó tratamientos antitrombóticos más intensos que el protocolo de Edmonton original con la intención de reducir los ACV_i e incluyendo, en algunos casos, la utilización de corticoides como antiinflamatorio⁽³⁾. Un estudio de Rosenthal y col. comparó 2 protocolos antitrombóticos en Berlin Heart EXCOR®, 16 pacientes fueron tratados de acuerdo al protocolo de Edmonton y 11 pacientes utilizaron un protocolo local que incluía triple terapia antiagregante y terapia antiinflamatoria con corticoides⁽⁹⁾. La frecuencia de ACV_i fue menor en el segundo grupo, con una frecuencia de complicaciones hemorrágicas similar en ambos.

Conclusión

El accidente cerebrovascular embólico secundario al soporte con dispositivos intraventriculares es frecuente, a pesar de contar con protocolos de tratamiento antitrombótico. Con el objetivo de disminuir esta complicación de morbimortalidad elevada, muchas instituciones han intensificado la terapia antitrombótica. En los últimos años, basándose en la hipótesis de que la inflamación es un mecanismo fisiopatológico que favorece la trombosis, se han agregado drogas antiinflamatorias a los protocolos de tratamiento. En cuanto al futuro de los VAD, la aprobación de dispositivos implantables de flujo continuo diseñados específicamente para pediatría permitirá terapias antitrombóticas menos agresivas dado su menor riesgo trombotico y el manejo ambulatorio de los pacientes a la espera del trasplante cardíaco^(7,8).

Declaración de conflictos de interés:

Las autoras declaran que no poseen conflictos de interés.

Bibliografía de VAD

1. Steiner ME, Bomgaars LR, Massicotte MP. Berlin Heart EXCOR Pediatric VAD IDE study investigators. Antithrombotic therapy in a prospective trial of a pediatric ventricular assist device. *ASAIO J.* 2016; 62:719-727.
2. Almond CS, Morales DL, Blackstone EH y col. Berlin Heart EXCOR pediatric ventricular assist device for bridge to heart transplantation in US children. *Circulation.* 2013; 127:1702-1711.
3. Byrnes JW, Bhutta AT, Rettiganti MR y col. Steroid therapy attenuates acute phase reactant response among children on ventricular assist device support. *Ann Thorac Surg.* 2015; 99:1392-1398.
4. Miera O, Schmitt KL, Akintuerk H y col. Antithrombotic therapy in pediatric ventricular assist devices: Multicenter survey of the European EXCOR Pediatric Investigator Group. *Int J Artif Organs.* 2018; 41:385-392.
5. Blume ED, Rosenthal DN, Rossano JW y col. Outcomes of children implanted with ventricular assist devices in the United States: First analysis of the Pediatric Interagency Registry for Mechanical Circulatory Support (PediMACS). *J Heart Lung Transplant.* 2016; 35:578-584.
6. Maeda K, Almond C, Hollander SA y col. Characteristics of deposits and pump exchange in the Berlin Heart EXCOR ventricular assist device: Experience with 67 cases. *Pediatr Transplant.* 2018; 22:e1318.
7. Burki S, Adachi I. Pediatric ventricular assist devices: current challenges and future prospects. *Vasc Health Risk Manag.* 2017; 13:177-185.
8. Adachi I. Current status and future perspectives of the PumpKIN trial. *Transl Pediatr.* 2018; 7:162-168.
9. Rosenthal DN, Lancaster CA, McElhinney DB y col. Impact of a modified anti-thrombotic guideline on stroke in children supported with a pediatric ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant.* 2017; 36:1250-1257.

Bibliografía de ECMO

1. ELSO registry, 2018 y ELSO Anticoagulation Guideline, 2014. www.else.org.
2. Annich GM, Zaulan O, Neufeld M y col. Thromboprophylaxis in extracorporeal circuits: current pharmacological strategies and future directions. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2017; 17:425-439.
3. Barton R, Ignjatovic V, Monagle P. Anticoagulation during ECMO in neonatal and pediatric patients. *Thromb Res.* 2018. doi:10.1016/j.thromres.2018.05.009.
4. Niebler RA, Parker H, Hoffman GM. Impact of anticoagulation and circuit technology on complications during extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO J.* 2018. doi: 10.1097/MAT.0000000000000811.
5. O'Meara LC, Alten JA, Goldberg KG y col. Anti-Xa directed protocol for anticoagulation management in children supported with extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO J.* 2015; 61:339-344.
6. Liveris A, Bello RA, Friedmann P y col. Anti-factor Xa assay is a superior correlate of heparin dose than activated partial thrombo-

- plastin time or activated clotting time in pediatric extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Crit Care Med.* 2014; 15:e72-79.
7. Maul TM, Wolff EL, Kuch BA y col. Activated partial thromboplastin time is better trending tool in pediatric membrane oxygenation. *Pediatric Crit Care Med.* 2012; 13:e363-371.
 8. Kamdar A, Rintoul N, Raffini L. Anticoagulation in neonatal ECMO. *Semin Perinatol.* 2018; 42:122-128.
 9. Afshari A, Wettersley J, Brok J y col. Antithrombin III in critically ill patients: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Br Med J.* 2007; 335:1248-1251.
 10. Mahmood B, Newton D, Pallotto EK. Current trends in neonatal ECMO. *Semin Perinatol.* 2018; 42:80-88.