



UNIVERSIDAD  
**NACIONAL**  
DE COLOMBIA

**Asociación entre la anticoagulación bajo diferentes rangos de tiempo parcial de tromboplastina (PTT) y el desarrollo de complicaciones hemorrágicas en adultos durante el soporte de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO). Un estudio de cohorte retrospectivo.**

**Jenny Paola Garzón Ruiz**

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Instituto de Investigaciones Clínicas

Bogotá, Colombia

2024

I

**Asociación entre la anticoagulación bajo diferentes rangos de tiempo parcial de tromboplastina (PTT) y el desarrollo de complicaciones hemorrágicas en adultos durante el soporte de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO). Un estudio de cohorte retrospectivo.**

**Jenny Paola Garzón Ruiz**

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:

**Magister en Epidemiología Clínica**

Director:

Rodrigo Pardo Turriago, MD, Esp., M.Sc

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Instituto de Investigaciones Clínicas

Bogotá, Colombia

2024

*A mis padres, Gloria y José.*

## **Declaración de obra original**

Yo declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional. «Reglamento sobre propiedad intelectual» y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras, o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor (por ejemplo, tablas, figuras, instrumentos de encuesta o grandes porciones de texto).

Por último, he sometido esta disertación a la herramienta de integridad académica, definida por la universidad.

**Jenny Paola Garzón Ruiz**

Fecha 19/06/2024

## Agradecimientos

El presente estudio fue desarrollado a partir de la información de los pacientes del programa ECMO de la Fundación Clínica Shaio, institución a la que agradezco su valioso apoyo para culminar de manera satisfactoria esta investigación. Al Dr. Fabián Cortés Muñoz, Director de Investigaciones, por su apoyo en el proceso de la maestría y por brindarme valiosos conocimientos en el área de investigación, desde el pregrado hasta la actualidad.

A la jefe Estefanía Giraldo, coordinadora del programa ECMO, enfermera a quien admiro y agradezco su gran aporte para este proyecto y constante motivación para culminar este logro académico. Al Dr. Mario Mercado, codirector del programa ECMO, por su confianza, contribución al desarrollo de la investigación y aporte de experiencia y conocimiento en cada etapa de la investigación.

A mi familia, especialmente a mis padres y Leo quienes me apoyaron en este camino y facilitaron el cumplimiento de este logro. Destaco y agradezco su gran apoyo y motivación desde el inicio de este proceso.

Un agradecimiento especial al profesor Rodrigo Pardo Turriago, MD, Esp., M. Sc por su guía y apoyo durante todo el proceso de tesis. Su conocimiento, experiencia y paciencia fueron fundamentales para el desarrollo de este trabajo.

## Resumen

**Asociación entre la anticoagulación bajo diferentes rangos de tiempo parcial de tromboplastina (PTT) y el desarrollo de complicaciones hemorrágicas en adultos durante el soporte de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO). Un estudio de cohorte retrospectivo.**

**Introducción:** en el soporte de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), se cuenta con la guía de anticoagulación para el paciente adulto y pediátrico del año 2021, sin embargo, las instituciones pueden tomar la decisión de generar sus propios protocolos institucionales. Al no existir evidencia sólida resulta indispensable conocer si anticoagulación de mantenimiento bajo diferentes rangos de PTT utilizando heparina no fraccionada (HNF) y sin anticoagulación está asociada al desarrollo de complicaciones hemorrágicas en adultos. **Objetivo:** Determinar la asociación entre la anticoagulación de mantenimiento bajo diferentes rangos de PTT en adultos con HNF y adultos sin anticoagulación; y el desarrollo de complicaciones hemorrágicas en adultos durante el soporte de ECMO a fin de establecer si la anticoagulación incrementa el riesgo de aparición del evento. **Diseño:** estudio cuantitativo, observacional y analítico de cohorte retrospectivo. **Población y muestra:** adultos que recibieron soporte ECMO en la Fundación Clínica Shaio (FCS) en el periodo 2018-2023. **Análisis estadístico:** se usó estadística descriptiva para reportar las variables cuantitativas. Se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo con la distribución identificada por el sesgo y

el apuntalamiento. Las diferencias entre grupos fueron estimadas con ANOVA o Kruskal Wallis según corresponda. Las variables cualitativas dicotómicas y politómicas fueron descritas mediante frecuencias absolutas y proporciones. Entre grupos se estimaron diferencias mediante las pruebas  $\chi^2$  o Fisher, de acuerdo con las frecuencias esperadas en las celdas. Se utilizaron curvas de Kaplan-Meier para comparar el riesgo del evento hemorrágico en función del tiempo. La asociación se estimó mediante Hazard Ratio (HR) y el riesgo con un modelo multivariado de riesgos proporcionales de Cox ajustado por covariables. **Resultados:** se incluyeron 277 adultos con mediana de edad de 42.42 años, mayor proporción de hombres (64.98%) y con mayor frecuencia un diagnóstico principal de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) con un 65.70%. Respecto al desenlace de interés el riesgo en función del tiempo de presentar complicaciones hemorrágicas durante el soporte ECMO para el grupo con HNF y con PTT superior a 70 es 2.97 veces mayor en comparación con no utilizar HNF (IC 95%: 1.53 - 5.77;  $p=0.001$ ). **Conclusiones:** existe asociación entre las metas de PTT y el desarrollo de complicaciones hemorrágicas; el riesgo de presentar complicaciones hemorrágicas se incrementa 2.97 veces al mantener metas de PPT >70 segundos durante el soporte ECMO. No usar HNF durante el soporte ECMO y anticoagular con metas superiores a 60 segundos, clínicamente incrementa el riesgo de aparición eventos hemorrágicos. Por lo tanto, la recomendación es mantener un PTT máximo de 70 segundos con o sin HNF durante el soporte ECMO en adultos.

**Palabras clave:** ECMO, anticoagulación, complicación hemorrágica, heparina no fraccionada, tiempo parcial de tromboplastina.

---

## Abstract

**Association between anticoagulation under different partial thromboplastin time (PTT) ranges and the development of hemorrhagic complications in adults during extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) support. A retrospective cohort study**

**Introduction:** in extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) support, there are anticoagulation guidelines for adult and pediatric patients for the year 2021; however, institutions may decide to generate their own institutional protocols. In the absence of solid evidence, it is essential to know whether maintenance anticoagulation under different PTT ranges using unfractionated heparin (UFH) and without anticoagulation is associated with the development of hemorrhagic complications in adults. **Objective:** to determine the association between maintenance anticoagulation under different TTP ranges in adults with UFH and adults without anticoagulation; and the development of hemorrhagic complications in adults during ECMO support in order to establish whether anticoagulation increases the risk of occurrence of the event. **Methodological design:** quantitative, observational, analytical, retrospective cohort study. **Population and sample:** adult who received ECMO support at FCS in the period 2018-2023. Sample of 277 adults. **Statistical analysis:** descriptive statistics were used to report the quantitative variables. Measures of central tendency and dispersion were used according to the distribution identified by bias and underpinning. Differences between groups were estimated with ANOVA or Kruskal Wallis as appropriate. Dichotomous and polytomous qualitative variables were described using absolute frequencies and



proportions. Differences between groups were estimated using chi-square or Fisher's exact tests, according to the expected frequencies in the cells. Kaplan-Meier curves were used to compare the risk of the bleeding event as a function of time. The association was estimated using Hazard Ratio (HR) and risk with a multivariate Cox proportional hazards model adjusted for covariates. **Results:** included 277 adults with a median age of 42.42 years, a higher proportion of men (64.98%) and with a higher frequency of a main diagnosis of acute respiratory distress syndrome (ARDS) with 65.70%. Regarding the outcome of interest, the time-dependent risk of hemorrhagic complications during ECMO support for the group with UFH and PTT greater than 70 is 2.97 times higher compared to not using UFH (95% CI: 1.53 - 5.77;  $p=0.001$ ). **Conclusions:** there is an association between PTT goals and the development of hemorrhagic complications; The risk of presenting hemorrhagic complications increases 2.97 times when maintaining PPT goals >70 seconds during ECMO support. Not using UFH during ECMO support and anticoagulation with goals greater than 60 seconds clinically increases the risk of hemorrhagic events. Therefore, the recommendation is to maintain a maximum PTT of 70 seconds with or without UFH during ECMO support in adults.

**Keywords:** ECMO, anticoagulation, hemorrhagic complication, unfractionated heparin, partial thromboplastin time.

## Contenido

<b>Agradecimientos</b> .....	<b>4</b>
<b>Resumen</b> .....	<b>5</b>
<b>Lista de figuras</b> .....	<b>11</b>
<b>Lista de tablas</b> .....	<b>12</b>
<b>Lista de abreviaturas</b> .....	<b>13</b>
<b>Introducción</b> .....	<b>14</b>
<b>1. Planteamiento del problema</b> .....	<b>18</b>
1.1. Descripción y formulación del problema .....	18
<b>2. Justificación</b> .....	<b>20</b>
<b>3. Marco teórico</b> .....	<b>23</b>
3.1. Componentes principales del circuito ECMO .....	25
3.2. Monitoreo de pacientes en ECMO .....	25
3.3. Anticoagulación durante el soporte .....	26
3.3.1. Monitoreo de la coagulación .....	26
<b>4. Pregunta de investigación</b> .....	<b>29</b>
<b>5. Objetivos</b> .....	<b>29</b>
5.1. Objetivo general .....	29
5.2. Objetivos específicos .....	29
<b>6. Hipótesis</b> .....	<b>30</b>
6.1. Asociación .....	30
6.2. Riesgo .....	30
<b>7. Materiales y métodos</b> .....	<b>31</b>
7.1. Diseño .....	31
7.2. Población y muestra .....	32
7.2.1. Criterios de inclusión .....	32
7.2.2. Criterios de exclusión .....	33
7.2.3. Cálculo del tamaño muestral .....	33
7.3. Definición de las cohortes .....	36
7.3.1. Definición de niveles de exposición .....	36
7.3.2. Definición del desenlace .....	37

---

7.4. Métodos para la obtención de la información .....	37
7.5. Plan de análisis de datos .....	38
<b>8. Control de sesgos .....</b>	<b>41</b>
8.1. Sesgos de selección .....	41
8.2. Sesgos de medición .....	41
8.3. Confusión .....	42
<b>9. Consideraciones éticas .....</b>	<b>44</b>
<b>10. Resultados .....</b>	<b>46</b>
10.1. Características individuales de los participantes .....	46
10.2. Ocurrencia del evento.....	49
10.3. Comparación de las curvas de tiempo al evento .....	53
10.4. Asociación entre los diferentes niveles de PTT y el desarrollo de complicaciones hemorrágicas .....	55
10.5. Diagnóstico del modelo y evaluación de los supuestos .....	58
10.5.1 Validación del supuesto de riesgos proporcionales (residuales de Schoenfeld).....	61
10.5.2. Ajuste del modelo.....	64
10.5.3. Forma funcional de las variables incluidas en el modelo .....	65
10.6. Poder del estudio.....	67
<b>11. Discusión .....</b>	<b>68</b>
<b>12. Conclusiones.....</b>	<b>77</b>
<b>13. Información adicional .....</b>	<b>79</b>
<b>14. Anexos .....</b>	<b>80</b>
14.1. Anexo 1. Tabla de operacionalización de las variables .....	80
14.2. Anexo 2. Salidas de STATA para la estimación del tamaño muestral .....	84
14.3. Anexo 3. Salidas de STATA para la estimación del poder.....	85
.....	<b>85</b>
14.4. Anexo 4. Carta de aprobación del Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia .....	86
14.5. Anexo 5. Carta de aprobación del Comité de Ética de la Fundación Clínica Shaio .....	89
<b>15. Referencias bibliográficas.....</b>	<b>91</b>

## Lista de figuras

<b>Figura 1:</b> Modalidades del soporte ECMO .....	24
<b>Figura 2:</b> Diseño del estudio.....	31
<b>Figura 3:</b> Estimación de tamaño muestral de Logrank mediante método de Freedman para análisis de sensibilidad. ....	34
<b>Figura 4:</b> Selección de los pacientes para el estudio. ....	36
<b>Figura 5:</b> Comparación de curvas de tiempo al evento por método de Kaplan-Meier..	53
<b>Figura 6:</b> Valores atípicos en la distribución de los datos.....	58
<b>Figura 7:</b> Verificación del supuesto de riesgos proporcionales para el modelo crudo. .	60
<b>Figura 8:</b> Evaluación del supuesto de riesgos proporcionales para el modelo ajustado .....	61
<b>Figura 9:</b> Evaluación del supuesto de riesgos proporcionales con residuales de Schoenfeld .....	62
<b>Figura 10:</b> Ajuste del modelo con residuales de Cox-Snell .....	65
<b>Figura 11:</b> Linealidad de la relación entre las variables del modelo final con residuales de Martingala .....	66
<b>Figura 12:</b> Estimación del poder de la muestra .....	67

## Lista de tablas

<b>Tabla 1:</b> Estimación de tamaño muestral de Logrank mediante método de Freedman para análisis de sensibilidad. ....	33
<b>Tabla 2:</b> Estimación de tamaño muestral de Cox mediante método de Hsieh & Lavori para análisis de sensibilidad. ....	35
<b>Tabla 3:</b> Características de los participantes del estudio de acuerdo con el nivel de exposición. ....	47
<b>Tabla 4:</b> Complicaciones secundarias al soporte ECMO de participantes del estudio y características de los eventos hemorrágicos. ....	50
<b>Tabla 5:</b> Incidencia acumulada de las complicaciones hemorrágicas y trombóticas secundarias al soporte ECMO de participantes del estudio .....	51
<b>Tabla 6:</b> Tasa de incidencia de las complicaciones hemorrágicas y trombóticas secundarias al soporte ECMO de participantes del estudio .....	51
<b>Tabla 7:</b> Variables de anticoagulación durante el soporte ECMO de los participantes del estudio de acuerdo con el desarrollo de complicación hemorrágica. ....	52
<b>Tabla 8:</b> Tiempo al evento hemorrágico durante el soporte ECMO de acuerdo con los niveles de PTT.....	54
<b>Tabla 9:</b> Tasa de riesgo para presentar complicaciones hemorrágicas durante el soporte ECMO. ....	56
<b>Tabla 10:</b> Coeficientes de las variables regresoras incluidas en el modelo de riesgos proporcionales de Cox. ....	57
<b>Tabla 11:</b> Prueba de link test para evaluar especificidad del modelo final. ....	59
<b>Tabla 12:</b> Evaluación del supuesto de riesgos proporcionales de acuerdo con los residuales de Schoenfeld. ....	63
<b>Tabla 13:</b> Evaluación de la colinealidad entre las variables predictoras del modelo....	63

## Lista de abreviaturas

### Abreviaturas

---

<b>Abreviatura</b>	<b>Término</b>
<i>ECMO</i>	Extracorporeal membrane oxygenation (Soporte de Oxigenación por Membrana Extracorpórea)
<i>PTT</i>	Tiempo Parcial de Tromboplastina
<i>ACT</i>	Tiempo de Coagulación Activada
<i>HNF</i>	Heparina no fraccionada
<i>ELSO</i>	Extracorporeal Life Support Organization (Organización de Soporte Vital Extracorpóreo)
<i>FCS</i>	Fundación Clínica Shaio
<i>UCI</i>	Unidad de Cuidados Intensivos
<i>V-V</i>	Soporte veno-venoso
<i>V-A</i>	Soporte veno-arterial
<i>V-VA</i>	Soporte veno-venoarterial
<i>V-AV</i>	Soporte veno-arteriovenoso
<i>AT</i>	Antitrombina
<i>GRC</i>	Glóbulos Rojos Concentrados
<i>K-M</i>	Kaplan-Meier
<i>RESP</i>	Respiratory ECMO Survival Prediction (Supervivencia tras el uso de ECMO)
<i>SAVE</i>	Survival After Venous-Arterial ECMO (Supervivencia después de ECMO Venoso-Arterial)
<i>SDRA</i>	Síndrome de dificultad respiratoria aguda

---

## Introducción

El soporte de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) es una estrategia de recuperación que se utiliza en pacientes en estado crítico de una unidad de cuidados intensivos (UCI) con insuficiencia pulmonar o cardíaca (Friedrichson et al., 2021). El soporte ECMO se considera una estrategia de recuperación al permitir que el órgano afectado, ya sea el corazón o el pulmón, descanse mientras la máquina se encarga de bombear sangre u oxigenarla en los casos en los cuales los pacientes no responden al manejo convencional (Millar et al., 2019), Por lo tanto, el ECMO permite dar tiempo a los órganos afectados para que inicien un proceso de recuperación.

Es importante resaltar que ECMO es una terapia que durante más de 40 años generó dudas respecto a su uso, pero algunos eventos históricos permitieron que demostrara su efectividad. En 1975 se realizó el primer soporte ECMO exitoso en un neonato (Díaz et al., 2017), sin embargo, su uso en adultos no mostraba resultados que justificaran emplearla dado que en una muestra de 90 pacientes, solamente 8 sobrevivieron al finalizar la terapia; la mayoría fallecieron por una reducción progresiva del intercambio gaseoso y de la distensibilidad, por lo tanto, concluyeron que la terapia puede favorecer el intercambio gaseosos pero no incrementa la probabilidad de supervivencia (Zapol et al., 1979). En el año 2009 se realizó el ensayo clínico controlado aleatorizado “CESAR (Conventional ventilatory support versus Extracorporeal membrane oxygenation for Severe Adult Respiratory failure)” estudio

que coincidió con la pandemia H1N1, marcando una gran diferencia en el uso de la terapia en adultos con 500 casos para el año 2006 y 3000 soportes realizados para el año 2014 (Díaz et al., 2017). Este estudio reportó una supervivencia del 70% en adultos y a pesar de las limitaciones en su desarrollo evidenciadas en la ausencia de una estandarización en el protocolo de manejo convencional generando alta variabilidad en el tratamiento de quienes no recibieron soporte ECMO, sin embargo, permitió que se le diera una nueva oportunidad al ECMO y que su uso se incrementara a través del tiempo (Díaz et al., 2017).

En el año 2012, la epidemia por el coronavirus MERS-CoV en el Oriente Medio, fue otro evento que incrementó sustancialmente el uso de la terapia y la pandemia por SARS-CoV-2 en el año 2020, incrementó el número de soportes brindados al comparar los 3 años de la pandemia COVID-19 y los 10 años anteriores con otras patologías (Salazar et al., 2021).

El soporte ECMO, tardó algunos años en ser considerado una terapia útil en el manejo de patologías cardíacas y respiratorias. En la actualidad (2023), ECMO sigue siendo una terapia muy novedosa y con varias preguntas de investigación por responder que permitirían mejorar la práctica clínica. Entre las preguntas más frecuentes se encuentra el manejo de la anticoagulación, dado que, cuando el paciente se encuentra en soporte ECMO, la sangre del paciente circula dentro del sistema compuesto por diferentes componentes que dificultan el flujo, favoreciendo la formación de trombos, por lo tanto, existe el riesgo de que se presenten eventos



tromboembólicos, complicación que se reduce con el uso de la anticoagulación terapéutica. Aunque, con el uso de la heparina no fraccionada (HNF) se quisiera lograr un equilibrio hemostático monitorizando los niveles de tiempo de tromboplastina parcial (PTT), al no disponer de estudios que permitan tomar decisiones respecto a las metas de anticoagulación, se aleja del escenario de la trombosis para acercarse al evento hemorrágico.

Las recomendaciones para las prácticas durante el soporte ECMO, se encuentran reguladas por la ELSO (Extracorporeal Life Support Organization), que es la institución internacional encargada de proporcionar información y datos derivados de la investigación clínica, investigación que se limita a describir la experiencia de las instituciones o comparar tipos de anticoagulantes. En relación con lo mencionado, la ELSO decidió desarrollar recomendaciones dadas por un panel de expertos que les permitiera a los profesionales tomar decisiones, sin embargo, se considera su limitación por posibles sesgos dados por estrategias de tratamientos usados con mayor frecuencia y la ausencia de datos estadísticos que soporten dichas prácticas.

Una revisión sistemática (Olson et al., 2021) se ocupó de estudiar las complicaciones tromboembólicas y hemorrágicas en este escenario y fue posible encontrar estudios con casos de ECMO realizados sin anticoagular al paciente durante el soporte. Sin embargo, no se concluyó de manera exitosa debido a la ausencia de ensayos clínicos o estudios analíticos, que permitieran reconocer una relación con el desenlace, únicamente incluyó estudios de reporte, series de casos y cohortes de un

solo brazo. A pesar de las evidentes limitaciones se realizó la evaluación de la calidad por medio de la herramienta AMSTAR II (Ciapponi A, 2018) y de acuerdo con los dominios, fue posible identificar que se trata de una revisión con una confianza en los resultados baja, dado que se incumple un dominio crítico. De esta manera se confirma que la revisión no presenta resultados que permitan a los profesionales direccionar sus prácticas.

Así, no se dispone de información de calidad que permita orientar un tratamiento con anticoagulación en estos pacientes desde una perspectiva de balance riesgo-beneficio frente a los eventos tromboticos o hemorrágicos, por lo cual esta investigación busca determinar la asociación entre la anticoagulación de mantenimiento bajo diferentes rangos de tiempo parcial de tromboplastina (PTT) en pacientes con HNF y sin anticoagulación y el desarrollo de complicaciones hemorrágicas en adultos durante el soporte ECMO.

# 1. Planteamiento del problema

## 1.1. Descripción y formulación del problema

Cuando se administran anticoagulantes a los pacientes en ECMO, se busca disminuir los eventos tromboembólicos. Sin embargo, se incrementa la ocurrencia de eventos hemorrágicos en el sitio de inserción de cánulas, en incisiones quirúrgicas recientes, sitios de acceso vascular, pulmón, tracto gastrointestinal, boca, nariz, cavidad torácica, cavidad abdominal y cavidad intracraneal. Esta última termina siendo la de mayor complejidad en su manejo (Figueredo et al., 2020).

La ELSO para el año 2022, presentó *La guía de anticoagulación para el paciente adulto y pediátrico en ECMO* (McMichael et al., 2022). De esta manera, las instituciones que brindan el soporte decidían actualizar y seguir dichas recomendaciones o continuar con sus prácticas institucionales buscando siempre reducir la probabilidad de complicaciones tromboembólicas o hemorrágicas.

*La guía de anticoagulación para el paciente adulto y pediátrico en ECMO* del año 2022 (McMichael et al., 2022), describe lo que se considera útil y seguro para el soporte vital extracorpóreo, sin embargo, no se trata de recomendaciones de un consenso. Así, los autores presentan las metas de PTT cuando se anticoagula con HNF, metas que oscilan entre 60 y 90 segundos. Sin embargo, al tratarse de recomendaciones, existe flexibilidad en su implementación, por lo tanto, las

instituciones pueden tomar la decisión de seguir las recomendaciones de la ELSO o generar sus propios protocolos institucionales de acuerdo con su experiencia.

Para la fecha, se cuenta con algunas cifras que permiten conocer la proporción de adultos bajo soporte ECMO que desarrollan complicaciones hemorrágicas. se reportan frecuencias del evento hemorrágico pero relacionado con la hemocompatibilidad siendo de 62.1% en ECMO VA (Chung et al., 2020) y para ECMO VV eventos trombóticos de 41.7%, 37% de hemorragia, y 21.2% mixto (Nunez et al., 2022)

Es importante aclarar que muchos pacientes críticos, incluso antes de ECMO pueden presentar alteraciones hemostáticas que pueden complicarse durante el soporte, lo que debe ser tenido en cuenta para su ajuste antes de iniciar el manejo con ECMO dado que es un aspecto importante para determinar el desenlace clínico de un paciente (Popugaev et al., 2020).

Por consiguiente, la Fundación Clínica Shaio (FCS), con una experiencia de más de 12 años brindando soporte ECMO, ha obtenido mejores resultados manejado metas inferiores, por este motivo, en consenso se decidió formalizar el manejo de la anticoagulación con el protocolo institucional “PTC-4.3.1.8-01 Protocolo de atención a pacientes con terapia de oxigenación extracorpórea (ECMO), del año 2021” (Fundación Clínica Shaio, 2021), definiendo que la meta de PTT sería entre 40 y 60 segundos (s) para el paciente adulto. Dichas metas fueron definidas en un consenso que contó con la participación de médicos intensivistas y enfermeras especialistas en ECMO.

Lo anterior indica, que no existe evidencia sólida respecto a la anticoagulación del paciente durante el soporte, por lo tanto, resulta indispensable determinar la asociación entre la anticoagulación de mantenimiento bajo diferentes rangos de PTT en pacientes con HNF y sin anticoagulación y el desarrollo de complicaciones hemorrágicas en adultos con soporte ECMO.

## **2. Justificación**

La población en quien se han enfocado los estudios respecto a la anticoagulación corresponde a pacientes neonatales y pediátricos, por ejemplo, autores como: Barton et al., 2019, Cashen et al., 2019, Chlebowski et al., 2020 y Stocker & Horton, 2016 han buscado identificar el mejor esquema de anticoagulación y adicionalmente las complicaciones más frecuentes durante el soporte. Los estudios enfocados a población adulta comparan diferentes anticoagulantes como heparina versus Bivalirudin (Kaseer et al., 2020), otros estudios de tipo multicéntrico indagaron los niveles de Anti-Xa utilizando las recomendaciones brindadas por la ELSO (Descamps et al., 2021). Solo un estudio compara dosis estándar versus una subterapéutica (Sadeghipour et al., 2021), sin embargo, su muestra está conformada por pacientes con diagnóstico de COVID-19 y el anticoagulante utilizado es enoxaparina.

En los estudios publicados recientemente, es posible identificar que algunas instituciones decidieron retirar la anticoagulación continua y reportan su experiencia con adultos en soporte ECMO, sin embargo, en una revisión sistemática (Olson et al., 2021), no se logró generar recomendaciones sólidas debido a la calidad de los estudios que existían a la fecha.

Por ahora, se dispone de estudios de revisión de la literatura que se han enfocado en la HNF con mediciones de PTT (Rosa C & Burdet J, 2020); Burša et al., 2022). Otros estudios incluyen muestras muy pequeñas (Colman et al., 2019) o comparan la medición de PTT versus otras pruebas de monitorización (Mazzeffi et al., 2019).

En una revisión sistemática del año 2016 (Sklar et al., 2016), se presentan algunos estudios que evaluaron los desenlaces hemorrágicos con metas inferiores o superiores a 60 segundos, pero son estudios independientes que no permitieron realizar un correcto agrupamiento meta analítico dada la heterogeneidad de los estudios incluidos, conllevando a que aún no exista evidencia científica sólida respecto al esquema ideal de anticoagulación con HNF o ausencia de anticoagulación para evitar complicaciones tromboembólicas y hemorrágicas.

Lo mencionado anteriormente, se explica con mayor precisión en el estudio realizado en diferentes instituciones que brindan soporte ECMO que buscaba conocer las técnicas de anticoagulación utilizadas en adultos. Se encuestaron 54 instituciones

respecto a sus protocolos de anticoagulación y en sus resultados fue evidente la falta de estandarización en las prácticas reflejando una escasez de datos sobre la anticoagulación en ECMO. Las guías para anticoagulación y transfusión ayudarían a incrementar la calidad de la atención y generar una reducción en la morbilidad, mortalidad y costos relacionados con la atención de las complicaciones (Esper et al., 2017).

De esta manera, resulta indispensable Determinar la asociación entre la anticoagulación de mantenimiento bajo diferentes rangos de PTT en adultos con HNF y adultos sin anticoagulación; y el desarrollo de complicaciones hemorrágicas en adultos durante el soporte de ECMO a fin de establecer si la anticoagulación incrementa el riesgo de aparición del evento.

### 3. Marco teórico

ECMO es una terapia considerada como la última alternativa utilizada cuando las terapias convencionales han fracasado y la probabilidad de muerte es muy alta (Thomas et al., 2018). ECMO ha demostrado ser un excelente soporte de rescate frente al SDRA (Síndrome de dificultad respiratoria aguda), severo y refractario a las estrategias convencionales como la ventilación mecánica, relajación muscular o posición prono (Salazar et al., 2021); el ECMO provee una oxigenación sanguínea completa, eliminando la retención de CO<sub>2</sub> y permitiendo a su vez una ventilación mecánica protectora y de reposo que minimice el riesgo de lesión pulmonar (Torres C et al., 2019). Por lo anterior, el inicio de este soporte de manera temprana lleva a una reducción de la mortalidad a 90 días y reduce considerablemente la falla terapéutica comparada con el soporte ventilatorio convencional (Combes et al., 2020). Sin embargo, también resulta útil en casos de insuficiencia cardíaca ya que permite brindar un soporte circulatorio por medio de la centrífuga o bomba que se encarga de reemplazar la función del corazón (Combes et al., 2020).

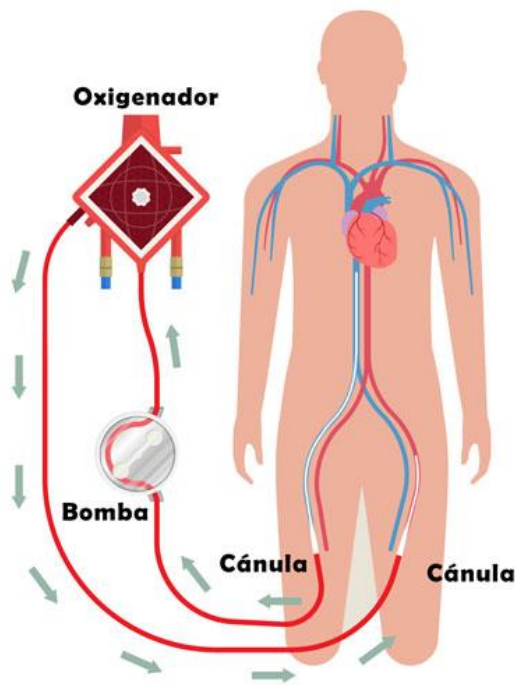
El soporte ECMO puede brindarse bajo tres modalidades: la primera, V-V (veno-venoso), la segunda, V-A (veno-arterial) y la tercera, bajo configuración híbrida (ver Figura 1). El soporte V-V resulta útil en la hipoxemia refractaria o la hipercapnia que no responde a la terapia médica convencional máxima (Pooboni & Gulla, 2021). El soporte V-A se utiliza para brindar soporte cardíaco de manera central o periférica según la



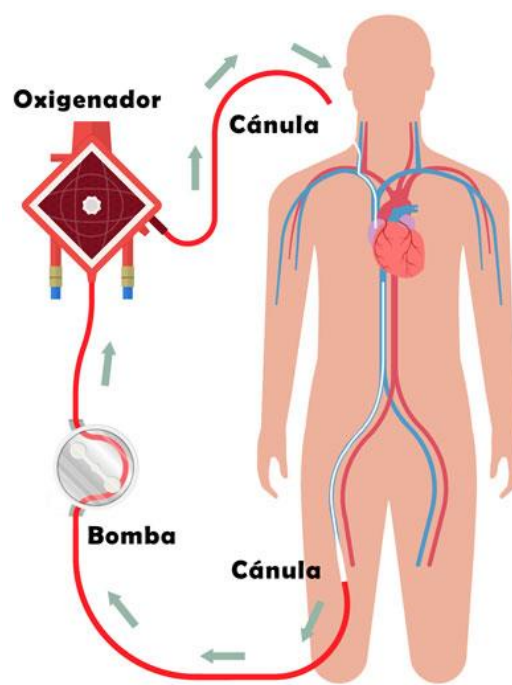
necesidad del paciente (Pooboni & Gulla, 2021). Las configuraciones híbridas se usan cuando un paciente ECMO V-V requiere soporte circulatorio (ECMO V-VA) o cuando paciente en ECMO V-A requiere soporte respiratorio (ECMO V-AV). El soporte híbrido ofrece una oxigenación eficaz y un soporte hemodinámico sin hipoxemia diferencial al regular el retorno de la sangre oxigenada a la circulación coronaria y cerebral (Yeo et al., 2016).

**Figura 1: Modalidades del soporte ECMO**

**a) Veno-arterial**



**b) Veno-arterial**



Fuente: Formación Alcalá. Copyright © 2023 ¿Qué es la Oxigenación por Membrana Extracorpórea (ECMO)?

### **3.1. Componentes principales del circuito ECMO**

Se encuentra compuesto básicamente por un circuito que incluye unas cánulas y tuberías encargadas de extraer y devolver la sangre del cuerpo, la centrífuga o bomba que es la encargada de impulsar la sangre reemplazando la función del corazón al movilizar la sangre por las fuerzas magnéticas del motor (Doymaz, 2018) y la membrana de oxigenación que funciona como un pulmón artificial eliminando el dióxido de carbono y oxigenando la sangre (Doymaz, 2018). En ocasiones, según la indicación, se puede incluir un intercambiador de calor, hemofiltro o un dispositivo para regular la temperatura (ELSO, 2017).

### **3.2. Monitoreo de pacientes en ECMO**

El soporte ECMO es una estrategia que resulta invasiva para el paciente que se encuentra en estado crítico (Fernández-Mondéjar et al., 2019), por lo tanto, es necesario que un profesional especializado se encargue de la monitorización, por lo general, se trata de un enfermero con entrenamiento en ECMO, el cual se encarga principalmente de monitorizar el circuito y el paciente, ya que en ambos pueden ocurrir complicaciones durante el soporte.

Dichas complicaciones relacionadas con el sistema se pueden originar en cualquiera de sus componentes, las fallas más frecuentes son la formación de coágulos, la embolia gaseosa, la falla del oxigenador o de la centrífuga y el desplazamiento de las cánulas. Por otro lado, en el paciente las complicaciones que puede ocurrir son: sangrado, infecciones y hemólisis (Doymaz, 2018).

### **3.3. Anticoagulación durante el soporte**

Durante el soporte, la sangre circula por el sistema extracorpóreo, es decir, por adaptadores, conectores y puntos de acceso que reducen el diámetro del circuito (Thomas et al., 2018), haciendo que las proteínas se acumulen en las membranas activando la cascada de la coagulación e incrementando el riesgo de agregación de plaquetas, y cuando se activan las enzimas, "el factor XII, los componentes del complemento, la cinina/calicreína y los fibrinógenos activan la cascada de la coagulación" proceso que finaliza con la formación del trombo (Fernández-Mondéjar et al., 2019).

#### **3.3.1. Monitoreo de la coagulación**

El Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado (PTTa) es una prueba fundamental que permite evaluar los niveles de coagulación de la sangre. Se realiza en plasma citratado y ofrece información valiosa sobre la función de la vía intrínseca de la cascada de la coagulación, un complejo mecanismo que involucra diversos factores proteicos (Garrahan Juan P & Bonduel M, 2018). En el mismo estudio se indica que ajustar las dosis de HNF en base al PTT se asocia con un menor riesgo de hemorragia, pero se incrementa el riesgo de trombosis del circuito.

La HNF, es el anticoagulante utilizado con mayor frecuencia, evita la formación de coágulos sanguíneos mediante la inhibición del factor Xa y el factor IIa. La molécula de heparina se une a la antitrombina III (ATIII), formando un complejo que inactiva al

factor Xa. También puede unirse al cofactor II de heparina para inactivar al factor IIa activado. Además, la heparina promueve la liberación del inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI), aumentando sus niveles y potenciando la anticoagulación (Thomas et al., 2018).

La eficacia de la heparina varía considerablemente entre pacientes, lo que dificulta la dosificación precisa. La infusión inicial suele comenzar entre 20 y 25 unidades/kg/h, con el objetivo de alcanzar un nivel de anti-Xa entre 0,2 y 0,5 unidades/ml. Sin embargo, en algunos casos, puede ser necesario incrementar la velocidad de infusión hasta 50-60 unidades/kg/h para lograr el objetivo deseado. Esta variabilidad individual se debe a la compleja interacción de la heparina con diversos componentes sanguíneos. Como macromolécula cargada negativamente, la heparina se une a múltiples proteínas circulantes, no solo a la antitrombina III y al cofactor II de heparina, que son esenciales para su acción anticoagulante (Thomas et al., 2018).

El destete de ECMO exige un manejo preciso de la anticoagulación. Al reducirse el flujo sanguíneo, aumenta el riesgo de trombosis, por lo que se debe mantener un ACT superior a 200 segundos cuando el flujo de la bomba sea inferior a 1,5 l/min. La individualización y la monitorización estrecha son claves para un destete seguro (Torregrosa et al., 2009).

La biodisponibilidad de la heparina, por lo tanto, depende de factores específicos de cada paciente y de la presencia de comorbilidades. Esta complejidad subraya la

importancia de la monitorización individualizada y el ajuste de la dosis según la respuesta del paciente (Thomas et al., 2018).

Por lo mencionado, durante el soporte ECMO resulta importante la administración de anticoagulantes para la prevención de eventos tromboembólicos. El anticoagulante utilizado principalmente para ECMO tanto en pacientes pediátricos y adultos es la HNF (McMichael et al., 2022) y, además, dentro de los anticoagulantes estudiados en ECMO, es el único disponible en Colombia; este corresponde a un “glicosaminoglicano que se une a la antitrombina (AT) para producir un aumento en la inhibición de la trombina, el factor Xa, el factor XIIa y el factor IXa” (McMichael et al., 2022). El PTT continúa siendo la prueba de laboratorio usada con mayor frecuencia para monitorizar la anticoagulación del paciente en ECMO en quien se administra HNF (Rosa C & Burdet J, 2020).

## 4. Pregunta de investigación

¿Existe asociación entre la anticoagulación de mantenimiento bajo diferentes rangos de PTT en adultos con HNF y adultos sin anticoagulación; y el desarrollo de complicaciones hemorrágicas durante el soporte ECMO?

## 5. Objetivos

### 5.1. Objetivo general

Determinar la asociación entre la anticoagulación de mantenimiento bajo diferentes rangos de PTT en adultos con HNF y adultos sin anticoagulación; y el desarrollo de complicaciones hemorrágicas durante el soporte de ECMO a fin de establecer si la anticoagulación incrementa el riesgo de aparición del evento.

### 5.2. Objetivos específicos

- Describir las características sociodemográficas, clínicas y patológicas de los pacientes en la cohorte.
- Estimar la incidencia de complicaciones hemorrágicas y trombóticas para cada grupo de pacientes con soporte ECMO de acuerdo con los rangos de PTT con HNF y sin anticoagulación.

- Establecer la asociación entre la anticoagulación dada por diferentes rangos de PTT y la aparición de complicaciones hemorrágicas por medio de un modelo de tiempo al evento ajustado por covariables y potenciales confusores.

## 6. Hipótesis

### 6.1. Asociación

- **Ho:** no existe asociación entre las metas de anticoagulación de mantenimiento bajo diferentes rangos de PTT y el desarrollo de complicaciones hemorrágicas en adultos durante el soporte ECMO.
- **Ha:** existe asociación entre las metas de anticoagulación de mantenimiento bajo diferentes rangos de PTT y el desarrollo de complicaciones hemorrágicas en adultos durante el soporte ECMO.

### 6.2. Riesgo

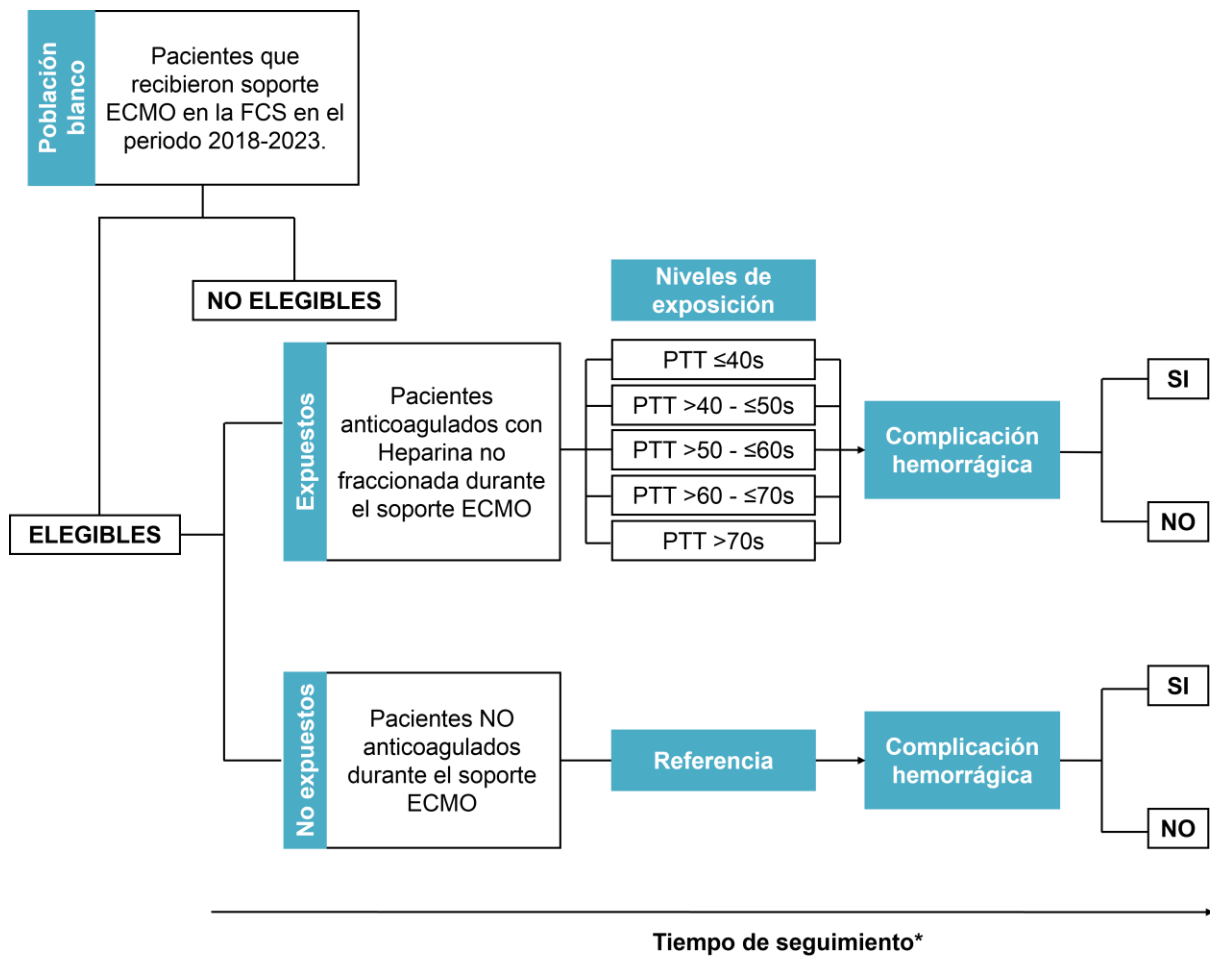
- **Ho:** el riesgo de desarrollar complicaciones hemorrágicas en función del tiempo no es diferente entre pacientes con diferentes rangos de PTT con HNF y pacientes sin anticoagulación.
- **Ha:** el riesgo de desarrollar complicaciones hemorrágicas en función del tiempo es diferente entre pacientes con diferentes rangos de PTT con HNF y pacientes sin anticoagulación.

## 7. Materiales y métodos

### 7.1. Diseño

Estudio cuantitativo observacional, analítico de tipo cohorte retrospectivo. En la figura 2, se grafica la construcción de las cohortes y seguimiento hasta el desenlace.

**Figura 2: Diseño del estudio**



\*El tiempo de seguimiento de cada participante para el estudio corresponde al tiempo que permanezca bajo soporte ECMO o el tiempo libre de complicación hemorrágica.



Dado que se busca evaluar asociación y riesgo de acuerdo con el tiempo, estudios como corte transversal o casos y controles limitan evaluar las hipótesis. Se descartó la opción de realizar un estudio prospectivo observacional ya que las prácticas de anticoagulación se pueden ver afectadas al saber que los datos obtenidos están siendo parte de un proyecto de investigación y desarrollar un diseño de intervención con aleatorización se dificulta dado que no se cuenta con una muestra suficiente de pacientes para realizar el estudio. De esta manera, se determinó que el diseño de cohorte retrospectivo sería el ideal para responder las preguntas de investigación, con mayor eficiencia para la obtención de la muestra, además, se cuenta con registros muy completos para el soporte ECMO permitiendo la accesibilidad a datos históricos confiables.

## **7.2. Población y muestra**

La población de interés corresponde a pacientes que recibieron soporte ECMO en la FCS en el periodo 2018-2023.

### **7.2.1. Criterios de inclusión**

- Edad igual o superior a 18 años.
- Canulación intra o extrahospitalaria.
- Inicio de soporte ECMO por el equipo de la Fundación Clínica Shaio.
- Permanencia en ECMO igual o superior a 24 horas.

### 7.2.2. Criterios de exclusión

- Uso de anticoagulación previo al soporte ECMO.
- Evento hemorrágico previo al soporte ECMO.
- Paciente remitido a otra institución antes de finalizar ECMO en la FCS.

### 7.2.3. Cálculo del tamaño muestral

Se realizó un cálculo del tamaño muestral considerando las hipótesis planteadas, la primera enfocada en la estimación de la asociación entre los diferentes rangos de PTT y la aparición de complicaciones hemorrágicas; por otro lado, se estimó la muestra para la predicción del riesgo estratificado.

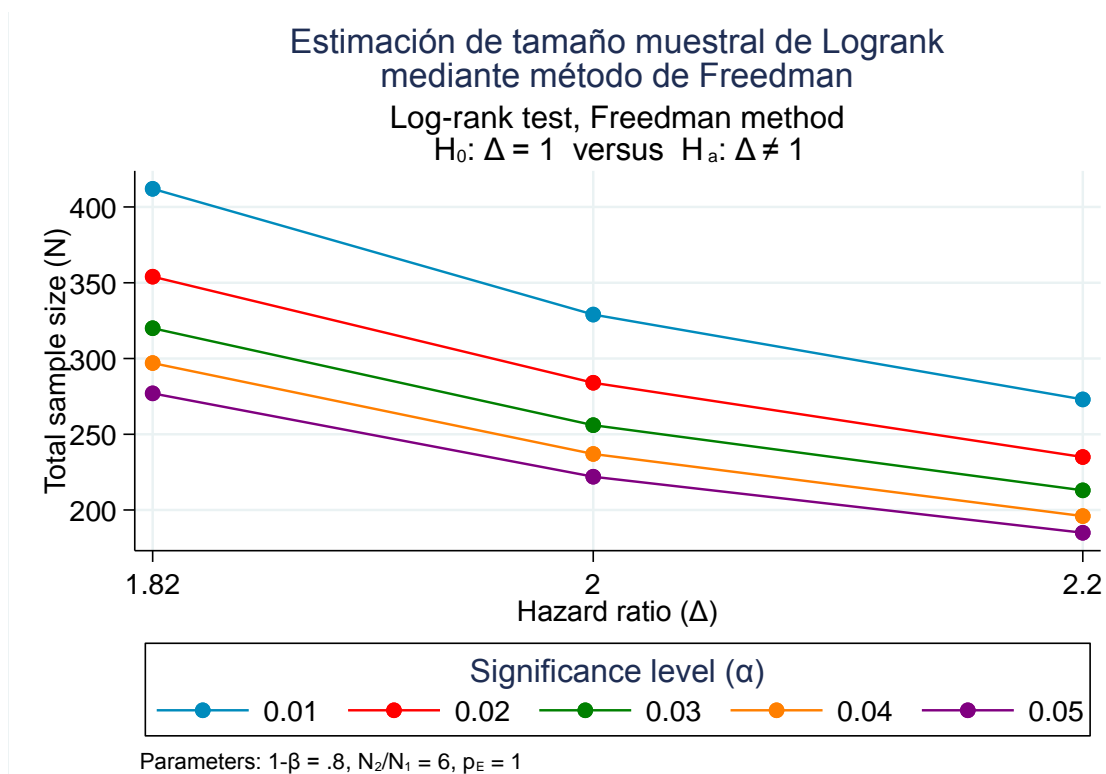
Dado que se cuenta con una muestra limitada a la cantidad de pacientes con soporte ECMO entre 2018 y 2023, se realizó un análisis de sensibilidad mediante la técnica de Freedman (Freedman, 1982) que permitió evaluar la robustez del tamaño de muestra de acuerdo con diferentes parámetros como poder y confianza (Tabla 1 y Figura 3).

**Tabla 1:** Estimación de tamaño muestral de Logrank mediante método de Freedman para análisis de sensibilidad.

alpha	power	N	N1	N2	nratio	E	delta	hratio	Pr_E
0.01	0.8	411.3	58.76	352.6	6	411.3	1.82	1.82	1
0.01	0.8	329	46.99	282	6	329	2	2	1
0.01	0.8	272.6	38.94	233.6	6	272.6	2.2	2.2	1
0.02	0.8	353.5	50.49	303	6	353.5	1.82	1.82	1
0.02	0.8	282.7	40.38	242.3	6	282.7	2	2	1

0.02	0.8	234.2	33.46	200.8	6	234.2	2.2	2.2	1
0.03	0.8	319.4	45.64	273.8	6	319.4	1.82	1.82	1
0.03	0.8	255.5	36.5	219	6	255.5	2	2	1
0.03	0.8	211.7	30.24	181.4	6	211.7	2.2	2.2	1
0.04	0.8	295.2	42.18	253.1	6	295.2	1.82	1.82	1
0.04	0.8	236.1	33.73	202.4	6	236.1	2	2	1
0.04	0.8	195.6	27.95	167.7	6	195.6	2.2	2.2	1
0.05	0.8	<b>276.4</b>	<b>39.49</b>	236.9	6	276.4	1.82	1.82	1
0.05	0.8	221.1	31.58	189.5	6	221.1	2	2	1
0.05	0.8	183.2	26.17	157	6	183.2	2.2	2.2	1

**Figura 3:** Estimación de tamaño muestral de Logrank mediante método de Freedman para análisis de sensibilidad.



Para garantizar la precisión del estudio, se estimó un tamaño muestral de 277 pacientes. Se utilizó un error tipo I de 0.05, un error tipo II de 0.2, un HR de 1.82 (Bikdeli et al., 2022) y una prueba a dos colas. Para cumplir con este tamaño muestral,

cada grupo debía contar con al menos 39 pacientes y así obtener 277 pacientes para todo el estudio.

Adicionalmente, con el objetivo de hacer una estimación del riesgo teniendo en cuenta el tiempo al evento, se realizó una estimación de muestra con el método de Hsieh & Lavori (Hsieh & Lavori, 2000) (Tabla 2 y figura 4) obteniendo un n de 176 pacientes.

**Tabla 2:** Estimación de tamaño muestral de Cox mediante método de Hsieh & Lavori para análisis de sensibilidad.

alpha	power	N	E	delta	hratio	sd	Pr_E
0.01	0.8	131	131	1.82	1.82	0.5	1
0.01	0.8	98	98	2	2	0.5	1
0.01	0.8	76	76	2.2	2.2	0.5	1
0.02	0.8	112	112	1.82	1.82	0.5	1
0.02	0.8	84	84	2	2	0.5	1
0.02	0.8	65	65	2.2	2.2	0.5	1
0.03	0.8	102	102	1.82	1.82	0.5	1
0.03	0.8	76	76	2	2	0.5	1
0.03	0.8	59	59	2.2	2.2	0.5	1
0.04	0.8	94	94	1.82	1.82	0.5	1
0.04	0.8	70	70	2	2	0.5	1
0.04	0.8	54	54	2.2	2.2	0.5	1
0.05	0.8	<b>88</b>	<b>88</b>	1.82	1.82	0.5	1
0.05	0.8	66	66	2	2	0.5	1
0.05	0.8	51	51	2.2	2.2	0.5	1

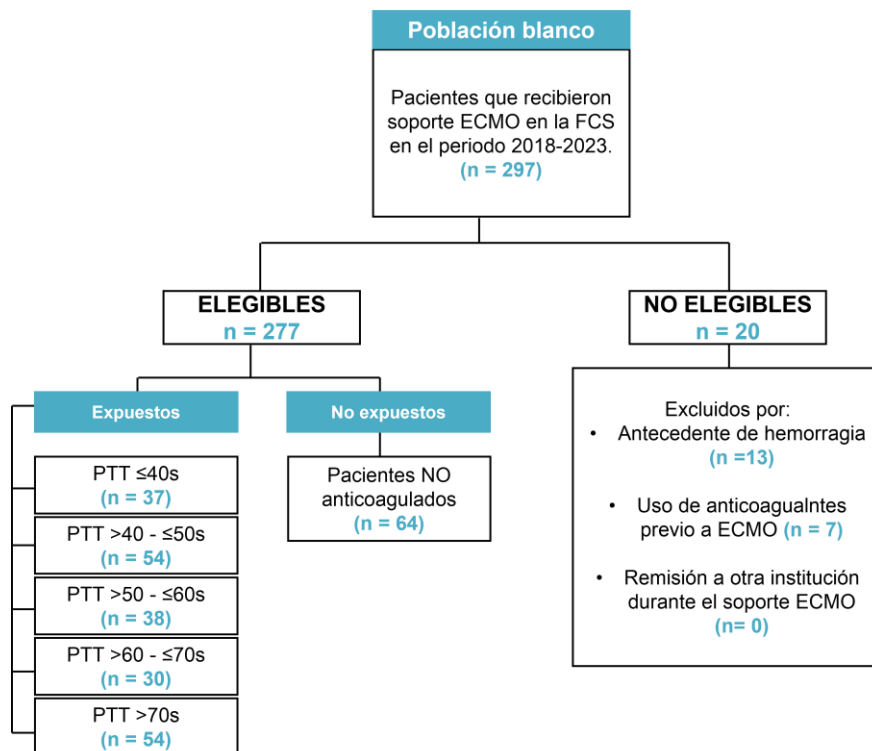
Con las estimaciones anteriores, se decidió conservar la mayor muestra identificada con el fin de dar respuesta a las dos hipótesis planteadas para el desarrollo de este protocolo, es decir, 277 adultos en soporte ECMO.

## 7.3. Definición de las cohortes

### 7.3.1. Definición de niveles de exposición

La exposición fue determinada de acuerdo con el rango de PTT generando múltiples niveles de exposición que se condicionaron a los datos obtenidos mediante la recolección de la información, es decir, el número de grupos dependió de los datos obtenidos. Para el individuo que desarrolló complicación hemorrágica el valor que permitió la asignación a un nivel de exposición dependió del PTT que obtuvo en el momento inmediato a presentar el evento hemorrágico y en caso del paciente sin desenlace hemorrágico su exposición se definió por el PTT más cercano al momento con el mayor flujo de bomba.

**Figura 4:** Selección de los pacientes para el estudio.



### 7.3.2. Definición del desenlace

De acuerdo con los lineamientos de la ELSO (ELSO, 2017), se considera complicación hemorrágica a la pérdida de sangre que requiere de transfusión de glóbulos rojos concentrados (GRC) o sangre completa ( $>20$  ml/kg/día o  $>3U/día$ ), requerimiento de otras intervenciones tales como una intervención quirúrgica o endoscópica o uso de agentes hemostáticos. Para el presente estudio, el desenlace de interés se consideró dicotómico: si presenta complicación hemorrágica durante el soporte ECMO, o no se presenta. Se incluyó de manera descriptiva los tipos de complicaciones y número de ellas, pero no hizo parte del desenlace principal del estudio.

### 7.4. Métodos para la obtención de la información

La información fue obtenida de la plataforma REDCap específicamente del proyecto **“SOPORTE DE OXIGENACIÓN POR MEMBRANA EXTRACORPÓREA (ECMO) - ADULTOS”**, base de datos que fue creada con el equipo de ECMO con el fin de facilitar la recolección de datos y desarrollo de proyectos de investigación. Los pacientes también fueron filtrados en la base de datos de ECMO (formato Excel) de la coordinadora de ECMO y en REDCap, de acuerdo con la edad y año de atención, para extraer los números de ingreso que son el identificador del paciente en la institución, de esta manera realizar un cruce de datos y adicionar pacientes e información a la base de datos en REDCap por medio de los registros de historias clínicas digitales y en físico.

Los ingresos disponibles en la base de datos de REDCap fueron recolectados por digitadores contratados para cumplir esa función específicamente y que demostraron conocimientos y experiencia en el área de ECMO, sin embargo, se realizó revisión del 20% de los registros aleatoriamente para confirmar la veracidad de los datos registrados y se adicionó la información que era necesaria.

En el Anexo 1, se encuentra la Tabla de operacionalización de las variables que fueron consideradas para el estudio, su definición, nivel de medición, tipo y nivel de operacionalización.

## **7.5. Plan de análisis de datos**

Se hizo uso de estadística descriptiva para reportar las variables de tipo cuantitativo. Se utilizaron medidas de tendencia central (promedio y mediana) y de medidas de dispersión (rango intercuartílico y desviación estándar), cada una se reportó de acuerdo con la distribución normal identificada por el sesgo y el apuntalamiento.

Las diferencias entre grupos fueron estimadas con ANOVA o Kruskal Wallis según correspondía para variables cuantitativas. Las variables cualitativas dicotómicas y politómicas fueron descritas mediante frecuencias absolutas y proporciones. Entre grupos se estimaron diferencias mediante las pruebas  $\chi^2$  o Fisher, de acuerdo con las frecuencias esperadas en las celdas.

El tiempo de exposición de cada paciente corresponde al momento en el que fue canulado (inicio de soporte ECMO) hasta la aparición de complicaciones hemorrágicas o retiro del soporte sin complicaciones hemorrágicas (censura), obteniendo así, los días en riesgo de presentar el evento hemorrágico.

Para evaluar el riesgo de generar complicaciones hemorrágicas, se utilizó un análisis de tiempo al evento (supervivencia de Kaplan-Meier) estratificado por cohorte. Este análisis permitió comparar y encontrar diferencias entre las curvas de tiempo al evento de los grupos de estudio. Para estimar la asociación entre la exposición y el desenlace, se utilizó un modelo de riesgos proporcionales de Cox. Este modelo permitió estimar el Hazard Ratio (HR), esta fuerza de asociación se estimó de forma cruda y ajustada por covariables estadísticamente significativas o por las variables que, según la literatura, podían modificar el efecto.

Para seleccionar las variables de la regresión, se usó la técnica de Stepwise, considerando una probabilidad de entrada ( $p_e$ ) de 0.1 y de salida ( $p_r$ ) de 0.15. Con el modelo final se evaluaron los siguientes supuestos:

- Colinealidad: con el comando *pwcorr* se estimó el coeficiente de correlación de Pearson para identificar variables altamente correlacionadas.
- Especificación: se utilizó el test de reestimación por link para evaluar si el modelo final se ajustaba correctamente a los datos.



- Riesgos proporcionales: se utilizó el test de Schoenfeld para evaluar si los riesgos de los participantes en el estudio eran proporcionales a lo largo del tiempo.
- Ajuste del modelo: se utilizará un tipo de residuo estandarizado (Cox-Snell) para evaluar la bondad de ajuste del modelo de supervivencia.

Los resultados de las pruebas estadísticas fueron significativos, con un valor  $p$  inferior a 0.05. El análisis se realizó utilizando el software estadístico STATA, versión 15.0 SE.

## **8. Control de sesgos**

### **8.1. Sesgos de selección**

Los pacientes de los diferentes grupos de exposición fueron atendidos en la misma institución (FCS) y en el mismo servicio (Unidad de Soporte Vital Extracorpóreo - USVEC), garantizando que pertenecieran a la misma.

Al tratarse de una cohorte retrospectiva, no existió el sesgo dado por las pérdidas de seguimiento. Se contó con el registro completo de la estancia del paciente hasta finalizar el soporte.

Sin embargo, es importante mencionar que dada la exposición de los sujetos, se consideró un grupo de referencia que corresponde a los pacientes no anticoagulados, dichos sujetos no son anticoagulados por el riesgo que presentan, por lo tanto, son sujetos claramente diferentes a los demás y se espera comparar su riesgo versus los anticoagulados sin un riesgo mayor.

### **8.2. Sesgos de medición**

Las variables necesarias para el estudio y la base de datos disponibles fueron revisadas por el investigador principal, los coinvestigadores expertos en ECMO y el asesor metodológico con el fin de identificar que se contara con los datos necesarios que permitieran responder a la pregunta de investigación.

La información registrada en la plataforma REDCap fue diligenciada por dos digitadores (auxiliares de enfermería) quienes tuvieron un entrenamiento de dos semanas por parte de la investigadora principal para estandarizar el registro de la información e indicar la fuente para obtener cada variable, además, contaban con experiencia en la atención del paciente en ECMO, así, se garantiza la calidad de la información obtenida.

Adicionalmente, el equipo realizó revisión de la información registrada en REDCap para el 20% de los pacientes con el fin de identificar errores de digitación, valores faltantes, ambigüedades o información incorrecta. Los registros incompletos fueron eliminados dado que no aportaban información para el desenlace de interés.

### **8.3. Confusión**

Mediante el primer análisis de datos que corresponde a la descripción de la muestra y comparación de grupos, se obtuvo las características de los sujetos que se identificaban como diferentes y se consideraron para el modelo multivariado de Riesgos Proporcionales de Cox. Además, fueron incluidos los factores que modifican el riesgo de presentar el desenlace de acuerdo con la literatura disponible. De acuerdo con la información y experiencia clínica, se incluyeron variables como edad, sexo, modalidad del soporte, antecedentes como: falla cardíaca, COVID-19, HTA, valvulopatía, riesgo de sangrado, también el PTT pre ECMO, dosis de heparina, ACT pre y post heparina, tiempo en soporte ECMO (Chung et al., 2020; Nunez et al., 2022)., complicación mecánica o cardiovascular.

Por otro lado, se consideraron criterios estrictos para la selección y exclusión de los sujetos, haciendo uso de la restricción a fin de reclutar a los pacientes que presentaran un riesgo similar de presentar la complicación hemorrágica. Inicialmente se restringió el ingreso de pacientes desde 2010 hasta 2017 dado que por cuestión histórica de la Clínica fue el periodo de menor volumen de pacientes y por lo tanto menor experticia en el manejo de la anticoagulación. Posteriormente con los criterios se retiraron sujetos que hayan requerido de anticoagulación previo al soporte ECMO, también quienes hubiesen presentado hemorragia pre ECMO. Aunque se incluyeron la mayoría de los pacientes de la Clínica Shaio, no fue la totalidad, por dichas características que modificaban potencialmente la asociación que se estudiaba.

Dado que los pacientes tienen determinadas características que pueden definir su estado de expuestos o no expuestos durante el soporte ECMO, se decidió realizar un análisis estratificado con el fin de categorizar la exposición en diferentes niveles.

## 9. Consideraciones éticas

La investigación planteada al tratarse de un estudio de tipo observacional, retrospectivo, es catalogada sin riesgo de acuerdo con la Resolución 8430 de 1993 “Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud” (Ministerio de Salud, 1993).

Se considera sin riesgo dado que no se realiza ninguna intervención, solamente se accede a registros de la atención: “Las investigaciones sin riesgo son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta” (Ministerio de Salud, 1993).

Para el desarrollo del estudio se consideró la Declaración de Helsinki (Asociación Médica Mundial, 2013), que establece los principios básicos para la investigación en seres humanos. También se siguieron las recomendaciones de Buenas Prácticas Clínicas, definidas en la Resolución 2378 de 2008 (Ministerio de Protección Social, 2008).

Para la ejecución se contempló la declaración de en la cual “se determinan las recomendaciones para realizar investigaciones en seres humanos, teniendo en cuenta sus principios básicos y se adoptan las recomendaciones de Buenas Prácticas Clínicas”, principios definidos en la Resolución 2378 de 2008 (Ministerio de Protección Social, 2008).

Es importante mencionar que se consideraron los principios éticos de la investigación: beneficencia, no maleficencia, justicia y autonomía, al ser de un diseño retrospectivo los pacientes recibieron atención médica equitativa e imparcial, consideradas por el médico encargado de la atención y manejo de la patología, no se realizó ninguna intervención, por lo tanto, no se requiere de la firma de un consentimiento informado y la información obtenida fue registrada mediante un código que permitió conservar la confidencialidad y privacidad de los participantes.

La información manejada en el marco del presente protocolo se consideró confidencial y se trató como tal por todas las partes involucradas. Esto significa que la información no fue divulgada a terceros no autorizados, ni utilizada para fines distintos a los establecidos en este protocolo.

Para su ejecución, el protocolo de investigación fue aprobado por el comité de ética de las partes involucradas: Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia con el *acta 010 del 15 de junio de 2023* (Anexo 4) y comité de la Fundación Clínica Shaio por medio del *acta 361 del 24 de mayo de 2023* (Anexo 5).

## 10. Resultados

### 10.1. Características individuales de los participantes

Un total de 277 adultos en soporte ECMO hicieron parte del estudio y fueron seguidos hasta el momento de la decanulación o aparición de eventos hemorrágicos. No fue posible reclutar algunos sujetos en los grupos de PTT  $\leq 40$ , PTT  $> 50$  y  $\leq 60$  Y PTT  $> 60$  y  $\leq 70$  debido a la naturaleza de la exposición de cada sujeto a determinado nivel de PTT.

La Tabla 3, reporta las características de los pacientes que fueron incluidos en el estudio clasificados de acuerdo con el nivel de PTT, y así mismo, las diferencias y similitudes entre ellos. La edad, el sexo, el IMC, los antecedentes patológicos, los puntajes RESP y SAVE, el tiempo que transcurre entre el ingreso y el inicio del soporte ECMO, la necesidad de conversión, ACT pre y post heparina y la estancia en UCI son variables que no son diferentes entre los diferentes grupos de PTT. Sin embargo, el SDRA es el principal motivo por el cual se indica soporte ECMO, por lo tanto, la modalidad V-V es la más frecuente. La mediana de PTT pre ECMO fue superior en el grupo que no recibió anticoagulación durante el soporte (33 segundos, rango intercuartílico: 28.2 – 42.3). El requerimiento de doble membrana se incrementa en el grupo de PTT  $> 70$  (18.52%). El tiempo durante el soporte es menor para el grupo sin HNF (4.82 días, RI: 1.99 – 10.36) dato que coincide con la mediana de estancia hospitalaria (17.5, RI: 8.75 – 35.5). Los principales motivos de decanulación son la

mejoría y la supervivencia intrahospitalaria siendo superiores en los grupos con PTT  $\leq 40$  y PTT  $>40$  y  $\leq 50$ . Es importante aclarar la diferencia entre los grupos ( $<0.001$ ) respecto al riesgo de sangrado, dado que solo a los pacientes con dicho antecedente no se les administra HNF.

**Tabla 3: Características de los participantes del estudio de acuerdo con el nivel de exposición.**

Características	Anticoagulación con HNF					Sin HNF		Valor p
	Global (n=277)	PTT $\leq 40$ (n= 37)	PTT $>40$ y $\leq 50$ (n= 54)	PTT $>50$ y $\leq 60$ (n= 38)	PTT $>60$ y $\leq 70$ (n= 30)	PTT $>70$ (n= 54)	PTT Referencia (n= 64)	
<b>Edad (años)</b>								
Mediana (RI)	42.42 (32.94 - 51.87)	40.05 (32.3 - 49.87)	36.05 (30.01 - 51)	39.05 (31.93 - 53.25)	42.19 (37.1 - 51.72)	42.89 (34.69 - 50.92)	47.02 (35.31 - 55.62)	0.2108*
<b>Sexo (n - %)</b>								
Femenino	97 - 35.02	11 - 29.73	20 - 37.04	9 - 23.68	9 - 30.00	20 - 37.04	28 - 43.75	0.384**
Masculino	180 - 64.98	26 - 70.27	34 - 62.96	29 - 76.32	21 - 70.00	34 - 62.96	36 - 56.25	
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>								
Mediana (RI)	28.07 (24.77 - 31.53)	30.04 (26.57 - 33.66)	28.53 (24.84 - 32.46)	27.44 (24.9 - 30.56)	29.39 (24.86 - 32.32)	27.86 (23.44 - 31.38)	27.36 (24.36 - 30.85)	0.1866*
<b>Antecedentes patológicos (n - %)</b>								
Si	235 - 84.84	35 - 94.59	44 - 81.48	30 - 78.95	25 - 83.33	45 - 83.33	56 - 87.50	0.449**
Falla cardíaca	14 - 5.05	2 - 5.41	2 - 3.70	1 - 2.63	1 - 3.33	2 - 3.70	6 - 9.38	0.740***
FA	9 - 3.25	1 - 2.70	4 - 7.41	0 - 0	1 - 3.33	1 - 1.85	2 - 3.13	0.552 ***
HTA	54 - 19.49	9 - 24.32	13 - 24.07	5 - 13.16	5 - 16.67	12 - 22.22	10 - 15.63	0.659 **
HTP	10 - 3.61	1 - 2.70	3 - 5.56	0 - 0	2 - 6.67	2 - 3.70	2 - 3.13	0.708***
Obesidad	95 - 34.30	18 - 48.65	19 - 35.19	11 - 28.95	13 - 43.33	19 - 35.19	15 - 23.44	0.139**
Sobrepeso	54 - 19.49	5 - 13.51	11 - 20.37	9 - 23.68	4 - 13.33	8 - 14.81	17 - 26.56	0.439***
Valvulopatía	12 - 4.33	2 - 5.41	3 - 5.56	2 - 5.26	2 - 6.67	1 - 1.85	2 - 3.13	0.833***
Riesgo de sangrado	21 - 7.58	0 - 0	0 - 0	0 - 0	0 - 0	0 - 0	21 - 32.81	<b>&lt;0.001***</b>
<b>Diagnóstico CIE-10 (n - %)</b>								
SDRA	182 - 65.70	25 - 67.57	38 - 70.37	29 - 76.32	24 - 80.00	35 - 64.81	31 - 48.44	<b>0.011***</b>
Choque cardiogénico	83 - 29.96	12 - 32.43	14 - 25.93	9 - 23.68	6 - 20.00	17 - 31.48	25 - 39.06	
Choque séptico	12 - 4.33	0 - 0	2 - 3.70	0 - 0	0 - 0	2 - 3.70	8 - 12.50	
Neumonía por Sars-CoV-2	138 - 49.82	15 - 59.46	28 - 51.85	24 - 63.16	22 - 73.33	30 - 55.56	12 - 18.75	<b>&lt;0.001***</b>
<b>RESP Score</b>								
Mediana (RI)	3 (2 - 4)	3 (2 - 4)	3.5 (3 - 5)	4 (2 - 4)	3 (2 - 5)	3 (1 - 4)	2 (1 - 4)	0.1132*
<b>SAVE Score</b>								
Mediana (RI)	-2 (-5 - 2)	-3 (-5 - (-1))	-3 (-4 - 3)	-1 (-2 - 1)	0.5 (-2 - 3)	-1 (-5 - 2)	-5 (-7 - 3)	0.2759*
<b>PTT pre ECMO (segundos)</b>								
Mediana (RI)	30 (26.3 - 35.1)	29.65 (26.5 - 32.3)	30 (24.3 - 33.2)	29.8 (26.7 - 31.9)	29 (26.2 - 36)	30 (25.6 - 34.8)	33 (28.2 - 42.3)	<b>0.0422*</b>



<b>Tiempo entre ingreso hasta inicio de ECMO (días)</b>								
Mediana (RI)	0 (0 - 4)	0 (1 - 5)	0 (0 - 4)	0 (0 - 1)	0 (0 - 5)	0 (0 - 1)	0 (0 - 6.5)	0.7993*
<b>Modalidad inicial del ECMO (n - %)</b>								
Veno-arterial	99 - 35.74	14 - 37.84	15 - 27.78	10 - 26.32	7 - 23.33	18 - 33.33	35 - 54.69	0.034***
Veno-venosa	171 - 61.73	22 - 59.46	36 - 66.67	28 - 73.68	23 - 76.67	34 - 62.96	28 - 43.75	
Veno-venoarterial	7 - 2.53	1 - 2.70	3 - 5.56	0 - 0	0 - 0	2 - 3.70	1 - 1.56	
<b>Conversión ECMO (n - %)</b>								
Si	36 - 13.04	5 - 13.51	5 - 9.26	5 - 13.16	5 - 17.24	8 - 14.81	8 - 12.50	0.923***
<b>Dosis heparina pre-canulación</b>								
Mediana (RI)	50 (38 - 80)	50 (42 - 75)	50 (36 - 80)	52.5 (35 - 80)	70 (45 - 87)	60 (40 - 80)	40 (30 - 55)	0.0089*
<b>ACT pre-heparina (segundos)</b>								
Mediana (RI)	160 (138 - 208)	166 (141 - 237)	154 (127 - 180)	157 (143 - 191)	138 (136 - 208)	165 (142 - 246)	173.5 (149 - 270)	0.2024*
<b>ACT post heparina (segundos)</b>								
Mediana (RI)	218.5 (191 - 254)	232 (196 - 279)	206 (181 - 249)	213 (172 - 263)	230 (202 - 279)	210.5 (186 - 246)	219 (202 - 257)	0.2367*
<b>Doble membrana (n - %)</b>								
Si	36 - 13.00	7 - 18.92	5 - 9.26	5 - 13.16	8 - 26.67	10 - 18.52	1 - 1.56	0.002***
<b>Tiempo en ECMO (días)</b>								
Mediana (RI)	10.9 (4.87 - 21.46)	13.44 (8.27 - 17.8)	13.64 (7.1 - 22.9)	11.34 (4.83 - 32.66)	14.03 (6.91 - 27.54)	13.83 (4.96 - 25.94)	4.82 (1.99 - 10.36)	0.0001*
<b>Motivo decanulación (n - %)</b>								
Mejoría	186 - 67.15	32 - 86.49	45 - 83.33	25 - 65.79	14 - 46.67	31 - 57.41	39 - 60.94	0.002***
Muerte	78 - 28.16	5 - 13.51	8 - 14.81	10 - 26.32	15 - 50.00	21 - 38.89	19 - 29.69	
Reorientación	13 - 4.69	0 - 0.0	1.85	3 - 7.89	1 - 3.33	2 - 3.70	6 - 9.38	
<b>Supervivencia al egreso (n - %)</b>								
No	104 - 37.55	5 - 13.51	11 - 20.37	15 - 39.47	16 - 53.33	25 - 46.30	32 - 50.00	<0.001***
Si	173 - 62.45	32 - 86.49	43 - 79.63	23 - 60.53	14 - 46.67	29 - 53.70	32 - 50.00	
<b>Estancia hospitalaria (días)</b>								
Mediana (RI)	28 (16 - 50)	38 (21 - 59)	38 (23 - 56)	32.5 (15 - 53)	26 (15.4 - 45)	29 (16 - 45)	17.5 (8.75 - 35.5)	0.0001*
<b>Estancia en UCI (días)</b>								
Mediana (RI)	23.67 (13.45 - 38.89)	29.47 (18.87 - 46.87)	25.87 (16.76 - 40.67)	22.48 (10.99 - 45.8)	22.58 (15.28 - 38.49)	23.31 (9.09 - 34.11)	20.36 (7.04 - 35.06)	0.0826*

Abreviaturas: RI, rango intercuartílico; PTT, tiempo de tromboplastina parcial; IMC, índice de masa corporal; FA, fibrilación auricular; HTA, hipertensión arterial; HTP, hipertensión pulmonar; SDRA, síndrome de dificultad respiratoria aguda.

\* Diferencias calculadas mediante prueba de Kruskal-Wallis

\*\* Diferencias calculadas mediante prueba de Chi cuadrado

\*\*\* Diferencias calculadas mediante prueba exacta de Fisher

## 10.2. Ocurrencia del evento

Se evaluaron las complicaciones secundarias al soporte haciendo énfasis en las relacionadas con la anticoagulación (ver tabla 4). El 8.11% de los sujetos con PTT  $\leq 40$ , el 11.11% con PTT  $>40$  y  $\leq 50$ , el 13.16% en el grupo con  $>50$  y  $\leq 60$ , el 43.33% con PTT  $>60$  y  $\leq 70$ , 57.41% con PTT  $>70$  y 35.94% de los pacientes sin anticoagulación desarrollaron complicación hemorrágica durante el soporte ECMO, siendo una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.0001$ ).

Las complicaciones se presentaron con mayor frecuencia en el grupo con PTT  $>60$  y PTT  $\leq 70$  y en el grupo con PTT  $>70$ , siendo las más frecuentes las complicaciones mecánicas, hemorrágicas y renales. Las complicaciones mecánicas incluyen falla del oxigenador, falla de bomba, ruptura de bomba, ruptura de otro tubo, problemas de cánula, cambio de circuito, función anormal del intercambiador de calor, trombosis del circuito, coágulos en hemofiltro y aire en el circuito. Adicionalmente, se evaluaron las infecciones durante ECMO con detección por cultivos microbiológicos, siendo estas más frecuentes en el rango de PTT  $>40$  y  $\leq 50$ . Al analizar específicamente los eventos relacionados con la coagulación, se puede evidenciar que el grupo de PTT  $>70$  es el que mayor porcentaje de eventos hemorrágicos desarrolla. Los eventos trombóticos no son frecuentes en ninguno de los grupos.

**Tabla 4:** Complicaciones secundarias al soporte ECMO de participantes del estudio y características de los eventos hemorrágicos.

Características	Anticoagulación con HNF						Sin HNF	Valor p
	Global (n=277)	PTT ≤40 (n= 37)	PTT >40 y ≤50 (n= 54)	PTT >50 y ≤60 (n= 38)	PTT >60 y ≤70 (n= 30)	PTT >70 (n= 54)	PTT Referencia (n= 64)	
<b>Complicaciones (n - %)</b>								
Si	172 – 62.09	17 – 45.95	25 – 46.30	19 – 50.00	25 – 83.33	43 – 79.63	43 – 39.7	<0.0001*
Mecánica	56 – 20.22	6 – 16.22	10 – 18.52	10 – 26.32	9 – 30.00	17 – 31.48	4 – 6.25	0.010*
Hemorrágica	81 – 29.24	3 – 8.11	6 – 11.11	5 – 13.16	13 – 43.33	31 – 57.41	23 – 35.94	<0.0001*
Neurológica	38- 13.72	3 – 8.11	1 – 1.85	6 – 15.79	7 – 23.33	14 – 25.93	7 – 10.94	0.002**
Renal	89 – 32.13	11 – 29.73	14 – 25.93	8 – 21.05	13 – 43.33	15 – 27.78	28 – 43.75	0.096*
Cardiovascular	39 – 14.08	1 – 2.70	8 – 14.81	5 – 13.16	8 – 26.67	9 – 16.67	8 – 12.50	0.116**
Pulmonar	16 – 5.78	1 – 2.70	1 – 1.85	3 – 7.89	4 – 13.33	5 – 9.26	2 – 3.13	0.170**
Metabólica	18 – 6.50	4 – 10.81	2 – 3.70	1 – 2.63	1 – 3.33	5 – 9.26	5 – 7.81	0.582*
MMII	9 – 3.25	1 – 2.70	1 – 1.85	2 – 5.26	0 - 0	2 – 3.70	3 – 4.69	0.882**
Infeciosa	202 – 72.92	28 – 75.68	46 – 85.19	30 – 78.95	23 – 76.67	38 – 70.37	37 – 57.81	0.026*
<b>Número de infecciones</b>								
Mediana (RI)	2 (1 - 3)	2 (1 - 3)	2 (1 - 3)	2 (2 – 3)	2 (1 - 3)	2 (1 - 4)	2 (1 - 2)	0.2404***
<b>Complicaciones relacionadas con la coagulación</b>								
<b>Eventos hemorrágicos (n - %)</b>								
Vías digestivas	11 - 3.97	1 – 2.70	2 – 3.70	1 – 2.63	0 - 0	4 – 7.41	3 – 4.69	0.791**
Sitio de cánulas	13 - 4.69	1 – 2.70	1 – 1.85	0 - 0	1 – 3.33	4 – 7.41	6 – 9.38	0.231**
Mediastinal	14 - 5.05	1 – 2.70	3 – 5.56	1 – 2.63	3 – 10.00	3 – 5.56	3 – 4.69	0.825**
Sitio quirúrgico	15 - 5.42	1 – 2.70	0 - 0	1 – 2.63	2 – 6.67	4 – 7.41	7 – 10.94	0.097**
Pulmonar	7 - 2.53	0 - 0	0 - 0	1 – 2.63	2 – 6.67	3 – 5.56	1 – 1.56	0.196**
Intracraneal	34 - 12.27	0 - 0	0 - 0	2 – 5.26	6 – 20.00	18 – 33.33	8 – 12.50	<0.0001
<b>Eventos trombóticos (n - %)</b>								
Si	15 – 5.41	3 – 8.11	1 – 1.85	2 – 5.26	2 – 6.67	4 – 7.41	3 – 4.69	0.736**
En el circuito	3 – 1.08	0 - 0	1 – 1.85	0 - 0	0 - 0	1 – 1.85	1 – 1.56	1.000**
TEP	1 – 0.36	0 - 0	0 - 0	0 - 0	1 – 3.33	0 - 0	0 - 0	0.108**
Amputación MMII	3 – 1.08	0 - 0	0 - 0	1 – 2.63	0 - 0	1 – 1.85	1 – 1.56	0.947**
Isquemia cerebral difusa	6 – 2.17	3 – 8.11	0 - 0	0 - 0	1 – 3.33	1 – 1.85	1 – 1.56	0.130**
Infarto cerebral	2 – 0.72	0 - 0	0 - 0	1 – 2.63	0 - 0	1 – 1.85	0 - 0	0.617**

Abreviaturas: RI, rango intercuartílico; PTT, tiempo de tromboplastina parcial; TEP, tromboembolismo pulmonar; MMII, miembros inferiores.

\* Diferencias calculadas mediante prueba de Chi cuadrado

\*\* Diferencias calculadas mediante prueba exacta de Fisher

\*\*\*Diferencias calculadas mediante prueba de Kruskal-Wallis

Se estimó incidencia de los eventos de interés por grupos. La incidencia acumulada global de complicaciones hemorrágicas fue de 29.24 casos nuevos por cada 100 pacientes que recibieron soporte ECMO en el periodo 2018 a 2023, el reporte por grupos se encuentra en la Tabla 5. Adicionalmente, por cada 100 pacientes en soporte ECMO se presentaron 5.41 casos nuevos de complicaciones trombóticas en el

periodo 2018 a 2023. La tasa de incidencia de complicaciones hemorrágicas en pacientes bajo soporte ECMO global fue de 2.24 casos por 100 pacientes-día en el periodo 2018 a 2023 (Tabla 6).

**Tabla 5:** Incidencia acumulada de las complicaciones hemorrágicas y trombóticas secundarias al soporte ECMO

Niveles de PTT	Pacientes que desarrollaron el evento	Total pacientes	Incidencia (*100 pacientes)	Valor p
<b>Complicaciones hemorrágicas</b>				
PTT ≤40	3	37	8.11	<0.001
PTT >40 y ≤50	6	54	11.11	
PTT >50 y ≤60	5	38	13.16	
PTT >60 y ≤70	13	30	43.33	
PTT >70	31	54	57.41	
Sin HNF	23	64	35.94	
Global	81	277	29.24	
<b>Complicaciones trombóticas</b>				
PTT ≤40	3	37	8.11	0.736
PTT >40 y ≤50	1	54	1.85	
PTT >50 y ≤60	2	38	5.26	
PTT >60 y ≤70	2	30	6.67	
PTT >70	4	54	7.41	
Sin HNF	3	64	4.69	
Global	15	277	5.42	

\* Diferencias calculadas mediante prueba exacta de Fisher

**Tabla 6:** Tasa de incidencia de las complicaciones hemorrágicas secundarias al soporte ECMO

<b>Complicaciones hemorrágicas</b>				
Niveles de PTT	Pacientes que desarrollaron el evento	Total tiempo en días aportado por cada paciente en riesgo del evento	Incidencia (100 pacientes-día)	IC 95% (LI – LS)
PTT ≤40	3	569.75	0.52	0.16 - 1.63
PTT >40 y ≤50	6	892.51	0.67	0.30 - 1.49
PTT >50 y ≤60	5	654.37	0.76	0.31 - 1.83
PTT >60 y ≤70	13	465.36	2.79	1.62 - 4.81
PTT >70	31	590.11	5.25	3.69 - 7.46
Sin HNF	23	435.46	5.28	3.50 - 7.94
Global	81	3607.56	2.24	1.80 - 2.79

La tabla 7 reporta las variables relacionadas con la anticoagulación de acuerdo con la presencia o ausencia de complicación hemorrágica durante el soporte ECMO. La mediana del PTT mínimo y máximo fueron superiores para quienes presentaron eventos hemorrágicos (29.5, RI: 26.8 - 33.2 y 65, RI: 56.4 - 78.6, respectivamente). Respecto al tiempo que fue administrada la HNF, en quienes presentaron complicaciones hemorrágicas la mediana de días fue de 6 con un RI de 3 – 9, siendo inferior en comparación con quienes no reportaron evento hemorrágico. El PTT en el instante de mayor riesgo fue superior en el grupo con evento hemorrágico (71.2, RI: 60.6 – 82.6).

**Tabla 7:** Variables de anticoagulación durante el soporte ECMO de los participantes del estudio de acuerdo con el desarrollo de complicación hemorrágica.

Características	Complicación hemorrágica		Valor p
	Si (n= 81)	No (n= 197)	
<b>PTT mínimo (segundos)</b>			
Mediana (RI)	29.5 (26.8 - 33.2)	27.7 (24.75 - 32.3)	<b>0.0184*</b>
<b>PTT máximo (segundos)</b>			
Mediana (RI)	65 (56.4 - 78.6)	51.95 (43.35 - 61.05)	<b>&lt;0.0001*</b>
<b>Uso de HNF (n - %)</b>			
Si	58 – 71.60	155 – 79.08	0.179**
<b>Esquema de HNF (n - %)</b>			
Continuo	29 – 35.80	66 – 33.67	0.304**
Intermitente	29 – 38.80	88 – 44.90	
<b>Tiempo con HNF (días)</b>			
Mediana (RI)	6 (3 - 9)	9 (4 - 16)	<b>0.0056*</b>
<b>Dosis mínima de HNF (UI)</b>			
Mediana (RI)	200 (200 - 300)	300 (200 - 300)	0.0654*
<b>Dosis máxima de HNF (UI)</b>			
Media (DE)	1065.94 (534.27)	1292.52 (602.90)	<b>0.0126***</b>
<b>Uso de heparina en evento hemorrágico (n - %)</b>			
Si	47 – 58.02		-
<b>PTT de exposición</b>			
Mediana (RI)	71.2 (60.6 - 82.6)	49.25 (40.95 - 61.2)	<b>&lt;0.0001*</b>

Abreviaturas: PTT, tiempo de tromboplastina parcial; TNF, Heparina no fraccionada; UI, unidades internacionales.

\* Diferencias calculadas mediante Suma de rangos de Wilcoxon

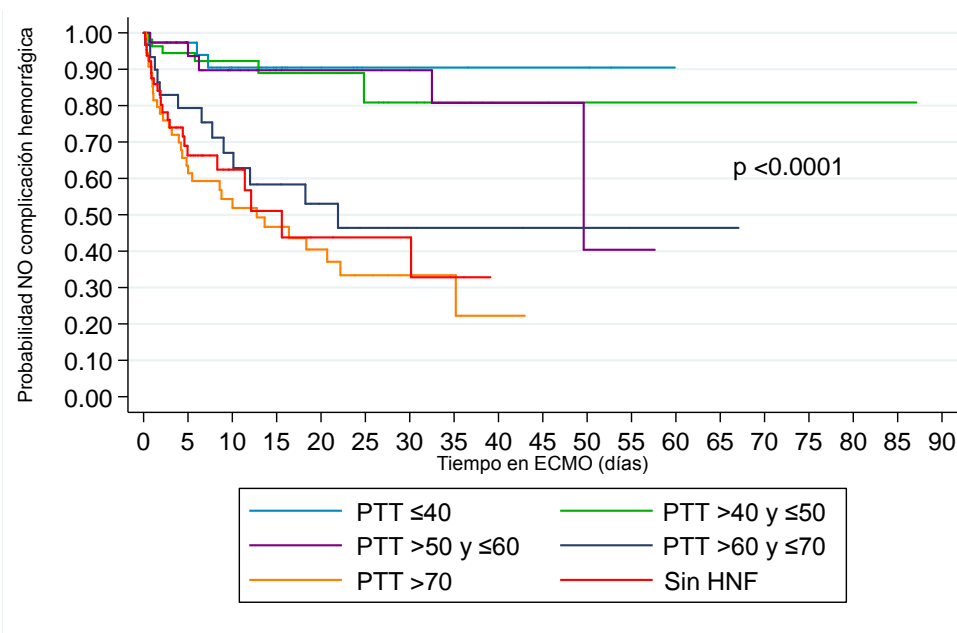
\*\* Diferencias calculadas mediante prueba de Chi cuadrado

\*\*\* Diferencias calculadas mediante prueba Z de diferencia de medias

### 10.3. Comparación de las curvas de tiempo al evento

Las funciones de tiempo al evento fueron significativamente superiores para los grupos con PTT  $\leq 60$ , cuando el PTT es  $>60$  tiende a la inferioridad, demostrando que la complicación hemorrágica es un evento que aparece con mayor rapidez a través del tiempo cuando el paciente supera metas de PTT de 60. La información previamente descrita se puede ver reflejada en la comparación de las curvas de tiempo al evento hemorrágico de la figura 5. La función de supervivencia demostró ser estadísticamente diferente entre los grupos de exposición lo cual fue comprobado mediante una prueba de hipótesis de rangos logarítmicos ( $p < 0.0001$ ) y de Wilcoxon ( $< 0.0001$ ).

**Figura 5:** Comparación de curvas de tiempo al evento por método de Kaplan-Meier



Con el objetivo de proporcionar información más detallada del tiempo al evento, se presentan intervalos de 5 días a partir del día de la canulación o inicio del soporte ECMO (ver tabla 8).

**Tabla 8:** Tiempo al evento hemorrágico durante el soporte ECMO de acuerdo con los niveles de PTT.

Intervalo de tiempo en ECMO (días)	Función de supervivencia*	IC 95%	
		Li	Ls
<b>PTT ≤40</b>			
0 – 5	0.9714	0.8140	0.9959
5 – 10	0.8995	0.7178	0.9667
10 – 15	0.8995	0.7178	0.9667
15 – 20	0.8995	0.7178	0.9667
20 – 25	0.8995	0.7178	0.9667
35 – 40	0.8995	0.7178	0.9667
50 – 55	0.8995	0.7178	0.9667
55 – 60	0.8995	0.7178	0.9667
<b>PTT &gt;40 y ≤50</b>			
0 – 5	0.9417	0.8302	0.9808
5 – 10	0.9176	0.7939	0.9685
10 – 15	0.8848	0.7388	0.9517
15 – 20	0.8848	0.7388	0.9517
20 – 25	0.8216	0.6077	0.9254
25 -30	0.8216	0.6077	0.9254
30 – 35	0.8216	0.6077	0.9254
35 – 40	0.8216	0.6077	0.9254
45 – 50	0.8216	0.6077	0.9254
85 – 90	0.8216	0.6077	0.9254
<b>PTT &gt;50 y ≤60</b>			
0 – 5	0.9692	0.8010	0.9956
5 – 10	0.8849	0.6805	0.9619
10 – 15	0.8849	0.6805	0.9619
15 – 20	0.8849	0.6805	0.9619
25 – 30	0.8849	0.6805	0.9619
30 – 35	0.7918	0.4922	0.9260
35 – 40	0.7918	0.4922	0.9260
40 – 45	0.7918	0.4922	0.9260
45 – 50	0.4751	0.0483	0.8329
55 – 60	0.4751	0.0483	0.8329
<b>PTT &gt;60 y ≤70</b>			
0 – 5	0.7895	0.5903	0.8994
5 – 10	0.6711	0.4613	0.8141
10 – 15	0.5816	0.3689	0.7449
15 – 20	0.5262	0.3109	0.7027
20 – 25	0.4510	0.2295	0.6500
25 – 30	0.4510	0.2295	0.6500
30 – 35	0.4510	0.2295	0.6500
40 – 45	0.4510	0.2295	0.6500
50 – 55	0.4510	0.2295	0.6500
65 – 70	0.4510	0.2295	0.6500
<b>PTT &gt;70</b>			
0 – 5	0.6311	0.4845	0.7464
5 – 10	0.5409	0.3927	0.6677
10 – 15	0.4598	0.3109	0.5964
15 – 20	0.3964	0.2486	0.5405
20 – 25	0.3209	0.1770	0.4741
25 – 30	0.3209	0.1770	0.4741
30 – 35	0.3209	0.1770	0.4741

35 – 40	0.1925	0.0388	0.4338
40 – 45	0.1925	0.0388	0.4338
<b>PTT Referencia</b>			
0 – 5	0.6636	0.5204	0.7729
5 – 10	0.6295	0.4773	0.7486
10 – 15	0.5151	0.3232	0.6773
15 – 20	0.4358	0.2268	0.6282
20 – 25	0.4358	0.2268	0.6282
30 – 35	0.3113	0.0949	0.5608
35 – 40	0.3113	0.0949	0.5608

Abreviaturas:

LI: Límite inferior.

LS: Límite superior.

\* Estimada por el método de Kaplan – Meier.

#### 10.4. Asociación entre los diferentes niveles de PTT y el desarrollo de complicaciones hemorrágicas

Con el fin de evaluar la asociación entre los diferentes rangos de PTT y el desarrollo de complicaciones hemorrágicas se utilizó el modelo de riesgos proporcionales de Cox. La tabla 5 reporta los HR crudos teniendo el grupo sin anticoagulación como grupo de referencia. Es posible observar que el riesgo de desarrollar complicaciones hemorrágicas se incrementa de una manera directamente proporcional al incremento de los niveles de PTT.

Los niveles de PTT  $\leq 70$  se consideran protectores para la aparición de complicaciones hemorrágicas, por ejemplo, el riesgo de presentar el desenlace se reduce en un 88% (IC 95%: 86% - 107%), 83% (IC 95%: 72% - 120%), 80% (IC 95%: 76% - 107%) y 28% (IC 95%: 11% - 361%) para PTT  $\leq 40$ ,  $>40$  y  $\leq 50$ ,  $>50$  y  $\leq 60$ ,  $>60$  y  $\leq 70$ , respectivamente, resultados estadísticamente significativos. Adicionalmente es posible identificar que el riesgo para el grupo con PTT  $<70$  se convierte en un factor de riesgo con un HR de 1.18, sin embargo, no corresponde a un hallazgo estadísticamente significativo (Ver Tabla 9).



Para controlar el efecto por variables de confusión, se desarrolló un modelo de riesgos proporcionales de Cox multivariado. Tomando las variables que demostraron ser importantes estadísticamente en las tablas anteriores y con las variables que de acuerdo con la literatura son relevantes, se utilizó la técnica de stepwise para la selección de las variables con una probabilidad de entrada del 0.1 (pe) y de salida del 0.15 (pr). El ajuste del HR con las variables de confusión se puede observar en la tabla 9.

**Tabla 9:** Tasa de riesgo para presentar complicaciones hemorrágicas durante el soporte ECMO.

Grupos de exposición según PTT	Complicación hemorrágica (n-%)		HR	IC95%	Valor p	HR*	IC95%	Valor p
	Si	No						
Sin HNF	23 – 35.94	41 – 64.06	1.0	-	-	1.0	-	-
PTT ≤40	3 – 8.11	34 – 91.89	0.12	0.03 - 0.42	0.001	0.53	0.14 - 1.98	0.349
PTT >40 y ≤50	6 – 11.11	48 – 88.89	0.17	0.06 - 0.42	<0.001	0.78	0.28 - 2.17	0.638
PTT >50 y ≤60	5 – 13.16	33 – 86.84	0.20	0.07 - 0.53	0.001	0.70	0.24 - 2.05	0.528
PTT >60 y ≤70	13 – 43.33	17 – 56.67	0.72	0.36 - 1.45	0.364	2.06	0.90 - 4.69	0.083
PTT >70	31 – 57.41	23 – 45.59	1.18	0.68 - 2.04	0.536	2.97	1.53 - 5.77	0.001

*\*Ajustado por las variables: tiempo en soporte ECMO, complicación mecánica, complicación trombotica, PTT mínimo, PTT máximo, tiempo con heparina.*

Posterior a controlar por variables de confusión, el riesgo de desarrollar eventos hemorrágicos continuó siendo factor protector para los grupos con PTT ≤60 segundos, mientras que para el grupo con PTT >60 y ≤70 pasa de ser un factor protector a uno de riesgo con un HR de 2.03, sin embargo, el resultado no demuestra ser estadísticamente significativo. Por otro lado, el riesgo para el grupo con PTT >70 se incrementa sustancialmente y demuestra tener una significación estadística de gran importancia (HR: 2.97, IC 95%: 1.53 – 5.77). A partir del análisis de regresión de Cox,

se obtuvieron los coeficientes para cada variable, los cuales se presentan en la Tabla 10. Estos coeficientes permiten estimar el efecto individual de cada variable sobre el riesgo de desarrollar complicación hemorrágica.

**Tabla 10: Coeficientes de las variables regresoras incluidas en el modelo de riesgos proporcionales de Cox.**

Predictor	HR	Coeficiente	Error estándar	IC 95%		Valor p*
				LI	LS	
PTT ≤40	0.53	-0.6260185	0.6687171	-1.93668	0.684643	0.349
PTT >40 y ≤50	0.78	-0.2450175	0.5208053	-1.265777	0.7757422	0.638
PTT >50 y ≤60	0.70	-0.3425059	0.5432905	-1.407336	0.722324	0.528
PTT >60 y ≤70	2.06	0.7256227	0.4185653	-0.0947502	1.545996	0.083
PTT >70	2.97	1.089819	0.3387427	0.4258959	1.753743	0.001
Tiempo en ECMO	0.97	-0.0208639	0.0124733	-0.0453111	0.0035833	0.094
Complicación mecánica**	2.15	0.7662579	0.2722354	0.2326863	10.29983	0.005
PTT mínimo	1.02	0.0263569	0.0098561	0.0070394	0.0456745	0.007
PTT máximo	1.02	0.0210003	0.005451	0.0103165	0.0316841	<0.001
Tiempo con heparina	0.90	-0.0943447	0.0253254	-0.1439816	-0.0447077	<0.001
Complicación trombótica**	1.86	0.6221517	0.4403576	-0.2409334	10.485237	0.158

\*Valor p estimado mediante el estadístico de Wald  
\*\*Variable dicotómica con formato 0=No, 1=Si

Por lo tanto, el modelo final se construye de la siguiente manera:

$$\begin{aligned}
 h(t, x) = h_0(t) e [ & (-0.6260185 * PTT \leq 40) + (-0.2450175 * PTT > 40 y \leq 50) \\
 & + (-0.3425059 * PTT > 50 y \leq 60) + (0.7256227 * PTT > 60 y \leq 70) \\
 & + (1.089819 * PTT > 70) + (-0.0208639 * Tiempo en ECMO) + (0.7662579 \\
 & * Complicación mecánica) + (0.0263569 * PTT mínimo) + (0.0210003 \\
 & * PTT máximo) + (-0.0943447 * Tiempo con heparina + 0.6221517 \\
 & * Complicación trombótica) ]
 \end{aligned}$$

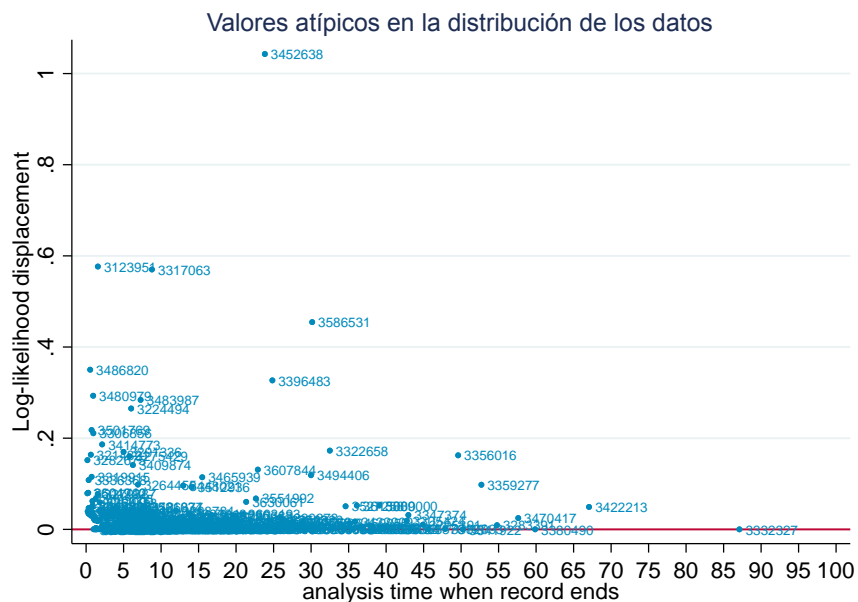
El análisis del modelo de riesgos proporcionales de Cox, tanto en su versión cruda como ajustada, revela que la exposición a un PTT superior a 70 se asocia con un mayor riesgo de desarrollar complicaciones hemorrágicas en adultos que reciben soporte ECMO.

## 10.5. Diagnóstico del modelo y evaluación de los supuestos

### Residuales

Se realizaron gráficos de los residuales en función del tiempo (ver figura 6) y se observó que la mayoría de los registros presentaban un desplazamiento de la verosimilitud inferior a 0.6, y respecto a tiempo, se concentraban por debajo de los 70 días en ECMO, sin embargo, se pudo identificar la presencia de registros extremadamente distantes de los demás, estos superaban un desplazamiento de la verosimilitud de 1.0 y tiempo en ECMO de 85 días. En este caso 2 sujetos se reportaron como valores atípicos, se realizó verificación de que se tratara de valores reales y no errores en la digitación. Posteriormente, se realizó el modelo de regresión con y sin ellos para evaluar el mejor ajuste, identificando que el modelo sin estos dos registros demostraba ser un mejor modelo para el evento de interés.

**Figura 6:** Valores atípicos en la distribución de los datos



## Especificidad

Se verificó que el modelo cuenta con una especificidad adecuada, y que añadir variables no adicionarán poder al modelo inicial, por lo tanto, se incluyen las variables necesarias que permiten explicar el desenlace de interés. Este supuesto se verifica por medio del comando *link test*. En la tabla 11 se reportan los resultados.

**Tabla 11:** Prueba de *link test* para evaluar especificidad del modelo final.

_t	Coeficiente	Error estándar	IC 95%		Valor p*
			LI	LS	
_hat	0.9870477	0.2245553	0.5469274	1.427168	<0.001
_hatsq	0.0031453	0.0488469	-0.0925929	0.0988835	0.949

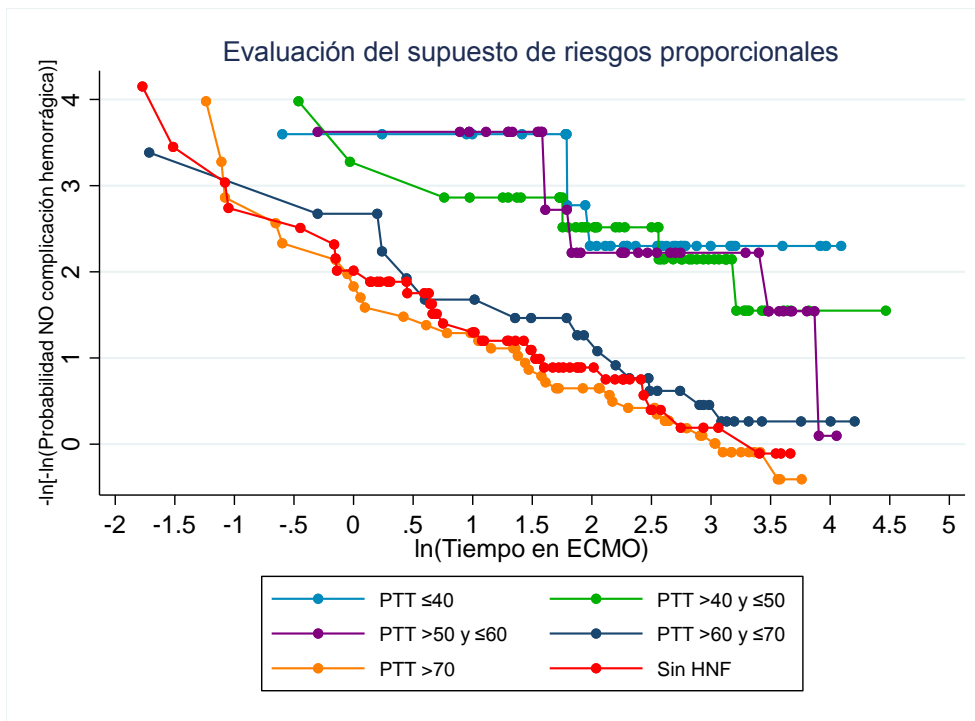
Log likelihood= -352.05456; LR chi2(2) = 115.99; Prob > chi2 = 0.0000

Lo anterior evidencia que no se identificaron más variables adicionales estadísticamente significativas que aportaran al modelo. Con el estadístico *link test* podemos verificar que el valor predicho del residuo estandarizado (\_hat) a partir del modelo resultó ser estadísticamente significativo y el residuo al cuadrado (\_hatsq) no demostró ser estadísticamente significativo ( $p= 0.949$ ), lo que demuestra que existe una especificación adecuada del modelo, de esta manera, se confirma que el modelo final contiene las variables necesarias para explicar el desenlace.

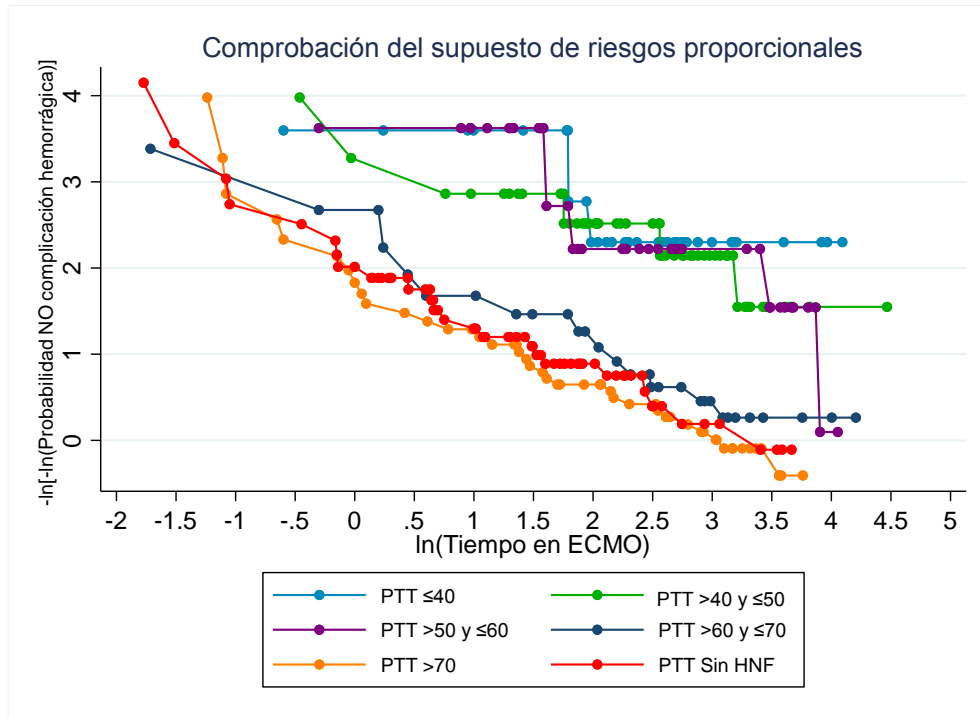
## Riesgos proporcionales

Este supuesto se comprueba que el efecto de las variables predictoras sobre el Hazard Ratio (HR) de presentar la complicación hemorrágica no cambia a través del tiempo. Se comprobó su cumplimiento de manera gráfica con *stphplot* donde se demuestra que son paralelos y *stcoxkm* que compara los observados con los predichos siendo estos similares. Adicionalmente, con la prueba estadística (*estat phtest*) que tiene como hipótesis nula que hay proporcionalidad, no se rechaza con un valor p de 0.1983. Confirmando de esta manera el cumplimiento del primer supuesto (ver figuras 7 y 8).

**Figura 7:** Verificación del supuesto de riesgos proporcionales para el modelo crudo.



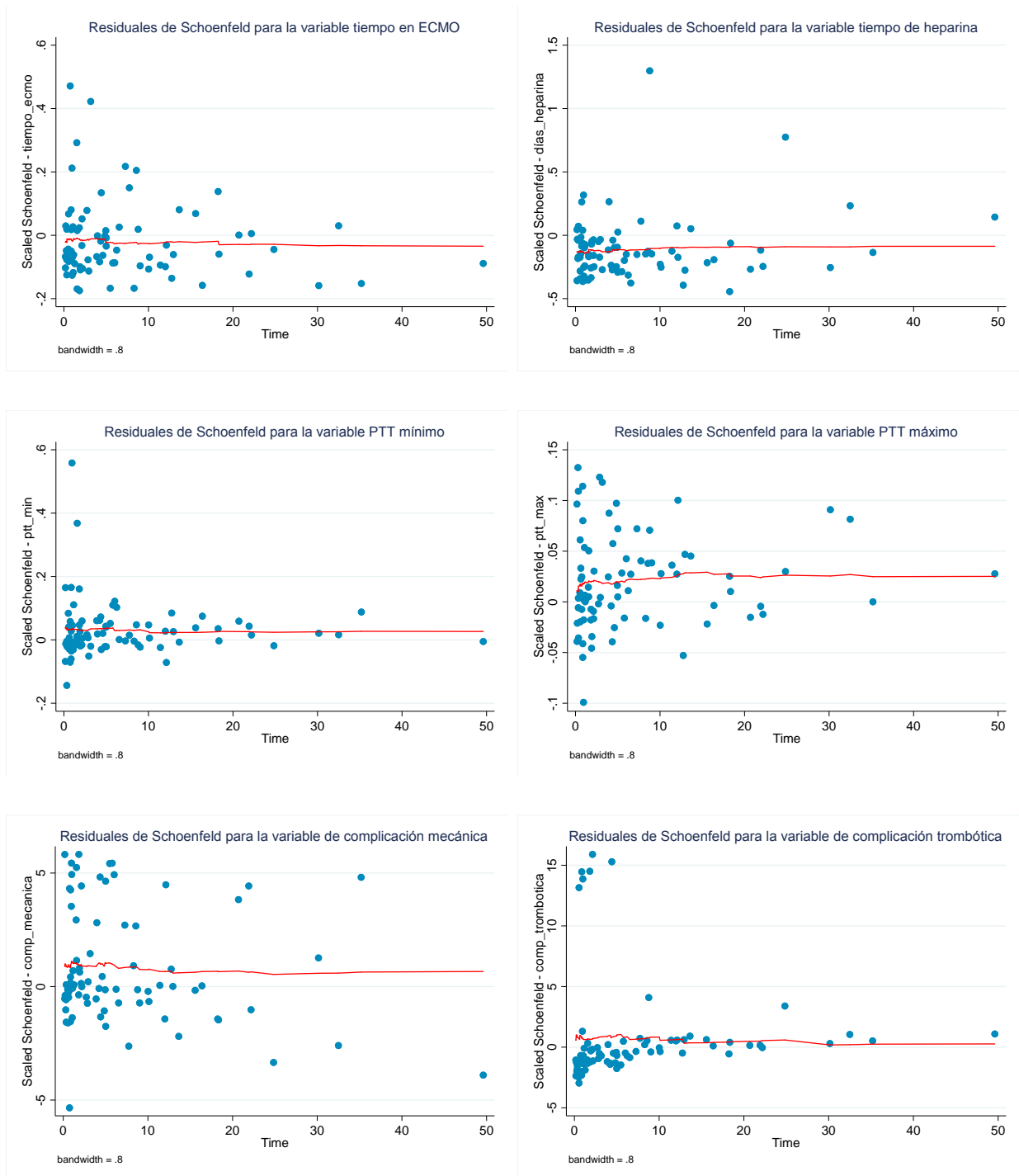
**Figura 8: Evaluación del supuesto de riesgos proporcionales para el modelo ajustado**



### 10.5.1 Validación del supuesto de riesgos proporcionales (residuales de Schoenfeld)

Se verificó el cumplimiento del supuesto de riesgos proporcionales en el modelo final mediante pruebas específicas para cada variable. Luego de calcular los residuales, se compararon los valores observados y esperados de las covariables en cada momento del tiempo. La Figura 9 presenta la gráfica de los residuales de cada variable en función del tiempo. La ausencia de patrones o tendencias en la gráfica respalda la no violación del supuesto de proporcionalidad.

**Figura 9:** Evaluación del supuesto de riesgos proporcionales con residuales de Schoenfeld



Para obtener un resultado objetivo del cumplimiento de la proporcionalidad se utilizó la prueba estadística con la hipótesis de cumplimiento del supuesto de proporcionalidad considerando  $Prob>x^2$  del test global. Lo anterior se puede visualizar en la tabla 12.

**Tabla 12:** Validación del supuesto de riesgos proporcionales de acuerdo con los residuales de Schoenfeld.

Variable	rho	$x^2$	Df	$Prob>x^2$
Exposición PTT $\leq 40$	-0.10361	1.04	1	0.3088
Exposición PTT $>40$ y $\leq 50$	0.00239	0.00	1	0.9831
Exposición PTT $>50$ y $\leq 60$	0.22062	3.95	1	0.0468
Exposición PTT $>60$ y $\leq 70$	-0.02812	0.08	1	0.7799
Exposición PTT $>70$	0.05057	0.25	1	0.6191
Exposición Sin HNF (Referencia)	-	-	1	-
Tiempo en ECMO	-0.12639	1.48	1	0.2231
Complicación mecánica (Si)	-0.15531	2.08	1	0.1496
PTT mínimo	-0.05281	0.29	1	0.5934
PTT máximo	0.01857	0.03	1	0.8685
Tiempo con heparina	0.16884	2.89	1	0.0893
Complicación trombótica (Si)	0.00010	0.00	1	0.9992
Test global			9	0.1983

## Colinealidad

Por medio del comando *pwcorr*, se presenta la matriz de correlación de Pearson y confirma que no existe colinealidad entre las variables regresoras (ver tabla 13).

**Tabla 13:** Evaluación de la colinealidad entre las variables predictoras del modelo.

Variable	Tiempo en ECMO	Complicación mecánica	PTT mínimo	PTT máximo	Tiempo con HNF	Complicación trombótica
Tiempo en ECMO	1.0000					
Complicación mecánica	0.3403	1.0000				
PTT mínimo	-0.0849	0.0414	1.0000			
PTT máximo	-0.0117	0.1082	0.1853	1.0000		



---

<b>Tiempo con HNF</b>	0.3350	0.2623	-0.0172	-0.1173	1.0000	
<b>Complicación trombótica</b>	-0.0666	0.0384	0.0087	0.0576	-0.1080	1.0000

---

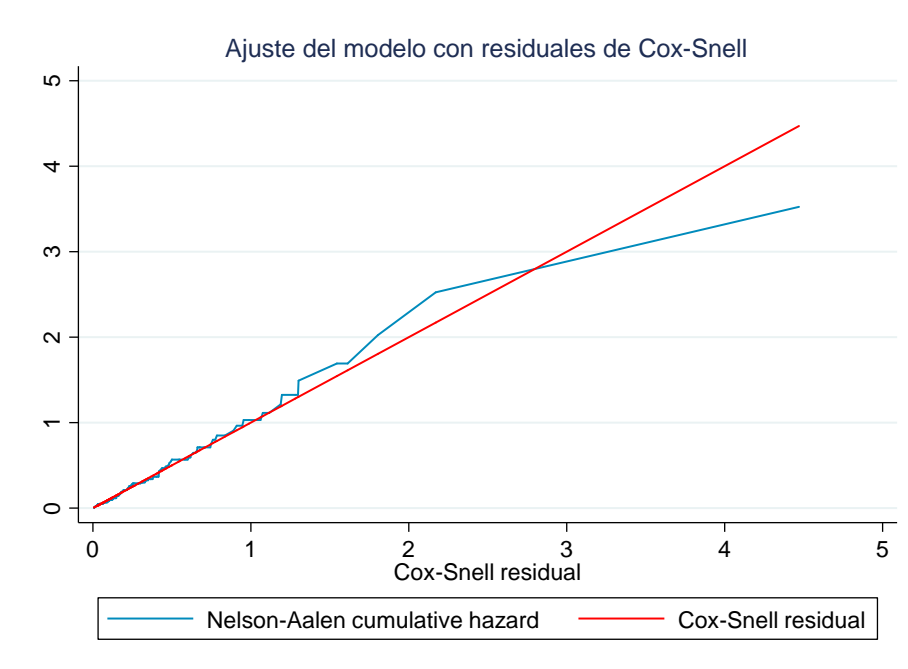
### 10.5.2. Ajuste del modelo

Para verificar el ajuste del modelo a los datos, se analizaron los residuales de Cox-Snell. Un modelo bien ajustado presenta una distribución exponencial estándar en sus residuales y una función de riesgo constante a lo largo del tiempo. La Figura 10 muestra la gráfica de la función de riesgo acumulada de los residuales de Cox-Snell. La línea recta con pendiente de 45° representa la línea de referencia.

Se observa que el modelo se aproxima a la línea de referencia, lo que indica un buen ajuste general. Sin embargo, se aprecia cierta variabilidad entre el modelo y la referencia. Esta variabilidad puede explicarse por dos motivos:

1. **Inconsistencia en el supuesto de riesgos proporcionales:** El supuesto de que el efecto de las variables sobre el riesgo es constante a lo largo del tiempo puede no ser totalmente cierto en este caso.
2. **Variabes con registros incompletos:** Algunas variables no se incluyeron en el modelo desde el inicio debido a la falta de información completa en los registros.

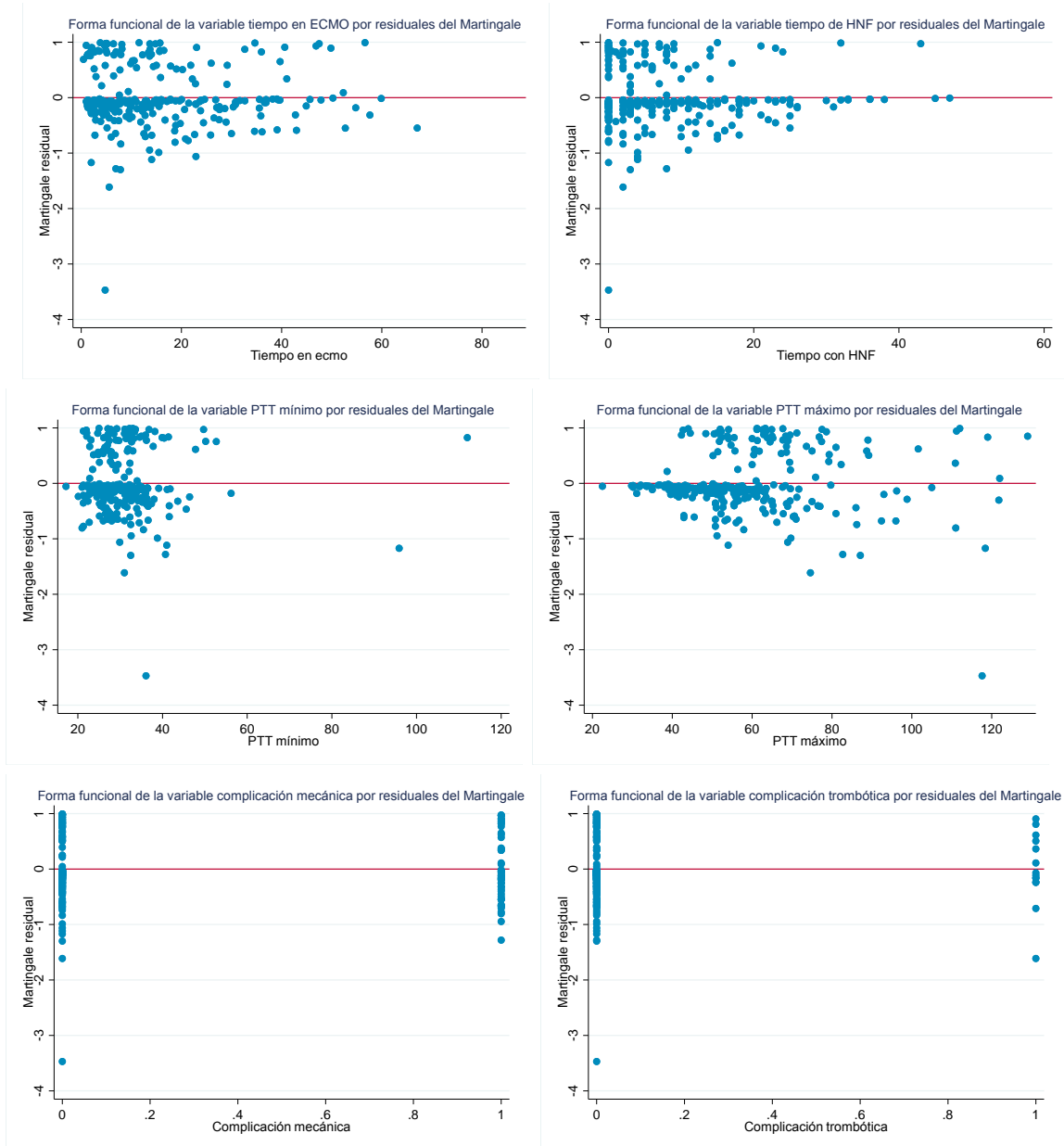
**Figura 10: Ajuste del modelo con residuales de Cox-Snell**



### 10.5.3. Forma funcional de las variables incluidas en el modelo

Para confirmar la linealidad de la relación entre las variables del modelo final y el tiempo al evento, se utilizaron los residuos de Martingala. La Figura 11 presenta la gráfica de los residuos de Martingala en función del tiempo para cada variable. La ausencia de patrones o tendencias en las gráficas respalda la linealidad de las relaciones.

**Figura 11:** Linealidad de la relación entre las variables del modelo final con residuales de Martingala

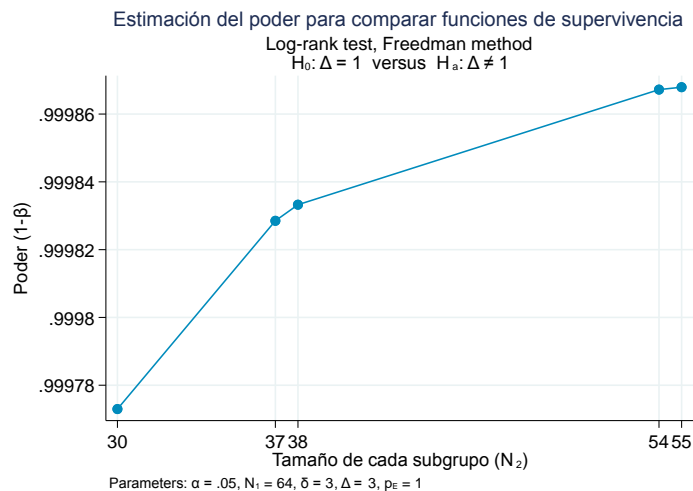


## 10.6. Poder del estudio

Debido a la naturaleza retrospectiva del estudio, no fue posible reclutar 39 pacientes para cada grupo de exposición. Por lo tanto, se calculó el poder de la muestra para determinar si las hipótesis de investigación se podían probar con un tamaño de muestra de 275 pacientes. El coeficiente de la variable "niveles de PTT" fue de 2.973737, con una desviación estándar (DE) observada de 1.007332. La probabilidad observada de presentar la complicación hemorrágica fue de 0.2945 (81 eventos en 275 pacientes). Con un  $\alpha$  de 0.05 y un tamaño muestral de 275 sujetos, el poder del estudio alcanzó un valor de 0.9997 (99.97%), como se muestra en la Figura 12.

Si bien el tamaño muestral no era ideal para cada grupo de riesgo individual, el estudio tenía suficiente poder estadístico para detectar diferencias clínicas y estadísticamente significativas.

**Figura 12:** Estimación del poder de la muestra



## 11. Discusión

En el presente estudio observacional, la anticoagulación de mantenimiento durante el soporte ECMO demostró diferencias estadísticamente significativas cuando las metas de PTT son  $>70$  segundos y clínicamente importantes si el PTT es  $>60$  y  $\leq 70$  para la ocurrencia de complicaciones hemorrágicas. En el grupo de pacientes con HNF llevado a metas de PTT  $>70$  el riesgo de presentar eventos hemorrágicos se incrementa en 2.97 veces más respecto al grupo que no fue anticoagulado, y así mismo, quienes fueron llevados a metas  $>60$  y  $\leq 70$  el riesgo es 2.06 veces mayor, aunque el aumento del riesgo de complicaciones hemorrágicas no fue estadísticamente significativo, es clínicamente relevante.

Aunque no anticoagular parece ser un mejor escenario, al comparar no anticoagular versus usar HNF a metas de PTT inferior a 60 segundos, resulta ser un factor protector mantener dichas metas ya que reduce los eventos hemorrágicos en un 30% para el grupo con PTT  $>50$  y  $\leq 60$ , 22% para PTT  $>40$  y  $\leq 50$  y 47% en metas  $\leq 40$  segundos, los resultados no son estadísticamente significativos pero son coherentes con el riesgo que representa anticoagular con metas superiores a 60 o simplemente decidir no anticoagular.

Respecto a las características de los pacientes, la mediana de la edad reportada en la revisión sistemática de Olson (Olson et al., 2021) fue de 42.5 años (RI: 16 -75), hallazgo que se aproxima al de nuestro estudio (42.42, RI: 32.94 – 51.87). De acuerdo con un estudio de Cartwright enfocado en la anticoagulación; los hombres representan

la mayor proporción de los pacientes que requieren ECMO (Cartwright et al., 2021) con un 59% versus 64.98% de nuestro estudio. El mismo autor indica que la mediana del IMC fue de 27.6 kg/m<sup>2</sup> (23.5 - 32.6) dato que resulta consistente respecto al hallazgo de 28.07 kg/m<sup>2</sup> (24.77 – 31.53) en nuestra investigación.

De acuerdo con el soporte ECMO, es más frecuente la modalidad VV (55.22%) que la modalidad VA (44.77%) (Olson et al., 2021), en nuestro caso el modo VV representó el 61.73% de los pacientes, la modalidad VA 35.74% y finalmente el 2.53% correspondió al soporte híbrido VVA. Características relacionadas con la atención resultaron ser diferentes; en el caso del estudio de Lansink-Hartgring, el soporte ECMO tuvo una duración de 4.4 días (RI: 1.6–8.7), la estancia en UCI fue de 15 días (RI: 5–30) y la estancia hospitalaria de 29 días (RI: 11–63) (Oude Lansink-Hartgring et al., 2019), en nuestro caso algunas de estas cifras son superiores: 10.9 días en ECMO (RI: 4.87 – 21.46), estancia en UCI de 23.67 días (RI: 13.45– 38.89) y estancia hospitalaria de 28 días (RI: 16 - 50). Sin embargo, estas diferencias pueden ser explicadas al comparar al supervivencia intrahospitalaria que en el estudio de Lansink-Hartgring fue del 49%, y para el presente estudio fue del 62.45%, al paciente fallecer de manera más temprana reduce el tiempo de ECMO y UCI.

Variabes relacionadas con la anticoagulación de mantenimiento han sido revisadas en otras investigaciones. En un estudio aleatorizado realizado en 32 pacientes adultos se realizó una comparación de la anticoagulación terapéutica con HNF a una dosis estándar y dosis más baja y el impacto en los niveles de PTT o anti-

Xa encontrando diferencias estadísticamente significativas para ambos métodos de monitorización ( $p = 0.04$  y  $0.01$  respectivamente) (Cécile Aubron et al., 2019), sin embargo, no consideraron desenlaces relacionados con la anticoagulación. Por otro lado, un metaanálisis permitió la comparación de dosis bajas de HNF con dosis estándar y los autores encontraron que la incidencia de eventos hemorrágicos gastrointestinales fue menor en el grupo con dosis bajas en comparación con la dosis estándar (OR: 0.36; IC 95 %: 0.20 – 0.64 y OR: 0.43; IC 95 %: 0.20 – 0.94 respectivamente) (Lv et al., 2021), ninguno de los eventos trombóticos demostró diferencias estadísticas. Sin embargo, con el tiempo se ha confirmado que el manejo del paciente durante el soporte no puede depender de una dosis estricta, sino de la monitoria de los niveles de anticoagulación.

Para el presente estudio, el PTT mínimo y máximo resultaron ser decisivos para la aparición de las complicaciones hemorrágicas donde es evidente que el grupo que presentó la complicación tuvo una mediana de PTT superior a 60, mientras quienes no, se mantuvieron en cifras inferiores a dicho número. El utilizar HNF fue más frecuente en pacientes que no presentaron el evento de interés, lo cual se logra explicar dado que si un paciente tiene mayor riesgo de presentar hemorragia no será anticoagulado durante el soporte, haciendo que no sea la anticoagulación el factor a considerar sino las cifras de PTT que mantendrá durante su estancia. Otro hallazgo que se relaciona con lo mencionado corresponde al tiempo con HNF, el cual resultó superior para quienes no presentaron complicación hemorrágica, dado que para quienes presentan la complicación hemorrágica se suspende en la aparición del evento haciendo que se

reduzca el tiempo con el anticoagulante. Así mismo, el rango de la dosis máxima de heparina es superior en quienes no presentan el desenlace, esto se relaciona con la tolerancia adecuada al medicamento, además, las personas con un PTT en el límite superior para evitar una complicación hemorrágica requieren de dosis inferiores para mantener el equilibrio.

Los estudios publicados a la fecha respecto a los desenlaces hemorrágicos del adulto en ECMO no representan evidencia fuerte para la práctica clínica. Existen estudios de tipo descriptivo donde se reportan frecuencias del evento, estudios de tipo analítico se han realizado en poblaciones reducidas en los cuales comparan medicamentos anticoagulantes o laboratorios para la monitoria de la anticoagulación.

Por otro lado, el riesgo de presentar complicaciones hemorrágicas nunca había sido evaluado en función del tiempo, por lo tanto, el HR estimado de 2.97 como factor de riesgo para los niveles de PTT superiores a 70 segundos es un hallazgo que resulta novedoso. Es importante resaltar que la frecuencia de los eventos trombóticos fue baja respecto a otros estudios, como lo fue el hallazgo de 39% de eventos trombóticos al administrar HNF y monitorizar con PTT (Fitousis et al., 2016), dato que resulta superior al encontrado en nuestro estudio (5.41%).

Finalmente, con estos estudios se han realizado revisiones sistemáticas (Olson et al., 2021) y metaanálisis (Lv et al., 2021) La baja calidad metodológica de los estudios incluidos en la revisión limita la utilidad de sus resultados para la toma de



decisiones en la práctica clínica. Se requieren estudios de mayor calidad para obtener evidencia sólida que pueda guiar la toma de decisiones clínicas. Por ejemplo, la revisión sistemática que incluye pacientes sin anticoagulación (Olson et al., 2021) reportó un 22.9% de eventos trombóticos, dato que resulta siendo inferior en nuestro estudio (5.41%) y 32.8% de eventos hemorrágicos, hallazgo similar al nuestro (29.24%), este dato se puede explicar porque un paciente a quien no se le administran anticoagulantes, ya tiene un riesgo alto de presentar hemorragia y bajo de presentar trombosis. Otros estudios en los que se utilizaron las recomendaciones de anticoagular, compararon dosis bajas y estandarizadas de HNF en 164 pacientes, encontraron 44.5% de eventos hemorrágicos, nuestro estudio reportó 27.23% para pacientes con HNF (Oude Lansink-Hartgring et al., 2019), cifra que resulta inferior a pesar de incluir los rangos de PTT más elevados.

Respecto a la asociación como factor de riesgo, no existen estudios que permitan comparar la magnitud de la asociación en términos de HR. Un estudio, comparó el uso de HNF vs Bivalirudina (Rivosecchi et al., 2021), encontrando una asociación como factor de riesgo entre el uso de HNF y desarrollo de evento trombóticos (HR: 2,31,  $p=0,001$ ), sin embargo, no realiza la comparación que se realizó en el presente estudio. Existe otro estudio que estimó HR comparando metas de PTT entre 35 y 40 segundos versus metas de ACT entre 140 y 180 segundos, sin embargo, el desenlace de interés no fue la aparición de complicaciones trombóticas o hemorrágicas sino la falla del oxigenador que se presenta mayor riesgo en el grupo con metas bajas de PTT (HR: 3,34,  $p = 0,023$ ) (Seeliger et al., 2020). El estudio más

cercano que permite un contraste corresponde a una cohorte retrospectiva que incluyó 164 pacientes, allí los autores reportan un HR de 1,14 (IC95%: 1,05 –1,24), indicando que un PTT más alto se asocia con la aparición de complicaciones hemorrágicas (ajustada por aumento de 10 segundos)(Oude Lansink-Hartgring et al., 2019). Este último estudio aunque no realiza la comparación de la misma manera, consolida la conclusión de este estudio, indicando que a metas superiores de PTT mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas.

A pesar de que no fue posible generar un análisis de costos, se obtiene una aproximación dado que al reducirse el número de complicaciones trombóticas y hemorrágicas, se reduce a su vez el tiempo de estancia hospitalaria y costos de la atención. Los resultados del estudio sugieren la necesidad de reevaluar las prácticas recomendadas para la anticoagulación en pacientes adultos sometidos a ECMO. Se recomienda que las instituciones habilitadas para brindar este soporte consideren estos resultados en sus protocolos institucionales con el objetivo de reducir las complicaciones hemorrágicas y trombóticas, lo que a su vez impactará positivamente en la calidad y costos de la atención. Además, se espera que permita realizar una revisión a las recomendaciones brindadas por la ELSO actualmente y que contribuya a la construcción de guías con mayor calidad metodológica.

Al tratarse de un estudio observacional y además retrospectivo fue vulnerable a la ocurrencia de sesgos por su naturaleza. En este caso, el sesgo de selección podía ocurrir si los pacientes llevados a diferentes rangos de PTT tenían características

diferentes que podrían afectar su riesgo de complicaciones hemorrágicas. Con el fin de minimizar este riesgo, se incluyó como grupo de referencia los pacientes sin anticoagulación, además todos los individuos con y sin anticoagulación fueron atendidos en la misma institución y en el mismo servicio asegurando que la atención fue brindada por los mismos médicos y siguiendo los protocolos de la institución, garantizando así que pertenezcan a misma base poblacional, además, se diseñaron criterios de selección y de exclusión a fin de reclutar a los pacientes con un riesgo similar de presentar la complicación hemorrágica.

Respecto a los sesgos de medición, el estudio se podía ver afectado ya que la información a analizar correspondía a eventos que ocurrieron previamente. Las variables necesarias para el estudio y la base de datos disponibles fueron revisadas por la investigadora principal, los coinvestigadores expertos en ECMO y el asesor metodológico con el fin de identificar que se contara con las variables necesarias para responder la pregunta de investigación.

Durante la construcción de la base de datos se establecieron filtros para cada variable numérica, asignando un valor mínimo y un máximo con el fin de asegurar que los valores introducidos fueran correctamente digitados. La información registrada en la plataforma REDCap fue diligenciada por dos digitadores (auxiliares de enfermería) quienes tuvieron un entrenamiento de dos semanas por parte de la investigadora principal para estandarizar el registro de la información e indicar la fuente para obtener cada variable, además, contaban con experiencia en la atención del paciente en

ECMO, así, se garantizó la calidad de la información obtenida. Adicionalmente, el equipo realizó revisión de la información registrada en REDCap para el 20% de los pacientes con el fin de identificar errores de digitación, valores faltantes, ambigüedades o información incorrecta. En el caso de los valores faltantes e historias con dificultad para la obtención de datos, los registros fueron eliminados de la base para su respectivo análisis.

Finalmente, el sesgo de confusión se controló desde el inicio del análisis, en la etapa de descripción de la muestra y comparación de grupos. Se identificaron las características diferenciales entre los sujetos y se consideraron para el modelo multivariado de Riesgos Proporcionales de Cox. Además, se incluyeron factores que, según la literatura, modifican el riesgo de presentar el desenlace. Se utilizaron estrategias de restricción con criterios de inclusión y exclusión. Adicionalmente, dado que las características de los pacientes podían definir su estado de exposición durante el soporte ECMO, se realizó un análisis de tiempo al evento estratificado para categorizar la exposición en diferentes niveles.

Los diagramas causales, además de ser herramientas valiosas para visualizar las relaciones de causa y efecto en sistemas complejos, también ofrecen un potencial significativo para generar conclusiones útiles, se recomienda el uso de estos para estudios a futuro. El análisis de sensibilidad, en particular, nos permite identificar puntos críticos de intervención y enfocar esfuerzos en aquellas variables que generan un mayor impacto. A pesar de las limitaciones del estudio por su propia naturaleza

observacional y retrospectiva, la presente investigación representa un hallazgo novedoso para las instituciones que brindan soporte ECMO y que buscaban una respuesta más sólida respecto al manejo recomendado de la anticoagulación del adulto.

## 12. Conclusiones

- Existe asociación como factor de riesgo entre las metas de PTT usando o no HNF y el desarrollo de complicaciones hemorrágicas en adultos bajo soporte ECMO. Mantener metas de PTT superiores a 70 segundos incrementa el riesgo de evento hemorrágico en un 18% en comparación con no anticoagular, y mantener metas inferiores a 70 se considera un factor protector. Sin embargo, al ajustar por variables de confusión esta la asociación como factor protector deja de ser significativa y la asociación como factor de riesgo se incrementa haciendo que quienes tienen PTT >70 tengan un riesgo 197% mayor (HR: 2.97; IC 95%: 1.53 – 5.77; p=0.001).
- Variables como: el tiempo bajo soporte ECMO (días), presentar complicaciones mecánicas o trombóticas (si o no), el tiempo con heparina no fraccionada (días), el PTT mínimo y máximo durante el soporte, están fuertemente asociadas con la aparición de eventos hemorrágicos durante la terapia.
- La anticoagulación de mantenimiento del adulto en ECMO no solo depende de decidir si será o no anticoagulado durante el soporte, sino que dependerá de los niveles de PTT que tenga cada paciente durante la terapia, serán esos valores los que permitan decidir en qué momento usar HNF y en qué momento suspenderla con el fin de mantener niveles de PTT inferiores a 60.

- Mantener PTT inferior a 60 reduce el riesgo de presentar complicaciones hemorrágicas y aunque de manera descriptiva no se evidenció que se presenten complicaciones trombóticas, aún es necesario estudiar los factores asociados a este tipo de evento y el rango mínimo que permita establecer un escenario de seguridad terapéutica.
- Considerar el riesgo en función del tiempo permitió conocer la variación del riesgo de eventos hemorrágicos de acuerdo a la duración del soporte ECMO y obtener resultados de mayor calidad para la toma de decisiones clínicas.
- Los resultados de este estudio proporcionan información valiosa sobre la anticoagulación del paciente adulto en soporte ECMO. Los hallazgos abren nuevas preguntas de investigación que podrían conducir a una modificación de las guías de recomendaciones actuales.

## 13. Información adicional

### **Aclaración: modificación del nombre de la tesis**

El nombre original de la tesis presentada al Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia y Fundación Clínica Shaio fue *"Asociación entre la anticoagulación de mantenimiento bajo diferentes rangos de tiempo parcial de tromboplastina (PTT), con heparina no fraccionada (HNF) y sin anticoagulación y el desarrollo de complicaciones hemorrágicas durante el soporte de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) en pacientes adultos de la Fundación Clínica Shaio, periodo 2018 - 2023. Un estudio de cohorte retrospectivo"*. Como sugerencia del segundo Comité, se redujo el nombre a *"Asociación entre la anticoagulación bajo diferentes rangos de tiempo parcial de tromboplastina (PTT) y el desarrollo de complicaciones hemorrágicas en adultos durante el soporte de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO). Un estudio de cohorte retrospectivo"*. La anterior modificación fue notificada al Comité de Ética y se consideró que no genera ningún cambio en el protocolo de investigación presentado y aprobado anteriormente.



## 14. Anexos

### 14.1. Anexo 1. Tabla de operacionalización de las variables

Variable	Definición de la variable	Nivel de Medición	Tipo	Nivel de Operacionalización
<b>Variables sociodemográficas y clínicas</b>				
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el ingreso al estudio	Cuantitativa	Continua	Años
Sexo	Condición biológica (hombre o mujer)	Cualitativa	Nominal	0 Femenino 1 Masculino
Peso	Masa corporal medida en kilogramos	Cuantitativa	Continua	Kilogramos
Talla	Estatura de la persona	Cuantitativa	Continua	Metros
Índice de masa corporal	Relación entre peso y talla	Cuantitativa	Continua	Kg/m <sup>2</sup>
Antecedentes	Antecedentes personales patológicos	Cualitativa	Nominal	0 Ninguno 1 Enfermedad vascular periférica 2 Enfermedad coronaria 3 Fibrilación auricular 4 IAM reciente 5 Trasplante cardíaco 6 Coagulopatía 7 HTA
Diagnóstico de ingreso	Situación por la cual requirió de soporte ECMO	Cualitativa	Nominal	1 Síndrome de dificultad respiratoria del adulto 2 Choque cardiogénico 3 Choque Séptico

Puntaje RESP	Predicción de supervivencia con ECMO en la insuficiencia respiratoria	Cuantitativa	Discreta	Puntos
Puntaje SAVE	Predicción de supervivencia para adultos con shock cardiogénico refractario en ECMO.	Cuantitativa	Discreta	Puntos
Fecha de canulación	Inicio del soporte que indica el tiempo 0 (t0) a riesgo	Cuantitativa	Continua	días
Tipo de ECMO	Modalidad del soporte	Cualitativa	Nominal	1 VV 2 VA
<b>Variables de anticoagulación</b>				
PTT pre ECMO	Tiempo de tromboplastina parcial	Cuantitativa	Continua	Segundos
ACT pre-heparina	ACT previo a la administración de la heparina en el momento de la canulación	Cuantitativa	Discreta	Segundos
ACT post heparina	ACT posterior a la administración de la heparina en el momento de la canulación	Cuantitativa	Discreta	Segundos
PTT máximo durante ECMO	Tiempo de tromboplastina parcial mayor durante el soporte ECMO	Cuantitativa	Continua	Segundos
PTT mínimo durante ECMO	Tiempo de tromboplastina parcial menor durante el soporte ECMO	Cuantitativa	Continua	Segundos
Máximo flujo de bomba	Máximo flujo durante el soporte ECMO	Cuantitativa	Continua	Segundos
PTT en máximo flujo ECMO	Tiempo de tromboplastina parcial durante el máximo flujo del soporte ECMO	Cuantitativa	Continua	Segundos
PTT en evento hemorrágico	Tiempo de tromboplastina parcial durante el evento hemorrágico	Cuantitativa	Continua	Segundos
Esquema de anticoagulación	De acuerdo con el PTT que define la exposición será asignado a un subgrupo	Cualitativa	Nominal	Definición de grupos condicionada a los datos recolectados
Dosis de heparina mínima durante	Menor dosis de heparina administrada durante ECMO	Cuantitativa	Discreta	UI

ECMO				
Dosis de heparina máxima durante ECMO	Mayor dosis de heparina administrada durante ECMO	Cuantitativa	Discreta	UI
Días con heparina	Número de días en los que se administró HNF	Cuantitativa	Continua	días
Uso de hemocomponentes	Hemocomponentes administrados durante el soporte ECMO	Cualitativa	Nominal	0 Plaquetas 1 Glóbulos rojos 2 Plasma fresco congelado 3 Crioprecipitados
Volumen de plaquetas	Volumen de plaquetas administradas durante el soporte	Cuantitativa	Discreta	CC
Volumen de glóbulos rojos	Volumen de glóbulos rojos administradas durante el soporte	Cuantitativa	Discreta	CC
Volumen de plasma fresco congelado	Volumen de plasma fresco congelado administradas durante el soporte	Cuantitativa	Discreta	CC
Volumen de crioprecipitados	Volumen de crioprecipitados administradas durante el soporte	Cuantitativa	Discreta	CC
<b>Variables del soporte ECMO</b>				
Membrana única o doble membrana	Requerimiento de una o dos membranas para cumplir con requerimientos de oxigenación	Cualitativa	Ordinal	0 Membrana única 1 Membrana doble
Flujo sanguíneo del ECMO	Representa la cantidad de litros de sangre que están circulando en el circuito	Cuantitativa	Continua	lpm
Revoluciones por minuto	Indica la frecuencia de revoluciones de la bomba	Cuantitativa	Discreta	rpm
Fecha de decanulación	Fin del soporte	Cuantitativa	Continua	días
Tiempo en ECMO	Días con terapia ECMO	Cuantitativa	Continua	días
<b>Complicaciones durante el soporte ECMO</b>				

Complicaciones hemorrágicas	Presencia de eventos hemorrágicos durante ECMO	Cualitativa	Nominal	0 No 1 Si
Complicaciones trombóticas	Presencia de eventos trombóticos durante ECMO	Cualitativa	Nominal	0 No 1 Si
Tipo de complicación hemorrágica	Descripción del evento hemorrágico	Cualitativa	Nominal	1 Hemorragia de vías digestivas 2 Hemorragia en sitio de inserción de cánulas 3 Hemorragia mediastinal 4 Sangrado en sitio quirúrgico reciente 5 Sangrado nasal 6 Hemorragia vesical 7 Hemorragia intracraneal
Número de complicaciones hemorrágicas	Cantidad de eventos hemorrágicos durante ECMO	Cuantitativa	Discreta	días
Fecha de la complicación hemorrágica	Fecha que indica el tiempo 1 (t1) que corresponde al fin del riesgo de los pacientes que presentan el evento	Cuantitativa	Discreta	días
Tiempo a riesgo	Tiempo que transcurrió desde la canulación hasta la aparición del primer evento hemorrágico	Cuantitativa	Continua	días

## 14.2. Anexo 2. Salidas de STATA para la estimación del tamaño muestral

```
. power logrank, hratio(1.82 2.0 2.2) alpha(0.01 0.02 0.03 0.04 0.05) nratio(6) nfractional
```

Estimated sample sizes for two-sample comparison of survivor functions  
Log-rank test, Freedman method  
Ho: HR = 1 versus Ha: HR != 1

alpha	power	N	N1	N2	nratio	E	delta	hratio	Pr_E
.01	.8	411.3	58.76	352.6	6	411.3	1.82	1.82	1
.01	.8	329	46.99	282	6	329	2	2	1
.01	.8	272.6	38.94	233.6	6	272.6	2.2	2.2	1
.02	.8	353.5	50.49	303	6	353.5	1.82	1.82	1
.02	.8	282.7	40.38	242.3	6	282.7	2	2	1
.02	.8	234.2	33.46	200.8	6	234.2	2.2	2.2	1
.03	.8	319.4	45.64	273.8	6	319.4	1.82	1.82	1
.03	.8	255.5	36.5	219	6	255.5	2	2	1
.03	.8	211.7	30.24	181.4	6	211.7	2.2	2.2	1
.04	.8	295.2	42.18	253.1	6	295.2	1.82	1.82	1
.04	.8	236.1	33.73	202.4	6	236.1	2	2	1
.04	.8	195.6	27.95	167.7	6	195.6	2.2	2.2	1
.05	.8	276.4	39.49	236.9	6	276.4	1.82	1.82	1
.05	.8	221.1	31.58	189.5	6	221.1	2	2	1
.05	.8	183.2	26.17	157	6	183.2	2.2	2.2	1

```
. power cox, hratio(1.82 2.0 2.2) effect(hratio) alpha(0.01 0.02 0.03 0.04 0.05)
```

Estimated sample size for Cox PH regression  
Wald test  
Ho: beta1 = 0 versus Ha: beta1 != 0

alpha	power	N	E	delta	hratio	sd	Pr_E
.01	.8	131	131	1.82	1.82	.5	1
.01	.8	98	98	2	2	.5	1
.01	.8	76	76	2.2	2.2	.5	1
.02	.8	112	112	1.82	1.82	.5	1
.02	.8	84	84	2	2	.5	1
.02	.8	65	65	2.2	2.2	.5	1
.03	.8	102	102	1.82	1.82	.5	1
.03	.8	76	76	2	2	.5	1
.03	.8	59	59	2.2	2.2	.5	1
.04	.8	94	94	1.82	1.82	.5	1
.04	.8	70	70	2	2	.5	1
.04	.8	54	54	2.2	2.2	.5	1
.05	.8	88	88	1.82	1.82	.5	1
.05	.8	66	66	2	2	.5	1
.05	.8	51	51	2.2	2.2	.5	1

### 14.3. Anexo 3. Salidas de STATA para la estimación del poder

```
. power logrank, alpha(0.05) hratio(2.97) n(275) n2(37 54 38 30 55)
```

Estimated power for two-sample comparison of survivor functions

Log-rank test, Freedman method

Ho: HR = 1 versus Ha: HR != 1

alpha	power	N	N1	N2	E	delta	hratio	Pr_E
.05	1	275	238	37	275	2.97	2.97	1
.05	1	275	221	54	275	2.97	2.97	1
.05	1	275	237	38	275	2.97	2.97	1
.05	1	275	245	30	275	2.97	2.97	1
.05	1	275	220	55	275	2.97	2.97	1

## 14.4. Anexo 4. Carta de aprobación del Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia

Vicedecanatura de Investigación y Extensión  
Facultad de Medicina  
Sede Bogotá



Comité de Ética

B.FM.1.002- CE-112-23

Bogotá D.C., 15 de junio de 2023

Estudiante

**JENNY PAOLA GARZÓN RUÍZ**  
Maestría en Epistemología Clínica  
Facultad de Medicina  
Universidad Nacional de Colombia  
Sede Bogotá

**Ref. Evaluación proyecto: "Asociación entre la anticoagulación de mantenimiento bajo diferentes rangos de tiempo parcial de tromboplastina (PTT), con heparina no fraccionada (HNF) y sin anticoagulación y el desarrollo de complicaciones hemorrágicas durante el soporte de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) en pacientes adultos de la Fundación Clínica Shaio, periodo 2018 – 2023. Un estudio de cohorte retrospectivo".**

Atentamente le comunico que el Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia en su sesión del día **15 de junio de 2023 (Acta 010)**, luego de la revisión de los documentos recibidos el **06/06/23**, Se permite aprobar la documentación del mencionado proyecto y acordó emitir el respectivo concepto, así:

Versión	<b>01</b>
Nombre del proyecto	Asociación entre la anticoagulación de mantenimiento bajo diferentes rangos de tiempo parcial de tromboplastina (PTT), con heparina no fraccionada (HNF) y sin anticoagulación y el desarrollo de complicaciones hemorrágicas durante el soporte de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) en pacientes adultos de la Fundación Clínica Shaio, periodo 2018 – 2023. Un estudio de cohorte retrospectivo.
Responsable del proyecto	La estudiante Jenny Paola Garzón Ruíz
Dirigido por	El profesor Rodrigo Pardo Turriago
Presentado por	El profesor Ricardo Sánchez Pedraza Coordinador Académico
Unidad Académica	Maestría en Epistemología Clínica
Concepto	<b>AVALADO</b>

**EL COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACION DE LA FACULTAD DE MEDICINA.** Se constituyó mediante la Resolución 152, (Acta No. 43 del 5 de diciembre de 1996) actualizado mediante resolución 008 (acta 03 de 27 de enero de 2011), de Consejo de Facultad el Comité de Ética de investigación, el cual está regido por la Resolución 008430 del 4 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia que estableció las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud; los principios de la Asamblea Médica Mundial expuestos en su Declaración de Helsinki de 1964, última revisión del año 2000; y el código de regulaciones federales, título 45,

Vicedecanatura de Investigación y Extensión | Comité de Ética /Facultad de Medicina | Sede Bogotá

parte 46, para la protección de los sujetos humanos, del departamento de salud y servicios humanos de los institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (Junio 18 de 1991).

Universidad  
Nacional  
de Colombia

**1. Sus miembros revisaron los siguientes documentos del presente proyecto:**

- ✓ Carta de presentación del proyecto generada por la unidad básica o el departamento.
- ✓ Copia de la evaluación de los jurados o pares académicos que evaluaron y aprobaron el trabajo).
- ✓ Copia del proyecto completo de investigación.
- ✓ Resumen ejecutivo
- ✓ Copias del consentimiento informado (en español y cuando la investigación lo amerite).
- ✓ Hojas de vida resumidas de los investigadores y coinvestigadores del proyecto.
- ✓ Consideraciones éticas según resolución 8430 Ministerio de Salud.
- ✓ Resultados de evaluación por otros comités (si aplica).

**2. El presente proyecto fue evaluado y aprobado por los siguientes miembros del Comité:**

1	Campo Elías Robayo Cruz	Capellán Capilla de la UN Cristo Maestro
2	Jhon Jairo Bejarano Roncancio	Departamento de Nutrición y Dietética
3	Katherine Parada	Egresada Carrera de Fonoaudiología
4	Luz Amparo Díaz Cruz	Presidente Comité de Ética (E)
5	Mario Orlando Parra Pineda	Departamento de Obstetricia y Ginecología

**3. El Comité consideró que el presente estudio:**

- a. Es válido desde el punto de vista ético. La investigación involucra un riesgo igual al promedio para los sujetos que participan en ella. La investigación se ajusta a los estándares de la buena práctica clínica.
- b. El Comité considera que las medidas que están siendo tomadas para proteger a los sujetos humanos son adecuadas

**4. El Comité informará inmediatamente a las directivas institucionales:**

- a. Todo desacato de los investigadores a las solicitudes del Comité.
- b. Cualquier suspensión o terminación de la aprobación por parte del Comité.

**5. El Comité informará inmediatamente a las directivas, toda información que reciba acerca de:**

- a. Lesiones o daños a sujetos humanos con motivo de su participación en la investigación Problemas imprevistos que involucren riesgos para los sujetos u otras personas.
- b. Cualquier cambio o modificación a este proyecto que haya sido revisado y aprobado por este comité

**6. Cuando el proyecto sea aprobado, será por un periodo de un (1) año a partir de la fecha de aprobación.**

**7. El Investigador principal deberá:**



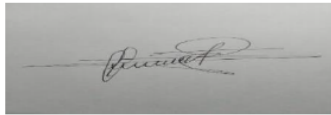
Vicedecanatura de Investigación y Extensión | Comité de Ética /Facultad de Medicina | Sede Bogotá

Universidad  
Nacional  
de Colombia

- a. Informar de cualquier cambio que se proponga introducir en el proyecto. Estos cambios no podrán ejecutarse sin la aprobación previa del (COMITÉ DE ÉTICA DE LA FACULTAD DE MEDICINA) excepto cuando sean necesarios para minimizar o suprimir un peligro inminente o un riesgo grave para los sujetos que participan en la investigación.
- b. Avisar de cualquier situación imprevista que se considere implica algún signo de riesgo para los sujetos o la comunidad o el medio en el cual se lleva a cabo el estudio.
- c. Informar de cualquier evento adverso serio de algún paciente, comunicando la situación al secretario y al presidente del Comité de Ética), de acuerdo con la normatividad que el INVIMA ha generado a este respecto.
- d. Poner en conocimiento del comité toda información nueva importante respecto al estudio, que pueda afectar la relación riesgo/beneficio de los sujetos participantes.
- e. Comunicar cualquier decisión tomada por otros comités con respecto a la investigación que se lleva a cabo.
- f. Informar de la terminación prematura o suspensión del proyecto explicando las causas o razones.
- g. Presentar a este comité un informe cuando haya transcurrido un año, contado a partir de la aprobación del proyecto. Los proyectos con duración mayor a un año, serán reevaluados a partir del informe de avance integrado.
- h. Todos los proyectos deben entregar al finalizar un informe final de cierre del estudio, este cierre puede ser el informe final en formato completo o en formato de resumen de cierre de estudio, firmado por el investigador responsable del estudio.

#### 8. Observaciones:

El comité considera que el proyecto de investigación no presenta dilemas éticos.



Nombre: Dr. **CARLOS ARTURO GUERRERO FONSECA**

Presidente Comité de Ética

Título: PhD Doctorado en Bioquímica, MSc. en Farmacología y MSc. en Genética Humana  
(ORIGINAL FIRMADO)

 Archivo

## 14.5. Anexo 5. Carta de aprobación del Comité de Ética de la Fundación Clínica Shaio

FUNDACION  
CLINICA  
SHAIO



CEI 130

Bogotá, viernes 26 de mayo de 2023

Investigadores

**JENNY PAOLA GARZÓN RUIZ**

Fundación Abood Shaio

Investigadora principal

**ESTEFANÍA GIRALDO BEJARANO**

**MARIO ANDRÉS MERCADO DIAZ**

Fundación Clínica Shaio

**RODRIGO PARDO TURRIAGO**

Universidad Nacional de Colombia

Investigadores secundarios

Bogotá D.C.

PRIMER CENTRO CARDIOVASCULAR DE COLOMBIA

Respetados Investigadores:

El Comité de Ética en Investigación de la Fundación Abood Shaio, en la sesión del 24 de mayo del 2023, Acta 361, realizó la evaluación del protocolo titulado “Asociación entre la anticoagulación de mantenimiento bajo diferentes rangos de tiempo parcial de tromboplastina (PTT), con heparina no fraccionada (HNF) y sin anticoagulación y el desarrollo de complicaciones hemorrágicas durante el soporte de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) en pacientes adultos de la Fundación Clínica Shaio, periodo 2018 - 2023. Un estudio de cohorte retrospectivo” para ser desarrollado en la Fundación Abood Shaio.

- 1. Protocolo:** Asociación entre la anticoagulación de mantenimiento bajo diferentes rangos de tiempo parcial de tromboplastina (PTT), con heparina no fraccionada (HNF) y sin anticoagulación y el desarrollo de complicaciones hemorrágicas durante el soporte de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) en pacientes adultos de la Fundación Clínica Shaio, periodo 2018 - 2023. Un estudio de cohorte retrospectivo. **Fecha:** 11-abril-2023.

Se evalúa este documento y se determina que la propuesta de investigación es pertinente, cuenta con el rigor metodológico suficiente, es coherente y se adhiere a las normas éticas nacionales e internacionales que rigen para este tipo de investigaciones, por lo anterior, se determina APROBAR este documento.

Se realizan a los investigadores las siguientes recomendaciones que no afectan la aprobación del estudio:

- Se considera que el título del estudio es extenso, por lo cual, se invita a los investigadores pensar en su reestructuración, siempre y cuando esto no esté en contravía de los lineamientos de la universidad.
- Se recomienda incluir un objetivo secundario que este orientado a explorar las complicaciones derivadas de eventos trombóticos.
- Se recomienda considerar la inclusión de un grupo de riesgo adicional de análisis el cual corresponda a pacientes los cuales no tienen recomendada la anticoagulación.

### 2. Otros documentos

- Se evalúan y APRUEBAN por consenso las hojas de vida con soportes completos de los siguientes investigadores: Jenny Paola Garzón (Investigadora Principal), Estefanía Giraldo Bejarano, Mario Andrés Mercado y Rodrigo Pardo Turriago (Coinvestigadores), quienes conocen y se adhieren a la Legislación Nacional, Buenas Prácticas Clínicas y a la Declaración de Helsinki para la realización del estudio en la institución.
- Se APRUEBAN por consenso la tabla de variables que serán analizadas para el desarrollo del estudio.


**Concepto general:**

Con base en lo anterior, por consenso se determina **APROBAR** la ejecución de esta investigación.

Se aclara que el estudio podrá iniciar formalmente hasta cumplir con la totalidad de los procedimientos institucionales para el desarrollo del mismo, lo que incluye obtener el aval institucional, procedimiento que se debe tramitar a través de la Dirección de Investigaciones de la Fundación.

Se adjunta listado de los integrantes del comité que participaron en la evaluación de este estudio y carta de cumplimiento de este comité con las normas de Buenas Prácticas Clínicas.

Atentamente,



**ALFREDO PINZÓN JUNCA, MD FACP PhD(c)**  
Presidente Comité de Ética en Investigación  
Fundación Abood Shaio  
Diagonal 115 A # 70 C 75-Bogotá, Tel. 6015938210 Ext. 2457  
Correo electrónico: comitedeeticaeninvestigacion@shaio.org

**COMITE DE ETICA EN  
INVESTIGACION  
FUNDACION ABOOD SHAI0**

24 MAY 2023

DOCUMENTOS APROBADOS  
NOMBRE

ALFREDO PINZÓN JUNCA

## 15. Referencias bibliográficas

- Asociación Médica Mundial. (2013). Declaración de HELSINKI de la AMM. In *64<sup>a</sup> Asamblea General*. 64<sup>a</sup> Asamblea General.
- Barton, R., Ignjatovic, V., & Monagle, P. (2019). Anticoagulation during ECMO in neonatal and paediatric patients. *Thrombosis Research*, *173*. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.05.009>
- Bikdeli, B., Talasaz, A. H., Rashidi, F., Bakhshandeh, H., Rafiee, F., Rezaeifar, P., Baghizadeh, E., Matin, S., Jamalkhani, S., Tahamtan, O., Sharif-Kashani, B., Beigmohammadi, M. T., Farrokhpour, M., Sezavar, S. H., Payandemehr, P., Dabbagh, A., Moghadam, K. G., Khalili, H., Yadollahzadeh, M., ... Sadeghipour, P. (2022). Intermediate-Dose versus Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation in Patients with COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: 90-Day Results from the INSPIRATION Randomized Trial. *Thrombosis and Haemostasis*, *122*(1), 131–141. <https://doi.org/10.1055/A-1485-2372>
- Burša, F., Sklienka, P., Frelich, M., Jor, O., Ekrťová, T., & Máca, J. (2022). Anticoagulation Management during Extracorporeal Membrane Oxygenation—A Mini-Review. *Medicina (Lithuania)*, *58*(12), 1783. <https://doi.org/10.3390/MEDICINA58121783>
- Cartwright, B., Bruce, H. M., Kershaw, G., Cai, N., Othman, J., Gattas, D., Robson, J. L., Hayes, S., Alicajic, H., Hines, A., Whyte, A., Chaikittisilpa, N., Southwood, T. J., Forrest, P., Totaro, R. J., Bannon, P. G., Dunkley, S., Chen, V. M., & Dennis, M. (2021). Hemostasis, coagulation and thrombin in venoarterial and venovenous extracorporeal membrane oxygenation: the HECTIC study. *Scientific Reports*, *11*(1), 7975. <https://doi.org/10.1038/S41598-021-87026-Z>
- Cashen, K., Meert, K., & Dalton, H. (2019). Anticoagulation in Neonatal ECMO: An Enigma Despite a Lot of Effort! In *Frontiers in Pediatrics* (Vol. 7, Issue 366). <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00366>
- Cécile Aubron, Zoe McQuilten, Michael Bailey, Jasmin Board, Heidi Buhr, Bruce Cartwright, Mark Dennis, Carol Hodgson, & Paul Forrest. (2019). Low-Dose Versus

- Therapeutic Anticoagulation in Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Pilot Randomized Trial. *Critical Care Medicine*, 47(7), 563–571.
- Chlebowski, M. M., Baltagi, S., Carlson, M., Levy, J. H., & Spinella, P. C. (2020). Clinical controversies in anticoagulation monitoring and antithrombin supplementation for ECMO. In *Critical Care* (Vol. 24, Issue 1). <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2726-9>
- Chung, M., Cabezas, F. R., Nunez, J. I., Kennedy, K. F., Rick, K., Rycus, P., Mehra, M. R., Garan, A. R., Kociol, R. D., & Grandin, E. W. (2020). Hemocompatibility-Related Adverse Events and Survival on Venoarterial Extracorporeal Life Support: An ELSO Registry Analysis. *JACC: Heart Failure*, 8(11), 892–902. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.09.004>
- Ciapponi A. (2018). AMSTAR-2: herramienta de evaluación crítica de revisiones sistemáticas de estudios de intervenciones de salud. *EVIDENCIA - Actualización En La Práctica Ambulatoria*, 21(1), 1–13. [www.evidencia.org.ar](http://www.evidencia.org.ar)
- Colman, E., Yin, E. B., Laine, G., Chatterjee, S., Saatee, S., Herlihy, J. P., Reyes, M. A., & Bracey, A. W. (2019). Evaluation of a heparin monitoring protocol for extracorporeal membrane oxygenation and review of the literature. *Journal of Thoracic Disease*, 11(8), 3325–3335. <https://doi.org/10.21037/JTD.2019.08.44>
- Combes, A., Peek, G. J., Hajage, D., Hardy, P., Abrams, D., Schmidt, M., Dechartres, A., & Elbourne, D. (2020). ECMO for severe ARDS: systematic review and individual patient data meta-analysis. *Intensive Care Medicine*, 46(11), 2048–2057. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06248-3>
- Descamps, R., Moussa, M. D., Besnier, E., Fischer, M. O., Preau, S., Tamion, F., Daubin, C., Cousin, N., Vincentelli, A., Goutay, J., & Du Cheyron, D. (2021). Anti-Xa activity and hemorrhagic events under extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a multicenter cohort study. *Critical Care*, 25(1). <https://doi.org/10.1186/S13054-021-03554-0>
- Díaz, R., Fajardo, C., & Rufs, J. (2017). Historia del ECMO (oxigenación por membrana extracorpórea o soporte vital extracorpóreo). *Revista Medica Clinica Las Condes*, 28(5), 796–802. <https://doi.org/10.1016/J.RMCLC.2017.10.004>

- Doymaz, S. (2018). Anticoagulation during ECMO: The Past, Present and Future. *Journal of Intensive and Critical Care*, 4(2). <https://doi.org/10.21767/2471-8505.100114>
- ELSO. (2017). *ELSO Guidelines for Cardiopulmonary Extracorporeal Life Support. Extracorporeal Life Support Organization. Versión 1.4*. <https://www.elseo.org/ecmo-resources/elseo-ecmo-guidelines.aspx>
- Esper, S. A., Welsby, I. J., Subramaniam, K., John Wallisch, W., Levy, J. H., Waters, J. H., Triulzi, D. J., Hayanga, J. W. A., & Schears, G. J. (2017). Adult extracorporeal membrane oxygenation: an international survey of transfusion and anticoagulation techniques. *Vox Sanguinis*, 112(5), 443–452. <https://doi.org/10.1111/vox.12514>
- Fernández-Mondéjar, E., Fuset-Cabanes, M. P., Grau-Carmona, T., López-Sánchez, M., Peñuelas, Pérez-Vela, J. L., Pérez-Villares, J. M., Rubio-Muñoz, J. J., & Solla-Buceta, M. (2019). Empleo de ECMO en UCI. Recomendaciones de la Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias. *Medicina Intensiva*, 43(2), 108–120. <https://doi.org/10.1016/J.MEDIN.2018.09.017>
- Figueredo, A., Salazar, L., Pizarro, C., Orozco-Levi, M., & Botia, M. (2020). Experience with veno-venous ecmo in patients with adult respiratory distress syndrome secondary to viral pneumonia. Case series. *Colomb. J. Anesthesiol*, 48(4). <https://www.revcolanest.com.co/index.php/rca/article/view/933>
- Fitousis, K., Klasek, R., Mason, P. E., & Masud, F. (2016). Evaluation of a pharmacy managed heparin protocol for extracorporeal membrane oxygenation patients. *Http://Dx.Doi.Org/10.1177/0267659116678057*, 32(3), 238–244. <https://doi.org/10.1177/0267659116678057>
- Freedman, L. (1982). *Tables of the number of patients required in clinical trials using the logrank test. Statistics in Medicine*.
- Friedrichson, B., Mutlak, H., Zacharowski, K., & Piekarski, F. (2021). Insight into ECMO, mortality and ARDS: a nationwide analysis of 45,647 ECMO runs. *Critical Care (London, England)*, 25(1). <https://doi.org/10.1186/S13054-021-03463-2>
- Fundación Clínica Shaio. (2021). Protocolo de atención a pacientes con terapia de oxigenación extracorpórea (ECMO). . In *Protocolos institucionales: Vol. Versión 1* (pp. 10–11).

- Garrahan Juan P, & Bonduel M. (2018). Desafíos en el manejo antitrombótico de oxigenadores extracorpóreos de membrana y dispositivos intraventriculares. *Hematología*, 22, 98–104.
- Hsieh, F., & Lavori, P. (2000). *Sample-size calculations for the Cox proportional hazards regression model with nonbinary covariates*. *Controlled Clinical Trials* .
- Kaseer, H., Soto-Arenall, M., Sanghavi, D., Moss, J., Ratzlaff, R., Pham, S., & Guru, P. (2020). Heparin vs bivalirudin anticoagulation for extracorporeal membrane oxygenation. *Journal of Cardiac Surgery*, 35(4), 779–786. <https://doi.org/10.1111/jocs.14458>
- Lv, X., Deng, M., Wang, L., Dong, Y., Chen, L., & Dai, X. (2021). Low vs standardized dose anticoagulation regimens for extracorporeal membrane oxygenation: A meta-analysis. *PLoS ONE*, 16(4 April). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249854>
- Mazzeffi, M. A., Tanaka, K., Roberts, A., Rector, R., Menaker, J., Kon, Z., Deatrck, K. B., Kaczorowski, D., Griffith, B., & Herr, D. (2019). Bleeding, Thrombosis, and Transfusion With Two Heparin Anticoagulation Protocols in Venoaerterial ECMO Patients. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 33(5), 1216–1220. <https://doi.org/10.1053/J.JVCA.2018.07.045>
- McMichael, A. B. V., Ryerson, L. M., Ratano, D., Fan, E., Faraoni, D., & Annich, G. M. (2022). 2021 ELSO Adult and Pediatric Anticoagulation Guidelines. *ASAIO Journal*, 68(3), 303–310. <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001652>
- Millar, J. E., Bartnikowski, N., von Bahr, V., Malfertheiner, M. V., Obonyo, N. G., Belliato, M., Suen, J. Y., Combes, A., McAuley, D. F., Lorusso, R., & Fraser, J. F. (2019). Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) and the acute respiratory distress syndrome (ARDS): a systematic review of pre-clinical models. *Intensive Care Medicine Experimental* , 7(1), 18. <https://doi.org/10.1186/S40635-019-0232-7>
- Ministerio de Protección Social. (2008). Resolución Número 2378 de 2008. *S Buenas Prácticas Clínicas Para Las Instituciones Que Conducen Investigación Con Medicamentos En Seres Humanos*, 1–93.
- Ministerio de Salud. (1993). *Resolución número 8430 DE 1993*. 28/06/2022 <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DI/J/RESOLUCION-8430-DE-1993.PDF>

- Nunez, J. I., Gosling, A. F., O'Gara, B., Kennedy, K. F., Rycus, P., Abrams, D., Brodie, D., Shaefi, S., Garan, A. R., & Grandin, E. W. (2022). Bleeding and thrombotic events in adults supported with venovenous extracorporeal membrane oxygenation: an ELSO registry analysis. *Intensive Care Medicine*, *48*(2), 213–224. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06593-x>
- Olson, S. R., Murphree, C. R., Zonies, D., Meyer, A. D., McCarty, O. J. T., Deloughery, T. G., & Shatzel, J. J. (2021). Thrombosis and Bleeding in Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) Without Anticoagulation: A Systematic Review. *ASAIO Journal*, *67*(3), 290–296. <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001230>
- Oude Lansink-Hartgring, A., de Vries, A. J., Droogh, J. M., & van den Bergh, W. M. (2019). Hemorrhagic complications during extracorporeal membrane oxygenation – The role of anticoagulation and platelets. *Journal of Critical Care*, *54*, 239–243. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2019.09.013>
- Pooboni, S. K., & Gulla, K. M. (2021). Vascular access in ECMO. In *Indian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* (Vol. 37, Issue 2, pp. 221–231). <https://doi.org/10.1007/s12055-020-00999-w>
- Popugaev, K. A., Bakharev, S. A., Kiselev, K. V., Samoylov, A. S., Kruglykov, N. M., Abudeev, S. A., Zhuravel, S. V., Shabanov, A. K., Mueller, T., Mayer, S. A., & Petrikov, S. S. (2020). Clinical and pathophysiologic aspects of ECMO-associated hemorrhagic complications. *PloS One*, *15*(10). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0240117>
- Rivosecchi, R. M., Arakelians, A. R., Ryan, J., Murray, H., Ramanan, R., Gomez, H., Phillips, D., Sciortino, C., Arlia, P., Freeman, D., Sappington, P. L., & Sanchez, P. G. (2021). Comparison of Anticoagulation Strategies in Patients Requiring Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation: Heparin Versus Bivalirudin\*. *Critical Care Medicine*, *49*(7), 1129–1136. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004944>
- Rosa C, & Burdet J. (2020). Monitoreo de la terapia con heparina no fraccionada: el APTT tradicional versus la heparinemia por anti-Xa. *Revista Hematología*, *21*(1), 86–92. <https://revistahematologia.com.ar/index.php/Revista/article/view/139>



- Sadeghipour, P., Talasaz, A. H., Rashidi, F., Sharif-Kashani, B., Beigmohammadi, M. T., Farrokhpour, M., Sezavar, S. H., Payandemehr, P., Dabbagh, A., Moghadam, K. G., Jamalkhani, S., Khalili, H., Yadollahzadeh, M., Riahi, T., Rezaeifar, P., Tahamtan, O., Matin, S., Abedini, A., Lookzadeh, S., ... Bikdeli, B. (2021). Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 325(16), 1620–1630. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2021.4152>
- Salazar, L. A., Uribe, J. D., Poveda Henao, C. M., Santacruz, C. M., Giraldo Bejarano, E., Bautista, D. F., Rey, J. A., & Giraldo-Ramírez, N. (2021). Colombian ECMO consensus for patients with severe respiratory failure associated with COVID-19. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo*, 21(3), 272–282. <https://doi.org/10.1016/J.ACCEI.2020.09.001>
- Seeliger, B., Döbler, M., Friedrich, R., Stahl, K., Kühn, C., Bauersachs, J., Steinhagen, F., Ehrentraut, S. F., Schewe, J.-C., Putensen, C., Welte, T., Hoepfer, M. M., Tiede, A., David, S., & Bode, C. (2020). *Comparison of anticoagulation strategies for veno-venous ECMO support in acute respiratory failure*. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03348-w>
- Sklar, M. C., Sy, E., Lequier, L., Fan, E., & Kanji, H. D. (2016). Anticoagulation Practices during Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation for Respiratory Failure. A Systematic Review. *Annals of the American Thoracic Society*, 13(12), 2242–2250. <https://doi.org/10.1513/ANNALSATS.201605-364SR>
- Stocker, C. F., & Horton, S. B. (2016). Anticoagulation strategies and difficulties in neonatal and paediatric extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). In *Perfusion (United Kingdom)* (Vol. 31, Issue 2, pp. 95–102). <https://doi.org/10.1177/0267659115590626>
- Thomas, J., Kostousov, V., & Teruya, J. (2018). Bleeding and Thrombotic Complications in the Use of Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 44(1), 20–29. <https://doi.org/10.1055/S-0037-1606179>

- Torregrosa, S., Paz Fuset, M., Castelló, A., Mata, D., Heredia, T., Bel, A., Pérez, M., & Anastasio Montero, J. (2009). *Oxigenación de membrana extracorpórea para soporte cardíaco o respiratorio en adultos* (Vol. 16, Issue 2).
- Torres C, Samaniego G, & Cueva L. (2019). Oxigenación por membrana extracorpórea en síndrome de distrés respiratorio agudo en el adulto. *Sociedad Venezolana de Farmacología Clínica y Terapéutica*, 38(6), 772–777. <https://www.redalyc.org/journal/559/55964142017/html/>
- Yeo, H. J., Jeon, D., Kim, Y. S., Cho, W. H., & Kim, D. (2016). Veno-veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation treatment in patients with severe acute respiratory distress syndrome and septic shock. In *Critical Care* (Vol. 20, Issue 1). <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1205-9>
- Zapol, W. M., Snider, M. T., Hill, J. D., Fallat, R. J., Bartlett, R. H., Edmunds, L. H., Morris, A. H., Peirce, E. C., Thomas, A. N., & Proctor, H. J. (1979). Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure: a randomized prospective study. *JAMA*, 242(20), 2193–2196.