



Guías ELSO 2021 de Anticoagulación en Pacientes Adultos y Pediátricos

Ali B.V McMichael, Lindsay M. Ryerson, Damian Ratano, Eddy Fan, David Faraoni, and Gail Annich

Revisores: Graeme MacLaren, Giles J. Peek, Marie E. Steiner, Ravi R. Thiagarajan

Traducción a español: Fernando Palizas; Revisores: Barbara Cardenas, Rene D. Gomez

Descargo de Responsabilidad: Estas guías de anticoagulación para pacientes adultos y pediátricos en oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) están hechas para su uso educacional y para contribuir al desarrollo del conocimiento de los médicos y otros profesionales de la salud para que puedan determinar las condiciones y el manejo del tratamiento de pacientes con ECMO y describir cuestiones útiles y de buena práctica en este contexto, sin embargo no son necesariamente recomendaciones de consenso. El objetivo de las guías clínicas es ayudar a los médicos asistenciales a tomar decisiones informadas acerca de sus pacientes. Sin embargo, la adherencia a las guías clínicas no garantiza un resultado exitoso. En última instancia los profesionales de la salud deben tomar sus propias decisiones terapéuticas en base al análisis caso por caso luego de consultar con sus pacientes (si esto fuera posible), usando su juicio clínico, conocimiento y experiencia. Estas guías no toman el lugar de los médicos y de otros profesionales de la salud en cuanto al juicio para diagnosticar y tratar un paciente particular. Estas pautas no pretenden ni deben interpretarse como el establecimiento de un estándar de atención. Tampoco incluyen todos los métodos apropiados de cuidado ni excluyen otros métodos de atención razonablemente dirigidos a obtener los mismos resultados. El juicio final debe ser hecho por el médico y otros profesionales de la salud y el paciente a la luz de todas las circunstancias presentadas por el paciente individual, la variabilidad conocida y el comportamiento biológico de la condición clínica. Estas pautas reflejan los datos en el momento en que las guías fueron preparados; los resultados de estudios posteriores u otra información puede causar revisiones a las recomendaciones, pero ELSO no está bajo ninguna obligación de proporcionar actualizaciones. En ningún caso ELSO será responsable por cualquier decisión tomada o acción tomada en base a la información proporcionada a través de estas directrices.

Palabras Clave: anticoagulación, oxigenación por membrana extracorpórea, soporte vital extracorpóreo, heparina no fraccionada, inhibidores directos de la trombina, tiempo de coagulación activado, tiempo de tromboplastina parcial activado, ensayos viscoelásticos de la hemostasia, antitrombina, transfusiones sanguíneas, trombosis.

La anticoagulación es necesaria para la mayoría de los pacientes pediátricos y adultos en soporte con membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO) para prevenir la coagulación del circuito. Intrínsecamente, el efecto secundario más común de la anticoagulación es el sangrado. La anticoagulación durante ECMO es compleja debido a la enfermedad crítica del paciente, las interacciones entre el paciente y el circuito y la respuesta inflamatoria del paciente a la enfermedad y al circuito. Todas estas circunstancias conducen al desequilibrio en la hemostasia normal del paciente.¹

Anticoagulantes

La heparina no fraccionada (HNF) es actualmente el anticoagulante más utilizado para ECMO pediátrico y de adultos.^{2,3} La heparina no fraccionada es un glicosaminoglicano que se une a la antitrombina (AT) para producir un aumento por 1000 en la inhibición de la trombina, el factor Xa, XIIa y IXa por la AT.⁴

Hay varias desventajas en el uso de UFH en pacientes en ECMO (tabla 1). Además de unirse a la AT, la HNF se une a las proteínas plasmáticas circulantes, células endoteliales y macrófagos alterando así su farmacocinética y la respuesta del paciente a la dosis suministrada. La farmacocinética también varía significativamente en pacientes neonatales y pediátricos debido a concentraciones más bajas de AT, mayor volumen de distribución y aumento de la tasa de aclaramiento.^{5,6} Por ejemplo, en adultos sanos, la vida media de la HNF es de 1 a 2 horas en comparación con 35 minutos en neonatos.⁷ Aunque es raro, la HNF puede causar trombocitopenia inducida por heparina (HIT) en 0.2% a 5% de los pacientes adultos.⁸ La trombocitopenia inducida por heparina es más común en adultos que en pediatría y es un potencial trastorno protrombótico inmunomediado potencialmente mortal, especialmente en pacientes expuestos múltiples veces a heparina.^{9,10}

Los anticoagulantes alternativos, como los inhibidores directos de la trombina (DTI), se utilizan cada vez más (como indicación *off-label*) tanto para pacientes pediátricos como pacientes adultos con ECMO. Los inhibidores directos de la trombina son anticoagulantes de acción corta, que inhiben directamente la trombina. Teóricamente, los DTI debe tener un régimen de dosificación más predecible porque, a diferencia de UFH, se unen directamente a la trombina sin necesidad de AT y no se unen a otras proteínas plasmáticas. Los dos DTI más comúnmente utilizados en ECMO son bivalirudina y argatroban. La bivalirudina se une tanto a la trombina circulante como a la unida al coágulo en comparación con HNF que solo se une a la trombina que circula libremente. La bivalirudina es metabolizada principalmente por enzimas proteolíticas y el 20% es excretado por vía renal. El argatroban es un DTI univalente que se une en forma reversible e inhibe el sitio activo de la trombina. Se metaboliza principalmente en el hígado y se excreta principalmente en las heces. Las desventajas de los DTI incluyen la disponibilidad limitada de control específico de laboratorio, falta de antídoto específico, mayor costo y experiencia limitada en ECMO. Si bien no existe antídoto para los DTI, la interrupción del agente suele ser el único tratamiento necesario dada su corta vida media (tabla 1). Además, se ha demostrado que el factor VIIa recombinante es un eficaz agente reversor. Además, la bivalirudina se puede eliminar rápidamente mediante terapia continua de reemplazo renal y plasmaféresis.¹¹ No obstante, se debe tener precaución con la bivalirudina en estados de flujo sanguíneo como en la disfunción cardíaca severa debido al riesgo de proteólisis localizada de bivalirudina y formación de trombos intracardíacos.¹² También es común que haya áreas de bajo flujo en el circuito (por ejemplo, líneas de acceso de laboratorio o cánulas de reperfusión) que se puedan coagular y pueden requerir cambios frecuentes.

Varias series de casos retrospectivas han examinado el uso de DTI en comparación con HNF para ECMO pediátrico y de adultos.¹³⁻²⁹ Se necesitan ensayos aleatorios prospectivos grandes para confirmar la eficacia y superioridad de los DTI antes de su uso como anticoagulante primario para pacientes ECMO.

Monitoreo terapéutico de anticoagulantes

El método óptimo para medir la eficacia de UFH y DTI en ECMO es desconocido. El monitoreo de anticoagulación para evaluar el efecto de medicamentos específicos se realiza *in vitro*. Como tal, esto no tiene en cuenta las respuestas endoteliales ni respuestas de sangre/superficie artificial a la anticoagulación *in vivo* durante ECMO. Esta es una limitación importante en la comprensión de cómo se produce la coagulación en el paciente. La mayoría de las pruebas de coagulación utilizadas para controlar la anticoagulación son pruebas basadas en plasma como por ejemplo el tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT). Estas son medidas funcionales parciales de la coagulación y no tienen en cuenta la función plaquetaria o la fortaleza del coágulo. Por el contrario, algunos análisis de sangre total como el test viscoelástico incorporan la función plaquetaria y evalúan la fuerza del coágulo, pero no siempre se realizan de forma rutinaria o no están disponibles en las instituciones que realizan ECMO. Las pruebas viscoelásticas también requieren pericia en esta tecnología específica para interpretar y guiar el manejo clínico.

Una estrategia personalizada para cada paciente que permita la interpretación del seguimiento de la anticoagulación en el contexto de su línea de base individual (a diferencia de la línea de base de laboratorio), estado inflamatorio (como en el caso de presentar shock séptico), disfunción de órganos diana (hígado y riñón) y la función plaquetaria, así como la consideración de sus riesgos únicos de sangrado y coagulación, es necesaria para una óptima anticoagulación. Las pruebas de control de la anticoagulación son solo pruebas; no representan la fisiología in vivo. El médico debe interpretar resultados en el contexto de su paciente y su circuito. Es recomendado especialmente en pediatría o casos difíciles, tanto una prueba basada en plasma para medir el efecto anticoagulante específico y un análisis de sangre total para medir la hemostasia.

La Tabla 2 resume las ventajas y desventajas de diferentes técnicas de monitoreo para HNF y DTI y Tabla 3 describe un régimen de monitoreo de anticoagulación sugerido basado en las recomendaciones de ELSO.

Tiempo de coagulación activado

Basado en la experiencia con circulación extracorpórea para bypass cardiopulmonar y su disponibilidad, el tiempo de coagulación activado (ACT) fue la prueba histórica para monitorear la anticoagulación en ECMO. Sin embargo, como nuestra comprensión de las complejidades de la anticoagulación y la coagulopatía en ECMO han evolucionado, el monitoreo de la anticoagulación se ha intensificado en casos seleccionados y ACT ha sido reemplazado lentamente en algunos centros por otras pruebas de laboratorios.^{2,3,31} El tiempo de coagulación activado mide el tiempo en segundos que tarda la sangre entera en formar un coágulo de fibrina después de la adición de varios activadores de la coagulación. Por lo tanto, no representa únicamente el efecto de la HNF, sino que proporciona un examen físico de la sangre en el momento específico en que se realiza la prueba. El ACT no mide la fuerza del coágulo y sus resultados variarán en función de muchos factores, incluido el número de plaquetas y su función, el nivel de fibrinógeno, deficiencias en algunos factores de coagulación, temperatura, hemodilución, así como factores técnicos. Diferentes máquinas de ACT producen resultados diferentes ya sea debido a diferentes activadores de la coagulación o porque tienen diferentes objetivos y como resultado, no pueden ser usados indistintamente. El tiempo de coagulación activado no tiene licencia para monitorizar DTI, aunque puede utilizarse para seguir la tendencia de la anticoagulación una vez que se establecen los DTI. La experiencia en la comprensión e interpretación de los resultados de ACT, en lugar de adherirse a un número o rango específico, puede convertirlo en un análisis de sangre entera útil si la prueba viscoelástica no está disponible de forma rutinaria.

Tiempo de Tromboplastina Parcial activado (aPTT)

Históricamente, el control de la dosis de los pacientes que reciben HNF se ha hecho con aPTT. El tiempo de tromboplastina parcial activado es también la prueba de monitoreo estándar para DTI debido a su amplia disponibilidad. La prueba aPTT es una prueba basada en plasma que mide el tiempo desde la activación del factor XII hasta la formación de fibrina, luego del agregado de calcio al plasma, que fue expuesto a fosfolípidos y un activador de contacto. Un trabajo prospectivo, en pacientes adultos sin ECMO de 1972 demostró que un aPTT entre 1,5 y 2,5 veces lo normal se asoció con una disminución del riesgo de tromboembolismo venoso recurrente.³² Basado en este estudio realizado en adultos, el rango terapéutico para el aPTT se fijó en 1,5 a 2,5 veces el aPTT inicial previo a la terapia del paciente, sin embargo, esto fue nunca validado en ensayos controlados aleatorizados o en pacientes en ECMO. Además, en los niños, el aPTT inicial varía con la edad debido a la hemostasia en desarrollo.

El uso de aPTT para la monitorización de la HNF se basa en la suposición que el aPTT basal del paciente es comparable a los controles normales y que existe una relación lineal entre la dosis de HNF y aPTT. El aPTT basal en pacientes en estado crítico es a menudo diferente de los controles normales lo que limita la utilidad de aPTT como medida del efecto de la HNF. Reactantes de fase aguda no específicos, el factor VIII y el fibrinógeno a menudo están elevados en pacientes

críticamente enfermos pacientes y esto puede acortar el aPTT enmascarando el verdadero efecto de la HNF. Como resultado, aPTT demuestra un alto grado de variabilidad intra e Inter paciente que puede resultar en un mayor número de Pruebas de aPTT extraídas para el control de la dosis de HNF y cambios frecuentes en esta última. En consecuencia, muchos laboratorios y equipos médicos han cambiado al uso del ensayo anti-Xa para la monitorización de HNF.

Ensayo Anti Xa

El ensayo anti-Xa es una medida del efecto de la HNF basada en la capacidad de la HNF para catalizar la inhibición de la actividad del factor Xa por parte de la AT. Anti-Xa no se utiliza para DTI. Anti-Xa es una prueba basada en plasma que evalúa solo una reacción química del complejo UFH-AT y por lo tanto no mide la inhibición de la trombina ni tampoco incorpora la función plaquetaria. Sin embargo, anti-Xa se usa como una medida sustituta de la actividad anticoagulante global de la HNF. Un ensayo controlado aleatorizado (ECA) en pacientes adultos con tromboembolismo venoso informó que un anti-Xa de 0,35 a 0,67 U/ml y un aPTT de 60 a 85 segundos equivalían a un nivel de heparina de 0,2 a 0,4 U/ml mediante una titulación de protamina.³³ Es importante tener en cuenta que los ensayos anti-Xa varían entre las instituciones en cuanto a si se agrega AT exógena al ensayo o si se usa dextran-sulfato en el reactivo. Los calibradores también variarán entre instituciones. Por ser un ensayo colorimétrico, el pigmentado o plasma opaco, como el debido a niveles altos de bilirrubina, triglicéridos o altos niveles de hemoglobina libre pueden resultar en una subestimación del efecto de la HNF.³⁴ La Tabla 4 describe la titulación de HNF sugerida por ELSO basado en los niveles de anti-Xa. Además, la Tabla 5 describe los factores a considerar cuándo las pruebas de aPTT y anti-Xa son discordantes.

Ensayos hemostáticos Viscoelásticos

Los ensayos hemostáticos viscoelásticos (VHA) son pruebas de coagulación de sangre entera utilizados para medir las propiedades viscoelásticas del coágulo (Figura 1). En comparación con las pruebas estándar de coagulación que incluyen aPTT, anti-Xa y ACT, VHA permite una evaluación global del inicio del coágulo (p. ej., tiempo de coagulación), fuerza o amplitud del coágulo (p. ej., aporte de fibrinógeno y plaquetas), y estabilidad del coágulo (por ejemplo, fibrinólisis). El aporte de plaquetas a la formación del coágulo se puede calcular por la diferencia entre las amplitudes medidas después de la activación extrínseca o intrínseca y de las pruebas de fibrinógeno. Si bien varios dispositivos fueron desarrollados durante la última década, sólo dos han sido validados para uso clínico: la tromboelastometría (ROTEM) y la tromboelastografía (TEG). Cada dispositivo viene con múltiples ensayos permitiendo la activación del coágulo extrínseca (EXTEM en ROTEM, RapidTEG en TEG) e intrínseca (INTEM en ROTEM y TEG activado por caolín), la evaluación de la contribución del fibrinógeno a su formación (FIBTEM sobre ROTEM y FF-TEG), así como los ensayos de heparinasa (HEPTEM en ROTEM y Heparinase Kaolin-TEG).

Actualmente se recomienda el uso de VHA para guiar la administración de hemoderivados y factores de coagulación en la presencia de sangrado en pacientes sometidos a cirugía cardíaca y cirugía no cardíaca, así como en trauma.³⁵⁻³⁷ Mientras que los VHA no han sido validados como herramienta para predecir el sangrado, sino más bien para guiar la administración de posibles tratamientos, estudios recientes sugieren que estados hipercoagulables como se demuestra en TEG o ROTEM pueden predecir el riesgo de complicaciones trombóticas. Debido a que ambos dispositivos vienen con ensayos de heparinasa, la relación entre las mediciones del tiempo de coagulación se pueden realizar con y sin heparinasa para estimar el efecto anticoagulante de la HNF.

Los ensayos hemostáticos viscoelásticos se han utilizado en varios ensayos controlados aleatorios en pacientes sometidos a cirugía cardíaca.^{38,39} La literatura sobre el uso de VHA en ECMO es cada vez mayor y pequeños estudios randomizados y series de casos retrospectivos han mostraron resultados diferentes con respecto al uso de VHAs como predictores de coagulación y sangrado.⁴⁰⁻⁴³

Antitrombina

La monitorización de la AT tiene una fuerte justificación farmacológica cuando se utiliza UFH, sin embargo, no hay datos consistentes que sugieran que monitorear o reemplazar AT mejora los resultados. Estudios retrospectivos describieron que los objetivos de la anticoagulación pueden ser alcanzados más fácilmente, aunque no significativamente, y que se requieran dosis menores de HNF cuando se utiliza suplementación con AT.^{44,45} Un ECA piloto muy esperado de ECMO-VV para pacientes adultos que se aleatorizan para recibir AT para lograr un objetivo 80% a 120% versus control no encontró diferencias en la dosis total de HNF, sangrado, necesidad de transfusión o trombosis. Sin embargo, un análisis post hoc informó que los pacientes que recibieron AT y tenían un nivel de AT <60% tenían una disminución en la dosis de HNF.⁴⁶ Se necesita más evidencia antes de recomendar el monitoreo de rutina de AT y su suplementación.

Ensayos futuros para los inhibidores directos de la trombina

El tiempo de tromboplastina parcial activado es actualmente la prueba estándar para monitorear a los DTIs, pero a dosis más altas, como los utilizados para circulación extracorpórea en cirugía en pacientes con trombocitopenia asociada a la heparina, el aPTT muestra una respuesta no lineal a la dosis de DTI.⁴⁷ El tiempo de trombina con plasma diluido y el ensayo cromogénico de ecarina pueden ser pruebas superiores, pero no están disponibles en la mayoría de las instituciones.^{48,49} Cuando se utilicen DTIs, se recomienda encarecidamente contar con médicos con experiencia tanto en anticoagulación como en ECMO para ayudar en la dosificación, seguimiento, manejo clínico y complicaciones.

En resumen, cada prueba de control de la anticoagulación tiene méritos y desventajas. Para cada centro un enfoque que permita un régimen personalizado de anticoagulación (independientemente del agente utilizado) y el seguimiento es necesario. Como mínimo, tanto una prueba basada en plasma para evaluar el efecto anticoagulante y una prueba de hemostasia de sangre total debe estar disponible.

Recomendaciones específicas para pacientes adultos en ECMO

Hay variabilidad en las prácticas de anticoagulación para adultos con ECMO y como en ECMO pediátrico, permanece como un área de investigación activa. Es importante destacar que algunos problemas relacionados a la hemostasia del desarrollo o al uso de flujos sanguíneos más bajos asociados con ECMO pediátrico son menos preocupantes en adultos, facilitando las estrategias típicas de anticoagulación. Sin embargo, la tasa de complicaciones hemorrágicas y trombóticas sigue siendo una preocupación y es la motivación para el desarrollo de nuevas estrategias.

Actualmente hay una escasez de evidencia para guiar el manejo de la anticoagulación en pacientes adultos con ECMO. La tendencia actual es hacia una menor anticoagulación, especialmente en ECMO VV donde múltiples estudios retrospectivos sugieren que la anticoagulación más baja (o ninguna) es segura y factible.^{50,51} Aunque estos datos son alentadores, todavía no podemos recomendar el uso rutinario de no anticoagulación para VV-ECMO. El estudio piloto aleatorizado más reciente de heparina baja versus cuidados habitual mostró una disminución significativa en la dosis de heparina y en el promedio de los niveles de aPTT y anti-Xa sin aumentar la tasa de complicaciones.⁵² Sin embargo, este estudio no concluyó sobre la superioridad de un protocolo de heparina en dosis bajas para ECMO. Afortunadamente, está en curso 1 trabajo (NCT04496362) y otro planificado (NCT04273607) que ayudarán a responder la pregunta acerca de la seguridad de una estrategia sin anticoagulación para adultos en ECMO VV.

Para ECMO VA, dadas las preocupaciones de embolia sistémica, se recomienda el uso rutinario de anticoagulación. Un reciente estudio retrospectivo sobre pacientes en ECMO VA sugirió que la ausencia de anticoagulación es segura y se asocia a disminución de la transfusión y complicación hemorrágica sin aumento de la incidencia de eventos trombóticos.⁵³ Sin embargo, se necesitan

ensayos aleatorizados y controlados bien diseñados para sacar conclusiones definitivas sobre la seguridad y factibilidad de realizar ECMO VA sin anticoagulación.

Manejo de las complicaciones hemorrágicas y trombóticas

Optima reposición de hemoderivados

Hay una falta de estudios para guiar la transfusión de hemoderivados en pacientes en ECMO. La Tabla 6 describe un enfoque para la reposición de hemoderivados según la experiencia clínica y las guías clínicas actuales.

Una encuesta de 187 centros ECMO en 2013 por Bembea et al.³¹ encontró umbrales variables para la transfusión de hemoderivados con la mayoría de los centros utilizando un hematocrito de 35% con un rango del 25% al 40% como desencadenante de la transfusión de glóbulos rojos. El Libro Rojo de ELSO actual recomienda mantener un nivel de hemoglobina de 140 a 150 g/L o hematocrito >40.30 La mediana de recuento de plaquetas que desencadenó la transfusión de en la encuesta fue $100\,000 \times 10^9/L$ con un rango de $50\,000$ a $200\,000 \times 10^9/L$.³¹ La encuesta se repitió en 2021 y encontró que las prácticas de transfusión de plaquetas aún varían ampliamente entre los centros ECMO pediátricos.³ Dadas las preocupaciones sobre la asociación de la sobrecarga de líquidos y mortalidad, así como problemas de almacenamiento de productos sanguíneos, algunos centros están reexaminando sus umbrales de transfusión y sugieren que una estrategia de transfusión conservadora puede ser segura en ECMO en la población adulta.⁵⁴ Desafortunadamente, no existe evidencia suficiente actualmente para definir un umbral de hemoglobina inferior seguro para los niños.⁵⁵ Dada esta falta de evidencia, un reciente consenso de expertos para pacientes pediátricos en ECMO recomienda centrarse en los marcadores adecuado de oferta oxígeno regional y sistémico como la saturación venosa mixta, el lactato, la saturación de oxígeno sistémica y la oximetría cerebral y somática además del número de hemoglobina.⁵⁵

Para adultos, la encuesta más reciente sobre anticoagulación la práctica demostró que más del 75% de los centros (N = 47) usaron un umbral de hemoglobina de 100 g/L y el 45 % de la los centros utilizaron 80 g/l como umbral de transfusión. El umbral de transfusión plaquetario fue de $50.000 \times 10^9/L$ en el 67% de los centros y el umbral de transfusión de fibrinógeno más común fue de 2 g/L.² Más recientemente, un documento de consenso de expertos canadienses para la transfusión en pacientes adultos en ECMO VV que no sangran, recomienda una umbral de 70 a 75 g/L para hemoglobina y $50.000 \times 10^9/L$ para plaquetas. Aunque faltan estudios, una estrategia restrictiva parece razonable en pacientes en ECMO adultos que no sangran.⁵⁶

Hemorragia y Trombosis

Las complicaciones hemorrágicas y trombóticas están asociadas con mayor morbilidad y mortalidad.^{57,58} En general, el sangrado es más frecuente que las complicaciones trombóticas.^{57,59,61} Si hay sangrado excesivo, particularmente en pacientes post cardiotoromía, es razonable suspender la HNF durante 4 a 6 horas. En algunas circunstancias donde el sangrado es difícil de controlar, la HNF se puede mantener suspendida hasta 12 horas o más hasta que se controle el sangrado. Informes de casos en pacientes traumatizados con un alto riesgo de sangrado han demostrado viabilidad en el funcionamiento de circuitos de ECMO sin heparina.⁶²⁻⁶⁴ Si se suspende la anticoagulación, frecuentes evaluaciones de la necesidad de reiniciar la anticoagulación así como la evaluación exhaustiva del circuito ya que la trombosis del circuito podría resultar en complicaciones catastróficas o la muerte.

El sangrado del sitio quirúrgico se puede controlar localmente con Hemostáticos como hisopos de gasa, esponja de gelatina (Gelfoam), gelfoam empapado en trombina, gránulos de gelatina unida a trombina (Flo-Seal), celulosa oxidada (Surgicel) o trombina y sellador de fibrinógeno (Tisseel).⁶⁵ Para el sangrado clínicamente significativo o después de procedimientos mayores en ECMO, el ácido aminocaproico (Amicar) y ácido tranexámico (TXA) han demostrado en algunos estudios reducir la

incidencia de hemorragia quirúrgica cuando se utiliza profilácticamente o después de la operación, asimismo otros estudios no han mostrado ninguna diferencia en los resultados de sangrado.⁶⁶⁻⁷⁰ Ambos agentes funcionan a través de la inhibición de la conversión de plasminógeno y así prevenir la fibrinólisis. Además, optimizan la funcionalidad plaquetaria. Es probable que el riesgo inespecífico de trombosis aumente cuando se administran antifibrinolíticos. Se sugiere una evaluación de la respuesta al tratamiento con estos agentes con el uso de VHA, si está disponible.

La trombosis del circuito adquiere relevancia clínica si requiere intervención o se asocia con hemólisis severa. La hemólisis es una complicación poco reconocida ya que no todos los centros ECMO miden la hemoglobina libre en plasma. Se produce hemólisis cuando la membrana de los glóbulos rojos se rompe debido a una acción traumática, liberando hemoglobina libre en el plasma. La hemoglobina libre circulante se precipita en los túbulos renales, lo que puede conducir a nefropatía por hemoglobinuria. La hemoglobina libre en el plasma también es citotóxica, lo que conduce a disfunción endotelial y vasoconstricción secundaria al consumo de óxido nítrico.⁷¹ La concentración de hemoglobina libre en pacientes en ECMO se asocia a riesgos tanto de insuficiencia renal como de muerte.^{71,72} Cuando la hemoglobina libre en plasma no está fácilmente disponible, otras mediciones pueden realizarse como por ejemplo el dímero D, la presión transmembra, y el recuento de plaquetas. Estos marcadores también se pueden utilizar como sustitutos del aumento de la carga trombotica del circuito. En pequeños estudios retrospectivos, se ha demostrado que el aumento del dímero D en particular puede ser un predictor temprano de falla del oxigenador de membrana.⁷³⁻⁷⁵

En conclusión, los datos y prácticas actuales desarrollados a través de décadas de experiencia sugieren que la anticoagulación debe usarse para la mayoría de los pacientes en ECMO, aunque hay algunas claras diferencias entre niños y adultos. El manejo de la trombosis y de la hemorragia durante el soporte con ECMO debe adaptarse al paciente individual y su contexto clínico. Nuevos desarrollos en materiales de circuitos y una experiencia cada vez mayor en el manejo del ECMO en grandes centros puede permitir desarrollar estrategias de anticoagulación más restrictivas. Nosotros recomendamos a cada centro desarrollar una estrategia local de anticoagulación basada en la experiencia, así como en la disponibilidad de diferentes sistemas de monitoreo. La consulta con el hematólogo o expertos en ECMO deben considerarse para manejar complicaciones hemorrágicas o tromboticas complejas u otras dificultades en la anticoagulación. La investigación multicéntrica es vital para homogeneizar las prácticas y mejorar los resultados de los pacientes.

Agradecimientos

Agradecemos a Elaine Cooley, MSN RN, Peter Rycus, MPH, Christine Stead, CEO, y los miembros de la junta de ELSO por su valiosa contribución al desarrollo de esta guía

Anticoagulante	Mecanismo de acción	Vida media (mins)	Ventajas	Desventajas
UFH	Principal: unión a AT para inhibir la trombina y Xa	60-90 (adultos), 35 a 75 (pediátricos)	Disponibilidad y bajo costo, antídoto (protamina)	Unión a otras proteínas plasmáticas HIT
Bivalirudina	Unión reversible a la trombina	25 (adultos) 15-42 (pediátricos)	No requiere AT	Sin antídoto, precaución en zonas de estasis y con disfunción renal
Argatroban	Unión reversible a la trombina	39-51	No requiere AT, no es degradada por las serino-proteasas	Sin antídoto, dosificación variable, precaución en la disfunción hepática

Tabla 1. Resumen del mecanismo de acción, ventajas y desventajas de los anticoagulantes durante ECMO. AT: antitrombina, UFH: heparina no fraccionada

Test	Ventajas	Desventajas	Uso con DTI
ACT	Test de sangre entera Método inicial de monitoreo en ECMO Disponibilidad Costo Examina la respuesta de la sangre a todos los factores que afectan la coagulación	Afectado por diferentes factores clínicos: trombocitopenia o disfunción plaquetaria Dímero D elevado Hipofibrinogenemia u otras deficiencias Hipo-Hipertermia Hemodilución o anemia Factores técnicos	No aprobado para uso con DTIs
aPTT	Gold Standard para monitoreo de UFH sin ECMO Disponibilidad	Test basado en plasma Alto grado de variabilidad intra e interpaciente (especialmente en infantes) Menos confiable en pacientes críticos Influido por las técnicas de extracción de sangre (composición de tubo de muestreo, tiempo de recolección de la muestra) Sin estandarización entre diferentes reactivos aPTT Requiere revalidación del rango objetivo de aPTT con nuevo lote de reactivo	Subestima el verdadero efecto anticoagulante a mayor concentración de DTI
Anti Xa	Medida específica del efecto de la HNF basada en la capacidad de la HNF para catalizar la AT del factor Xa Reportes de mejor asociación con la dosis de UFH y menos variabilidad que el aPTT	Test basado en plasma No hay estandarización entre ensayos Uso de antitrombina exógena o dextrán sulfato Test cromogénico Resultado anti-Xa falsamente bajo con hemoglobina libre en plasma > 50 mg/dl, triglicéridos > 500 mg/dl y bilirrubina > 6 mg/dl	No
TEG/ROTEM	Test de sangre entera Provee información de la fuerza del coágulo y la fibrinólisis	Disponibilidad limitada, considerada en investigación por algunos centros Diferencias entre TEG y ROTEM Datos limitados acerca de su uso con HNF y resultados clínicos	Sí, datos limitados
Tiempo de trombina (plasma diluido)	Sensibilidad mejorada sobre aPTT para controlar los inhibidores directos de la trombina No afectado por anticuerpos antifosfolipídicos	No aprobado por la FDA para monitoreo de bivalirudina (aprobado para dabigatrán y argatroban)	Disponibilidad limitada
Tiempo de coagulación de Ecarina	Respuesta lineal a la concentración de DTIs No afectado por variaciones en factores de coagulación incluido el fibrinógeno	En investigación (no disponible en la mayoría de los centros) No aprobado por la FDA para monitoreo de bivalirudina	Investigación solamente

Tabla 2. Resumen de las ventajas y desventajas de las pruebas de anticoagulación. ACT, tiempo de coagulación activado; aPTT, tiempo de tromboplastina parcial activado; AT, antitrombina; DTI, inhibidores directos de trombina; FDA, Administración Federal de Alimentos y Medicamentos; TEG, tromboelastografía; HNF, heparina no fraccionada.

Test de Laboratorio	Frecuencia
ACT	Cada 1 a 2 hs
aPTT	Cada 6 a 12 hs
Anti Xa	Cada 6 a 12 hs
Plaquetas	Cada 6 a 12 hs
RIN	Cada 12 a 24 hs
Fibrinógeno	Cada 12 a 24 hs
Hemograma	Cada 12 a 24 hs
Antitrombina	Según necesidad
Hemoglobina Libre en Plasma	Diariamente/Según necesidad
TEG/ROTEM	Según necesidad por complicaciones trombóticas o hemorrágicas

Tabla 3. Laboratorio de Monitoreo de Anticoagulación Sugerido

Rango objetivo de Anti Xa (unidades/ml)	Nivel de antiXa (unidades/ml)	Cambio en la tasa de infusión de UFH	Rango Objetivo ACT (seg)
0,3-0,5	<0,3 0,3/0,5 >0,5	↑10-20% Sin cambio ↓10-20%	↑10-20 Sin cambio ↓10-20
0,4-0,6	<0,4 0,4/0,6 >0,6	↑10-20% Sin cambio ↓10-20%	↑10-20 Sin cambio ↓10-20
0,5-0,7	<0,5 0,5/0,7 >0,7	↑10-20% Sin cambio ↓10-20%	↑10-20 Sin cambio ↓10-20

Tabla 4. Titulación de HNF sugerida por ELSO y rango objetivo de ACT basado en los niveles de anti factor Xa.

aPTT (60-90 seg)			
Anti Xa 0,3-0,7 (unid/ml)			
	Bajo	Normal	Alto
Bajo	Aumentar heparina	Aumentar heparina	Considerar deficiencia de factores → reposición con plasma fresco
Normal	Considerar estado hipercoagulable	Sin cambio	Repetir aPTT, considerar plasma fresco si persiste alto
Alto	Poco probable, repetir laboratorios	Considerar repetir laboratorios o estado hipercoagulable	Disminuir heparina

Tabla 5. Algoritmo para pruebas de anticoagulación discrepantes

Extrinsic Pathway

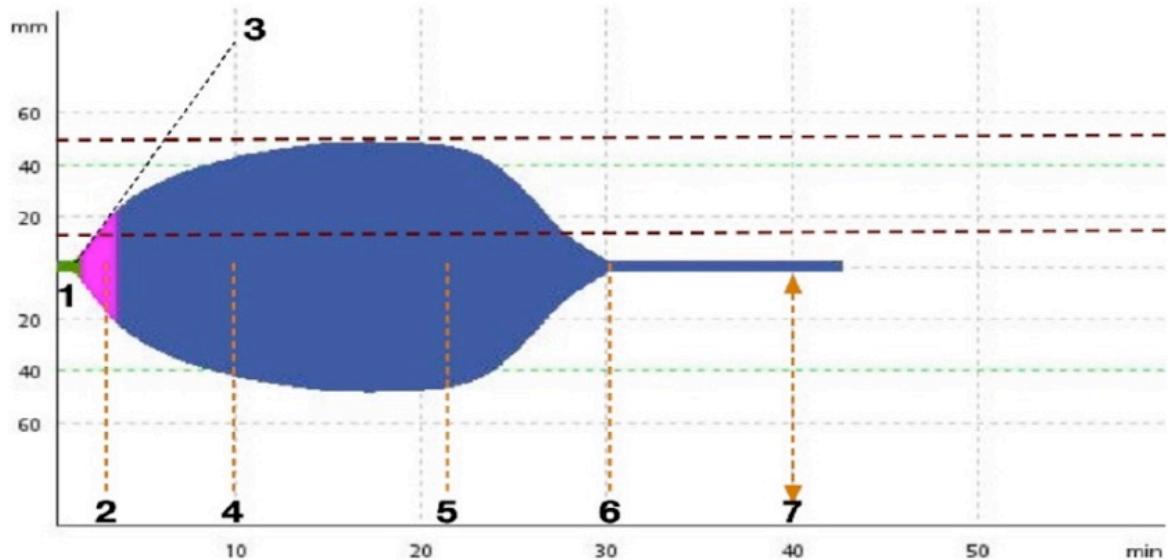


Figura 1. Ejemplo de ensayo viscoelástico. Vía extrínseca para ROTEM y TEG. El primer parámetro denota ROTEM con su correspondiente valor TEG (si aplica)

1. Tiempo de coagulación (TC, seg)/R (min)
2. Tiempo de formación del coágulo (TFC)/K (min)
3. Angulo alfa (α , grados)
4. Amplitud 10 minutos luego de TC (A10)/min
5. Firmeza máxima del coágulo, (FMC en mm), Amplitud máxima (AM en mm)
6. Índice de lisis 30 minutos luego de TC (LI30, %), Índice de lisis 30 minutos luego de AM (LY30,%)
7. Lisis Máxima (ML, %)

	Objetivo	Producto a transfundir
Plaquetas	>100000 x 10 ⁹ /L (paciente con sangrado) >50000-100000 x 10 ⁹ /L (sin sangrado)	Plaquetas 10 ml/kg (máx 2 unidades)
RIN	<1,5 (con sangrado) <3 (sin sangrado)	Plasma fresco congelado 10 ml/kg (máx 2 unid)
Fibrinógeno	>1,5 g/L (con sangrado o pre cirugía) >1 g/L (sin sangrado)	Crioprecipitados 1 unid cada 5 kg (máx 6 unid)
Hemoglobina	>70-90 g/L, considerar límite mayor en neonatos y niños con enfermedad cardíaca congénita cianótica y límite más bajo en adultos con enfermedad estables.	Glóbulos rojos desplasmatisados 10 ml/kg
Antitrombina	>50%–80% (>0,5–0,8 U/ml), considere el reemplazo de AT si está al máximo dosis de HNF e incapaz de obtener metas de anticoagulación	Dosis de concentrado de ATIII: <u>AT deseada-AT medida x peso kg</u> 1,4

Tabla 6. Meta y reemplazo de hemoderivados

Bibliografía:

1. Saini A, Spinella PC: Management of anticoagulation and hemostasis for pediatric extracorporeal membrane oxygenation. *Clin Lab Med* 34: 655–673, 2014.
2. Esper SA, Welsby IJ, Subramaniam K, et al: Adult extracorporeal membrane oxygenation: An international survey of transfusion and anticoagulation techniques. *Vox Sang* 112: 443–452, 2017.
3. Ozment CP, Scott BL, Bembea MM, Spinella PC; Pediatric ECMO (PediECMO) subgroup of the Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network and the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO): Anticoagulation and transfusion management during neonatal and pediatric extracorporeal membrane oxygenation: A survey of medical directors in the United States. *Pediatr Crit Care Med* 22: 530–541, 2021.
4. Hirsh J, Raschke R, Warkentin TE, Dalen JE, Deykin D, Poller L: Heparin: mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 102(Suppl 4): 337s–351s, 1992.
5. McDonald MM, Jacobson LJ, Hay WW Jr, Hathaway WE: Heparin clearance in the newborn. *Pediatr Res* 15: 1015–1018, 1981.
6. Andrew M, Marzinotto V, Massicotte P, et al: Heparin therapy in pediatric patients: a prospective cohort study. *Pediatr Res* 35: 78–83, 1994.
7. Newall F, Johnston L, Ignjatovic V, Monagle P: Unfractionated heparin therapy in infants and children. *Pediatrics* 123: e510–e518, 2009.
8. Hvas AM, Favalaro EJ, Hellfritsch M: Heparin-induced thrombocytopenia: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Expert Rev Hematol* 14:335–346, 2021.
9. Lee GM, Arepally GM: Heparin-induced thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013: 668–674, 2013.
10. Greinacher A: CLINICAL PRACTICE. Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 373: 252–261, 2015.
11. Preston TJ, Dalton HJ, Nicol KK, Ferrall BR, Miller JC, Hayes D Jr: Plasma exchange on venovenous extracorporeal membrane oxygenation with bivalirudin anticoagulation. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 6: 119–122, 2015.
12. Ranucci M: Bivalirudin and post-cardiotomy ECMO: A word of caution. *Crit Care* 16: 427, 2012.
13. Ranucci M, Ballotta A, Kandil H, et al; Surgical and Clinical Outcome Research Group: Bivalirudin-based versus conventional heparin anticoagulation for postcardiotomy extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care* 15: R275, 2011.
14. Bianchi P, Cotza M, Beccaris C, et al; Surgical and Clinical Outcome REsearch (SCORE) group: Early or late fresh frozen plasma administration in newborns and small infants undergoing cardiac surgery: The APPEAR Randomized Trial. *Br J Anaesth* 118: 788–796, 2017.
15. Netley J, Roy J, Greenlee J, Hart S, Todt M, Statz B: Bivalirudin anticoagulation dosing protocol for extracorporeal membrane oxygenation: A retrospective review. *J Extra Corpor Technol* 50: 161–166, 2018.
16. Pieri M, Agracheva N, Bonaveglia E, et al: Bivalirudin versus heparin as an anticoagulant during extracorporeal membrane oxygenation: A case-control study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 27: 30–34, 2013.

17. Sanfilippo F, Asmussen S, Maybauer DM, et al: Bivalirudin for alternative anticoagulation in extracorporeal membrane oxygenation: A systematic review. *J Intensive Care Med* 32:312–319, 2017.
18. Jyoti A, Maheshwari A, Daniel E, Motihar A, Bhatihwal RS, Sharma D: Bivalirudin in venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *J Extra Corpor Technol* 46: 94–97, 2014.
19. Young G, Yonekawa KE, Nakagawa P, Nugent DJ: Argatroban as an alternative to heparin in extracorporeal membrane oxygenation circuits. *Perfusion* 19: 283–288, 2004.
20. Berei TJ, Lillyblad MP, Wilson KJ, Garberich RF, Hryniewicz KM: Evaluation of systemic heparin versus bivalirudin in adult patients supported by extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO J* 64: 623–629, 2018.
21. Sin JH, Lopez ND: Argatroban for heparin-induced thrombocytopenia during venovenous extracorporeal membrane oxygenation with continuous venovenous hemofiltration. *J Extra Corpor Technol* 49: 115–120, 2017.
22. Menk M, Briem P, Weiss B, et al: Efficacy and safety of argatroban in patients with acute respiratory distress syndrome and extracorporeal lung support. *Ann Intensive Care* 7: 82, 2017.
23. Beiderlinden M, Treschan T, Görlinger K, Peters J: Argatroban in extracorporeal membrane oxygenation. *Artif Organs* 31: 461– 465, 2007.
24. Rougé A, Pelen F, Durand M, Schwebel C: Argatroban for an alternative anticoagulant in HIT during ECMO. *J Intensive Care* 5: 39, 2017.
25. Kaseer H, Soto-Arenall M, Sanghavi D, et al: Heparin vs bivalirudin anticoagulation for extracorporeal membrane oxygenation. *J Card Surg* 35: 779–786, 2020.
26. Rivosecchi RM, Arakelians AR, Ryan J, et al: Comparison of Anticoagulation Strategies in Patients Requiring Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation: Heparin Versus Bivalirudin. *Crit Care Med* 49:1129–1136, 2021.
27. 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* 21: 827–834, 2020.
28. Machado DS, Garvan C, Philip J, et al: Bivalirudin may reduce the need for red blood cell transfusion in pediatric cardiac patients on extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO J* 67: 688–696, 2021.
29. 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* 49: 1481–1492, 2021.
30. Brogan T. (ed): Extracorporeal Life Support: The ELSO Red Book. 5 ed, Ann Arbor, MI: Extracorporeal Life Support Organization, 2017.
31. Bembea MM, Annich G, Rycus P, Oldenburg G, Berkowitz I, Pronovost P: Variability in anticoagulation management of patients on extracorporeal membrane oxygenation: An international survey. *Pediatr Crit Care Med* 14: e77–e84, 2013.
32. Basu D, Gallus A, Hirsh J, Cade J: A prospective study of the value of monitoring heparin treatment with the activated partial thromboplastin time. *N Engl J Med* 287: 324–327, 1972.
33. Levine MN, Hirsh J, Gent M, et al: A randomized trial comparing activated thromboplastin time with heparin assay in patients with acute venous thromboembolism requiring large daily doses of heparin. *Arch Intern Med* 154: 49–56, 1994.

34. Kostousov V, Nguyen K, Hundalani SG, Teruya J: The influence of free hemoglobin and bilirubin on heparin monitoring by activated partial thromboplastin time and anti-Xa assay. *Arch Pathol Lab Med* 138: 1503–1506, 2014.
35. Boer C, Meesters MI, Milojevic M, et al; Task Force on Patient Blood Management for Adult Cardiac Surgery of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology (EACTA): 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 32: 88–120, 2018.
36. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, et al: Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol* 34: 332–395, 2017.
37. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, et al: The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: Fourth edition. *Crit Care* 20: 100, 2016.
38. Weber CF, Görlinger K, Meininger D, et al: Point-of-care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology* 117: 531–547, 2012.
39. Karkouti K, Callum J, Wijeyesundera DN, et al; TACS Investigators: Point-of-care hemostatic testing in cardiac surgery: A stepped wedge clustered Randomized Controlled Trial. *Circulation* 134: 1152–1162, 2016.
40. Panigada M, E Iapichino G, Brioni M, et al: Thromboelastography based anticoagulation management during extracorporeal membrane oxygenation: A safety and feasibility pilot study. *Ann Intensive Care* 8: 7, 2018.
41. Nair P, Hoechter DJ, Buscher H, et al: Prospective observational study of hemostatic alterations during adult extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) using point-of-care thromboelastometry and platelet aggregometry. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 29: 288–296, 2015.
42. Laine A, Niemi T, Suojaranta-Ylinen R, et al: Decreased maximum clot firmness in rotational thromboelastometry (ROTEM(R)) is associated with bleeding during extracorporeal mechanical circulatory support. *Perfusion* 31: 625–633, 2016.
43. Henderson N, Sullivan JE, Myers J, et al: Use of thromboelastography to predict thrombotic complications in pediatric and neonatal extracorporeal membranous oxygenation. *J Extra Corpor Technol* 50: 149–154, 2018.
44. Morrisette MJ, Zomp-Wiebe A, Bidwell KL, et al: Antithrombin supplementation in adult patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *Perfusion* 35: 66–72, 2020.
45. Sorial MN, Greene RA, Zullo AR, Berard-Collins C, Willis S: Exogenous supplementation of antithrombin III in adult and pediatric patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *Int J Artif Organs* 43: 315–322, 2020.
46. Panigada M, Cucino A, Spinelli E, et al: A Randomized Controlled Trial of antithrombin supplementation during extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Med* 48: 1636–1644, 2020.
47. Curvers J, van de Kerkhof D, Stroobants AK, van den Dool EJ, Scharnhorst V: Measuring direct thrombin inhibitors with routine and dedicated coagulation assays: Which assay is helpful? *Am J Clin Pathol* 138: 551–558, 2012.
48. Lind SE, Boyle ME, Fisher S, Ishimoto J, Trujillo TC, Kiser TH: Comparison of the aPTT with alternative tests for monitoring direct thrombin inhibitors in patient samples. *Am J Clin Pathol* 141: 665–674, 2014.

49. Love JE, Ferrell C, Chandler WL: Monitoring direct thrombin inhibitors with a plasma diluted thrombin time. *Thromb Haemost* 98: 234–242, 2007.
50. Krueger K, Schmutz A, Zieger B, Kalbhenn J: Venovenous extracorporeal membrane oxygenation with prophylactic subcutaneous anticoagulation only: An observational study in more than 60 patients. *Artif Organs* 41: 186–192, 2017.
51. Kurihara C, Walter JM, Karim A, et al: Feasibility of venovenous extracorporeal membrane oxygenation without systemic anticoagulation. *Ann Thorac Surg* 110: 1209–1215, 2020.
52. Aubron C, McQuilten Z, Bailey M, et al; endorsed by the International ECMO Network (ECMONet): Low-dose versus therapeutic anticoagulation in patients on extracorporeal membrane oxygenation: A pilot Randomized Trial. *Crit Care Med* 47: e563–e571, 2019.
53. Wood KL, Ayers B, Gosev I, et al: Venoarterial-extracorporeal membrane oxygenation without routine systemic anticoagulation decreases adverse events. *Ann Thorac Surg* 109: 1458–1466, 2020.
54. Agerstrand CL, Burkart KM, Abrams DC, Bacchetta MD, Brodie D: Blood conservation in extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome. *Ann Thorac Surg* 99: 590–595, 2015.
55. Bembea MM, Cheifetz IM, Fortenberry JD, et al: Recommendations on the Indications for RBC Transfusion for the Critically Ill Child Receiving Support From Extracorporeal Membrane Oxygenation, Ventricular Assist, and Renal Replacement Therapy Devices From the Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative. *Pediatr Crit Care Med* 19(9S Suppl 1): S157–S162, 2018.
56. Singh G, Nahirniak S, Arora R, et al: Transfusion thresholds for adult respiratory extracorporeal life support: An expert consensus document. *Can J Cardiol* 36: 1550–1553, 2020.
57. Dalton HJ, Garcia-Filion P, Holubkov R, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Collaborative Pediatric Critical Care Research Network: Association of bleeding and thrombosis with outcome in extracorporeal life support. *Pediatr Crit Care Med* 16: 167–174, 2015.
58. Werho DK, Pasquali SK, Yu S, et al; Extracorporeal Life Support Organization Member Centers: Hemorrhagic complications in pediatric cardiac patients on extracorporeal membrane oxygenation: An analysis of the Extracorporeal Life Support Organization Registry. *Pediatr Crit Care Med* 16: 276–288, 2015.
59. Thiagarajan RR, Barbaro RP, Rycus PT, et al; ELSO member centers: Extracorporeal life support organization registry international report 2016. *ASAIO J* 63: 60–67, 2017.
60. Barbaro RP, Paden ML, Guner YS, et al; ELSO member centers: Pediatric extracorporeal life support organization registry international report 2016. *ASAIO J* 63: 456–463, 2017.
61. Zangrillo A, Landoni G, Biondi-Zoccai G, et al: A meta-analysis of complications and mortality of extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Resusc* 15: 172–178, 2013.
62. Robba C, Ortu A, Bilotta F, et al: Extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory distress syndrome in trauma patients: A case series and systematic literature review. *J Trauma Acute Care Surg* 82: 165–173, 2017.
63. Moon SH, Kim KN, Jung JJ, Park JH, Byun JH: Heparin-free venovenous ECMO applied to a patient with severe lung contusion and hypovolemic shock due to trauma. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 24: 497–500, 2018.

64. Wen PH, Chan WH, Chen YC, Chen YL, Chan CP, Lin PY: Nonheparinized ECMO serves a rescue method in a multitrauma patient combining pulmonary contusion and nonoperative internal bleeding: A case report and literature review. *World J Emerg Surg* 10: 15, 2015.
65. Chiara O, Cimbanassi S, Bellanova G, et al: A systematic review on the use of topical hemostats in trauma and emergency surgery. *BMC Surg* 18: 68, 2018.
66. Downard CD, Betit P, Chang RW, Garza JJ, Arnold JH, Wilson JM: Impact of AMICAR on hemorrhagic complications of ECMO: A ten-year review. *J Pediatr Surg* 38: 1212–1216, 2003.
67. van der Staak FH, de Haan AF, Geven WB, Festen C: Surgical repair of congenital diaphragmatic hernia during extracorporeal membrane oxygenation: Hemorrhagic complications and the effect of tranexamic acid. *J Pediatr Surg* 32: 594–599, 1997.
68. Buckley LF, Reardon DP, Camp PC, et al: Aminocaproic acid for the management of bleeding in patients on extracorporeal membrane oxygenation: Four adult case reports and a review of the literature. *Heart Lung* 45: 232–236, 2016.
69. Horwitz JR, Cofer BR, Warner BW, Cheu HW, Lally KP: A multicenter trial of 6-aminocaproic acid (Amicar) in the prevention of bleeding in infants on ECMO. *J Pediatr Surg* 33: 1610–1613, 1998.
70. Wilson JM, Bower LK, Fackler JC, Beals DA, Bergus BO, Kevy SV: Aminocaproic acid decreases the incidence of intracranial hemorrhage and other hemorrhagic complications of ECMO. *J Pediatr Surg* 28: 536–540; discussion 540–541, 1993.
71. Gbadegesin R, Zhao S, Charpie J, Brophy PD, Smoyer WE, Lin JJ: Significance of hemolysis on extracorporeal life support after cardiac surgery in children. *Pediatr Nephrol* 24: 589–595, 2009.
72. Omar HR, Mirsaeidi M, Socias S, et al: Plasma free hemoglobin is an independent predictor of mortality among patients on extracorporeal membrane oxygenation support. *PLoS One* 10: e0124034, 2015.
73. Di Nardo M, Merli P, Cecchetti C, Pasotti E, Bertaina A, Locatelli F: Progressive increase in D-dimer levels during extracorporeal membrane oxygenation can predict membrane oxygenator failure in children given hematopoietic stem cell transplantation? *J Crit Care* 31: 262–263, 2016.
74. Lubnow M, Philipp A, Dornia C, et al: D-dimers as an early marker for oxygenator exchange in extracorporeal membrane oxygenation. *J Crit Care* 29: 473.e1–473.e5, 2014.
75. Dornia C, Philipp A, Bauer S, et al: D-dimers are a predictor of clot volume inside membrane oxygenators during extracorporeal membrane oxygenation. *Artif Organs* 39: 782–787, 2015.