

**Alteraciones de la hemostasia asociadas  
a los dispositivos de asistencia cardiopulmonar**

**Hemostatic alterations associated  
to cardiopulmonary assistance devices**

## **Control y manejo hemostático- trombótico en pediatría**

**Management of hemorrhagic and thrombotic  
issues in pediatric patients**

**Altuna DRM**

*Servicio de Hematología y Oncología Pediátrica. Trasplante de Médula Ósea.  
Departamento de Pediatría. Hospital Italiano de Buenos Aires.*

diana.altuna@hospitalitaliano.org.ar



**SIMPOSIO 4**

HEMATOLOGÍA  
Volumen 20 • Número Extraordinario  
XII Congreso del Grupo CAHT: 133-139  
Septiembre 2016

**Palabras clave:** Dispositivos de asistencia cardiopulmonar  
Hemostasia  
Pediatría

**Keywords:** Mechanical circulatory support  
Hemostasis  
Pediatric

La incidencia de falla cardíaca en niños es mucho menor que en el adulto (~ 18 admisiones/100.000 niños/año), pero se acompaña de alta mortalidad. Se estima que el 46% de los niños con falla cardíaca morirá o irá a trasplante cardíaco en los 5 años siguientes al diagnóstico. El trasplante cardíaco ofrece curación para la falla cardíaca, y la sobrevida luego de este procedimiento en niños es de 83% a los 3 años. Pero la disponibilidad de órganos es limitada y sólo el 36% de los pacientes en lista de trasplante recibe un órgano. El tiempo medio de espera en lista de urgencia para niños es de 85 días, con una mortalidad de 17% en lista de espera.

Los dispositivos de asistencia cardiopulmonar (dispositivos mecánicos de asistencia circulatoria: DMAC) incluyen ECMO (membrana de circulación extracorpórea), VADs (dispositivos de asistencia

ventricular) y TAH (corazón artificial). Éstos pueden ser utilizados como puente entre el diagnóstico de una falla cardíaca que compromete la vida y el trasplante, o entre el diagnóstico y la recuperación (instancia menos frecuente) o para el tratamiento de apoyo para los pacientes que no son elegibles para trasplante (generalmente en adultos). Las opciones de asistencia mecánica en niños son limitadas. Estos dispositivos son para uso temporario (ECMO y VADs temporarios) o prolongado (VADs de larga duración pulsátiles y de flujo continuo). De estos últimos el EXCOR, Berlin Heart es el único dispositivo pediátrico aceptado por la FDA y que goza de aceptación global. Es un VAD pulsátil. Los VADs de flujo continuo son utilizados en adultos y presentan un perfil de complicaciones mejor que los pulsátiles, con los últimos modelos mostrando menor inciden-

cia de eventos tromboembólicos (menor estrés de cizallamiento -*shear stress*- y hemólisis). Los dispositivos de flujo continuo son actualmente una opción para pacientes adolescentes. En los últimos años ha habido un aumento del interés en el campo de los dispositivos de apoyo ventricular pediátricos.

Con respecto a ECMO, VA ECMO (canulación de vena a arteria) es el método más utilizado en menores de un año con falla cardíaca, y su uso disminuye con la edad (60% de los infantes que recibieron trasplante versus 18% de los niños de 11-17 años). VV ECMO (canulación de vena a vena) es utilizado para pacientes con falla respiratoria. ECMO se asocia a serias complicaciones más allá de los 10-20 días de su uso. El tiempo promedio de espera de un órgano para trasplante es mucho mayor que el tiempo libre de eventos usando ECMO.

#### Anticoagulación en pacientes pediátricos con dispositivo de asistencia cardiopulmonar

Los dispositivos de asistencia cardiopulmonar generan grandes cantidades de trombina por los biomateriales que los componen y el *shear stress* que producen, por lo que todos los pacientes deben recibir terapia antitrombótica para evitar la trombosis

de dichos dispositivos. Debido a las diferencias en los valores normales de las proteínas del sistema de hemostasia entre niños y adultos (concepto de *desarrollo de la hemostasia*) el manejo de la anticoagulación en niños no debería ser extrapolado de las guías de adultos.

El anticoagulante ideal para la prevención de trombosis en los DMAC debería inhibir la activación del sistema de coagulación y la activación plaquetaria en el circuito extracorpóreo, a efectos clínicos ser fácil de dosificar, y permitir la suficiente coagulación endógena para evitar el sangrado en el paciente<sup>(2)</sup>. Este antitrombótico ideal no está disponible actualmente. A continuación presentaremos los esquemas de anticoagulación y antiagregación utilizados y aceptados por la mayoría de los centros para los diferentes dispositivos mecánicos de asistencia circulatoria. Cada paciente con un DMAC es único siendo un desafío lograr el equilibrio entre una anticoagulación efectiva del circuito extracorpóreo, mientras se evitan las complicaciones de sangrado y trombosis en el paciente. No se han desarrollado guías basadas en la evidencia y no ha habido estudios que definan **cuánta** anticoagulación es necesaria.

**Tabla 1.** Sangrado y trombosis en dispositivos mecánicos de asistencia circulatoria en pediatría.

	ECMO respiratorio	ECMO cardíaco	VAD pulsátil
Hemorragia			
• Perioperatoria	8%	31%	28%
• Hemorragia mayor	9%	10%	50%
Trombosis		29-51%	22-50%
• Stroke	6.5%	4%	6-29%
• Del dispositivo	42%	34%	NR

#### ECMO

Es utilizado como apoyo en niños con falla respiratoria o cardíaca, durante la resucitación cardiopulmonar extracorpórea y en ventilación mecánica prolongada<sup>(2,14)</sup>. Como mencionamos anteriormente, es el método de elección en infantes (menores de 1 año) y actualmente puede ser utilizado en prematuros (> 30 semanas y peso de nacimiento  $\geq$  1 kg).

Según los datos de ELSO (Extracorporeal Life Support Organization), la sobrevida en neonatos y niños utilizando ECMO es mayor para indicaciones respiratorias (74% y 57% respectivamente) que para falla cardíaca (41% y 50%)<sup>(2)</sup>. La sobrevida de los infantes y niños en los que se utilizaron dispositivos

de soporte como puente hasta el trasplante fue menor en el grupo ECMO vs el grupo VAD (64% vs 84% respectivamente;  $p < 0.0001$ )<sup>(1)</sup>.

La mayoría de las complicaciones hemorrágicas asociadas a ECMO en neonatos y niños está relacionada a la canulación y a sangrado del sitio quirúrgico. La mortalidad de los pacientes cardiológicos con hemorragia es significativamente más alta que la de los que no presentan hemorragia (38% vs 21%;  $p < 0.0001$ )<sup>(15)</sup>. El *stroke* hemorrágico en neonatos y niños fue 8.7% y 4.1% en ECMO cardíaco y 7.4% y 6.2% en ECMO respiratorio respectivamente (**Tabla 1**).

### Terapia antitrombótica en ECMO

Estrategias de trombopprofilaxis y su monitoreo durante ECMO no han sido estudiados en forma sistemática y cada programa ha desarrollado sus propias políticas y procedimientos para la anticoagulación y su monitoreo basados en la literatura, su propia experiencia, los protocolos de otros centros y las guías de ELSO. Una encuesta realizada por ELSO en 187 centros mostró que la heparina estándar es el anticoagulante más utilizado en ECMO, así como una significativa variabilidad en la práctica entre los diferentes centros<sup>(6)</sup>. Esta variabilidad llevó al desarrollo de las Guías de Anticoagulación de ELSO, que se basan en consenso de expertos y revisión de múltiples prácticas de anticoagulación<sup>(3,15)</sup>. Según estas guías, se recomienda el uso de **heparina estándar en bolo** de 50-100 U/kg durante la canulación (este bolo puede ajustarse a factores clínicos como sangrado pre-existente, cirugía o *bypass* cardiopulmonar -BCP- reciente y si la heparina del BCP ha sido revertida o no con protamina), seguida por una **infusión** de 7,5-20 U/kg/h ajustado a un TCA de 180 a 200 segundos. Por lo general se requiere un goteo de 25-50 U/kg/h para alcanzar el TCA deseado. Éstas son recomendaciones iniciales, el tratamiento será luego ajustado a la situación del paciente y la respuesta a la terapia antitrombótica. En general, valores más bajos de TCA se buscan en pacientes que tienen alto riesgo de sangrado o que han presentado sangrado clínico, mientras que valores más altos de TCA se aceptan cuando se sospecha el desarrollo de un coágulo en cualquier lugar del circuito. En los pacientes en ECMO existe una activación constante de la coagulación y un consumo significativo de heparina estándar, por lo que la infusión de la misma debe ser mantenida y muy frecuentemente aumentada para mantener el TCA deseado. Esto es especialmente cierto en neonatos, quienes requieren dosis más elevadas de heparina para obtener el mismo efecto que en niños. Por otro lado, la administración de plaquetas así como el aumento de la diuresis requieren incremento de la dosis de heparina para mantener el TCA deseado. Por otro lado, debido a que TCA puede sobreestimar el efecto de la heparina en niños y esto puede llevar a una inadecuada anticoagulación con posible trombosis, algunos programas de ECMO han adoptado el uso de un goteo de heparina de 10-20 U/kg/h, independientemente del valor de TCA, en todos los pacientes.

Los efectos de la heparina estándar pueden ser evaluados por algunos tests de laboratorio que incluyen TCA, aPTT, antiXa, tromboelastografía (TEG) y tromboelastometría (ROTEM). Como el TCA correlaciona pobremente con la dosis de heparina, algunos centros utilizan antiXa o aPTT para el control de la heparina. Tests como TEG y ROTEM son utilizados por algunos centros, pero se requieren más estudios para la estandarización de estas técnicas. Algunas revisiones han mostrado pobre correlación entre los estudios mencionados.

Dado que la heparina estándar depende de la antitrombina (AT) para su efecto anticoagulante, en ciertas ocasiones no se obtiene el efecto de la heparina debido a que la AT es baja, por lo cual es útil medir el nivel de AT, sobre todo en pacientes con altos requerimientos de heparina estándar. Aumentar los niveles de AT puede llevar al aumento del efecto antitrombótico de la heparina<sup>(12)</sup>. En los niños los niveles fisiológicos de AT son menores que en los adultos. Todo esto ha llevado a la administración de AT en algunos centros durante el uso de ECMO, aunque se carece de datos de seguridad y eficacia de esta indicación<sup>(6,10)</sup>. Algunos centros administran AT (50U/kg) si el nivel es menor de 0.7 a 0.5 u/ml. La infusión de heparina es disminuida en un 25% antes de la administración de AT por el potencial aumento del efecto anticoagulante. Se prefiere el uso de concentrados de AT al de plasma fresco congelado (PFC), ya que la concentración de AT en PFC es 1 u/ml.

Existen desafíos en el uso de heparina, como la trombocitopenia inducida por heparina (HIT) o la imposibilidad de lograr niveles terapéuticos (anticoagulantes). En ambos casos debe utilizarse una alternativa terapéutica. Los inhibidores directos de trombina argatroban, bivalirudin y lepirudina han sido utilizados en pacientes en ECMO como alternativa a la heparina estándar, mayormente en el contexto o sospecha de HIT, aun con la poca información sobre seguridad y eficacia de los mismos y a pesar de no poseer antídoto<sup>(3)</sup>.

### VADs pediátricos

Globalmente la terapia con VAD en hospitales pediátricos ha ido mejorando, esto lo sugiere la mayor duración en el uso del VAD, la disminución de la mortalidad y el aumento del número de pacientes que llegan al trasplante mientras se encuentran en VAD. Los eventos adversos más comunes (en el es-

tudio EXCOR) asociados al uso de VAD fueron: sangrado mayor (50%), *stroke* (29%), infección (63%) e hipertensión (50%) (Tabla 1). El tiempo medio de sobrevida, en el mismo estudio, de niños < 0.7 m<sup>2</sup> y ≥ 0.7 m<sup>2</sup> con VAD fue de 174 y 144 días respectivamente, comparado con el grupo de ECMO que fue de 13 y 11 días<sup>(7)</sup>.

### Terapia antitrombótica en VADs

La intensidad óptima de la terapia antitrombótica en pacientes con VADs pediátricos es desconocida, pero probablemente dependa del dispositivo y sea paciente específica.

Una revisión retrospectiva de niños con VADs (n=466) mostró variabilidad en la terapia antitrombótica. Guías pediátricas y dispositivo específicas fueron creadas y desarrolladas durante el estudio EXCOR<sup>(5,7)</sup> (Tabla 2). Se recomienda la suplementación de AT si el valor es menor de 70%, pero no se da guía de dosis. Para anticoagulación prolongada fueron recomendadas heparina de bajo peso molecular (HBPM) y warfarina en niños <12 meses y >

12 meses respectivamente. Heparina estándar fue monitorizada con aPTT y la HBPM con niveles antiXa. El RIN deseado fue 2,7-3,5. En estos estudios se utilizaron aspirina y dipiridamol con dosis basadas en la inhibición de la función plaquetaria. Por otro lado, las Guías del ACCP recomiendan, luego de la colocación de VAD y en ausencia de sangrado, administrar heparina estándar para un antiXa de 0,35 a 0,7 U/mL (Grado 2C), comenzando entre 8 y 48 hs luego de la implantación (Grado 2C). Sugieren también la terapia antiagregante plaquetaria (AAS 1 a 5 mg/kg/d y/o dipiridamol 3 a 10 mg/kg/d) comenzando 72 hs luego de la colocación del dispositivo (Grado 2C). Una vez que el paciente está estable recomiendan pasar al paciente pediátrico a HBPM (antiXa 0,5 a 1,0 U/mL) o antagonistas de vitamina K (RIN 3,0, rango 2,5 a 3,5) hasta el trasplante o la salida del VAD<sup>(13)</sup>.

Los pacientes adolescentes con VADs de flujo continuo reciben igual tratamiento que los pacientes adultos con dispositivos similares.

**Tabla 2.** Guías de manejo antitrombótico en niños con Berlin Heart EXCOR.

Medicación	Parámetros de inicio	Objetivo
<b>Perioperatorio</b> • Concentrado de AT o plasma • Protamina	AT < 70% Final de BCP	AT ≥ 70% Reversión de heparina
<b>Posoperatorio</b> • Heparina estándar (bajas dosis)	24 hs post-operatorio, plaquetas > 20.000/uL TEG normal	APTT 1,5-2 veces VN AntiXa 0.35-0.5 U/mL
<b>Antiagregación</b> • Dipiridamol  • Aspirina	48hs postimplantación plaquetas > 40.000/uL mapeo plaquetario: • ADP Net G ≥4 • AA inhibición <70%  48hs postimplantación • ADP Net G >2	mapeo plaquetario: • ADP Net G 4-8 • AA inhibición >70%  mapeo plaquetario: • ADP Net G 4-8 • AA inhibición >70%
<b>Anticoagulación crónica</b> • Enoxaparina  • Anti Vit K	Edad <1 año, Cr normal 48 hs postimplantación  Edad >1 año Dieta oral completa	AntiXa 0.6-1 U/mL  RIN 2.7-3.5

## Manejo de las complicaciones hemorrágicas y trombóticas.

### Complicaciones hemorrágicas.

El sangrado es una complicación frecuente en el uso de estos dispositivos y es la principal causa de morbilidad y mortalidad. El sangrado puede presentarse en diferentes sitios anatómicos. El sangrado en el sitio quirúrgico es el más frecuente, presentándose en el 6-32% de los pacientes con estos dispositivos, con la incidencia más alta en aquellos pacientes que han tenido cirugías cardíacas recientes. La hemorragia intracraneana (HIC), potencialmente la más devastadora, se presenta en el 3-6% de los pacientes, siendo los neonatos el grupo con mayor incidencia<sup>(17)</sup>. La HIC puede requerir suspender la anticoagulación en pacientes con DMAC.

Como la hemorragia en pacientes que requieren DMAC puede ser mortal, la fuente de sangrado debe ser identificada y tratada con medidas locales agresivas. El sangrado perioperatorio puede estar dado por una neutralización inadecuada de la heparina luego del *bypass* coronario, sangrado quirúrgico o alteraciones de la hemostasia debidas a disfunción de órganos como el hígado o el riñón asociadas a falla cardíaca severa. El tratamiento deberá estar dirigido a la causa del sangrado (protamina para la adecuada inactivación de la heparina, corrección quirúrgica del sangrado anatómico, corrección de las anomalías de la hemostasia con infusión de hemocomponentes). Durante el uso de estos circuitos, en un esfuerzo por disminuir el riesgo de sangrado y/o tratar el sangrado clínico que resulta del consumo de plaquetas y factores de la coagulación, el reemplazo regular con hemocomponentes puede ser requerido. Este reemplazo no está basado en la evidencia, pero en algunos centros se utilizan por protocolo. Las transfusiones de glóbulos rojos se administran según necesidad para reemplazar cualquier pérdida de sangre y mantener un hematocrito cercano al normal (> 35%). PFC es administrado a 5-10 ml/kg a necesidad según el RIN, si el RIN es > 1.5-2 y/o hay sangrado significativo. Crioprecipitados pueden ser indicados con fibrinógeno < 100 mg/dl. Existe una relación significativa entre las complicaciones hemorrágicas y el número de plaquetas en pacientes con DMAC. Se administran plaquetas a 10 ml/kg o 1 U/5kg para mantener un recuento de plaquetas de 100.000 en la mayoría de los pacientes,

particularmente en neonatos. Puede haber disfunción plaquetaria significativa independientemente de las transfusiones regulares de plaquetas<sup>(3)</sup>.

El nivel de anticoagulación aceptado puede ser disminuido si existe sangrado clínicamente significativo.

### ***La necesidad de revertir la anticoagulación versus la necesidad de mantenerla dependerá de la severidad de la hemorragia***

Si el sangrado que compromete la vida continúa a pesar de las medidas locales tomadas y de la corrección de las anomalías de la hemostasia, se podría considerar la administración de terapia procoagulante<sup>(10)</sup>, como antifibrinolíticos (ácido aminocaproico y ácido tranexámico) y FVIIa recombinante (rFVIIa). La seguridad y eficacia de los antifibrinolíticos no ha sido estudiada sistemáticamente. Existen algunos reportes del uso de rFVIIa por sangrado refractario durante el uso de DMAC en dosis de 40-90 ug/kg. El porcentaje de pacientes con complicaciones tromboembólicas visto en estas series (25-30%) no fue significativamente mayor que el porcentaje de la misma complicación en pacientes en DMAC que no recibieron rFVIIa. Como se ha descrito en algunos reportes trombosis fatal luego de la administración de rFVIIa, algunos centros utilizan dosis más bajas (25-50 ug/Kg) y, si se requiere más de una dosis, la indican cada 2-4 horas (no antes de este plazo). Por último, la hemorragia refractaria al tratamiento médico es una indicación de trasplante urgente.

### **Complicaciones trombóticas. Generalidades.**

La trombosis puede estar dada por la imposibilidad de controlar la activación de la coagulación iniciada en los circuitos extracorpóreos, aún utilizando terapia anticoagulante. Aunque algunos trombos son grandes y clínicamente aparentes, otros son silentes o subclínicos y no son diagnosticados ni reportados. Ante la presencia de trombosis se requiere la evaluación de cuál es la intensidad adecuada de la terapia antitrombótica. Además debe evaluarse la adherencia a la terapia anticoagulante y antiagregante. La heparina sódica es el tratamiento inicial para la trombosis, especialmente si la dosis de anticoagulantes antivitamina K (warfarina y acenocumarol) es subterapéutica. La formación de trombos extensos puede requerir el reemplazo de todo el circuito.

### Trombosis durante ECMO

Las trombosis en los circuitos son más frecuentes durante los períodos de bajo flujo o por anticoagulación inadecuada del circuito. En el registro ELSO se reportan trombos en el circuito o en sus componentes en el 20% de los pacientes. Estos trombos pueden formarse en cualquier parte del circuito, especialmente en las zonas de estasis o flujo turbulento. Son más comunes en el lado venoso (pre-oxigenador) que en el arterial (post-oxigenador) del circuito. Los sitios más frecuentes de trombosis en el circuito ECMO son la membrana del oxigenador y el tubo puente. En pacientes pediátricos el circuito se trombosa en el 34% de los pacientes con indicaciones cardiológicas y en el 42% de los que presentan indicaciones respiratorias. Se ha reportado una prevalencia de *stroke* isquémico confirmado de 4-6.5% en niños en ECMO (Tabla 1). Cuando la trombosis ocurre se requiere el reemplazo de la parte del circuito afectada y la optimización de la anticoagulación<sup>(2,3)</sup>. Se han testeado materiales alternativos de revestimiento del circuito para disminuir su trombogenicidad.

### Trombosis durante VADs.

*VADs pulsátiles.* En niños con EXCOR la bomba debe ser examinada regularmente para diagnosticar la presencia de trombos en la misma con una luz de alta intensidad (linterna). Si se detecta la presencia de un trombo pequeño, la adecuación de la anticoagulación puede ser efectiva. Si, en cambio, el trombo es grande puede requerir el cambio de la bomba. Si el paciente presenta un *stroke* se debe determinar el tamaño del mismo y definir si la anticoagulación debe continuar, ser suspendida o disminuida dependiendo del riesgo de transformación hemorrágica del mismo. En el estudio EXCO la mayoría de los *strokes* ocurrió las 2 semanas siguientes a la implantación. El mismo estudio mostró que el 93% de los cambios de bomba en estos VAD se debe a formación de trombos en el dispositivo<sup>(7)</sup>.

*VADs de flujo continuo* (pacientes adolescentes). Estos dispositivos son intracorpóreos, por lo que deben buscarse marcadores indirectos para diagnosticar trombosis. La hemólisis ocurre en el contexto de la trombosis del VAD debido al *shear stress*, por lo que la LDH y la Hb libre son medidas de rutina. Deben descartarse otras causas de aumento de LDH. En caso de trombosis se han intentado varios

tratamientos médicos pero sólo están apoyados por series de casos. Si hay malposición del *graft* o niveles de LDH  $\geq 1000$ , se recomienda el reemplazo del VAD porque el manejo médico se asocia a 50% de mortalidad<sup>(18)</sup>.

### Conclusiones

Si bien los DMAC pueden salvar la vida de un paciente con falla cardíaca y/o respiratoria, todas las modalidades actuales se asocian a alto riesgo de sangrado y trombosis. Esta limitante restringe el uso de estos dispositivos en algunos pacientes, en particular en los que tienen alteraciones de la hemostasia y disfunción de órgano previos al inicio del uso del DMAC. Actualmente existe una guía para manejo de anticoagulación en pacientes en ECMO basada en opinión de expertos y se ha utilizado un esquema para tratamiento antitrombótico en niños con VAD, aunque éste puede no ser adecuado, ya que se ha asociado a alto grado de trombosis y hemorragia. A pesar de estos intentos quedan preguntas sin responder como cuál es la combinación óptima de agentes antitrombóticos, qué dosis se requiere para que el tratamiento, que prevenga tanto las complicaciones tromboticas como las hemorrágicas, cuál es la duración óptima de este tratamiento. Debido a esto se necesitan estudios clínicos con foco en la anticoagulación de pacientes requiriendo DMACs, para determinar farmacocinética y farmacodinamia, así como la seguridad y eficacia de estos tratamientos.

### Declaración de conflictos de interés:

La autora declara haber recibido honorarios por parte de Novartis en concepto de conferencias en las que ha participado.

### Bibliografía

1. Dipchand A, Mahle W, Tresler M y col. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) as a bridge to pediatric heart transplantation: impact on post-listing and post-transplantation outcomes. *Cir Heart Fail.* 2015;8(5):960-969.
2. Extracorporeal Life Support Organization, International statistics Vol. 2015 (<http://ELSONet.org>).
3. Extracorporeal Life Support Organization, Anticoagulation Guidelines (<http://ELSONet.org>).

4. De By T, Mohacsi P, Gummert J y col on behalf of the EUROMACS members. The European Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support (EUROMACS): first annual report. *Eu J Cardio Thorac Sur.* 2015;47:770-777.
5. Hetzer R, Meskishvili V, Weng Y y col. Mechanical cardiac support in the young with The Berlin Heart EXCO pulsatile ventricular assist device: 15 Years' Experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Ann.* 2006;9:99-108.
6. Bembea M, Annich G, Rycus P y col. Variability in anticoagulation management of patients on extracorporeal membrane oxygenation: an international survey. *Pediatr Crit Care med.* 2013;14 (2):e77-e84.
7. Fraser CD Jr, Jaquiss R, Rosenthal D y col. Prospective trial of a pediatric ventricular assist device. *N Engl J Med.* 2012;47(5):770-776.
8. Almond C, Buchholz H, Massicotte P y col. Berlin Heart EXCOR pediatric assist device Investigational Device Exemption study: Study design and rationale. *Am Heart J.* 2011;162:425-435.
9. Vander Pluym C, Fynn-Thompson F, Blume E. Ventricular assist devices in children. Progress with an orphan device application. *Circulation.* 2014;129:1530-1537.
10. Moffet B, Cabrera A, Teruya J y Bomgaars L. Anticoagulation therapy trends in children supported by ventricular assist device: a multi-institutional study. *ASAIO J.* 2014;60:211-215.
11. Adachi I, Burki S, Zafar F y Morales D. Pediatric ventricular assist device. *J Thorac Dis.* 2015;7(12):2194-2202.
12. Ryerson L, Bruce A, Lequiet L y col. Administration of Antithrombin concentrate in infants and children on extracorporeal life support improves anticoagulation efficacy. *ASAIO J.* 2014;60:559-563.
13. Monagle P, Chalmers E, Chan A y col. Antithrombic therapy in neonates and children: American Collage of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8<sup>th</sup> edition). *Chest.* 2008;133(6 Suppl):887S-968S.
14. Gadepelli S, Hirschl R. Extracorporeal life support: updates and controversies. *Sem Pediatr Surg.* 2015;24(1):8-11.
15. Werho D, Pasquali S, Yu S y col. Hemorrhagic complications in pediatric cardiac patients on extracorporeal membrane oxygenation: an analysis of Extracorporeal Life Support Organization Registry. *Pediatr Crit Care Med.* 2015;16(3):276-288.
16. Eckman P, John R. Bleeding and thrombosis in patients with continuous-flow ventricular assist device. *ASAIO J.* 2014;60:381-384.
17. Extracorporeal Life Support Organization Registry Report. Ann Arbor: University of Michigan; January 2010.
18. Jennings D, Weeks P. Thrombosis in continuous-flow left ventricular assist devices: pathophysiology, prevention, and pharmacologic management. *Pharmacotherapy.* 2014;35(1):79-98.