



## Anticoagulación en pacientes pediátricos con ECMO: una revisión de la literatura

Anticoagulation in pediatric ECMO patients: a review of the literature.

» Mónica Carrasco De Los Ríos. MD. Esp.<sup>1</sup>



» Pamela Zúñiga Contreras. MD. Esp.<sup>2</sup>



<sup>1</sup> Universidad Nacional de Colombia

<sup>2</sup> Pontificia Universidad Católica de Chile

Recibido el 01 de junio de 2022; aceptado el 09 de agosto de 2022

### Resumen

El uso de ECMO se ha extendido rápidamente en la población pediátrica y ha permitido alcanzar altas tasas de supervivencia en enfermedades graves y refractarias. Su objetivo es el soporte respiratorio y/o cardiaco hasta la resolución de la enfermedad en curso. Sin embargo, a pesar de los avances aún existe una importante carga de morbilidad dada por la presencia de complicaciones hemostáticas. Este desequilibrio de la coagulación es un proceso complejo que involucra factores relacionados con la nueva interfaz sangre-biomaterial generadora de cambios en la cascada de coagulación, proteínas y células, además de factores propios de la edad y de las patologías críticas de estos pacientes. La anticoagulación constituye parte esencial del manejo y se convierte en un reto lograr el balance del riesgo de trombosis y hemorragia. La heparina no fraccionada ha sido el anticoagulante de mayor uso, sin embargo, su dosificación varía ampliamente y es ajustada a alcanzar el efecto clínico y rangos objetivos en ensayos de monitorización sin una recomendación única para población pediátrica en ECMO y aún con una frecuencia importante de complicaciones hemostáticas. Se plantea el uso de inhibidores directos de la trombina considerados buenos candidatos por tener un mejor perfil de seguridad, sin embargo, no existen estudios prospectivos que permitan estandarizar recomendaciones para su uso. La elección del anticoagulante y las pruebas de monitorización son variadas y dependen de la experiencia de uso y su disponibilidad. Este artículo pretende revisar la evidencia disponible respecto al uso de la anticoagulación para ECMO en población pediátrica.

**Palabras clave:** Oxigenación por membrana extracorpórea; pediatría; anticoagulantes; bivalirudina.

\*Autor para correspondencia: Mónica Carrasco. Oncohematóloga Pediatra.

Correo electrónico: mmcarrascod@unal.edu.co

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.401>

Sociedad Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

## Abstract

The use of ECMO has spread rapidly in the pediatric population and has led to high survival rates in severe and refractory diseases. Its objective is respiratory and/or cardiac support until resolution of the ongoing disease. However, despite advances, there is still a significant morbidity and mortality burden due to the presence of hemostatic complications. This coagulation imbalance is a complex process involving factors related to the new blood-biomaterial interface that generates changes in the coagulation cascade, proteins, and cells, as well as factors related to age and the critical pathologies of these patients. Anticoagulation is an essential part of management and it becomes a challenge to balance the risk of thrombosis and bleeding. Unfractionated heparin has been the most widely used anticoagulant, however, its dosage varies widely and is adjusted to achieve clinical effect and objective ranges in monitoring trials without a single recommendation for the pediatric population in ECMO and even with a significant frequency of hemostatic complications. The use of direct thrombin inhibitors considered good candidates because they have a better safety profile, however, there aren't prospective studies that allow standardizing recommendations for their use. The choice of anticoagulant and monitoring tests are varied and depend on the experience of use and its availability. This article aims to review the available evidence regarding the use of anticoagulation for ECMO in the pediatric population.

**Keywords:** Extracorporeal membrane oxygenation, pediatrics, anticoagulants, bivalirudin.

## Introducción

Los dispositivos de soporte vital extracorpóreo son de uso frecuente en la población neonatal y pediátrica, tanto para soporte pulmonar, cardíaco o de ambos.<sup>1</sup> El más utilizado de estos sistemas se denomina ECMO (oxigenación de membrana extracorpórea) y los primeros reportes médicos de uso iniciaron después de mediados del siglo XX, siendo la población neonatal la mayor parte de los pacientes en quien se extendió su uso de forma rápida.<sup>2</sup> Actualmente se considera que cerca del 33.5 % y del 21.6 % del total de las indicaciones de ECMO se dan en población neonatal y pediátrica, respectivamente.<sup>3</sup>

La oxigenación de membrana extracorpórea más que considerarse una intervención terapéutica, tiene como finalidad dar soporte al sistema cardíaco y/o respiratorio con el uso de un circuito artificial. Según el tipo de soporte requerido existen dos formas principales de hacer ECMO; ECMO veno-arterial en el caso

de necesidad de soporte hemodinámico y respiratorio y ECMO veno-venoso que proporciona solamente función respiratoria sin soporte de bomba cardíaca.<sup>4</sup> En general su objetivo se centra en permitir la resolución espontánea o mediante terapia médica y/o quirúrgica del proceso patofisiológico de la enfermedad en curso.<sup>4</sup>

A pesar de las mejoras en la tecnología y el incremento de la experticia clínica en su uso, las complicaciones hemostáticas relacionadas con este sistema de soporte siguen siendo una causa importante de morbimortalidad. Existen variaciones importantes con relación a los circuitos usados, así como en la administración y monitorización de anticoagulación, lo cual dificulta la comparación de la literatura publicada.<sup>2</sup>

Entre las complicaciones y riesgos asociados a su uso se incluyen la hemorragia intracraneana reportada entre un 28.5-29.1 % en neonatos y niños con ECMO, y respecto a las complicaciones trombóticas se señala tanto la trombosis del

circuito en aproximadamente el 13 %,5 siendo esta la principal causa de necesidad de cambio del mismo, así como la presentación de infartos cerebrales, trombosis renal, esplénica e isquemia de las extremidades.<sup>1,3,6</sup>

## Indicaciones

Las indicaciones de uso de ECMO son heterogéneas (*Tabla 1*) y aunque han cambiado con el tiempo, la insuficiencia respiratoria en la población neonatal sigue siendo una importante causa de la utilización de este dispositivo de soporte vital. La ECMO en pacientes con hernia diafragmática congénita se convirtió en un diagnóstico común de uso, desplazando causas respiratorias en las que otras intervenciones como la ventilación oscilatoria de alta frecuencia, el óxido nítrico y la administración de surfactante se convirtieron en la terapia de primera línea.<sup>2</sup>

En el caso de las indicaciones en patología cardíaca, estas vienen en incremento, siendo la cardiopatía congénita la más importante en patología no respiratoria.<sup>2</sup>

Es de resaltar que debido a la utilización de ECMO la población neonatal ha alcanzado altas tasas de supervivencia, comparadas con otros grupos poblacionales en pacientes que presentan enfermedades graves, muchas de ellas refractarias a terapia avanzada en las unidades de cuidados intensivos.

## Patofisiología

Los dispositivos de ECMO ocasionan cambios en la interfaz normal endotelio-sangre a una interfaz donde la sangre entra en contacto continuo con el biomaterial del dispositivo; adicional a esto, se genera un flujo no laminar que en conjunto provoca una respuesta inflamatoria y del sistema de coagulación que modifica el balance fisiológico entre los mecanismos anti y procoagulantes.<sup>1,3,4</sup> Se

conoce que la inflamación y el sistema de la coagulación tienen una interacción compleja y esta se encuentra involucrada en estados de coagulación alterada.

En este cambio a una nueva interfaz sangre-biomaterial, las fuerzas de cizallamiento producidas activan componentes celulares como plaquetas, leucocitos y elementos plasmáticos, promoviendo la adherencia de algunas proteínas sanguíneas sobre la superficie artificial como albumina, glicoproteínas y factor de Von Willebrand, que actúan como ancla en la unión con las plaquetas.<sup>1,2,5,7</sup>

Como se mencionó, algunas proteínas se ven involucradas en la generación de nuevos fenómenos descritos en pacientes con ECMO, entre estos cabe mencionar el síndrome de Von Willebrand adquirido secundario a la pérdida de los multímeros de alto peso molecular por desenrollamiento y exposición del dominio susceptible a la proteólisis por ADAMTS-13.<sup>5,8</sup> Esto contribuye al proceso fisiopatológico relacionado con los eventos reportados como complicaciones en el uso de ECMO.

Durante la activación plaquetaria se involucra la exposición del factor tisular como parte del inicio de la cascada de coagulación; por otra parte, el estado procoagulante también estimula la activación por contacto de la coagulación que finalmente producirá como respuesta para la localización de la misma, la activación del sistema fibrinolítico.<sup>6</sup>

Teniendo presente el conocimiento relacionado con el desequilibrio de la coagulación en el uso de ECMO, donde no solamente la presencia del circuito es la causa única del desbalance, sino que hace parte de un conjunto de factores que también involucran coagulopatías adquiridas propias de pacientes críticos, uso de otros medicamentos para el tratamiento de la enfermedad de base y características propias del individuo y de su edad, este desbalance hemostático se convierte en un proceso complejo y multifactorial. Es así como la anticoagulación sistémica configura el estándar

Tabla 1. Indicaciones relativas para uso de ECMO <sup>1,2</sup>

Indicaciones/tipo paciente	Neonatos <sup>a</sup>	Niños
<b>Cardiaca</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estabilización perioperatoria para cirugía cardíaca               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Terapia puente para trasplante cardíaco</li> <li>- Terapia puente para dispositivo de asistencia ventricular</li> </ul> </li> <li>- Fracaso en destete de <i>bypass</i> cardiopulmonar</li> <li>- Síndrome de bajo gasto cardíaco en periodo postoperatorio</li> <li>- Paro cardiopulmonar</li> <li>- Miocarditis</li> <li>- Cardiomiopatía</li> <li>- Hipertensión pulmonar</li> <li>- Arritmia intratable</li> <li>- Enfermedad cardíaca congénita estructural</li> <li>- Infarto de miocardio</li> <li>- Deterioro hemodinámico secundario a intoxicación</li> </ul>	
<b>Respiratoria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hernia diafragmática congénita</li> <li>- Síndrome de aspiración de meconio</li> <li>- Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido</li> <li>- Neumonía</li> <li>- Sepsis con compromiso respiratoria</li> <li>- Enfermedad de membrana hialina</li> <li>- Otras alteraciones congénitas pulmonares</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA)</li> <li>- Falla respiratoria aguda sin SDRA</li> <li>- Neumonía por aspiración</li> <li>- Estatus asmático</li> <li>- Hemorragia pulmonar</li> <li>- Causas infecciosas pulmonares</li> </ul>

<sup>a</sup> Neonato: de 0 a 28 días<sup>v</sup> Niños: 29 días a 17 años

de oro para prevenir tanto la trombosis del circuito como del paciente, entendiendo que en pacientes pediátricos en quienes la hemostasia está en desarrollo, la anticoagulación constituye un arte y a la vez es un reto lograr el balance entre el riesgo potencial de trombosis y el de hemorragia.<sup>1,3, 5,7</sup>

## Factores de riesgo de complicaciones hemostáticas

Con el conocimiento de las potenciales complicaciones hemostáticas, la identificación de grupos de riesgo podría constituir una estrategia que permita ajustar protocolos de anticoagulación basados en estos.

La literatura disponible con relación a estos factores de riesgo corresponde en su mayoría a estudios retrospectivos y observacionales. La duración del soporte ECMO y el pH pre-uso de ECMO son los factores de riesgo que muestran resultados más constantes en los estudios. El incremento del riesgo de sangrado y trombosis se asocian a mayor duración de ECMO en todas las edades, así como el pH bajo antes de su uso está asociado con riesgo de daño intracraneano en neonatos.<sup>3,9</sup>

Muchos otros factores de riesgo se han investigado, entre estos se ha encontrado que la edad neonatal incrementa el riesgo de eventos hemorrágicos con resultados contradictorios con relación a eventos trombóticos.<sup>10</sup> Los estudios respecto al sexo, la PaCO<sub>2</sub> pre ECMO, el peso al nacer y la edad gestacional no han logrado mostrar asociación con los riesgos hemostáticos.<sup>11</sup>

Otros parámetros de laboratorio como el conteo plaquetario se incluyen en algunos protocolos institucionales para definir metas para el uso de soporte ECMO, al respecto, una revisión retrospectiva de 25 recién nacidos mostró que la incidencia de hemorragia intracerebral fue menor cuando el conteo plaquetario superaba las 100.000 plaquetas/uL.<sup>11</sup> En otros estudios no

se han mostrado diferencias cuando el conteo plaquetario se mantiene sobre 200.000/uL frente a 100.000/uL.<sup>3</sup>

La consideración de esta variedad de posibles factores de riesgo refleja la etiología multifactorial, compleja y dinámica de las complicaciones por sangrado y trombosis en estos pacientes.

## Terapia anticoagulante

El tipo de anticoagulante también contribuye a la frecuencia de complicaciones hemostáticas. La mayoría de los centros médicos en donde se usa ECMO utilizan heparina no fraccionada (HNF) por sus ventajas relacionadas con la vida media corta del medicamento, la posibilidad de revertir su efecto con protamina y la utilización extendida que hace que los clínicos tengan mayor experiencia y confianza con su uso.<sup>7,12,13</sup>

Su dosificación varía ampliamente y es ajustada para alcanzar el efecto clínico esperado y así obtener ciertos rangos objetivos en ensayos de monitorización (*Tabla 2*). A pesar de los avances relacionados con la terapia de anticoagulación, la frecuencia en los eventos hemorrágicos o trombóticos en pacientes con ECMO no ha cambiado significativamente con el tiempo.<sup>4,12</sup>

La heparina es un anticoagulante indirecto que requiere antitrombina para su acción primaria, logrando un efecto inhibitorio principal sobre la trombina y el factor Xa.<sup>12</sup> En este punto la controversia respecto al nivel de antitrombina para recibir anticoagulación ha surgido, sin conocerse el nivel óptimo de esta y con poca evidencia clínica que soporte el uso de terapia de remplazo de antitrombina con un claro beneficio en objetivos clínicos finales.<sup>1,4,7,13,14</sup>

La deficiencia de AT debería ser sospechada en casos de incremento en los requerimientos de HNF y/o inadecuado efecto clínico del anticoagulante. En los casos en que los niveles bajos de AT se confirman podría considerarse el uso de remplazo de esta preferiblemente con

concentrado de AT frente a plasma congelado, sin que existan en la actualidad estudios aleatorizados que recomienden su uso por protocolo ni en adultos ni en niños.<sup>15</sup> Algunos reportes mencionan mantener la actividad de AT >50-80 %, mientras otros solo utilizan terapia de remplazo en los casos en que el efecto de la HNF no es adecuado.<sup>5,7</sup> Con el remplazo de AT se recomienda la disminución de la infusión de HNF dado el potencial incremento en el efecto anticoagulante en la mayoría de los pacientes.<sup>16</sup> La actividad anticoagulante de la heparina es variable dado que solo un tercio de la dosis se une específicamente a la AT y su perfil está influenciado por el tamaño de las cadenas de sacáridos que la componen, lo cual lleva a un efecto variable y hace que su monitorización sea difícil. Es de recordar que en los neonatos hay una esperada diferencia en la respuesta debido a los niveles diferenciales bajos de AT pero fisiológicos para la edad.<sup>7,12,13</sup> Además de esto se menciona la actividad altamente antigénica de la heparina que puede producir trombocitopenia inducida por heparina que configura otra de sus desventajas.<sup>4,17</sup>

### Nuevos medicamentos anticoagulantes en pediatría

Entre los medicamentos nuevos y buenos candidatos para uso en ECMO se han considerado los inhibidores directos de la trombina. Estos actúan compitiendo por la trombina en su forma libre y no libre, uniéndose a ella sin requerimiento de ningún cofactor, con una vida media corta, independiente del nivel de antitrombina y con efectos más predecibles, además de esto con efectos antiplaquetarios.<sup>12,17</sup> En adultos se ha descrito y aprobado por la FDA el uso de argatrobán, bivalirudina y lepirudina (hirudina) vía parenteral. Respecto al uso de argatrobán y lepirudina hay menos estudios con pocos reportes de casos de su utilización en ECMO realizados en adultos. Con relación a

la bivalirudina, un análogo de la hirudina, esta sufre degradación proteolítica y un pequeño porcentaje se excreta por vía renal, lo cual lleva a menor acumulación en disfunción hepática y renal, además de su más corta vida media comparado con otros como argatrobán o lepirudina lo cual podría configurar una ventaja.<sup>12,18</sup>

Los inhibidores directos de la trombina no tienen antídoto y tampoco hay una técnica fácil y disponible para medir su efecto terapéutico lo cual configura una desventaja en su uso. Estos medicamentos en dosis bajas prolongan el TTPa, INR, TCA de forma lineal pero no lo hacen así en dosis altas, lo que hace que no exista un ensayo validado para monitorización de su efecto ni recomendaciones estandarizadas para su uso sobre todo en ECMO. Algunas guías de uso y monitorización en otras indicaciones como trombocitopenia inducida por heparina mencionan el TTPa para la monitorización crónica y el tiempo de coagulación activado (TCA) para anticoagulación en procedimientos.<sup>12,17,19</sup>

En población pediátrica en ECMO se ha descrito la bivalirudina como opción con escasos datos de seguridad y eficacia dados por estudios observacionales e indicada principalmente en casos donde la heparina está contraindicada o no logra el efecto esperado.<sup>20</sup> Un metaanálisis que incluye estudios de adultos y niños no encontró diferencias entre eventos de sangrado en grupos con heparina o bivalirudina, pero sí diferencias importantes en la reducción de eventos trombóticos en adultos anticoagulados con bivalirudina (OR = 0.53, 95 %CI 0.36-0.79, p; 0.002), sin diferencia en los pocos reportes en población pediátrica.<sup>21</sup> Algunos estudios hablan sobre costos finales más altos en la atención de pacientes con heparina, frente a los anticoagulados con bivalirudina o de tiempos más cortos de alcance de metas de anticoagulación para este tipo de inhibidor directo de la trombina.<sup>17</sup> Aunque el número de estudios es bajo, algunos de los resultados

sugieren que la bivalirudina es un buen candidato para el uso en ECMO en niños; esta información deberá ser evaluada en estudios de mejor calidad prospectivos y aleatorizados, con población adulta y pediátrica por separado, dado que tanto las características del dispositivo de canulación como las propias de la edad pueden jugar un papel importante en resultados diferenciales.<sup>13,17</sup>

Los protocolos de anticoagulación con bivalirudina tienen gran variabilidad con amplios rangos de dosis tan bajas como 0.045 mg/k/h a dosis mayores de 0.48 mg/k/h, excluyendo los casos en los que la recomendación de dosis es mayor en uso de plasmaféresis. Adicionalmente, pocos reportes usan dosis de carga<sup>22</sup> y en la mayoría de los casos tanto en niños como adultos esta no es la conducta tradicional; deberá ser cuidadosamente evaluada y es innecesaria a menos de que exista persistencia de rango subterapéutico y/o en sospecha de trombosis<sup>18</sup> (Tabla 2).

En la actualidad no hay disponibilidad de guías y recomendaciones estandarizadas de manejo de anticoagulación, sangrado o monitorización en ECMO y, en general, los algoritmos y protocolos que se aplican varían por centro de atención y son adaptados a su disponibilidad, experiencia y recursos propios.<sup>12,13</sup> Algunas de las recomendaciones para el uso de ECMO describen mantener el nivel de hemoglobina > 10 g/dL, plaquetas > 100.000 / $\mu$ L y fibrinógeno > 100 mg/dL.<sup>23</sup>

## Antiplaquetarios

La activación y agregación plaquetaria incrementan la carga de los coágulos que se producen por la exposición al circuito del ECMO; de este punto parte la explicación razonable del uso de medicamentos antiplaquetarios, junto a la anticoagulación en pacientes expuestos a dispositivos que generan una superficie extraña que desequilibrará la cascada de la coagulación. La terapia antiplaquetaria usada en otro tipo de

dispositivos de asistencia ventricular da pie para pensar en la posibilidad de su uso en pacientes en ECMO, sin embargo, los datos en pediatría relacionados con su seguridad y eficacia son escasos y en la actualidad no existen estudios prospectivos que permitan recomendarlos, Se requiere de más investigación para incluirla como complemento de la anticoagulación.<sup>2,12</sup>

## Monitorización de la terapia

Siendo la heparina no fraccionada la terapia anticoagulante más usada, la monitorización de su efecto determina el ajuste de su dosificación e incluye recomendaciones extrapoladas del uso en adultos a la población pediátrica.<sup>7</sup> En este punto es importante recordar que el sistema hemostático en población neonatal y pediátrica está en desarrollo y muchas de las proteínas procoagulantes y algunos anticoagulantes naturales están presentes en diferentes cantidades, así como el sistema fibrinolítico está regulado a la baja en esta población.<sup>5</sup>

La mayoría de las pruebas usadas con objetivo de monitorización de heparina y en la actualidad de otros anticoagulantes, son basados en plasma y miden parcialmente la funcionalidad del sistema de la coagulación sin tener en cuenta la función plaquetaria, la fuerza del coágulo o la función endotelial (Tabla 3).<sup>7,26</sup>

Se puede describir un enfoque basado en el tiempo de coagulación donde está el tiempo de coagulación activado (TCA) y el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa). En estas pruebas los resultados pueden estar influenciados por factores independientes de la actividad de la heparina o del anticoagulante e incluyen hemodilución, deficiencias de factores de la coagulación, función plaquetaria y el uso de otros medicamentos (Tabla 3).<sup>17,13</sup> Algunos estudios han descrito un alto porcentaje de valores discordantes de TTPa y anti factor Xa y otros estudios también muestran poca correlación entre los niveles de heparina y TCA o TTPa, lo cual dificulta la monitorización de

Tabla 2. Anticoagulantes: dosis, monitorización y ajuste<sup>4,13,17,18,23-25</sup>

Anticoagulante	Dosis y vía	Metas monitorización	Titulación según monitorización
<b>Heparina no fraccionada</b>	Bolo de 50-100 U/kg y luego infusión de 10-20 U/kg/h Vía intravenosa	TCA 180-220 segundos cada 4 horas  Anti factor Xa 0.35-0.7 IU/mL cada 6 horas, en riesgo alto de trombosis 0.5-0.7 Ui/mL  TTPa 1,5-2,5 veces el TTPa base del paciente al menos cada 12 horas, 60-80 segundos  TEG tiempo de reacción (R) de 12-30 minutos cada 12 horas <sup>d</sup>	Si TTPa es 1-15 segundos fuera del objetivo: incrementar/ disminuir el 10 % de la dosis  Si TTPa está 16-20 segundos fuera del objetivo: incrementar/ disminuir el 20 % de la dosis
<b>Bivalirudina</b>	Dosis inicial: 0.15-0.3 mg/kg/h <sup>a</sup> Vía intravenosa	TTPa 58-78 segundos o 1.5-2 veces el valor base <sup>b</sup> y en alto riesgo de trombosis 70-90 segundos o 2-3 veces valor de base  TCA 180-200 segundos cada 4 horas  TEG tiempo de reacción (R) de 12-30 minutos cada 12 horas <sup>d</sup>	Si TTPa 5-15 segundos fuera rango: incrementar/ disminuir 15 % Si TTPa ≥15-30 segundos fuera del rango: incrementar/ disminuir 25 % Si TTPa > 3 veces el valor de base o > 120 segundos con función renal normal: suspender 15 minutos y reducir 30 %  *** Evaluar respuesta 2-3 horas del cambio

**Nota.** TEG: tromboelastografía.

<sup>a</sup> Iniciar en ausencia de sangrado, TCA < 300 o 6 horas post canulación. En pacientes con TFG > 60 mL/min iniciar 0.3 mg/kg/h, si hay daño renal con TFG < 60 ml/min sin terapia de remplazo renal iniciar al menos el 50 % de la dosis. La heparina en infusión se suspende 30 minutos después de inicio de infusión de bivalirudina.

<sup>b</sup> Monitorización TTPa cada 4 horas o cada 6 horas posterior a dos niveles terapéuticos.

<sup>d</sup> Si se dispone de TEG en la institución.

<sup>v</sup> En disfunción renal leve-moderada se suspende 45 minutos y se reduce el 40 % y en disfunción renal severa se suspende 2 horas y se reevalua el TTPa antes de reiniciar.

la terapia con heparina.<sup>5</sup> El otro enfoque está relacionado con la medición del efecto de la heparina e incluye el ensayo de antifactor Xa.<sup>5</sup> Se han descrito otros métodos en la monitorización de la anticoagulación, como las pruebas viscoelásticas que también aportan información sobre la fibrinólisis. En un estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado de 41 pacientes no se encontraron diferencias con relación a complicaciones hemorrágicas, trombosis o uso de transfusiones, al comparar el uso del tiempo R del TEG con TTPa;<sup>27</sup> no hay suficiente evidencia para su recomendación en ECMO, quizás como prueba de apoyo en situaciones específicas e individualizadas.

Muchas de las técnicas de monitorización presentan variaciones inter e intraindividuales y dada la ausencia de estandarización, en la mayoría de los casos la combinación de varias de estas pruebas hace parte de los protocolos de manejo de anticoagulación en ECMO.<sup>3</sup>

Un metaanálisis que incluye 2086 pacientes (126 neonatos y niños, 1055 niños y 299 adultos) de 26 estudios observacionales comparó pruebas basadas en tiempo (TCA, TTPa) y antifactor Xa y mostró que los eventos de sangrado fueron menores en las series que usaron antifactor Xa como método de monitorización de la anticoagulación en ECMO, así como también una menor mortalidad, sin lograr asociación a riesgo de trombosis.<sup>28</sup>

## Conclusiones

La adecuada anticoagulación juega un papel primordial en el manejo de pacientes con

ECMO y aunque la heparina no fraccionada es el medicamento usado de forma más extendida, la búsqueda de alternativas con un mejor perfil de seguridad, farmacocinética más predecible y que disminuyan los riesgos aun significativos de trombosis y hemorragia sigue siendo un objetivo de investigación continua. Es así como se plantea el uso de inhibidores directos de la trombina como buenos candidatos para lograr esta meta, sin embargo, en la actualidad solo se cuenta con estudios observacionales con una amplia variación de dosificación y métodos de monitorización que dificultan la estandarización de protocolos con este tipo de medicamentos. Se necesitan estudios prospectivos que permitan definir la seguridad y dar recomendaciones de su uso en la población pediátrica.

### Conflictos de interés

Las autoras del artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de interés.

### Colaboraciones

Mónica Carrasco participó en la concepción, diseño del estudio y en la escritura del manuscrito.

Pamela Zúñiga participó en la escritura del manuscrito.

### Biografía de las autoras

Mónica Carrasco De Los Ríos. Oncohematóloga pediatra.

Pamela Zúñiga Contreras. Oncohematóloga pediatra. Especialista en Hemostasia y Trombosis.

**Tabla 3.** Características de las pruebas de monitorización en anticoagulación<sup>4,5,7,13,27</sup>

Pruebas	Características	Ventajas	Desventajas
<b>TCA</b>	-Tiempo de la formación del coágulo de fibrina después de la adición de activadores de la coagulación (caolín, celite) medido en segundos	-Test de uso en el lugar de asistencia (POCT) -En sangre total -Económico	-No representa solamente el efecto de la heparina -Modesta a baja correlación con la dosis de heparina en ECMO -Resultados varían por factores técnicos (tipo de analizador, tipo de activador), número de plaquetas y su función, nivel de fibrinógeno, AT3
<b>TTPa</b>	-Tiempo en segundos desde que el FXII activado forma fibrina después de adicionar calcio, fosfolípidos y un activador (Sílice, ácido elálgico) -Muestra de plasma con citrato	-Uso extendido en tratamiento con anticoagulación -Disponible también como Test de uso en el lugar de asistencia (POCT)	-Rangos terapéuticos adoptados de adultos sin validarse en niños -Mediciones de aPTT con gran variabilidad intra e inter paciente especialmente en infantes -Menos confiable en enfermos críticos -Prolongado en hemodilución
<b>Antifactor Xa</b>	-Test cromogénico basado en la habilidad de la heparina no fraccionada en catalizar la inhibición de la antitrombina III al FXa	-Mejor asociación con dosis de HNF -No influenciado por coagulopatía, trombocitopenia o dilución	-No mide la inhibición de la trombina -Alto costo -Subestima actividad de HNF con hiperbilirrubinemia y hemoglobina libre en plasma
<b>TEG/ROTEM</b>	-Provee información de la formación inicial de fibrina, cinética de su formación y desarrollo del coágulo, estabilidad y lisis del coágulo y función plaquetaria	-Test de uso en el lugar de asistencia (POCT) -En sangre total -Información de la fuerza del coágulo y fibrinolisis	-Poca disponibilidad -Pocos estudios que documenten mejores resultados en protocolos de anticoagulación que los incluyen -Alto costo comparado con otras técnicas

**Nota.** TCA: Tiempo de coagulación activado; TTPa: Tiempo de tromboplastina parcial activado; TEG/ROTEM: Tromboelastografía/tromboelastometría rotacional.

## Referencias

1. Barton R, Ignjatovic V, Monagle P. Anticoagulation during ECMO in neonatal and paediatric patients. *Thromb Res.* [Internet] 2019;173:172-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.05.009>
2. Valencia E, Nasr VG. Updates in Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* [Internet] 2020;34(5):1309-23. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2019.09.006>
3. Drop JGF, Wildschut ED, Gunput STG, de Hoog M, van Ommen CH. Challenges in Maintaining the Hemostatic Balance in Children Undergoing Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Systematic Literature Review. *Front Pediatr.* [Internet] 2020;8:612467. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fped.2020.612467>
4. Giorni C, Rizza A, Favia I, Amodeo A, Chiusolo F, Picardo SG, et al. Pediatric Mechanical Circulatory Support: Pathophysiology of Pediatric Hemostasis and Available Options. *Front Cardiovasc Med.* [Internet] 2021;8:671241. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.671241>
5. Chlebowski MM, Baltagi S, Carlson M, Levy JH, Spinella PC. Clinical controversies in anticoagulation monitoring and antithrombin supplementation for ECMO. *Crit Care.* [Internet] 2020;24(1):19. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2726-9>
6. Koster A, Ljajikj E, Faraoni D. Traditional and non-traditional anticoagulation management during extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Cardiothorac Surg.* [Internet] 2019. p. 129-36. Disponible en: <https://doi.org/10.21037/acs.2018.07.03>
7. Ryerson LM, Lequier LL. Anticoagulation Management and Monitoring during Pediatric Extracorporeal Life Support: A Review of Current Issues. *Front Pediatr.* [Internet] 2016;4:67. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fped.2016.00067>
8. Franchini M, Mannucci PM. Acquired von Willebrand syndrome: focused for hematologists. *Haematologica.* [Internet] 2020;105(8):2032-7. Disponible en: <https://doi.org/10.3324/haematol.2020.255117>
9. Hardart GE, Fackler JC. Predictors of intracranial hemorrhage during neonatal extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr.* [Internet] 1999;134(2):156-9. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(99\)70408-7](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(99)70408-7)
10. Dalton HJ, Reeder R, Garcia-Filion P, Holubkov R, Berg RA, Zuppa A, et al. Factors Associated with Bleeding and Thrombosis in Children Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Am J Respir Crit Care Med.* [Internet] 2017;196(6):762-71. Disponible en: <https://doi.org/10.1164/rccm.201609-1945OC>
11. Sell LL, Cullen ML, Whittlesey GC, Yedlin ST, Philippart AI, Bedard MP, et al. Hemorrhagic complications during extracorporeal membrane oxygenation: prevention and treatment. *J Pediatr Surg.* [Internet] 1986;21(12):1087-91. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/0022-3468\(86\)90015-1](https://doi.org/10.1016/0022-3468(86)90015-1)
12. Penk JS, Reddy S, Polito A, Cisco MJ, Allan CK, Bembea MM, et al. Bleeding and Thrombosis With Pediatric Extracorporeal Life Support: A Roadmap for Management, Research, and the Future From the Pediatric Cardiac Intensive Care Society: Part 1. *Pediatr Crit Care Med.* [Internet] 2019;20(11):1027-33. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000002054>
13. Fuentes A, Casado C, Mayordomo A, García R, Solís D, Ramírez B. Protocolo de anticoagulación para ECMO infantil. *Revista Española de perfusión.* [Internet] 2019;67. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7272351>
14. Wong TE, Delaney M, Gernsheimer T, Matthews DC, Brogan TV, Mazor R, et al. Antithrombin concentrates use in children on extracorporeal membrane oxygenation: a retrospective cohort study. *Pediatr Crit Care Med.* [Internet] 2015;16(3):264-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000322>
15. Panigada M, Cucino A, Spinelli E, Occhipinti G, Panarello G, Novembrino C, et al. A Randomized Controlled Trial of Antithrombin Supplementation During Extracorporeal Membrane Oxygenation.

- Crit Care Med. [Internet] 2020;48(11):1636-44. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004590>
16. Jones AJ, O'Mara KL, Kelly BJ, Samraj RS. The Impact of Antithrombin III Use in Achieving Anticoagulant Goals in Pediatric Patients. *J Pediatr Pharmacol Ther.* [Internet] 2017;22(5):320-5. Disponible en: <https://doi.org/10.5863/1551-6776-22.5.320>
  17. Hamzah M, Jarden AM, Ezetendu C, Stewart R. Evaluation of Bivalirudin As an Alternative to Heparin for Systemic Anticoagulation in Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Pediatr Crit Care Med.* [Internet] 2020;21(9):827-34. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000002384>
  18. 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.* [Internet] 2017;32(5):312-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0885066616656333>
  19. Linkins LA, Dans AL, Moores LK, Bona R, Davidson BL, Schulman S, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* [Internet] 2012;141(2 Suppl):e495S-e530S. Disponible en: <https://doi.org/10.1378/chest.11-2303>
  20. Seelhammer TG, Bohman JK, Schulte PJ, Hanson AC, Aganga DO. Comparison of Bivalirudin Versus Heparin for Maintenance Systemic Anticoagulation During Adult and Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Crit Care Med.* [Internet] 2021;49(9):1481-92. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005033>
  21. Li DH, Sun MW, Zhang JC, Zhang C, Deng L, Jiang H. Is bivalirudin an alternative anticoagulant for extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) patients? A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* [Internet] 2022;210:53-62. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.12.024>
  22. Nagle EL, Dager WE, Duby JJ, Roberts AJ, Kenny LE, Murthy MS, et al. Bivalirudin in pediatric patients maintained on extracorporeal life support. *Pediatr Crit Care Med.* [Internet] 2013;14(4):e182-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e31827200b6>
  23. Kaushik S, Derespina KR, Chandhoke S, Shah DD, Cohen T, Shlomovich M, et al. Use of bivalirudin for anticoagulation in pediatric extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). *Perfusion.* [Internet] 2021;2676591211034314. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/02676591211034314>
  24. Szymanski MW, Hafzalah M. Extracorporeal Membrane Oxygenation Anticoagulation. *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
  25. Ranucci M, Ballotta A, Kandil H, Isgrò G, Carlucci C, Baryshnikova E, et al. Bivalirudin-based versus conventional heparin anticoagulation for postcardiotomy extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care.* [Internet] 2011;15(6):R275. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/cc10556>
  26. Penk JS, Reddy S, Polito A, Cisco MJ, Allan CK, Bembea M, et al. Bleeding and Thrombosis With Pediatric Extracorporeal Life Support: A Roadmap for Management, Research, and the Future From the Pediatric Cardiac Intensive Care Society: Part 2. *Pediatr Crit Care Med.* [Internet] 2019;20(11):1034-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000002104>
  27. Panigada M, G El, Brioni M, Panarello G, Protti A, Grasselli G, et al. Thromboelastography-based anticoagulation management during extracorporeal membrane oxygenation: a safety and feasibility pilot study. *Ann Intensive Care.* [Internet] 2018;8(1):7. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13613-017-0352-8>
  28. Willems A, Roeleveld PP, Labarinas S, Cyrus JW, Muszynski JA, Nellis ME, et al. Anti-Xa versus time-guided anticoagulation strategies in extracorporeal membrane oxygenation: a systematic review and meta-analysis. *Perfusion.* [Internet] 2021;36(5):501-12. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0267659120952982>