

Monitorización de la anticoagulación durante la oxigenación por membrana extracorpórea y resultados en el postoperatorio pediátrico de cirugía cardiaca

Monitoring of anticoagulation during Extracorporeal Membrane Oxygenation and outcomes in pediatric post cardiac surgery

Vargas Camacho, G.¹ , Contreras Cepeda, V.¹ , Gómez Gutiérrez, R.¹ ,
Quezada Valenzuela, G.¹ , Quiroz Herrera, F.Y.² , Zardain-Medlich-Ducoulombier, O.² ,
Patrón Romero, L.³ , Almanza Reyes, H.^{3*} , González Salazar, F.^{2,4*} 

¹ Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Christus Muguerza, Monterrey, Nuevo León, México.

² Departamento de Ciencias Básicas, Universidad de Monterrey, San Pedro Garza García, Nuevo León, México.

³ Facultad de Medicina y Psicología, Universidad Autónoma de Baja California, Tijuana, Baja California, México.

⁴ Centro de Investigación Biomédica del Noreste, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León, México.

RESUMEN

El uso de la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) en el tratamiento de las complicaciones cardíacas es cada vez mayor. El control de la anticoagulación en pediatría es uno de los aspectos más complicados en los pacientes postcirugía cardíaca. Esta investigación tuvo como objetivo determinar si un protocolo de monitorización de la anticoagulación en pacientes pediátricos postcirugía cardíaca tratados con ECMO venoarterial (VA) resulta en menos complicaciones y mejorar la morbilidad. Se trata de un estudio cuasiexperimental de tipo antes y después, con un diseño retrospectivo y observacional, descriptivo, realizado en el Hospital Christus Muguerza de Monterrey, México. Las variables fueron el tiempo de coagulación activado (ACT), el tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT), la actividad anti-Factor Xa (anti-Xa) y los parámetros antitrombina III (AT III). Los resultados de las pruebas se correlacionaron con la tasa de infusión de heparina no fraccionada (UFH) (UI/kg/h) en el momento de la toma de muestras. La dosis media de heparina fue de 21.09 UI/kg/h. La ACT fue de 188.6 segundos y la anticoagulación terapéutica basada en ACT de 180 a 220 segundos. El aPTT obtenido en este estudio fue de 62.15 segundos. El nivel de anti-Xa fue de 0.27 UL/ml y el de AT III de 47.52 UI. Obtuvimos una tasa de supervivencia del 60 %. Las principales complicaciones hemorrágicas fueron sangrado grave al 10 % y trombosis sistémica al 10 %. Las principales complicaciones fueron sepsis, insuficiencia renal y hemorragia grave. Se necesitan más ensayos prospectivos para delinear el cambio de dosis con la UFH y prevenir resultados clínicos adversos en diferentes afecciones de cirugía cardíaca pediátrica.



Please cite this article as/Como citar este artículo: Vargas-Camacho, G., Contreras-Cepeda, V., Gómez-Gutiérrez, R., Quezada-Valenzuela, G., Quiroz-Herrera, F.Y., Zardain-Medlich-Ducoulombier, O., Patrón-Romero, L., Almanza-Reyes, H., González-Salazar, F. (2025). Monitoring of anticoagulation during Extracorporeal Membrane Oxygenation and outcomes in pediatric post cardiac surgery. *Revista Bio Ciencias*, 12, e1805. <https://doi.org/10.15741/revbio.12.e1805>

Article Info/Información del artículo

Received/Recibido: October 23th 2024.

Accepted/Aceptado: August 11th 2025.

Available on line/Publicado: August 21th 2025.

PALABRAS CLAVE: Soporte vital extracorpóreo, Oxigenación por Membrana Extracorpórea, Anticoagulantes, Heparina, Inhibidores del factor Xa, Pediatría.

*Corresponding Author:

Horacio Almanza-Reyes. Facultad de Medicina y Psicología, Universidad Autónoma de Baja California. Universidad, 14418, Parque Internacional Industrial Tijuana, C.P. 22390, Tijuana, Baja California, México. Teléfono: +52 (664) 979 7576.

E-mail: almanzareyes@hotmail.com | **Francisco González-Salazar.** Departamento de Ciencias Básicas, Universidad de Monterrey. Av. Ignacio Morones Prieto 4500, Zona Valle Poniente, C.P. 66238, San Pedro Garza García, Monterrey, Nuevo León, México. Teléfono: +52 (81) 8215-1000. Centro de Investigación Biomédica del Noreste, Instituto Mexicano del Seguro Social, Calle 2 de abril núm. 501 esq. con San Luis Potosí, Col. Independencia C.P. 64720, Monterrey, Nuevo León, México. Teléfono: +52 (81) 8190 4036. E-mail: francisco.gonzalez@udem.edu

ABSTRACT

The use of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in the cardiac complications treatment is growing. Anticoagulation control in pediatrics is one of the most complicated aspects in post-cardiac surgery patients. This study aimed to determine whether an anticoagulation monitoring protocol in pediatric post-cardiac surgery patients treated with venoarterial ECMO (VA) results in fewer complications and improves morbidity. This is a quasi-experimental before-and-after study, with a retrospective, observational, descriptive design, conducted at the Christus Muguerza Hospital in Monterrey, Mexico. The variables were activated clotting time (ACT), activated partial thromboplastin time (aPTT), anti-Factor Xa (anti-Xa) activity, and antithrombin III (AT III) parameters. Test results were correlated with the unfractionated Heparin (UFH) infusion rate (IU/kg/h) at the sampling time. The mean heparin dose was 21.09 IU/kg/hr. ACT got 188.6 seconds, and ACT-based therapeutic anticoagulation got in 180–220 seconds. The aPTT in this study was 62.15 seconds. The anti-Xa level was 0.27 UL/mL, and the AT III level was 47.52 IU. We got a survival rate of 60 %. The main hemorrhagic complications were severe bleeding at 10 % and systemic thrombosis at 10 %. The major complications were sepsis, renal failure, and severe bleeding. More prospective trials are required to delineate the dose change with UFH and prevent adverse clinical outcomes in different pediatric cardiac surgery conditions.

KEY WORDS: Extracorporeal Life Support, Extracorporeal Membrane Oxygenation, Anticoagulants, Heparin, Factor Xa Inhibitors, Pediatrics.

Introducción

La oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) es un procedimiento de soporte vital que se ha utilizado en todo el mundo desde la década de 1960 (Soares *et al.*, 2021). Su uso suele estar indicado en insuficiencia respiratoria o cardiorrespiratoria grave (Bembea *et al.*, 2013). La ECMO, es un procedimiento en el que se crea una extensión de la circulación sanguínea. Durante el proceso, la sangre se oxigena, se calienta a una temperatura adecuada y se bombea de vuelta al paciente (Lequier *et al.*, 2013). Mientras la sangre se bombea en el circuito extracorpóreo, el riesgo de activación del proceso natural de coagulación, hemostasia y trombosis es muy alto (Mosier *et al.*, 2015). La formación de coágulos sanguíneos se activa cuando la sangre entra en contacto con cualquier superficie no endotelial, regularmente en el sitio de la lesión vascular o en los circuitos extracorpóreos. El endotelio vascular alterado o la superficie no endotelial liberan factor de von Willebrand y factor tisular, que ejerce propiedades procoagulantes y ayuda en la formación de tapones plaquetarios (Chegondi *et al.*, 2022). Los

receptores de glicoproteínas de la superficie celular ayudan a la adhesión de las plaquetas a las células endoteliales y a la matriz extracelular. Tras la adhesión, las plaquetas se activan a través de sus sustancias secretadas y mecanismos de señalización intracelular (McMichael *et al.*, 2022). La vía de coagulación extrínseca comienza cuando el factor tisular se une al factor VII, que activa aún más el factor X con la ayuda de fosfolípidos derivados de plaquetas y calcio. El factor X activado interactúa con el factor V, el fosfolípido y el calcio convierten la protrombina en trombina (factor IIa). Utilizando un bucle de retroalimentación positiva, la trombina activa los factores de coagulación de la vía intrínseca V, VIII, XI y XIII, y produce además trombina. La conversión de protrombina a trombina representa el paso inicial en la vía común. La trombina activa aún más el fibrinógeno para formar hebras de fibrina. Luego, el factor XIII convierte las hebras de fibrina en malla de fibrina, que finalmente estabiliza el tapón plaquetario (Ozment *et al.*, 2020).

A continuación, es necesario utilizar la terapia anticoagulante para evitar la trombosis en los pacientes tratados con ECMO. Aunque hay algunas condiciones en las que la ECMO se ejecuta sin anticoagulante durante unas horas, la cirugía cardíaca tiene el sangrado activo como una complicación con un tiempo prolongado de tromboplastina parcial activada (aPTT) (Davenport, 1997). Todavía no se ha establecido un consenso sobre las pruebas óptimas para evaluar la anticoagulación durante el ECMO. Para el éxito del ECMO, la anticoagulación es un factor muy importante, entre otros, como el acceso vascular y la posición de la cánula (Barton *et al.*, 2019). No existe un anticoagulante ideal, sin embargo, el más utilizado en todos los centros del mundo es la heparina no fraccionada (UFH), es el conocido. Entre los anticoagulantes más utilizados para el ECMO, la UFH es la primera opción debido a sus ventajas, como la facilidad de monitorización, el bajo coste, la disponibilidad, la administración intravenosa y la reversibilidad (Levy *et al.*, 2022). La heparina es un glicosaminoglicano natural que normalmente se adhiere al endotelio, pero también puede secretarse en el torrente sanguíneo (ELSO, 2014; MacLaren & Monagle, 2014).

Generalmente, en la mayoría de los centros, si el paciente no presenta sangrado activo y sus PTTs son adecuados, se inicia un bolo de heparina de 50-100 UI/kg en el momento de la canulación. Se debe preferir cada caso, especialmente en el postoperatorio. En cirugía cardíaca si la heparina con protamina no se ha revertido, debemos esperar, y tomar un Tiempo de coagulación activado (ACT) a pie de cama, si el ACT baja a 300 segundos o menos, se debe iniciar la infusión de heparina a 10-20 UI/Kg/hora siempre que no haya sangrado activo, o en el caso de cirugía cardíaca postoperatoria en niños que el coste de las trompas sea inferior a 50 mL/hora (ELSO, 2014). De acuerdo con las recomendaciones de la ELSO (ELSO, 2014) el protocolo conduce a mantener el ACT 180-220 con una pauta de infusión de heparina entre 20-50 UI/kg/hora, considerando que el uso de diuréticos y la terapia renal sustitutiva aumenta el aclaramiento de heparina y la posibilidad de necesitar más dosis. La monitorización de la coagulación durante el soporte se realiza mediante ACT varias veces al día en función del paciente. Con ello, evaluamos la activación de la vía de coagulación intrínseca y común durante el soporte de ECMO, se trata de duplicar el aPTT para mantenerlo durante 70-80 segundos. El anti-factor X es la prueba de referencia para la medición de la acción de la heparina. Esta evidencia se basa en la capacidad de la heparina para catalizar la inhibición antitrombina del factor Xa. El rango va de 0.2 a 0.5 U/mL para considerar una buena actividad anticoagulante (Chlebowski *et al.*, 2020). Hasta la fecha,

no se ha llegado a un consenso sobre un método estandarizado de administración y seguimiento de la anticoagulación durante el ECMO (Chlebowski *et al.*, 2020).

Desde el primer uso de la ECMO en un recién nacido, realizado por Bartlett *et al.* (1976), más de 40,000 recién nacidos han sido tratados con esta terapia en todo el mundo (Van Ommen *et al.*, 2018). A pesar de los avances tecnológicos y la mayor experiencia clínica, las complicaciones hemostáticas, incluidas la hemorragia y la trombosis, continúan siendo los principales problemas en niños sometidos a ECMO a nivel global (Perez Ortiz *et al.*, 2021). Las complicaciones hemorrágicas, entre ellas la hemorragia intracraneal, se han reportado en hasta el 29.1 % de los pacientes neonatales y en el 28.5 % de los pacientes pediátricos tratados con ECMO. Asimismo, las complicaciones trombóticas, como la trombosis del circuito y el infarto cerebral, han sido documentadas en hasta el 16.7 % de los neonatos y en el 12.4 % de los pacientes pediátricos, representando un factor crítico de morbilidad y mortalidad en estas poblaciones (Drop *et al.*, 2020; Perez Ortiz *et al.*, 2021). En México, la implementación del ECMO es relativamente reciente, y solo los hallazgos iniciales del programa de ECMO han sido reportados por el Departamento de Neonatología del Hospital Christus Muguerza en Monterrey, México (Vargas-Camacho *et al.*, 2020). Por lo tanto, en este estudio, nos propusimos describir los procedimientos, pruebas y resultados de anticoagulación en neonatos y niños post-cirugía cardíaca tratados con ECMO en el Hospital Christus Muguerza en Monterrey, México.

Material y Métodos

Diseño

Se trata de un estudio cuasiexperimental de tipo antes y después, con un diseño retrospectivo y observacional, descriptivo, realizado en el Hospital Christus Muguerza de Monterrey, México.

Objetivo

Determinar si un protocolo de monitorización de la anticoagulación en pacientes pediátricos post-cirugía cardíaca tratados con ECMO venoarterial (VA) (VA-ECMO) resulta en menos complicaciones y mejorar la morbilidad.

Población

En este estudio se revisaron los registros postoperatorios de todos los neonatos y niños que sufrieron cardiopatía congénita y fueron tratados con VA-ECMO en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Christus Muguerza de Monterrey, México, entre 2013 y 2018. Este hospital es un hospital privado de tercer nivel, y contaba con 6 camas en terapia de cuidados intensivos, ya que el tratamiento con ECMO ha dado costos de tratamiento relativamente altos, solo unos pocos niños en cirugía cardíaca postoperatoria son elegibles para usar este procedimiento. El ECMO de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Christus Muguerza de Monterrey, México, cuenta con casi once años de experiencia en el tratamiento de

pacientes pediátricos (2013 a la fecha). Los datos de los pacientes se separaron en 2 grupos: neonatos cuando procedían de pacientes operados al mes de nacimiento y niños cuando fueron operados después del mes de vida.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión fueron todos los registros de neonatos postoperatorios y niños con cardiopatías congénitas, independientemente de la edad, el sexo o el motivo de la cirugía cardiovascular. Se incluirán las complicaciones por sepsis, síndrome de disfunción multiorgánica, complicaciones por insuficiencia renal aguda, síndrome de disfunción multiorgánica y complicaciones hemorrágicas, en ellas: hemorragia intracranal (ICH), hemorragia pulmonar, sangrado gastrointestinal, sangrado en el sitio de canulación, hemorragia mediastínica o torácica, hemorragia en otros órganos y tejidos.

Criterios de exclusión

Pacientes con anomalías cromosómicas o trastornos congénitos de la coagulación.

Criterios de eliminación

Archivos con datos ilegibles o incompletos.

Procedimientos

En el Hospital Christus Muguerza de Monterrey se canulan a todos los pacientes operados de cardiopatías congénitas. La canulación fue central, dejando el tórax abierto y cubierto con plástico estéril. Durante la cirugía cardíaca, la circulación extracorpórea de este paciente no es ECMO. Después de la cirugía, algunos pacientes deben necesitar soporte cardíaco y pulmonar con ECMO. Si se cumplen las condiciones clínicas y económicas, estos pacientes ingresan a un protocolo de tratamiento ECMO. Durante estos procedimientos, todos los pacientes utilizan un circuito VA Ma quet® ECMO con cubierta Bioline y membrana oxigenante pediátrica Quadrox® (Maquet Cardiopulmonary AG, Hirrlingen, Alemania) con sistema Rotaflow (Maquet Cardiovascular, Wayne, NJ, EE. UU.). Los pacientes se sometieron a una evaluación ecográfica antes del procedimiento para descartar una hemorragia cerebral. En el período mencionado se encontraron 25 pacientes que cumplieron con los requisitos para ser incluidos en este estudio.

Muestra

Se llevó a cabo un método de razón censal para identificar a todos los pacientes que cumplían con los criterios de selección. Se recopilaron prospectivamente datos demográficos, clínicos, de laboratorio, de imagen y de supervivencia para cada sujeto inscrito.

Toma de muestras y análisis de sangre

Se recogieron muestras de sangre venosa (5 mL en citrato de sodio al 3.2 %) a las 3 h, 6 h, 24 h y diariamente después del inicio del ECMO hasta la interrupción. El ACT se monitoreó cada 3 horas; tiempo de protrombina (PT), aPTT y plaquetas cada 6 horas; y anti-Xa y antitrombina III (AT III) cada 24 horas, y la homeostasis se mantuvo según las guías ELSO 11.

Procedimiento hasta la decanulación y alta hospitalaria

Los resultados primarios de interés fueron las complicaciones hasta la decanulación y el alta hospitalaria. Los procedimientos que se realizan en la unidad de cuidados intensivos pediátricos en pacientes tratados con ECMO incluyen la monitorización de los signos vitales, el equilibrio de líquidos, la diuresis y la espectroscopia de tejidos de infrarrojo cercano. Todos los pacientes fueron tratados con analgesia y sedación, y el 54.5 % se sometieron a hemofiltración o hemodiafiltración. Un cardiólogo pediátrico realizó una ecocardiografía cada 24 horas para medir la fracción de eyección, la función ventricular y los cambios en los objetivos de la anticoagulación en respuesta a la disminución del flujo. Los criterios de destete se aplicaron por consenso según los datos clínicos y ecocardiográficos de cada paciente. También se monitorizaron la SvO₂, el hematocrito y la saturación postmembrana continua. Todos los pacientes fueron tratados durante el procedimiento con anticoagulación con heparina hasta que tuvieron un ACT de <300 segundos y un aPTT de <80 segundos. El ACT se monitoreó cada 3 horas; PT, aPTT y plaquetas cada 6 horas; y anti-factor Xa y AT III cada 24 horas, y la homeostasis se mantuvo según las guías de la ELSO (ELSO, 2014). Los flujos sanguíneos se mantuvieron entre 100 y 150 mL/kg/h con flujos pulmonares en reposo y ventilación controlada por volumen.

Análisis estadístico

Los datos se obtuvieron de los archivos por observación directa y luego se compilaron en una base de datos utilizando Microsoft Office® Excel® (Microsoft Corp., Redmond, WA, EE. UU.). Los datos registrados incluyeron información sociodemográfica, tiempos de ECMO, tipo de circuito, parámetros de flujo sanguíneo, fármacos anticoagulantes utilizados y parámetros de coagulación durante ECMO. Los datos se presentan como la mediana de cada variable después de calcular longitudinalmente las variables para cada paciente. Las Variables Independientes (IV) incluidas en el estudio fueron, la intervención principal como factor de estudio, donde incluimos el protocolo de monitorización de anticoagulación en VA-ECMO, los ajustes de la dosis de heparina basado en guías de la ELSO. Así como las características clínicas y demográficas de los pacientes como la edad (neonatos ≤30 días vs. lactantes >30 días), sexo (masculino/femenino) y los diferentes diagnósticos primarios de cardiopatías. Entre las IV también se incluyeron la relacionadas con el soporte con VA-ECMO (en días), la dosis de heparina administrada (U/kg/h), el tipo de circuito ECMO utilizado, los parámetros de anticoagulación monitorizados (ACT, PT, aPTT, Anti-Xa, AT III) y el uso de hemofiltración o hemodiafiltración. Las Variables Dependientes (DV) incluidas en el estudio fueron las diferentes complicaciones hemorrágicas, las complicaciones trombóticas, las complicaciones sistémicas y desenlaces clínicos.

Resultados y Discusión

De los 25 pacientes revisados, el 52.0 % eran neonatos y el 48 % niños. De ellos, el 52 % eran femeninas y el 48 % masculinos. El porcentaje de recién nacidos (10 días) fue del 52 % y el porcentaje de lactantes (≤ 30 días) del 48 %. Los diagnósticos postoperatorios más frecuentes (Tabla 1) fueron transposición de los grandes vasos (20.0 %), tetralogía de Fallot (16.0 %), corazón izquierdo hipoplásico (16.0 %), atresia pulmonar (12.0 %), estenosis pulmonar (12.0 %), comunicación interventricular (IVC) (12.0 %) y otras dos cardiopatías (8.0 %). En este caso, todos los participantes se sometieron a VA-ECMO. Los resultados más relevantes fueron, la dosis media de heparina determinada en este estudio fue de 21.09 U/kg/h, mientras que la ACT promedio fue de 188.6 segundos y, finalmente, los niveles medios de Xa fueron de 0.27 UI/mL. Todos los promedios de los parámetros de anticoagulación monitorizados durante el procedimiento se muestran en la Tabla 2. Durante el destete, las modificaciones del tratamiento se realizaron en función de los cambios en el flujo sanguíneo determinados por los procedimientos establecidos por el protocolo de manejo de ECMO descrito por el ELSO. La supervivencia fue de 12/20 pacientes (60.0 %) y la estancia media en ECMO fue de 5.5 días. Las principales complicaciones hemorrágicas fueron sangrado severo (definido como $+6-7$ mL x Kg/h) en 2/20 pacientes (10 %) y trombosis sistémica en 2/20 pacientes (10 %). Las principales causas de mortalidad fueron la sepsis, la insuficiencia renal aguda y el síndrome de fallo multiorgánico (Tabla 3).

La dosis recomendada de heparina para iniciar el tratamiento anticoagulante en pacientes pediátricos en ECMO (McMichael *et al.*, 2022) es de 10-20 UI/kg/h, que puede aumentarse hasta 20-50 U/kg/h según la ACT. En este estudio, mantenemos un nivel de heparina de acuerdo con las recomendaciones de ELSO (ELSO, 2014). Sulkowski *et al.* (2014), informaron dosis de heparina de 28.5 U/kg/h en 26 neonatos tratados con ECMO. Asimismo, Bembea *et al.* (2013), utilizaron heparina a 34 U/kg/h en su estudio en 34 pacientes pediátricos tratados con ECMO. En ambos estudios, utilizaron dosis más altas de heparina en muestras similares de pacientes. Los resultados de la ACT pueden verse afectados por factores distintos de la UFH, como anemia, hipofibrinogenemia, trombocitopenia y otras deficiencias de factores de coagulación, que pueden reflejar con precisión el estado general de anticoagulación de un paciente. La anticoagulación terapéutica se ha definido clásicamente como un rango de ACT de 180 a 220 segundos (ELSO, 2014). El promedio de ACT obtenido en este estudio fue de 188.6 segundos, considerando que Sulkowski *et al.* (2014), describieron un nivel promedio de ACT de 196 segundos en 27 neonatos tratados con ECMO. En este estudio, el PT reportado fue de 21.85 segundos, mientras que Bembea *et al.* (2013), reportó 11.9 segundos. Esto representa 1.8 veces más elevado. No se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre la elevación del PT y el daño hepático o el aumento del riesgo de hemorragia en nuestros pacientes. Sin embargo, puede ser necesario aumentar la muestra para poder determinar estas diferencias. El aPTT es una prueba basada en plasma que utiliza un activador (sílice, ácido elágico), calcio y fosfolípidos para medir el tiempo hasta la formación de fibrina en ausencia de componentes celulares. El laboratorio individual de cada centro debe establecer un rango terapéutico para los resultados de aPTT para compensar la respuesta variable de los reactivos de aPTT a la UFH (ELSO, 2014). Bembea *et al.* (2013), informaron que los niveles de aPTT promediaron 91.5 segundos en 34 pacientes, con un rango de

66.4-128.3 segundos. El nivel de aPTT registrado en este estudio fue de 62.15 segundos, mientras que Bingham *et al.* (2018), informaron 83 segundos en un estudio de 35 pacientes pediátricos. La medición de las concentraciones de UFH ex vivo mediante la valoración de protamina es fiable y reproducible, pero no está tan fácilmente disponible ni es tan fácil de automatizar. La mayoría de los centros ELSO que utilizan el ensayo anti-Xa como parte de su protocolo de anticoagulación tienen como objetivo obtener entre 0.3 y 0.7 UI/mL. Sin embargo, los ensayos anti-Xa también pueden variar en su capacidad de respuesta a la UFH y están sujetos a problemas significativos en la estandarización de los ensayos (ELSO, 2014).

En un estudio en el que participaron 20 pacientes de la unidad de cuidados intensivos cardíacos pediátricos de la Universidad de Alabama, se utilizó un ensayo anti-Xa para monitorizar a los pacientes con ECMO durante una mediana de 88 horas. Sus resultados se correlacionaron bien con el estado de la UFH. Las ventajas adicionales de los ensayos incluyen una menor necesidad de muestras de sangre, menos transfusiones de productos sanguíneos y menos complicaciones trombóticas/hemorrágicas (Cho *et al.*, 2017; Sulkowski *et al.*, 2014). Nuestro protocolo avala estos resultados, con un tiempo medio de muestreo de 3.9 días frente a 88 horas (3.6 días), una población aún menor de 20 pacientes y una supervivencia del 50 %. Como han demostrado diferentes grupos de investigación, existe una correlación débil o nula entre la ACT y la dosis concurrente de heparina durante el ECMO, mientras que el anti-Xa demuestra una correlación más fuerte con la dosificación de heparina (Liveris *et al.*, 2014; Sulkowski *et al.*, 2014). Esto se debe a que la heparina inhibe la coagulación al unirse y acelerar la actividad de la AT III. La forma activa de la heparina en la sangre es el complejo heparina/antitrombina. El anti-Xa mide la actividad del complejo heparina/antitrombina y es sensible a los cambios en los niveles de heparina y antitrombina en la muestra (Rama *et al.*, 2021; Saifee *et al.*, 2020). Rama *et al.* (2021), informaron mejores resultados en la anticoagulación con niveles de anti-Xa en el rango de 0.3-0.7 UI/mL. Nuestros resultados son comparables con los descritos por Rama *et al.* (2021), ya que coinciden (0.27 ± 0.12 UI/mL) dentro del umbral reportado en la media de las muestras reportadas de nuestros 25 pacientes. Henderson *et al.* (2018), informaron que un nivel de anti-Xa por encima de 0.25 UI/mL fue óptimo para prevenir la trombosis de circuito en 26 pacientes pediátricos que recibieron VA-ECMO y reportaron una supervivencia del 61 %. Del mismo modo, nuestros resultados son muy similares a los reportados por Henderson *et al.* (2018), donde observaron que un nivel medio de heparina anti-Xa de al menos 0.25 UI/mL redujo la trombosis del circuito, con resultados de supervivencia muy similares a los de nuestro estudio (60 % / 61 %) en un número muy similar de pacientes pediátricos (25 / 26) que recibieron VA-ECMO.

La AT III suele ser producida por el hígado y es un inhibidor natural de todas las proteasas de serina (excepto el factor VIIa y la proteína C). La mayoría de sus efectos anticoagulantes se deben a la inhibición de la trombina y del factor Xa. Se desconoce la actividad óptima de AT III para cualquier paciente que reciba anticoagulación con UFH durante el procedimiento de ECMO. La baja actividad de AT III (normal en lactantes) produce una reducción del efecto de la heparina (Moynihan *et al.*, 2017). El nivel de AT III determinado en este estudio fue de 47.52 UL, mientras que Nelson *et al.* (2017), informaron que un grupo de pacientes pediátricos con VA-ECMO que recibieron AT III recombinante obtuvieron niveles de actividad de AT III significativamente más altos, con niveles de actividad definidos como >80 %, en comparación con el 28 % en pacientes

históricos. Se obtuvo un mayor tiempo dentro del rango objetivo de ACT con una dosis más baja de heparina, sin aumento de las complicaciones hemostáticas y con tendencias hacia menos cambios en la heparina y menos uso de productos sanguíneos. Lo que sugiere que la infusión continua de AT III durante la ECMO puede definir cambios en la práctica que podrían mejorar la seguridad del paciente.

La sepsis constituye una complicación de alta relevancia en pacientes pediátricos sometidos a VA-ECMO. Diversos estudios han documentado una elevada incidencia de infecciones en esta población, lo que resalta la importancia de una vigilancia estricta y la implementación de estrategias preventivas eficaces. Un estudio retrospectivo realizado por Santiago-Lozano *et al.* (2018), que incluyó a 100 niños tratados con ECMO, reportó que el 60.4 % de los pacientes desarrollaron infecciones durante el soporte extracorpóreo. Aunque esta alta tasa de infecciones no mostró una asociación estadísticamente significativa con un aumento de la mortalidad, sí se evidenció una tendencia hacia una mayor duración de la estancia en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (PICU) en los pacientes infectados. Además, este mismo estudio identificó que la duración del soporte con ECMO es un factor de riesgo clave para el desarrollo de infecciones. Se observó que los pacientes con una duración de ECMO superior a siete días presentaron una mayor incidencia de infecciones, lo que sugiere que la prolongación del soporte extracorpóreo puede predisponer a complicaciones infecciosas (Santiago-Lozano *et al.*, 2018). Otro aspecto crítico en la reducción del riesgo de infecciones es la experiencia del personal en la técnica de canulación. Se ha demostrado que la canulación periférica es una opción viable en pacientes con shock séptico pediátrico, especialmente cuando el procedimiento es realizado en centros con alto volumen de ECMO y con experiencia en el manejo de sepsis (Melnikov *et al.*, 2022). Una adecuada capacitación del equipo de salud en la inserción y el mantenimiento del acceso vascular es fundamental para minimizar el riesgo de infecciones asociadas al soporte extracorpóreo.

La insuficiencia renal aguda (AKI) es una complicación frecuente y grave en pacientes pediátricos sometidos a VA-ECMO. La incidencia de AKI en esta población varía ampliamente, con reportes que oscilan entre el 26 % y el 85 %, dependiendo del diagnóstico primario de cardiopatía, la gravedad del compromiso renal, el manejo por parte del equipo multidisciplinario y el contexto hospitalario. Esta variabilidad subraya la complejidad en la identificación, prevención y tratamiento de la AKI en pacientes bajo VA-ECMO (Ostermann & Lumlertgul, 2021). Los pacientes en VA-ECMO presentan una mayor incidencia de AKI en comparación con aquellos en ECMO veno-venoso (VV-ECMO), con tasas reportadas del 61 % y 46 %, respectivamente. Esta diferencia puede atribuirse a la mayor gravedad de la enfermedad cardíaca en pacientes que requieren VA-ECMO, así como a las alteraciones hemodinámicas propias de este tipo de soporte, que incluyen hipoperfusión renal, fluctuaciones en la presión arterial y disfunción ventricular. La etiología de la AKI en pacientes pediátricos sometidos a VA-ECMO es multifactorial. Entre las causas más frecuentes se incluyen la hipoperfusión renal secundaria a inestabilidad hemodinámica, la inflamación sistémica generada por la activación de la respuesta inmune, el uso de agentes nefrotóxicos como antibióticos aminoglucósidos o diuréticos de asa, la sepsis que compromete la perfusión y la función renal y diferentes factores intrínsecos del ECMO, como hemólisis, activación de la cascada inflamatoria y alteraciones en la autorregulación renal (Rodríguez-Durán *et al.*, 2022). La presencia de AKI en pacientes pediátricos bajo VA-ECMO se asocia con un incremento

significativo en la morbilidad y mortalidad. Diversos estudios han demostrado que la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con VA-ECMO oscila entre el 40 % y el 60 %, siendo la AKI un factor contribuyente a este desenlace adverso. Además, la necesidad de terapias de reemplazo renal (RRT) es común en esta población, con una incidencia reportada de hasta el 45 %, lo que enfatiza la importancia de estrategias de prevención y tratamiento dirigidas a la optimización de la función renal en estos pacientes (Ostermann & Lumlertgul, 2021; Rodríguez-Durán *et al.*, 2022).

La anticoagulación en pacientes pediátricos sometidos a VA-ECMO representa un desafío clínico significativo debido a la delicada balanza entre el riesgo de trombosis y hemorragia, ambos asociados con mortalidad y morbilidad elevadas (Dalton *et al.*, 2015, 2017). La marcada variabilidad interindividual en la respuesta a la UFH, influenciada por factores como la edad, peso, función hepática y renal, así como por la presencia de coagulopatías subyacentes, resalta la necesidad de implementar protocolos personalizados de anticoagulación en esta población (Cunningham *et al.*, 2016). Tradicionalmente, la monitorización de la anticoagulación durante ECMO se ha basado en pruebas convencionales, como la ACT y el aPTT. Sin embargo, la medición de la actividad anti-factor Xa (anti-Xa) ha emergido como una alternativa más precisa para evaluar el efecto anticoagulante de la UFH. A diferencia del ACT y el aPTT, el ensayo de anti-Xa es específico para la actividad de la heparina y no se ve afectado por factores como coagulopatías, trombocitopenia o hemodilución.

Adicionalmente, herramientas avanzadas como la tromboelastografía (TEG) y la tromboelastometría rotacional (ROTEM) permiten una evaluación integral de la hemostasia, proporcionando información detallada sobre la formación y estabilidad del coágulo, lo cual es crucial en el contexto de ECMO (Fuentes *et al.*, 2019). Otro factor clave en la eficacia de la UFH es la AT III, cuya deficiencia adquirida es frecuente en pacientes pediátricos críticos y puede generar resistencia a la heparina, lo que obliga a administrar dosis más altas para alcanzar un efecto anticoagulante adecuado. En este sentido, la monitorización y suplementación de AT III cuando sea necesario, constituye un pilar fundamental en los protocolos personalizados de anticoagulación (Fuentes *et al.*, 2019). La implementación de protocolos individualizados de anticoagulación, que integren la monitorización combinada de anti-Xa, TEG/ROTEM y niveles de AT III, puede mejorar significativamente los resultados clínicos en pacientes pediátricos sometidos a VA-ECMO. Estos protocolos permiten ajustes precisos en la dosificación de UFH, reduciendo el riesgo de complicaciones trombóticas y hemorrágicas. Además, la capacitación del personal médico y de enfermería en la interpretación de estas pruebas avanzadas es esencial para garantizar una correcta aplicación y optimización de la terapia anticoagulante en esta población vulnerable (Fuentes *et al.*, 2019).

Nuestro estudio muestra que los resultados específicos de la coagulación para la anticoagulación con heparina en pacientes cardíacos pediátricos posquirúrgicos tratados con VA-ECMO dependen de diferentes factores, tanto del paciente como de la tasa de infusión de heparina, ya que debe adaptarse al individuo de acuerdo con la patología cardíaca, la situación en la institución, una evaluación del efecto de la heparina y evaluaciones globales de la función hemostática general. Sin embargo, la elección de la dosis y el régimen de dosificación de la UFH sigue siendo un desafío para el personal médico, por varias razones. La UFH tiene una ventana terapéutica estrecha y una gran variabilidad en la relación dosis-respuesta (Derbalah *et al.*, 2019).

Sus propiedades farmacodinámicas (PD) son difíciles de caracterizar debido a los complejos mecanismos de interacción con el sistema hemostático. La compleja composición química heterogénea de la UFH impide una caracterización precisa de sus propiedades farmacocinéticas (PK) (Derbalah *et al.*, 2019). A pesar de los desafíos que presenta la heparina, es el anticoagulante sistémico estándar en ECMO en todo el mundo. Sus ventajas incluyen su bajo costo, rápido inicio de acción, vida media corta, reversibilidad y familiaridad de uso. Otras ventajas de la UFH son sus efectos no anticoagulantes, sus propiedades antiinflamatorias, su inhibición de la generación de especies reactivas de oxígeno, sus propiedades de reparación y protección de tejidos y sus efectos protectores cardiovasculares. A pesar de su uso generalizado, la titulación de la dosis sigue siendo controvertida, con una baja correlación entre anti-Xa, ACT y aPTT, y los resultados esperados durante este protocolo (Baird *et al.*, 2007; Cashen *et al.*, 2019; Cassinelli & Naggi, 2016). Nuestros resultados de la respuesta a la dosis de UFH en diferentes patologías cardíacas pediátricas fueron notablemente similares entre los pacientes, lo que sugiere que la terapia individualizada podría ser una alternativa en valores absolutos. Existe una necesidad urgente de estudios poblacionales para estandarizar los modelos farmacocinéticos/farmacodinámicos de la respuesta a la dosis de infusión a la heparina (Moynihan *et al.*, 2017). Dado que la farmacocinética y la farmacodinámica de la heparina difieren con la edad, la administración de productos sanguíneos y la terapia de reemplazo renal (Moynihan *et al.*, 2017).

Los resultados sugieren que el tipo de cirugía cardíaca en pacientes pediátricos con ECMO puede explicar cierta variabilidad en la dosis de UFH. Sin embargo, estos resultados deben ser interpretados con cautela, ya que no existen investigaciones previas con respuesta al tratamiento con UFH en nuestra población, donde se incluyeron diferentes patologías con complicaciones pediátricas de cirugía cardíaca con una muestra pequeña de pacientes, como se incluyeron en este estudio. Se necesitan más ensayos clínicos multicéntricos para explicar mejor nuestros resultados y mejorar la predicción de dosis con UFH y mejorar las complicaciones de la anticoagulación en las cirugías pediátricas.

Tabla 1. Características de la población de estudio.

Variable	Escala	Casos (n)	Percentajes (%)
Género	Masculino	12	48
	Femenino	13	52
Edad (Etapa)	Recién nacido (≤ 30 días)	13	52
	Lactante (> 30 días)	12	48
Diagnóstico	Transposición de los grandes vasos (GVT)	5	20.0
	Tetralogía de Fallot	4	16.0
	Corazón izquierdo hipoplásico	4	16.0
	Atresia pulmonar	3	12.0
	Estenosis pulmonar	3	12.0
	Comunicación interventricular (CIV)	3	12.0
	Otros	2	8.0
Modo ECMO	VA-ECMO	25	100
	VV-ECMO	0	0
	VV- a VA-ECMO	0	0

ECMO: Oxigenación por Membrana Extracorpórea; VA: venoarterial; VV: veno-venoso; n: Número de participantes; %: Porcentaje.

Tabla 2. Promedio de tiempos de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) y parámetros anticoagulantes utilizados durante el tratamiento con ECMO*.

Variable	Promedio	Desviación estándar
Tiempo del ECMO	5.5 días	2.3 días
Heparina (dosis)	21.09 U/kg	8.5 U/kg
ACT	188.6 s	34.7 s
PT	21.85 s	4.3 s
aPTT	62.15 s	9.4 s
Anti-Xa	0.27 UI/mL	0.12 UI/mL
Antithrombin III	47.52 UI	12.3 UI

ECMO: Oxigenación por Membrana Extracorpórea; ACT: Tiempo de Coagulación Activado; PT: tiempo de protrombina; aPTT: Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada; Segundos: s. *Los datos se presentan como mediana para cada variable después de calcular longitudinalmente las variables para cada paciente.

Tabla 3. Principales complicaciones observadas durante la oxigenación por membrana extracorpórea en pacientes pediátricos.

Complicaciones	Casos (n)	Porcentajes (%)
Sepsis	3	30
Insuficiencia renal aguda	3	30
Síndrome de disfunción multiorgánica	2	20
Hemorragia cerebral	2	20

El número de las complicaciones es n; Los porcentajes son %.

Fortalezas del estudio

Este estudio presenta importantes fortalezas que lo sitúan como una contribución valiosa en la investigación sobre pacientes pediátricos posquirúrgicos tratados con VA-ECMO. En primer lugar, el tamaño muestral de nuestro estudio es comparable con investigaciones previas realizadas en distintos países (Bembea *et al.*, 2013; Cho *et al.*, 2017; Henderson *et al.*, 2018; Rama *et al.*, 2021; Sulkowski *et al.*, 2014). La utilización de metodologías estandarizadas de muestreo y recolección de datos asegura la homogeneidad en la evaluación de resultados y permite la comparabilidad con estudios internacionales, fortaleciendo la validez externa de nuestros hallazgos. En segundo lugar, el enfoque multidisciplinario de la investigación representó un valor agregado en la interpretación y análisis de los datos. La integración de un comité directivo compuesto por investigadores académicos, médicos intensivistas, cirujanos cardiovasculares, enfermeras especializadas y expertos en ECMO garantizó un protocolo de estudio rigurosamente diseñado y una interpretación de los resultados basada en la experiencia clínica y científica. Otra fortaleza relevante fue la utilización de múltiples biomarcadores y pruebas de coagulación para evaluar el estado hemostático de los pacientes. Indicadores como Heparina, ACT, PT, aPTT, Anti-Xa y AT III permitieron una evaluación precisa y detallada del perfil de anticoagulación en los pacientes tratados con VA-ECMO. El uso de estos parámetros objetivos redujo la posibilidad de variabilidad en los resultados y facilitó la identificación de diferencias interindividuales en función de los distintos diagnósticos posquirúrgicos. Por último, el diseño del estudio se realizó en un hospital de alta especialidad y referencia en México, con acceso a tecnologías avanzadas y servicios médicos de vanguardia en VA-ECMO. Esto refuerza la factibilidad y replicabilidad del estudio en otras instituciones con infraestructura similar dentro del país. Sin embargo, también proporciona una base metodológica que puede ser utilizada como referencia en centros con menos recursos, favoreciendo la adaptación y optimización de estrategias de anticoagulación en VA-ECMO en distintos contextos hospitalarios.

Limitaciones del estudio

Este estudio presenta ciertas limitaciones metodológicas y contextuales que deben considerarse al interpretar sus hallazgos. En primer lugar, la naturaleza transversal y observacional del estudio impide establecer relaciones causales entre la monitorización de la anticoagulación y los desenlaces clínicos en pacientes pediátricos posquirúrgicos tratados con VA-ECMO. Las asociaciones identificadas reflejan correlaciones, pero no pueden considerarse determinantes directas de los resultados. En segundo lugar, el tamaño muestral es limitado debido a la elevada complejidad y costo del tratamiento con ECMO en México, lo que restringe el acceso a esta terapia en la población pediátrica. Esto puede afectar la potencia estadística del estudio y limitar la generalización de los resultados a otros entornos clínicos con diferentes recursos y capacidades hospitalarias. Otra limitación es la exclusión de ciertos pacientes debido a la escasez de datos clínicos y de laboratorio, lo que impidió un análisis más amplio de las variables hemostáticas y de los desenlaces a largo plazo. En este sentido, aún no se dispone de datos de seguimiento sobre la supervivencia a largo plazo ni sobre las posibles secuelas clínicas en esta población.

Asimismo, el estudio se centró exclusivamente en pacientes sometidos a VA-ECMO, sin incluir casos de VV-ECMO. Dado que VV-ECMO tiene indicaciones y dinámicas fisiológicas diferentes, los resultados de este estudio no pueden extrapolarse a esta modalidad, lo que sugiere la necesidad de investigaciones adicionales en pacientes tratados con VV-ECMO. Además, no se incluyó un grupo control debido a la baja prevalencia de pacientes pediátricos en ECMO en la región, lo que dificulta la comparación directa con poblaciones no expuestas a la intervención. La disponibilidad limitada de pacientes con cobertura económica suficiente para acceder al tratamiento es un factor determinante en la reducción del tamaño muestral. Se ha documentado que los costos hospitalarios del soporte con ECMO pueden oscilar entre \$42,554 y \$537,554 USD, lo que restringe el acceso y la posibilidad de estudios más amplios (Aiello & Loomba, 2017; Moynihan *et al.*, 2017). Por otro lado, existe una alta heterogeneidad en los diagnósticos subyacentes, ya que la cohorte incluyó siete tipos diferentes de cardiopatías congénitas en las que se utilizó VA-ECMO (Tabla 1). Esta diversidad en la población estudiada puede haber influido en la variabilidad de los resultados, lo que representa una limitación en términos de homogeneidad clínica y comparación de desenlaces entre los diferentes subgrupos. A pesar de estas limitaciones, este estudio proporciona información valiosa que permite comparar nuestros resultados con la literatura internacional y reconocer áreas de oportunidad para optimizar el manejo de la anticoagulación en VA-ECMO. Además, los hallazgos obtenidos pueden servir como referencia para otras instituciones con experiencia limitada en ECMO, contribuyendo a la mejora de estrategias terapéuticas y de monitorización en entornos clínicos con recursos limitados.

Investigaciones futuras

En primer lugar, se necesita desarrollar estudios multicéntricos a gran escala en diversas ciudades de México con el objetivo de optimizar el monitoreo de la anticoagulación en pacientes pediátricos posquirúrgicos sometidos a oxigenación por VA-ECMO. Estas investigaciones permitirían evaluar la variabilidad en la respuesta a la anticoagulación y facilitarían el diseño de estrategias terapéuticas personalizadas según el diagnóstico cardíaco específico. En segundo

lugar, se requiere la implementación de programas educativos dirigidos a profesionales de la salud en hospitales públicos y privados donde actualmente no se emplea VA-ECMO. La capacitación sobre su indicación, manejo y seguimiento contribuiría a ampliar su disponibilidad y mejorar la atención de pacientes pediátricos con insuficiencia cardíaca aguda. En tercer lugar, es crucial desarrollar intervenciones diferenciadas según el sexo y la edad, dirigidas a poblaciones pediátricas con mayor susceptibilidad a enfermedades cardiovasculares en etapas tempranas de la vida. La identificación de estos subgrupos de alto riesgo permitiría el diseño de estrategias preventivas y terapéuticas más efectivas. En cuarto lugar, futuras investigaciones deben abordar el impacto de factores socioeconómicos y socioculturales en la prevalencia, el acceso al tratamiento y los desenlaces clínicos de la enfermedad cardíaca pediátrica en México. Analizar estas variables permitirá una mejor comprensión de las desigualdades en salud y favorecerá la implementación de políticas públicas orientadas a mejorar la equidad en el acceso a VA-ECMO y otros tratamientos cardiovasculares avanzados.

Conclusiones

Se obtuvo un valor promedio de anti-Xa ligeramente inferior (0.27 ± 0.12 UI/mL) siguiendo las pautas de anticoagulación descritas por ELSO en pacientes con ECMO, con estos resultados se obtuvo una tasa de supervivencia del 60 %. Las principales complicaciones hemorrágicas fueron sangrado grave en el 10 % y trombosis sistémica en el 10 %. La tasa de mortalidad fue del 40 % de ellos, y el 20 % fueron causados por trastornos de la coagulación. Las principales complicaciones fueron sepsis, insuficiencia renal aguda y hemorragia grave. La alta prevalencia de sepsis en niños sometidos a VA-ECMO resalta la necesidad de estrategias integrales que incluyan la prevención, detección temprana y tratamiento adecuado de las infecciones. La implementación de protocolos estrictos de control de infecciones y la optimización de las técnicas de canulación son esenciales para mejorar los resultados clínicos en esta población vulnerable. Es fundamental implementar estrategias de monitoreo y manejo temprano de la función renal en pacientes pediátricos sometidos a VA-ECMO. La identificación precoz de factores de riesgo, la optimización hemodinámica, la minimización del uso de agentes nefrotóxicos y la vigilancia continua de la función renal pueden contribuir a reducir la incidencia y severidad de la AKI en esta población vulnerable. La variabilidad en la respuesta a la anticoagulación en pacientes pediátricos sometidos a VA-ECMO justifica la necesidad de protocolos personalizados. La adopción de herramientas de monitorización más específicas y la consideración de factores individuales pueden conducir a una gestión más segura y efectiva de la anticoagulación en esta población vulnerable. Se requiere un modelado farmacocinético/farmacodinámico de la población pediátrica, así como un mayor número de ensayos prospectivos para delinear el ajuste de la dosis con UFH y prevenir resultados clínicos adversos en diferentes afecciones de cirugía cardíaca pediátrica.

Contribución de los autores

Conceptualización del trabajo, VCG, CCV, GGR, QVG. Desarrollo de la metodología, VCG,

CCV, QVG. Manejo del Software, ZMDO, GSF. Validación experimental: ZMDO, GSF. Análisis de resultados, GSF, ARH, QHFY, PRL. Manejo de datos, GSF, ARH, QHFY, PRL. Escritura y preparación del manuscrito, GSF, ARH, QHFY, PRL. Redacción, revisión y edición, GSF, ARH, QHFY, PRL; Administrador de proyectos, ARH.

Todos los autores de este manuscrito han leído y aceptado la versión publicada del manuscrito.

Financiación

Esta investigación no recibió financiamiento externo.

Declaraciones éticas

La aprobación ética para este estudio se obtuvo del Comité de Investigación Médica de la Universidad de Monterrey (Ref: 02052019 CI). El Comité de Investigación Médica de la Universidad de Monterrey nos da una renuncia sobre el consentimiento informado. Esta renuncia dice que el consentimiento informado no fue necesario porque los datos se obtuvieron de los registros de los pacientes y toda la información personal se administró de manera confidencial.

Declaración de consentimiento informado

No aplica.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Agradecimientos

Al equipo de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Christus Muguerza, Monterrey por las facilidades proporcionadas para la realización de esta investigación.

Referencias

- Aiello, S., & Loomba, R. S. (2017). Factors associated with the need for, and the impact of, extracorporeal membrane oxygenation in children with congenital heart disease during admissions for cardiac surgery. *Children*, 4(11). <https://doi.org/10.3390/children4110101>
- Baird, C. W., Zurakowski, D., Robinson, B., Gandhi, S., Burdis-Koch, L., Tamblyn, J., Munoz, R.,

- Fortich, K., & Pigula, F. A. (2007). Anticoagulation and Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation: Impact of Activated Clotting Time and Heparin Dose on Survival. *Annals of Thoracic Surgery*, 83(3), 912–920. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2006.09.054>
- Bartlett, R. H., Gazzaniga, A. B., Jefferies, M. R., Huxtable, R. F., Haiduc, N. J., & Fong, S. W. (1976). EXTRACORPOREAL MEMBRANE OXYGENATION (ECMO) CARDIOPULMONARY SUPPORT IN INFANCY. *ASAIO Journal*, 22(1). https://journals.lww.com/asaiojournal/fulltext/1976/04000/extracorporeal_membrane_oxygenation_ecmo_25.aspx
- Barton, R., Ignatovic, V., & Monagle, P. (2019). Anticoagulation during ECMO in neonatal and paediatric patients. *Thrombosis Research*, 173, 172–177. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.05.009>
- Bembea, M. M., Schwartz, J. M., Shah, N., Colantuoni, E., Lehmann, C. U., Kickler, T., Pronovost, P., & Strouse, J. J. (2013). Anticoagulation monitoring during pediatric extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO Journal*, 59(1), 63–68. <https://doi.org/10.1097/MAT.0b013e318279854a>
- Bingham, K. R., Riley, J. B., & Schears, G. J. (2018). Anticoagulation Management during First Five Days of Infant-Pediatric Extracorporeal Life Support. In *The Journal of ExtraCorporeal Technology Colorado* (Vol. 50). PMCID: PMC5848082, PMID: 29559752
- Cashen, K., Meert, K., & Dalton, H. (2019). Anticoagulation in Neonatal ECMO: An Enigma Despite a Lot of Effort! *Frontiers in Pediatrics*, 7. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00366>
- Cassinelli, G., & Naggi, A. (2016). Old and new applications of non-anticoagulant heparin. *International Journal of Cardiology*, 212, S14–S21. [https://doi.org/10.1016/S0167-5273\(16\)12004-2](https://doi.org/10.1016/S0167-5273(16)12004-2)
- Chegondi, M., Vijayakumar, N., & Totapally, B. R. (2022). Management of Anticoagulation during Extracorporeal Membrane Oxygenation in Children. In *Pediatric Reports* (Vol. 14, Issue 3, pp. 320–332). MDPI. <https://doi.org/10.3390/pediatric14030039>
- 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). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2726-9>
- Cho, H. J., Kim, D. W., Kim, G. S., & Jeong, I. S. (2017). Anticoagulation Therapy during Extracorporeal Membrane Oxygenator Support in Pediatric Patients. *Chonnam Medical Journal*, 53(2), 110. <https://doi.org/10.4068/cmj.2017.53.2.110>
- Cunningham, D., Besser, M. W., Giraud, K., Gerrard, C., & Vuylsteke, A. (2016). Agreement between ACT and aPTT during extracorporeal membrane oxygenation shows intra- and inter-individual variation. *Perfusion (United Kingdom)*, 31(6), 503–507. <https://doi.org/10.1177/0267659116637420>
- Dalton, H. J., Garcia-Filion, P., Holubkov, R., Moler, F. W., Shanley, T., Heidemann, S., Meert, K., Berg, R. A., Berger, J., Carcillo, J., Newth, C., Harrison, R., Doctor, A., Rycus, P., Dean, J. M., Jenkins, T., & Nicholson, C. (2015). Association of bleeding and thrombosis with outcome in extracorporeal life support. *Pediatric Critical Care Medicine*, 16(2), 167–174. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000317>
- Dalton, H. J., Reeder, R., Garcia-Filion, P., Holubkov, R., Berg, R. A., Zuppa, A., Moler, F. W., Shanley, T., Pollack, M., Newth, C., Berger, J., Wessel, D., Carcillo, J., Bell, M., Heidemann, S., Meert, K. L., Harrison, R., Doctor, A., Tamburro, R. F., ... Nicholson, C. (2017). Factors

- associated with bleeding and thrombosis in children receiving extracorporeal membrane oxygenation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 196(6), 762–771. <https://doi.org/10.1164/rccm.201609-1945OC>
- Davenport, A. (1997). The Coagulation System in the Critically Ill Patient With Acute Renal Failure and the Effect of an Extracorporeal Circuit. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation*, 30(5), S20–S27. [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(97\)90538-2](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(97)90538-2)
- Derbalah, A., Duffull, S., Newall, F., Moynihan, K., & Al-Sallami, H. (2019). Revisiting the Pharmacology of Unfractionated Heparin. In *Clinical Pharmacokinetics* (Vol. 58, Issue 8, pp. 1015–1028). Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/s40262-019-00751-7>
- Drop, J. G. F., Wildschut, E. D., Gunput, S. T. G., de Hoog, M., & van Ommen, C. H. (2020). Challenges in Maintaining the Hemostatic Balance in Children Undergoing Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Systematic Literature Review. In *Frontiers in Pediatrics* (Vol. 8). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.612467>
- Extracorporeal Life Support Organization [ELSO.] (2014). *ELSO Anticoagulation Guideline*. <https://ima-contentfiles.s3.amazonaws.com/ELSOResp.pdf>
- Fuentes, A. E., Sánchez, C. J. C., Anguiano, A. M., Benítez, R. G., Clavijo, D. S., & Gómez, B. R. (2019). *Protocolo de anticoagulación para ECMO infantil Anticoagulation management in neonatal and pediatric ECMO*. https://www.aep.es/revista-articulo/70/67_4.pdf
- Henderson, N., Sullivan, J. E., Myers, J., Wells, T., Calhoun, A., Berkenbosch, J., & Todd Tzanatos, D. (2018). Use of Thromboelastography to Predict Thrombotic Complications in Pediatric and Neonatal Extracorporeal Membranous Oxygenation. In *The Journal of ExtraCorporeal Technology* (Vol. 50). PMCID: PMC6146278, PMID: 30250340
- Lequier, L., Horton, S. B., McMullan, D. M., & Bartlett, R. H. (2013). Extracorporeal membrane oxygenation circuitry. *Pediatric Critical Care Medicine*, 14(5 SUPPL). <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e318292dd10>
- Levy, J. H., Staudinger, T., & Steiner, M. E. (2022). How to manage anticoagulation during extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Medicine*, 48(8), 1076–1079. <https://doi.org/10.1007/s00134-022-06723-z>
- Liveris, A., Bello, R. A., Friedmann, P., Duffy, M. A., Manwani, D., Killinger, J. S., Rodriguez, D., & Weinstein, S. (2014). Anti-factor Xa assay is a superior correlate of heparin dose than activated partial thromboplastin time or activated clotting time in pediatric extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatric Critical Care Medicine*, 15(2). <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000028>
- MacLaren, G., & Monagle, P. (2014). Endogenous glycosaminoglycan anticoagulation in extracorporeal membrane oxygenation. In *Critical Care* (Vol. 18, Issue 6). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0636-4>
- 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>
- Melnikov, G., Grabowski, S., & Broman, L. M. (2022). Extracorporeal Membrane Oxygenation for Septic Shock in Children. *ASAIO Journal*, 68(2), 262–267. <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001464>
- Mosier, J. M., Kelsey, M., Raz, Y., Gunnerson, K. J., Meyer, R., Hypes, C. D., Malo, J., Whitmore,

- S. P., & Spaite, D. W. (2015). Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) for critically ill adults in the emergency department: History, current applications, and future directions. In *Critical Care* (Vol. 19, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-1155-7>
- Moynihan, K., Johnson, K., Straney, L., Stocker, C., Anderson, B., Venugopal, P., & Roy, J. (2017). Coagulation monitoring correlation with heparin dose in pediatric extracorporeal life support. *Perfusion (United Kingdom)*, 32(8), 675–685. <https://doi.org/10.1177/0267659117720494>
- Nelson, K. M., Hansen, L. A., Steiner, M. E., Fischer, G. A., Dehnel, J., & Gupta, S. (2017). Continuous antithrombin III administration in pediatric veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation. *Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, 22(4), 266–271. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-22.4.266>
- Ostermann, M., & Lumlertgul, N. (2021). Acute kidney injury in ECMO patients. In *Critical Care* (Vol. 25, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03676-5>
- Ozment, C. P., Scott, B. L., Bembea, M. M., & Spinella, P. C. (2020). Anticoagulation and transfusion management during neonatal and pediatric extracorporeal membrane oxygenation: a survey of medical directors in the United States. *Pediatric Critical Care Medicine*, 22(6), 530–541. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000002696>
- Perez Ortiz, A., Dempfle, C. E., Jung, T., Doniga, T., Weiβ, C., Hetjens, S., Schaible, T., & Rafat, N. (2021). Assessing Anticoagulation in Neonates With Congenital Diaphragmatic Hernia During Extracorporeal Membrane Oxygenation: Does Anti-Factor Xa or Thromboelastometry Provide Additional Benefit? *Frontiers in Pediatrics*, 9. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.685906>
- Rama, G., Middlesworth, W., Neunert, C., Streltsova, S., & Cheung, E. W. (2021). Antifactor Xa Monitoring and Hematologic Complications of Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation. *ASAIO Journal*, 67(1), 91–95. <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001195>
- Rodríguez-Durán, A., Martínez-Urbano, J., Laguna-Castro, M., & Crespo-Montero, R. (2022). Acute kidney injury in the paediatric patient: An integrative review. *Enfermeria Nefrologica*, 25(1), 11–27. <https://doi.org/10.37551/S2254-28842022002>
- Saifee, N. H., Brogan, T. V., McMullan, D. M., Yalon, L., Matthews, D. C., Burke, C. R., & Chandler, W. L. (2020). Monitoring Hemostasis during Extracorporeal Life Support. *ASAIO Journal*, 66(2), 230–237. <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000000993>
- Santiago-Lozano, M. J., Barquín-Conde, M. L., Fuentes-Moreno, L., León-Vela, R. M., Madrid-Vázquez, L., Sánchez-Galindo, A., & López-Herce Cid, J. (2018). Infectious complications in paediatric patients treated with extracorporeal membrane oxygenation. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 36(9), 563–567. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.10.025>
- Soares, T., Nunes Salvado, A. C., Raupp Nunes, C., Larini Rimolo, M., & Concatto, R. C. (2021). Cuidado ao paciente em ecmo (extracorporeal membrane oxygenation): um desafio para a enfermagem neonatal. *Revista Nursing*, 24, 6923–6928. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1371964>
- Sulkowski, J. P., Preston, T. J., Cooper, J. N., Duffy, V. L., Deans, K. J., Chicoine, L. G., & Minneci, P. C. (2014). Comparison of Routine Laboratory Measures of Heparin Anticoagulation for Neonates on Extracorporeal Membrane Oxygenation. *The Journal of Extra-Corporeal Technology*, 46(1), 69–75. <https://doi.org/https://doi.org/10.1051/ject/201446069>

- Van Ommen, C. H., Neunert, C. E., & Chitlur, M. B. (2018). Neonatal ECMO. In *Frontiers in Medicine* (Vol. 5, Issue OCT). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00289>
- Vargas-Camacho, G., Contreras-Cepeda, V., Gómez-Gutierrez, R., Quezada-Valenzuela, G., Nieto-Sanjuanero, A., Santos-Guzmán, J., & González-Salazar, F. (2020). Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in heart surgery post-operative pediatric patients: A retrospective study at Christus Muguerza Hospital, Monterrey, Mexico. *SAGE Open Medicine*, 8, 205031212091035. <https://doi.org/10.1177/2050312120910353>