

P. Arnold  
S. Jackson  
J. Wallis  
J. Smith  
D. Bolton  
S. Haynes

## Attività del fattore della coagulazione durante ossigenazione a membrana extracorporea nella fase neonatale

Ricevuto il 21 Dicembre 2000  
Revisione finale ricevuta il 6 Aprile 2001  
Accettato il 30 Aprile 2001  
Pubblicato online il 9 Giugno 2001  
© Springer-Verlag 2001

Studio eseguito presso: Paediatric Cardiac Intensive Care Unit, Freeman Hospital, Freeman Road, Newcastle-upon-Tyne, UK

P. Arnold (✉)  
Department of Anaesthesia, Alder Hey (Royal Liverpool Children's Hospital), Eaton Road, Liverpool L12 2AP, UK  
E-mail: p.d.arnold@ukonline.co.uk  
Tel.: +44 (151) 2525253  
Fax: +44 (151) 2525460

S. Jackson  
Department of Anaesthesia, Newcastle General Hospital, Westgate Road, Newcastle-upon-Tyne, UK

J. Wallis  
Department of Haematology, Freeman Hospital, Freeman Road, Newcastle-upon-Tyne, UK

J. Smith  
Department of Cardiothoracic Anaesthesia and Intensive Care, Freeman Hospital, Freeman Road, Newcastle-upon-Tyne, UK

D. Bolton  
Department of Cardiothoracic Anaesthesia and Intensive Care, Freeman Hospital, Freeman Road, Newcastle-upon-Tyne, UK

S. Haynes  
Department of Cardiothoracic Anaesthesia and Intensive Care, Freeman Hospital, Freeman Road, Newcastle-upon-Tyne, UK

**Riassunto** *Scopo:* accertare l'attività dei principali fattori della coagulazione durante le prime 24 ore di ossigenazione a membrana extracorporea (ECMO), cui si ricorre per assistere neonati ipossiemici.

*Disegno sperimentale e sede:* studio prospettico osservazionale realizzato in un centro regionale per ECMO e cardiocirurgia pediatrica, in cui vengono trattati in ECMO 15-20 neonati / anno.

*Pazienti:* 10 neonati sono stati sottoposti ad ECMO, per grave ipossiemia. *Misurazioni e risultati:* nel corso delle

prime 24 ore di ECMO neonatale e prima dell'ECMO è stata determinata l'attività dei principali fattori della coagulazione, dell'inibitore antitrombina III e dei marker dell'attivazione del sangue. Le analisi di laboratorio hanno evidenziato carenza di fattori ed attivazione della coagulazione in tutte le fasi. L'applicazione di ECMO ha determinato iniziale peggioramento della coagulopatia, ma in questi neonati gravemente ammalati la carenza di fattori e l'abnorme attivazione della coagulazione erano state riscontrate anche prima dell'ECMO. *Conclusioni:* per evitare la deficienza di fattori è richiesto un attivo approccio preventivo atto a determinare una rapida correzione dei fattori. Questo potrebbe comportare il ricorso a plasma umano congelato fresco. È tuttora incerto l'effetto di un tale approccio sull'esito.

**Parole-chiave** Ossigenazione a membrana extracorporea (ECMO) · Coagulazione · Emorragia · Emotrasfusione

### Introduzione

Le complicanze emorragiche e trombotiche rappresentano uno dei maggiori problemi nel corso dell'ossigenazione a membrana extracorporea (ECMO) [1]. Complicanze emorragiche sono state riportate nel 4%–13% dei pazienti neonatali sottoposti ad ECMO a seguito di insufficienza respiratoria (centro elaborazione dati clinici ELSO, Luglio

2000). Sono state frequentemente riferite anche complicanze trombotiche (2%–18,7 % di cicli respiratori ECMO in età neonatale); comunque, non è ancora noto il significato clinico di piccoli coaguli nel circuito extracorporeo. Gli episodi emorragici possono essere evidenti (distretti sottoposti ad interventi chirurgici) oppure nascosti (intracerebrali). Entrambi i tipi possono essere problematici: ma il secondo sembra risultare maggiormente determinante ai fini della prognosi del paziente. Il mantenimento dei meccanismi

**Tabella 1** Caratteristiche presentate dai 10 pazienti descritti [CDH ernia diaframmatica congenita; MAS sindrome da aspirazione del meconio; TGA trasposizione delle grandi arterie; RDS sindrome da distress respiratorio; CLD malattia polmonare cronica]

Paziente n°	Età (giorni)	Periodo di gestazione (giorni)	Diagnosi	Peso	Ematocrito pre-ECMO	Prognosi	Emorragia
1	1	a termine	MAS	3.95	0.27	Vivo	-
2	1	a termine	MAS	3.23	0.24	Vivo	-
3	1	a termine	MAS	4.22	0.31	Vivo	-
4	7	a termine	CDH	4.3	0.25	Vivo	Lato della cannula
5	1	34 settimane	RDS	2.2	0.25	Deceduto	Cerebrale
6	7	a termine	MAS	3.9	0.38	Vivo	-
7	35	25 settimane	Sepsi, CLD	1.8	0.42	Deceduto	-
8	1	a termine	TGA	3.75	0.41	Deceduto	Cerebrale
9	1	34 settimane	RDS	2.0	0.26	Vivo	-
10	1	a termine	CDH	3.1	0.44	Deceduto	-

emostatici su livelli quanto più normali possibile riveste un'importanza primaria nella prevenzione dei suddetti eventi [2].

Insieme alla trasfusione di piastrine, il ripristino dell'attività dei fattori (mediante somministrazione di derivati del sangue) è il caposaldo della terapia procoagulativa con ECMO [3].

Gli effetti sulla coagulazione dovuti a gravi patologie sistemiche o derivanti dall'applicazione di bypass, dall'anticoagulazione terapeutica e dallo sviluppo sono complessi [4-7]. Nel corso di ECMO di sostegno si deve trovare un compromesso fra la prevenzione delle complicanze emorragiche e la prevenzione della trombosi. Sebbene i pazienti siano in anticoagulazione, l'attivazione dei meccanismi di coagulazione si verifica tanto nel circuito extra-corporeo quanto nel sistema vascolare, come conseguenza della disfunzione endoteliale [8]. Inoltre esiste un equilibrio fra processi procoagulanti, inibitori e fibrinolitici.

Scopo di questo studio è esaminare l'attività in vitro delle proteine della coagulazione durante le fasi precoci di ECMO. Sulla base di determinazioni seriate abbiamo monitorato l'effetto all'avvio di ECMO e le successive variazioni dell'attività dei vari fattori. Dalle esperienze da noi fatte possiamo riscontrare che le complicanze trombotiche rappresentano eventi non comuni durante le fasi precoci di ECMO; comunque, l'attivazione della coagulazione è probabile anche in assenza di trombosi conclamata [8].

## Materiali e metodi

Sono stati ottenuti sia l'autorizzazione da parte della commissione etica, sia il consenso dei genitori. Lo studio è stato osservazionale. ECMO è stato effettuato come è di routine presso il Freeman Hospital. Il volume di riempimento del circuito era di 450 ml. Il circuito era stato pretrattato con soluzione di albumina al 4%; seguiva poi l'aggiunta del concentrato di emazie al fine di ottenere un valore dell'ematocrito del 40%. L'aggiunta di calcio cloruro e sodio bicarbonato era finalizzata ad ottenere la normalizzazione della concentrazione degli ioni calcio e del pH. A tutti i pazienti è stata somministrata eparina (100 U/kg), mediante infusione, per mantenere intorno a 180-220 sec. il tempo di attivazione della coagulazione (ACT). Detto parametro veniva misurato al letto del paziente usando il sistema Hemotec (Medtronic, Minneapolis, Minn., USA). La

somministrazione di piastrine e di crioprecipitato aveva lo scopo di ottenere una conta piastrinica superiore a  $100 \times 10^9/L$  ed un titolo del fibrinogeno superiore a 2,0 g/dl. Campioni di sangue venivano prelevati prima dell'ECMO e dopo 2, 4, 6, 12 e 24 h. La determinazione dell'emoglobina e delle piastrine era eseguita mediante un analizzatore cellulare Abbott CD4000 (Abbott, Santa Fe, N. M., USA). Il plasma in aggiunta di citrato veniva separato mediante centrifugazione poco dopo il prelievo del sangue: conservato in porzioni a  $-40^\circ C$ , lo si utilizzava per l'analisi dei fattori II, V, VII, VIII, IX e X, dell'antitrombina III (AT III) e del complesso trombina-antitrombina (TAT), dei frammenti protrombinici 1 e 2 (PTf 1 + 2) nonché del dimero D. Per la misurazione su campioni freschi del tempo di protrombina (PT) e del tempo parziale di tromboplastina attivata (APTT) è stato impiegato un coagulometro ACL (Instrumentation Laboratories, Lexington, Mass., USA). I valori di PT superiori a 170 sono stati indicati come pari a 170; i valori di APTT superiori a 250 venivano considerati pari a 250; i valori di ACT maggiori di 999 sono stati considerati pari a 999.

Alcune porzioni del materiale campionato sono state trattate con Hepsorb (Sigma Chemical, St Louis, Mo., USA) prima di essere congelate per togliere l'eparina. Le analisi condotte su plasma standard e su campioni di plasma a concentrazione dimezzata con e senza aggiunta di eparina hanno confermato che questa non altera i livelli dei fattori. Analisi sui fattori, ivi includendo test sui livelli di AT III, sono state effettuate con il coagulometro ACL impiegando plasma con carenza di fattori (Instrumentation Laboratoires). I valori di PTf 1 + 2 e TAT sono stati determinati impiegando allo scopo una tecnica d'analisi con enzimi legati ad immunoadsorbente, normalmente in commercio (Behring, Marburg, Germania); per il dimero D si è parimenti utilizzato un test di immunoassorbimento con enzima legato (Dimertest, Agen Biomedical, Acacia Ridge, Australia). I livelli dei fattori sono stati riportati in percentuale del valore della norma nell'adulto.

Sono stati inclusi nello studio 10 pazienti, le cui caratteristiche sono state riportate in dettaglio nella Tabella 1. I pazienti 5, 7 e 9 si caratterizzano per essere prematuri e per avere un ridotto peso corporeo. Complicanze emorragiche si sono verificate in 3 pazienti. In 2 pazienti è stata osservata emorragia intraventricolare: in entrambi questi 2 casi, erano presenti fattori clinici diversi dalla coagulopatia. Il paziente 5 aveva avuto un ridotto periodo di gestazione e presentava un peso corporeo alla nascita parimenti ridotto. Il paziente 8 ha presentato un'emorragia intraventricolare fatale, verificatasi successivamente al periodo di sostegno con ECMO ed associata ad un periodo di instabilità cardiovascolare.

## Risultati

I valori relativi all'attività dei fattori (attività fattoriale) entro le prime 24 h di ECMO sono riepilogati in Tabella 2. Il periodo di gestazione e l'età influiscono sui livelli fattoriali osservati in bambini sani [4, 9, 10]. Per convenzione,

**Tabella 2** Valore della mediana e dell'intervallo in 4 periodi di tempo per ciascuno dei 6 fattori della coagulazione e per AT III (*rel* relativamente ai livelli plasmatici normali per l'adulto, posti pari al 100%), nonché per il fibrinogeno e le piastrine (*normale* quelli descritti per neonati sani, di 1 giorno, partoriti al termine del periodo di gestazione [6], con valori comprensivi del 95% della popolazione)

	Prima dell'ECMO		All'inizio dell'ECMO		6 ore		24 ore		Normale	
	Mediana	Intervallo	Mediana	Intervallo	Mediana	Intervallo	Mediana	Intervallo	Media	Intervallo del 95%
AT III ( <i>rel</i> )	30*	18-85	19*	3-49	28*	17-46	33.5*	15-51	63	39-87
Fibrinogeno (g/l)	1.85*	1.05-4	0.5*	0.1-1.8	1.45*	1.05-2.9	2.3	1.2-3	2.83	2.167-3.99
Fattore II ( <i>rel</i> )	22*	7-71	14*	3-39	24.5*	12-46	29*	16-64	48	26-70
Fattore V ( <i>rel</i> )	28*	10-74	8*	3-30	20*	9-32	32*	17-52	72	34-108
Fattore VII ( <i>rel</i> )	39.5*	13-82	16*	10-38	30.5*	12-49	42.5*	16-70	66	28-104
Fattore VIII ( <i>rel</i> )	82.5*	43-176	24.5*	9-78	39.5*	23-76	68.5	39-174	100	50-178
Fattore IX ( <i>rel</i> )	30*	12-109	16.5*	10-51	26.5	12-62	30.5	18-137	53	15-91
Fattore X ( <i>rel</i> )	30.5*	7-112	14.5*	4-48	29	16-55	31	13-63	40	12-68
Piastrine ( $10^9/l$ )	141*	26-291	39*	16-105	94*	52-148	126*	106-137	>150	-
ACT (s) <sup>a</sup>	125*	87-175	999*	284-999	216*	128-331	214*	196-263	80-120	-
PT (s) <sup>b</sup>	24*	14-45	43*	21-170	27*	20-40	21*	17-37	13	10-16
APTT (s) <sup>c</sup>	54*	31-250	250*	210-250	250*	170-250	250*	224-250	43	31-55

\* Numero staticamente significativo di valori esterni all'intervallo 'normale' ( $p < 0.05$ )

<sup>a</sup> I dati concernenti le piastrine o ACT nella popolazione non sono adatti per questo confronto

<sup>b</sup> Valori di PT maggiori di 170, ma riportati eguali a 170

<sup>c</sup> Valori di APTT maggiori di 250, ma riportati eguali a 250

**Tabella 3** Marcatori dell'attivazione relativi ai 4 periodi sperimentali (*corretto* livello presente nel campione prelevato subito dopo l'inizio di ECMO, *corretto* per effetto dell'emodiluizione; *normale* valore indicato dalla Casa produttrice del test, non specifico per neonati)

Marcatori	Prima dell'ECMO		All'inizio dell'ECMO		Corretto in base all'emodiluizione		6 ore		24 h		Normale	
	Mediana	Intervallo	Mediana	Intervallo	Mediana	Intervallo	Mediana	Intervallo	Mediana	Intervallo		
Dimero D (ng/ml)	400*	37-763	62*	15-700	228*	45-1633	54*	10-700	229*	23-700	< 120	
Trombina anti-trombina ( $\mu\text{g/ml}$ )	19*	2.5-87	8.8*	2-66	28.4*	4.6-155	22*	2.1-59		6.5-100	1.0-4.1	
Frammenti protombinici 1+2 (nmol/l)	2.1*	0.7-10	0.85*	0.4-4.6*	2.8*	1.6-10.7	0.7-5.7	0.7-5.7	20*	2.2*	1.1-10	0.4-1.1

\* Numero statisticamente significativo di valori esterni all'intervallo considerato *normale* ( $p < 0.05$ )

sono stati riportati soltanto i valori di riferimento per neonati nati al termine del periodo di gestazione e nel primo giorno di vita. Nei nostri pazienti i livelli dei vari fattori sia prima sia nel corso di ECMO erano bassi. È evidente che, prima di iniziare l'ECMO nei pazienti era riscontrabile – in base a risultati statisticamente significativi delle analisi di laboratorio – presenza di coagulopatia. All'inizio dell'ECMO risultava un'ulteriore ed anch'essa statisticamente significativa riduzione dell'attività di tutti i fattori (test di Wilcoxon per ranghi accoppiati,  $p > 0.05$ ). La correzione dell'attività dei vari fattori avveniva piuttosto lentamente ed in molti pazienti rimaneva bassa anche dopo 24 h, nonostante i tentativi di correzione guidati dai test standard di laboratorio.

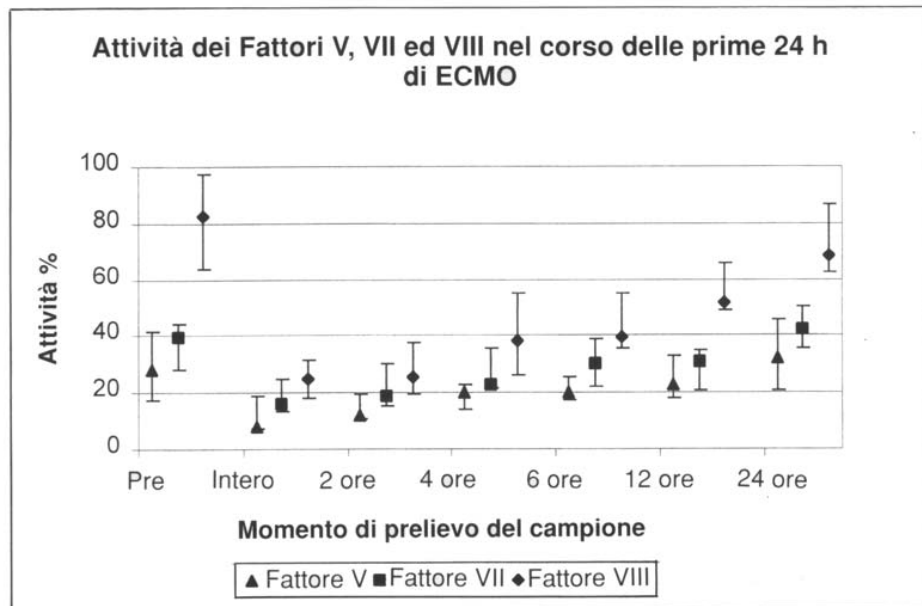
I livelli di Fattore V risultavano ridotti alla rilevazione, insieme ad altri fattori, prima di iniziare ECMO, ma si riducevano in modo più accentuato dopo il suo inizio. I livelli di Fattore VIII e di fibrinogeno presentavano un'analoga, netta caduta iniziale, ma con un ricupero più rapido.

Le variazioni dei valori relativi all'attività dei fattori V,

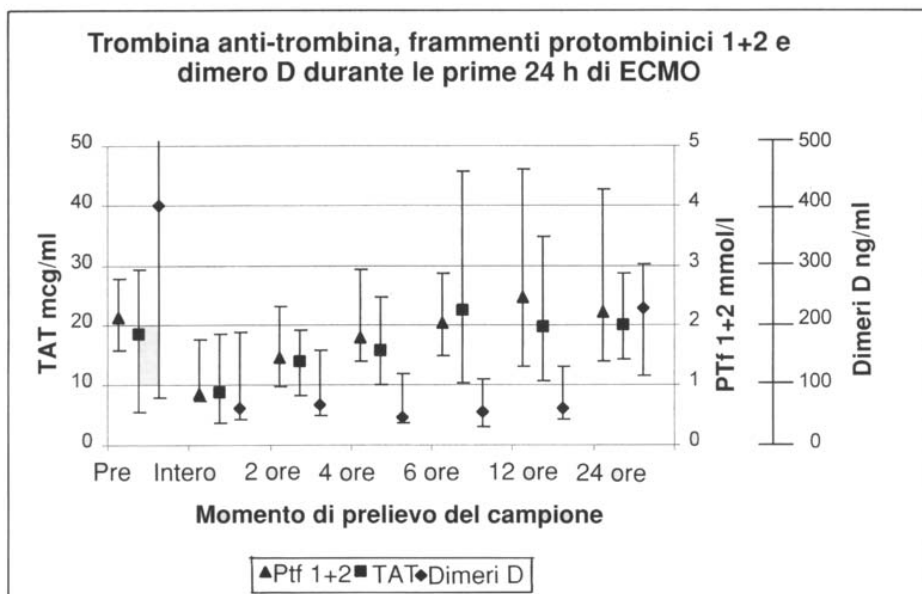
VII ed VIII sono riportate in Figura 1. Le variazioni registrate per i Fattori II, IX e X erano analoghe a quelle rilevate per il Fattore VII. L'andamento delle variazioni delle attività dei vari fattori dimostrava quanto fosse basso il livello del Fattore V nel corso del periodo studiato. Studi precedenti [6] e le nostre stesse osservazioni in merito al bypass cardiopolmonare in cardiocirurgia hanno confermato che i livelli di Fattore V dopo l'inizio del bypass erano inaspettatamente ridotti rispetto a quelli di altri fattori anche considerando gli effetti, calcolati, dell'emodiluizione.

Nella nostra pratica clinica noi misuriamo di abitudine le concentrazioni di fibrinogeno, PT, APTT ed ACT. Per quanto concerne l'ECMO, la misurazione di APTT ha di poco modificato le informazioni deducibili da questo campione, essendo maggiore a 250 (il massimo valore riportato) nella maggior parte delle misurazioni. Le concentrazioni di PT, ACT e del fibrinogeno nell'ECMO erano correlate in modo statisticamente significativo alle concentrazioni dei vari fattori (coefficiente di correlazione di rango secondo Kendall,  $p < 0.01$ ). Il PT maggiore di 20 s presentava una

**Fig. 1** Attività dei Fattori V, VII ed VIII nel corso delle prime 24 h di ECMO (mediana e intervalli interquartili). *Pre* prima di ECMO; *full* il campione iniziale prelevato al momento dell'ECMO; i tempi si riferiscono al momento dopo l'inizio di ECMO



**Fig. 2** Trombina, complesso antitrombinico, frammenti protrombinici 1+2 e dimero D nel corso delle prime 24 h di ECMO (mediana e intervallo interquartile). *Pre* prima di ECMO; *full* il campione iniziale prelevato al momento dell'ECMO; i tempi indicano il tempo trascorso dopo l'inizio di ECMO



sensibilità del 95% ed una specificità del 66% relativamente all'accertamento dei livelli del Fattore VII attestandosi al di sotto dell'intervallo atteso. Lo stesso valore presenta una sensibilità soltanto del 73% laddove si tratti di misurare il livello del Fattore V al di sotto del range atteso.

Nei nostri pazienti abbiamo anche effettuato misurazioni relative ai marcatori di attivazione della coagulazione (Tab. 3, Fig. 2). Prima dell'ECMO, il valore del dimero D era elevato nel 67% dei pazienti; quello di TAT e di PTf 1+2, nel 90%). Un'apparente caduta dei livelli all'inizio di

ECMO può essere spiegata in base all'emodiluzione. Il valore del dimero D alle 24 h era elevato nel 75% dei pazienti, quello di PTf 1+2 nel 78% e quello del TAT in tutti i pazienti. Alle 24 h i livelli dei marcatori di attivazione della coagulazione non erano direttamente correlati con i livelli di fibrinogeno, Fattore V o con i livelli piastrinici all'inizio di ECMO o dopo 24h (coefficiente di correzione del rango di Kendall).

Non siamo stati neppure in grado di individuare una correlazione fra marcatori di attivazione della coagulazione

e variazione dell'attività dei fattori della coagulazione o quantità di emoderivati somministrati durante lo studio. Non vi erano apparenti differenze né cliniche, né di laboratorio, fra i pazienti con attivazione accentuata (pazienti 4, 5, 10) e pazienti con bassa evidenza di attivazione della coagulazione (pazienti 1, 2, 9).

## Discussione

Nei nostri pazienti sono state dimostrate carenze accentuate di fattori della coagulazione. Il ridotto numero di pazienti arruolati in questo studio e la sua natura osservazionale, in abbinamento alla complessità della situazione clinica, non consentono di decidere se siano le ridotte attività dei fattori o la ridotta attivazione della coagulazione a determinare la prognosi. In uno studio su adulti sottoposti a trasfusione massiva, un livello di fibrinogeno inferiore a 0.5 g/l o la presenza di un'attività di questo fattore inferiore del 20% rispetto alla norma nell'adulto sono stati associati all'incremento dell'emorragia [11]. Si impone cautela nel traslare questi risultati nel neonato in ECMO. In questi pazienti l'emorragia è correlata a molti fattori, ivi incluse trombocitopenia, disfunzionalità piastrinica [12], lesioni vascolari, iposia ed anticoagulazione terapeutica. Data la scarsità dei dati, sembrerebbe prudente tendere ad una attività dei vari fattori prossima ai valori normali corretti in base all'età.

La coagulopatia stabilizzata, osservata prima dell'inizio di EMCO, è aggravata dall'effetto di diluizione all'inizio del *bypass*. Nessun emoderivato oltre a concentrato eritrocitario e ad albumina umana era stato aggiunto al volume di riempimento. Il concentrato eritrocitario era costituito da emazie SAG-M o da eritrociti plasma-ridotti. Il volume plasmatico variava fra la quantità di 20 mL/unità per il primo e 100 ml per il secondo. Inoltre il plasma non fresco contiene livelli – diversamente ridotti – di Fattore V e VIII, nonché livelli differenti di altri fattori della coagulazione. Pertanto non eravamo in grado di valutare accuratamente, nei singoli pazienti, gli effetti reali riconducibili all'emodiluzione.

Una precedente relazione [13] dell'effetto conseguente all'inizio di EMCO sulla attività dei vari fattori ha analogamente dimostrato carenze di fattori sia prima che immediatamente dopo l'inizio dell'ECMO. In questo studio è stato addizionato alla carica del circuito, plasma fresco congelato (FFP) e non è stata evidenziata alcuna ulteriore caduta dell'attività dei vari fattori all'inizio dell'EMCO. Se debbono essere evitate le ridotte attività dei vari fattori osservate in questo studio, allora appare giustificato un uso empirico di FFP durante la fase precoce di ECMO.

L'attività dei vari fattori risultava solo modestamente corretta nel corso dello studio e le anomalie persistevano dopo 24 h. A questo possono aver contribuito il crioprecipitato ed il concentrato piastrinico usati per la correzione, i metodi di monitoraggio, il ritardo nel ricevimento dei risultati del test e gli emoderivati preparati da sorgenti remote. Il crioprecipitato ha un elevato livello di Fattore VIII e di fi-

brinogeno, ma manca della maggior parte degli altri fattori della coagulazione. Il concentrato piastrinico è sospeso in plasma contenente alcuni fattori della coagulazione. Gli eritrociti erano somministrati sotto forma di concentrato caratterizzato da concentrazioni – soltanto ridotte – di fattori della coagulazione. FFP ha una attività prossima ai valori plasmatici nell'adulto normale e può determinare una più rapida correzione delle attività dei vari fattori.

Sono scarse le informazioni in merito a quali siano i livelli dei vari fattori ottimali da ottenere in neonati in ECMO. Può essere calcolata la quantità di plasma addizionato sotto forma di FFP che potrebbe essere stata richiesta per portare i livelli alla norma o a valori quasi normali per i singoli pazienti: tale calcolo può essere fatto in questo studio. In media 300 ml di plasma (intervallo: 220 – 615 ml) di plasma sarebbero richiesti per portare i livelli al valore medio norma per i neonati partoriti al termine del periodo di gestazione; la quantità di 180 ml (intervallo: 70 – 290 ml) consentirebbe di ottenere livelli nel range del 95% per i neonati. Quest'ultimo volume potrebbe essere adeguato nella carica del circuito o nel liquido inizialmente somministrato per il mantenimento del volume in circolo.

In questo studio la coagulazione è stata monitorata mediante test effettuati al letto del paziente (ACT), mediante test di laboratorio (PT, APTT, la concentrazione del fibrinogeno e la conta piastrinica). Il principale scopo dell'ACT al letto del paziente era il controllo della somministrazione di eparina [14] e sebbene sia possibile individuare una correlazione con i livelli dei vari fattori, è necessario procedere ad una sua interpretazione con riferimento appunto alla somministrazione di eparina. L'APTT, senza neutralizzazione dell'eparina, non consente di distinguere in modo affidabile fra effetti della terapia anticoagulativa e carenza fattoriale: e, in questi pazienti, il valore di APTT era ridotto. Il PT può costituire un elemento orientativo più affidabile per quanto riguarda l'attività fattoriale, ma manca di specificità. È possibile che la neutralizzazione dell'eparina effettuata prima del test standard della coagulazione possa accrescere la validità di questi test.

Il decremento dei livelli del Fattore V e di F VIII dopo l'inizio di ECMO era maggiore rispetto a quello degli altri fattori. In parte, questo può essere dovuto alla perdita di questi fattori dal plasma non fresco somministrato con gli eritrociti come parte del riempimento del circuito di *bypass*. Nel corso dell'attivazione della cascata coagulativa viene consumata una percentuale dell'attività dei fattori V ed VIII molto più elevata di quanto non avvenga per i fattori II, VII, IX e X [15]. Pertanto, è anche possibile che parte di questa caduta relativamente maggiore sia dovuta all'attivazione della coagulazione nel momento in cui ha inizio il *bypass*. Questo potrebbe anche spiegare la caduta dei livelli di fibrinogeno, maggiore del previsto. L'aumento nel tempo del Fattore VIII può essere spiegata in base all'elevato contenuto presente nel crioprecipitato, somministrato a sostegno dei livelli di fibrinogeno o può essere interpretato come un fenomeno di reazione in pazienti malati.

Oltre all'attività dei vari fattori, anche i livelli di AT III erano bassi nel corso della sperimentazione. La carenza di AT III viene quantificata pari alla metà dell'attività normale nell'adulto: comunque, questo livello è comunemente riscontrato in neonati sani [4]. Si ritiene che questi bassi livelli possano avere ridotto l'efficacia della terapia eparinica. È stata proposta la somministrazione di AT III durante l'ECMO neonatale [8, 16].

Parecchi dei nostri pazienti evidenziavano attivazione della coagulazione sia precedentemente all'ECMO che nel corso delle prime 24 h. Il confronto con i valori normali nell'adulto può essere fuorviante, al pari degli elevati valori riferiti nei neonati [17]. I dimeri D rappresentano un prodotto derivante dalla degradazione del fibrinogeno ed è verosimile che aumentino se il fibrogene si deposita nel circuito. I valori di PTF 1+2 e di TAT sono più sensibili all'attivazione in atto della cascata della coagulazione ed alla produzione di trombina anche se la fibrina non si è formata. I livelli dei marcatori della coagulazione sembrano diminuire all'inizio dell'ECMO: comunque, questo effetto è in larga parte spiegabile in base alla diluizione. Studi precedenti [8, 18] hanno

parimenti evidenziato l'attivazione della coagulazione durante ECMO. A differenza dello studio di Urlesberger e coll. [8], in molti pazienti del nostro gruppo l'attivazione della coagulazione è risultata ritardata. È possibile che l'anticoagulazione "naturale" qui accertata abbia ridotto l'attivazione nel corso delle fasi precoci dell'ECMO. Oppure, il nostro tentativo di mantenere ACT in un intervallo leggermente più elevato (180 – 220) può avere influito su questo risultato.

Concludendo, abbiamo osservato gravi alterazioni della coagulazione durante ECMO neonatale, riscontrando una riduzione sia dei fattori della coagulazione sia dell'attivazione del processo a cascata della coagulazione. Anomalie erano presenti prima che iniziassero l'ECMO, ma erano compensate dagli effetti del bypass. È possibile che queste anomalie contribuiscano alle complicanze emorragiche nel corso dell'ECMO. Può essere prudente adottare un approccio maggiormente interventistico, con il ricorso all'uso empirico dei fattori della coagulazione incluso FFP ed un miglior monitoraggio della coagulazione.

## Bibliografia

- Sell L, Cullin M, Grant C, et al (1986) Hemorrhagic complications during extracorporeal membrane oxygenation: prevention and treatment. *J Pediatr Surg* 21: 1087-1091
- Hirthler M, Blackwell E, Adde D (1992) Coagulation parameter instability as an early predictor of intracranial hemorrhage during extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr Surg* 27: 40-43
- Graves DF, Chermin JM, Kurusz M, Zwischberger JB (1996) Anticoagulation practices during extracorporeal membrane oxygenation: survey results. *Perfusion* 11: 461-466
- Andrew M, Paes B, Johnston M (1990) Development of the human coagulation system in the neonate and young infant. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 12: 95-104
- Dietrich W (2000) Cardiac surgery and the coagulation system. *Curr Opin Anaesthesiol* 13: 27-34
- Kern F, Nicholas J, Sears J, Hickey P (1992) Coagulation defects in neonates during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 54: 541-546
- Cooper MM, Elliot MJ (1994) Hemodilution. In: Jonas RA, Elliot MJ (eds) *Cardiopulmonary bypass in neonates, infants and young children*. Butterworth-Heinemann, Oxford, pp 82-89
- Urlesberger B, Zobel G, Zenz W, et al (1996) Activation of the clotting system during extracorporeal membrane oxygenation in term newborn infants. *J Pediatr* 129: 264-266
- Andrew M, Paes B, Milner R, et al (1987) Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood* 70: 165-172
- Andrew M, Paes B, Milner R, et al (1988) Development of the human coagulation system in the healthy premature infant. *Blood* 75: 1651-1657
- Ciavarella D, et al (1987) Clotting factor levels and the risk of diffuse microvascular bleeding in the massively transfused patient. *Br J Haematol* 67: 365-368
- Cheung, et al (2000) The mechanism of platelet dysfunction during extracorporeal membrane oxygenation in critically ill neonates. *Crit Care Med* 28: 2584-2590
- McManus M, Kevy S, Bower L, Hickey P (1995) Coagulation factor deficiency during initiation of extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr* 126: 900-904
- Green T, Isham-Schopf B, Steinhorn R, et al (1990) Whole blood activated clotting time in infants during extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Med* 18: 494-498
- Jonesu KC, Mann KG (1994) A model for the tissue factor pathway to thrombin. II. A mathematical simulation. *J Biol Chem* 269: 23367-23373
- Pollack ME, Owings JT, Gosselin RC (1995) ATIII replacement during infant extracorporeal support (abstract). *Thromb Haemost* 73: 936
- Muntean W, Danda M, Rossegger H (1991) Thrombin-antithrombin III complex and D-dimers in neonates: signs of thrombosis generation during birth. In: Suzuki S, Hathaway WE, Bonnar J, Sutor AH, (ed) *Perinatal thrombosis and hemostasis*. Springer Berlin Heidelberg New York
- Plotz F, Oeveran W, Barlett R, Wildevuur H (1993) Blood activation during neonatal extracorporeal life support. *J Thorac Cardiovasc Med* 105: 823-832
- Miller BE, Mochizuki T, Levy, et al (1997) Predicting and treating coagulopathies after cardiopulmonary bypass in children. *Anesth Analg* 85: 1196-202