

Oxigenación por membrana extracorpórea en COVID-19: Una revisión narrativa

Extracorporeal membrane oxygenation in COVID-19: A narrative review

Oriana Luján^{1*}, David Charry-Borrero^{2*}, Esteban García^{3*}, Darío Reyes-Cruz^{4*}, Maria Pulido-Restrepo^{5*}, Eduardo Tuta-Quintero^{6*}, Daniel Botero-Rosas^{7*}

RESUMEN

El síndrome de dificultad respiratoria aguda es una complicación potencialmente mortal que se caracteriza por insuficiencia respiratoria de inicio agudo. Por el momento, no existe un manejo específico para COVID-19, el tratamiento es esencialmente de apoyo y sintomático; además de las medidas de protección para prevenir la transmisión. El uso de la técnica de oxigenación por membrana extracorpórea está siendo ampliamente estudiada en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda secundario a COVID-19 que ha fallado a la terapia convencional. El propósito de esta revisión es presentar la información actual sobre el síndrome respiratorio agudo secundario al nuevo coronavirus, el uso de soporte de oxigenación por membrana extracorpórea y cómo puede ser una herramienta valiosa para los pacientes en esta condición.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.3.13>

ORCID: 0000-0003-4389-7770¹
ORCID: 0000-0002-6167-862X²
ORCID: 0000-0003-2190-5813³
ORCID: 0000-0003-1121-1893⁴
ORCID: 0000-0002-9022-8580⁵
ORCID: 0000-0002-7243-2238⁶
ORCID: 0000-0002-2590-0756⁷

*Grupo de investigación PROSEIM, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia.

Recibido: 13 de abril 2021
Aceptado: 27 de julio 2021

Palabras clave: COVID-19, oxigenación por membrana extracorpórea, síndrome de dificultad respiratoria, insuficiencia respiratoria.

SUMMARY

Acute respiratory distress syndrome is a feared life-threatening complication characterized by acute onset respiratory insufficiency. At the moment, there is not a specific approach for COVID-19, treatment is essentially supportive and symptomatic; in addition to protective measures to prevent transmission. The use of extracorporeal membrane oxygenation technique has not been widely studied in patients with acute respiratory distress syndrome due to COVID-19 that has failed conventional therapy. The purpose of this narrative review is to present the current information about acute respiratory syndrome secondary to the novel coronavirus, the use of extracorporeal membrane oxygenation support, and how it can be a valuable tool for patients in this situation.

Keywords: COVID-19, extracorporeal membrane oxygenation, respiratory distress syndrome, respiratory insufficiency.

Autor de correspondencia: Daniel Botero-Rosas
MD, MSc, PhD en ingeniería biomédica, director del grupo de investigación PROSEIM, profesor asociado de morfofisiología, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia. Campus del Puente del Común, Km. 7, Autopista Norte de Bogotá, Chía, Cundinamarca, Colombia.
Tel: +57 314 444 6227
E-mail: daniel.botero@unisabana.edu.co

INTRODUCCIÓN

El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es una complicación potencialmente mortal que se caracteriza por insuficiencia respiratoria de inicio agudo, lesión del endotelio capilar y daño alveolar difuso (DAD), alcanzando una mortalidad de hasta el 45 % (1-3). Los pacientes con infección por el coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) causante de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) tienen riesgo de desarrollar SDRA, especialmente aquellos con comorbilidad o condiciones que predisponen a inmunosupresión o lesión del parénquima pulmonar (4,5).

Actualmente, los pacientes infectados por SARS-CoV-2 están recibiendo tratamiento según su estado inflamatorio, los pacientes con enfermedad leve a moderada reciben un tratamiento domiciliario sintomático. Los pacientes graves y críticamente enfermos requieren tratamiento hospitalario y algunos requerirán atención en la unidad de cuidados intensivos (UCI) (6). Los pacientes incluidos en esta categoría debido a SDRA requieren la administración temprana de oxigenoterapia suplementaria, ventilación mecánica no invasiva (VMNI) y ventilación mecánica invasiva (VMI) (7).

El uso de la técnica de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) está siendo ampliamente estudiada en pacientes con COVID-19 refractaria a las técnicas de ventilación invasivas. El objetivo de este artículo es revisar aspectos importantes de esta herramienta y resumir la evidencia actual para que los beneficios de esta alternativa sean más claros.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en bases de datos, incluidas Pubmed/Medline, Science Direct, Scopus, Scielo, utilizando las palabras “oxigenación por membrana extracorpórea”, “ECMO”, “síndrome de dificultad respiratoria”, “ARDS”, “coronavirus”, “COVID-19” y “síndrome respiratorio agudo severo coronavirus

2”. La búsqueda y selección de los artículos se realizó de forma independiente, incluyendo estudios de cohortes, series de casos, revisiones sistemáticas, guía práctica, puntos de vista, comentario y carta al editor. La fecha de publicación no fue una limitación. Se incluyeron artículos en inglés, español y francés. No se consideró la literatura gris.

RESULTADOS

Fisiopatología del SDRA secundario a COVID-19

La fisiopatología del SDRA consta de tres fases; la primera es la fase exudativa que consiste en el daño innato mediado por células inmunes de las barreras endotelial y epitelial de los alvéolos, que provocan un aumento de la permeabilidad de la barrera epitelial/endotelial y una acumulación de edema en el intersticio y alvéolos, durante esta fase, a menudo se produce el desarrollo de membranas hialinas. La segunda fase es la proliferativa, cuyo propósito es restaurar la homeostasis mediante la expansión de fibroblasto residente y matriz provisional; la célula alveolar de tipo II se diferencia en una célula alveolar de tipo I. Además, se produce un aumento importante de la respuesta inflamatoria local gracias a la activación de las células macrófagas lo que conduce a una producción excesiva de citocinas. La fase fibrótica recibe su nombre del desarrollo de fibrosis intersticial e intraalveolar debido al extenso daño de la membrana basal (1,2).

El delicado equilibrio entre las respuestas inmunitarias protectoras y perjudiciales puede determinar si la lesión alveolar continúa o se repara y resuelve (8). La sepsis y el SDRA muestran una profunda desregulación de las citocinas, con un estallido inicial de respuestas inflamatorias seguido de una inmunosupresión relativa (9).

La fisiopatología exacta del SDRA causado por el COVID-19, tienen una buena cantidad de similitudes con infecciones viral ya conocidas, las cuales provocan el DAD (10). Por ejemplo, la patología clínica de los pacientes que fallecen con una infección previa por SARS-CoV-2 mostró que la lesión pulmonar aguda causada por este virus no se podía distinguir fácilmente

de otras lesiones pulmonares agudas y SDRA de diferentes etiologías (10). Las lesiones pulmonares que incluyen DAD con formación de membrana hialina, exudación de proteínas y monocitos, linfocitos y células plasmáticas en alvéolos y cuerpos de inclusión viral en células epiteliales alveolares se observan en diferentes SDRA virales (10).

El genoma del SARS-CoV-2 se secuenció muy temprano durante el brote (11), como resultado, se sabe que un tercio del ácido desoxirribonucleico (ARN) viral codifica cuatro proteínas estructurales esenciales: glicoproteína spike (S) con dos subunidades: S1 y S2, proteína de envoltura pequeña, proteína de matriz y proteína nucleocápside. También codifica varias proteínas accesorias que actuarán sobre la respuesta del sistema inmunológico innato del huésped. Dos tercios del ARN viral traducirán 2 poliproteínas, 16 proteínas no estructurales y proteínas accesorias y estructurales (12). Una vez que el virus ingresa al cuerpo humano, las proteínas S se unirán a un receptor diana en la superficie celular (13,14). La subunidad S1 determina el rango virus-huésped y el tropismo celular, mientras que la subunidad S2 media la fusión virus-membrana celular (12). El receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 se conoce como el receptor celular del SARS-CoV-2 (5,12,14-17). Este receptor de membrana se puede encontrar en el tracto respiratorio inferior del ser humano (12), más específicamente en las células epiteliales de los alvéolos (10,17), tráquea y bronquios (10).

Una vez que el virus se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2, se produce la fusión de la membrana y el ARN del genoma viral se libera en el citoplasma. El ARN traducirá dos poliproteínas que formarán el complejo de replicación-transcripción en vesículas. Las proteínas nucleocápsides y las glicoproteínas de la envoltura, a partir del ARN genómico recién formado. Finalmente, las vesículas que contienen el virus se fusionan con la membrana plasmática y liberan el virus (12).

Una vez que se libera el ARN viral, el receptor de reconocimiento de patrones lo detecta como patrones moleculares asociados a patógenos, desencadenando una cascada de citocinas proinflamatorias esenciales en la

inmunopatogénesis (12). Se ha encontrado una sobreexpresión de citocinas y quimiocinas proinflamatorias (síndrome de liberación de citocinas o SRC) en casos que progresan a SDRA, con un patrón similar al del síndrome de activación de macrófagos (SAM). Los pacientes infectados con COVID-19 han mostrado concentraciones más altas en plasma de diferentes citocinas como interleucinas 1 β , 1 α , 7, 8, 9, 10 y factor de necrosis tumoral α (TNF- α), proteína inflamatoria de macrófagos 1A y 1b (MIP1A, MIP1B), factor de crecimiento endotelial vascular, entre otras (11). Incluso si la respuesta inmune es necesaria para controlar y resolver la infección, se ha informado que una respuesta inmune fuera de control asociada con COVID-19 grave, también llamada tormenta de citocinas es la razón por la que este nuevo COVID-19 tiene una frecuencia más alta de SDRA en comparación con el virus anterior, asociado también a factores intrínsecos de los pacientes (5,11,12).

Gattinoni y col. (18), después de observar a múltiples pacientes ventilados durante esta pandemia por COVID-19, reconocieron en ellos una hipoxemia severa, a menudo asociada con una distensibilidad respiratoria casi normal en más del 50% de los casos. También describen un fenotipo que depende de tres elementos: 1) la gravedad de la infección por el virus COVID-19, la respuesta del huésped y las comorbilidades; 2) la respuesta ventilatoria de la hipoxemia; y 3) el tiempo transcurrido entre el inicio de la infección y la consulta en el centro de salud. Así, la interacción de estos tres elementos conduce a la aparición de un espectro de enfermedades relacionadas con el tiempo dentro de dos fenotipos: tipo L (bajo) y tipo H (alto).

Inicialmente se observa fenotipo L, en el cual la elastancia pulmonar del paciente es baja, la distensibilidad cercana a la normal, hay una baja relación ventilación / perfusión (por pérdida de perfusión y regulación de la vasoconstricción hipóxica), un bajo peso pulmonar (solo las densidades de vidrio esmerilado pueden ser visibles en la tomografía computarizada) y un bajo reclutamiento pulmonar (ya que hay pocas áreas no aireadas). A medida que avanza la enfermedad, pasa al siguiente fenotipo, con predominio de una mayor progresión de la permeabilidad pulmonar debido al proceso inflamatorio creciente que

conduce al edema intersticial. Esto provoca un aumento de peso pulmonar y presión superpuesta, y comienzan a verse atelectasias dependientes. Esta progresión conduce a una disminución del volumen de gas, dando paso al siguiente fenotipo H. Este fenotipo se desarrolla como resultado de la progresión de la enfermedad y la lesión atribuida a un alto estrés ventilatorio. El fenotipo H se caracteriza por una alta elastancia, un alto cortocircuito de derecha a izquierda, alto peso pulmonar y alta capacidad de reclutamiento pulmonar (18).

Tratamiento actual del SDRA secundario a COVID-19

Por el momento, no existe un manejo específico para COVID-19 (19-21), el tratamiento es esencialmente de apoyo y sintomático; además de las medidas de protección para prevenir la transmisión (22-24). La atención de apoyo depende de la gravedad de la enfermedad. Para los síntomas leves y moderados, las recomendaciones actuales son mantener la hidratación, nutrición, reposo, fiebre y control de la tos (24).

Los pacientes con el tipo grave a menudo requieren hospitalización. El criterio para este grupo fue definido por la Comisión Nacional de Salud como pacientes con uno de los siguientes (25):

- Taquipnea (≥ 30 respiraciones por minuto) o disnea
- Hipoxia ($SpO_2 \leq 95\%$ con $FiO_2 21\%$ o relación PaO_2 y FiO_2 (PAFI) > 300 mmHg)
- Lesiones multi lobulillares o una progresión de la lesión $> 50\%$ dentro de las 48h observadas en las imágenes pulmonares
- Puntuación de la evaluación secuencial rápida de insuficiencia orgánica ≥ 2
- Puntaje CURB $65 \geq 1$
- Neumotórax combinado
- Otras condiciones clínicas que requieran hospitalización.

Los principios del tratamiento se basan en el alivio sintomático y la monitorización adecuada.

También incluyen el control de enfermedades subyacentes, agentes antibióticos apropiados en casos documentados de infección bacteriana, manejo adecuado de líquidos y mantenimiento de la homeostasis electrolítica y ácido-base. Es importante prevenir posibles complicaciones e infecciones secundarias (1,7,25,26).

La oxigenoterapia es el eje del tratamiento de la hipoxemia (27); para la hipoxemia leve, se justifica el uso inmediato de una cánula nasal con un flujo de 5 L/min para lograr una $SpO_2 \geq 90\%$ en adultos y niños (2,7,25). Se recomiendan diferentes metas en grupos especiales como niños con disnea obstructiva, apnea, dificultad respiratoria severa, cianosis central, shock, coma o convulsiones que se benefician de $SpO_2 \geq 94\%$ y SpO_2 de 92% a 95% para mujeres embarazadas Si el estado del paciente se deteriora, es necesario aumentar la fracción de la ingesta de oxígeno, utilizando una cánula nasal de alto flujo (CNAF), con un flujo de 20 L/min, y aumentar gradualmente a 50-60 L/min (25).

En comparación con la terapia de oxígeno estándar, la CNAF puede reducir la posibilidad de intubación traqueal. Esta terapia es segura en pacientes con hipoxia leve y moderada, y en hipercapnia que no empeora, por lo que es importante evitarla si el paciente tiene un estado complicado como exacerbación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, edema pulmonar cardiogénico, inestabilidad hemodinámica, falla multiorgánica o alteración del estado mental. Si la insuficiencia respiratoria no se puede mejorar o empeorar con el uso de CNAF en una hora, la intubación debe realizarse inmediatamente (7).

La mascarilla y la bolsa de depósito con un flujo de gas de 10-15 L/min son una alternativa para la liberación de oxígeno. Si el estado del paciente progresa a insuficiencia respiratoria hipóxica, se requiere un manejo ventilatorio avanzado (7,24). Los pacientes críticos se definen como: insuficiencia respiratoria, shock séptico o insuficiencia orgánica, y deben ser trasladados a la UCI (21,25). Aproximadamente el 5% de los pacientes prevalentes con COVID-19 se enferman críticamente; por lo tanto, la mitad de ellos morirá, lo que resultará en una letalidad general en COVID-19 del 2,3% (5).

Ventilación mecánica no invasiva

La VMNI es un método para utilizar la presión positiva en el tratamiento de la hipoxia grave, con la intención de mejorar el intercambio de gases alveolares. Puede ser eficaz en pacientes con SDRA moderado, con menor riesgo de lesión pulmonar que la VMI (2,7,23), sin embargo, al igual que la HNFC, aumenta el riesgo de contaminación por aerosol (22). Además, no se recomienda en pacientes con inestabilidad hemodinámica, insuficiencia orgánica múltiple o alteración del estado mental (7).

La VMNI aumenta el riesgo de muerte cuando se intenta en pacientes con hipoxemia grave. Los datos limitados mostraron una alta tasa de fracaso de la VMNI en pacientes con coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) y muestran una baja efectividad en el SDRA causado por la influenza H1N1 (5,7). Una vez que los pacientes son diagnosticados como críticamente enfermos o se ha realizado la intubación endotraqueal, es imperativo el traslado a la UCI; además, se recomienda un suministro de oxígeno superior a 15 L/min durante el transporte (25).

Ventilación mecánica invasiva

La VMI debe ser realizada por el profesional de la salud más calificado disponible (21), con el uso adecuado de equipo de protección personal, con el fin de disminuir el riesgo de contagio (7,25). Se recomienda utilizar una estrategia de ventilación protectora pulmonar en caso de SDRA severo y posición prona (PP) (22,24,25).

Ventilación pulmonar protectora

El esquema de protección pulmonar consiste en un volumen corriente (VC) de 4-8 mL/kg, PEEP 6-8 cmH₂O y maniobras de reclutamiento cada 30 min en adultos 28. Esta técnica muestra una menor tasa de complicaciones (10,5 % vs. 27,5 %), menor necesidad de asistencia respiratoria (5 % frente a 17 %) y estancia hospitalaria más corta (11 frente a 13 días) en comparación con las pautas anteriores para la ventilación (VC de 10-

12 mL/kg sin el uso de PEEP). Además, muestra una reducción de la mortalidad a los 2 años en pacientes con SDRA (1,5,23).

Otros artículos definen la ventilación pulmonar protectora como el uso de VC de 4-6 mL/kg, presión meseta <30 cm H₂O y titulación de PEEP (2,7). Se realizó un estudio en pacientes con SDRA para comparar estrategias de VC de 3 mL/kg con 6 mL/kg, sin evidencia de un impacto en la mortalidad en la población general, pero hubo una mejora significativa de los días sin ventilador en pacientes con hipoxia severa (PAFI ≤150) (40,9 ± 12,8 vs 28,2 ± 16,4 respectivamente) (29).

Ventilación mecánica no convencional

La ventilación oscilatoria de alta frecuencia (VOAF) es el uso de VC más baja, típicamente 1-3 mL/kg a altas frecuencias de hasta 900 respiraciones por minuto. Sin embargo, el uso de VOAF ha demostrado ser perjudicial en la población adulta, afectando la estabilidad hemodinámica con el requerimiento de dosis más altas y un uso más prolongado del vasopresor (1,30). En general, la VOAF no ofrece ninguna ventaja sobre las estrategias de ventilación convencionales en pacientes con SDRA (2,30).

Bloqueo neuromuscular y sedación

La parálisis elimina el esfuerzo endógeno mejorando la mecánica respiratoria y disminuyendo el consumo de oxígeno. También disminuye el riesgo de lesión pulmonar asociada al ventilador (LPAV) al reducir el riesgo de barotrauma (2,30). El bloqueo neuromuscular durante 48 horas mostró reducir la mortalidad a los 90 días (HR 0,68), sin impacto en la frecuencia de complicaciones (1,5,28). Un estudio mostró una mejora de los resultados en pacientes diagnosticados de SDRA moderado y grave (PAFI <150 mmHg) gracias a la reducción de LPAV (2), esto es especialmente notable en pacientes que muestran disincronía ventilador-paciente tras el uso de sedantes (7).

Posicionamiento en decúbito prono

Colocar a los pacientes en decúbito prono (PP) mientras reciben ventilación mecánica invasiva es una técnica controvertida. Este método proporciona la redistribución de la consolidación de las áreas dorsal a ventral del pulmón, la eliminación del peso del corazón y el mediastino del pulmón mejora la ventilación alveolar, reduce la derivación con mayor oxigenación y reduce la producción de citocinas inflamatorias pulmonares (1,30), y también reduce el riesgo de LPAV (2).

La recomendación actual es aplicar pronación de 36 horas después del inicio del SDR, durante 12-18 horas diarias en pacientes con SDR moderado-grave (PAFI <150) (28,30).

Técnica de oxigenación por membrana extracorpórea

Existen múltiples definiciones que caen dentro de la categoría de soporte vital extracorpóreo (SVE). Todos ellos proporcionan circulación extracorpórea que servirá como reemplazo temporal total o parcial de la bomba cardíaca y/o intercambio de gases. El SVE se puede dividir en dos enfoques: el central y el periférico, este último incluye ECMO y eliminación extracorpórea de dióxido de carbono (1,31).

Del mismo modo, las utilidades de ECMO se pueden clasificar en dos grupos principales. El primero se refiere a los pacientes que requieren un reemplazo parcial de la bomba cardíaca; estos pacientes necesitarán un ECMO de vena-arteria (ECMO-VA). El segundo grupo son los pacientes con insuficiencia respiratoria que necesitan asistencia en el intercambio gaseoso, ya sea por insuficiencia hipercápnica con ECMO veno-venoso (ECMO-VV) o hipoxemia severa (estos pacientes pueden necesitar ECMO-VA o ECMO-VV (31). La ECMO-VV periférica es la modalidad indicada para pacientes con insuficiencia respiratoria hipóxica severa (32), como los pacientes con COVID-19 (22), sin embargo, muchas complicaciones cardiogénicas están presentes en pacientes con esta patología, por lo que algunos pacientes se beneficiarán de la ECMO VA (32).

En epidemias anteriores, como la influenza A H1N1 2009 y el MERS, el método más común fue el ECMO-VV periférico (32-35), a veces se indican otros modos, pero también se asocian con complicaciones específicas; por ejemplo, la ECMO VA periférica puede causar una oxigenación diferencial del cerebro y la parte inferior del cuerpo, esto puede ocurrir en presencia de una función adecuada en la bomba cardíaca pero una derivación pulmonar severa. Otro modo es el ECMO VA central que tiene un alto riesgo de sangrado y un evento embólico (32).

La ECMO-VV periférica puede configurarse como método femoral yugular, bifemoral-yugular o de cánula única dependiendo del grado de sangre oxigenada recirculada que requiera el paciente 32. Diferentes estudios han demostrado que la ECMO-VV, cuando se utiliza como femoral-yugular, asegura una descarboxilación eficaz que permitirá una adecuada ventilación protectora (31). Por este motivo, la utilidad de la ECMO proviene no sólo de su capacidad para asegurar la oxigenación y descarboxilación de la sangre, sino también de permitir el uso de ventilación protectora (1,32,34).

Indicaciones y contraindicaciones

El SDR que ha fallado a la terapia convencional es la principal indicación para el uso de ECMO (28,31,34,36). Las guías actuales sugieren que los pacientes con SDR reciban ventilación mecánica invasiva, siguiendo las recomendaciones de ventilación protectora del SDR general. Aquellos con SDR grave probablemente necesitarán posición DP y bloqueo neuromuscular. Si continúan con dificultades respiratorias se recomienda el uso de ECMO (9,22,35).

Además, las indicaciones específicas de ECMO-VV incluyen pacientes menores de 65 años con insuficiencia orgánica única o comorbilidades menores (incluida la lesión renal aguda), con insuficiencia respiratoria de tipo I o II, incluso con el uso de los recursos mencionados recientemente. La mayoría de los estudios utilizan PAFI de 50 a 80 mmHg e incluso 100 mmHg en un nivel alto de soporte ventilatorio como criterio para iniciar ECMO-VV. Este soporte ventilatorio de alto nivel consiste en

$\text{FiO}_2 > 80\%$ y $\text{PEEP} > 10\text{-}15\text{ cm H}_2\text{O}$. La acidosis respiratoria y una puntuación de Murray de 3-4 son otras indicaciones frecuentes. Los pacientes que cumplan con este criterio durante 1 a 6 horas deben comenzar con ECMO-VV (31-34). Una instalación temprana del soporte ECMO puede tener un efecto importante en la tasa de supervivencia (35).

Las contraindicaciones, por otro lado, incluyen pacientes que no pueden recibir una anticoagulación adecuada, ausencia de un acceso vascular adecuado, hemorragia incontrolada, infección diseminada y comorbilidades graves/múltiples o enfermedad terminal no recuperable. Algunos estudios como *Reseau Europeen de Recherche en Ventilation Artificielle* también incluyeron la falla orgánica múltiple (puntuación de evaluación secuencial de falla orgánica > 15) como una contraindicación (31-34).

La ECMO es una técnica invasiva con múltiples complicaciones, por lo que el destete en condiciones marginales o limítrofes es un enfoque más beneficioso. Algunas de las indicaciones de retirada del soporte de ECMO se basan en la situación clínica del paciente, como la mejora de la distensibilidad y la adecuada oxigenación ($\text{PaO}_2 > 70\text{ mmHg}$) y ventilación ($\text{PaCO}_2 < 50\text{ mmHg}$). Otras indicaciones son clínicas, como un estado ácido-base aceptable y la resolución de los infiltrados pulmonares. Cuando se cumplen estos parámetros en una configuración moderada del ventilador, el siguiente paso sería reducir el flujo de gas fresco al oxigenador. Los pacientes necesitan estar en un período de observación antes de realizar el retiro de la cánula (32,34).

Complicaciones

Las complicaciones de la terapia ECMO incluyen neumotórax (33), infección nosocomial (37), hemorragia y un estado protrombótico causado por daño vascular (1), tanto el aumento del riesgo de trombosis como el sangrado. La sangre estará expuesta a una superficie no endotelial significativa que puede desencadenar la cascada de coagulación. Las guías recomiendan el uso de las guías de la institución para la elección de anticoagulantes; actualmente, la heparina no fraccionada es la más utilizada. Su vida media corta y la disponibilidad de un

antídoto hacen que este medicamento sea más fácil de identificar en un paciente que a menudo necesitará procedimientos de emergencia o cirugías. El objetivo habitual en un paciente que no sangra es un tiempo de tromboplastina de 40 a 60 segundos. Existe un interés creciente en el uso de inhibidores directos de la trombina como primera línea, pero aún no hay evidencia suficiente para hacer recomendaciones (32,34).

Evidencia actual del ECMO en COVID-19

Los ensayos ECMO anteriores a COVID-19 han sido controvertidos (33). Dos ensayos importantes han demostrado beneficios del uso de ECMO. El soporte ventilatorio convencional versus ECMO para insuficiencia respiratoria severa en 180 adultos en el ensayo controlado aleatorio (ECA) CESAR; aunque los resultados mostraron tasas más altas de supervivencia a los 6 meses en terapia ECMO, el ensayo tuvo dos críticas importantes. Primero, solo el 75 % de los pacientes del grupo de intervención recibieron ECMO; y, en segundo lugar, los pacientes del grupo de control recibieron prácticas de ventilación que no cumplieron con los criterios de ventilación protectora 38, que es la recomendación actual para el tratamiento de SDRA (28,36).

Años después, se publicó EOLIA, en donde se utilizaba la terapia ECMO para rescatar lesiones pulmonares en SDRA severo. Este ECA reclutó a 249 pacientes con SDRA grave de centros de todo el mundo. A diferencia de CESAR, el 97 % del brazo de intervención recibió ECMO y el brazo de control recibió ventilación basada en evidencia, incluidos pronación y agentes bloqueadores neuromusculares. Sin embargo, se detuvo el ensayo debido a la inutilidad del resultado primario, la mortalidad a los 60 días (38).

Otras epidemias inspiraron los estudios de ECMO. En 2009, un estudio retrospectivo realizado con pacientes de Australia y Nueva Zelanda en pacientes con SDRA grave por influenza H1N1 tratados con ECMO (32). La tasa de mortalidad fue del 21 % en esta población, que fue más baja de lo previamente reportado (38). Otro estudio con pacientes diagnosticados con este mismo virus también reportó resultados favorables en pacientes en

ECMO, incluida una tasa de supervivencia del 60 % a 70 % (39). Un estudio observacional retrospectivo en Arabia Saudita que mostró un menor mortalidad intrahospitalaria en pacientes con hipoxemia refractaria causada por infección por MERS que recibieron ECMO, el tiempo de hospitalización fue similar en ambos grupos, pero los pacientes en ECMO mostraron una mejoría de PAFI durante su estadía en la UCI a una y dos semanas (124 vs.63, y 138 frente a 36, respectivamente; $P < 0,005$); estos pacientes tenían 65 % de mortalidad hospitalaria en comparación con el grupo de control que tenía 100 % (33,40).

En cuanto a COVID-19, no se ha realizado un ensayo importante que pueda brindarnos pruebas sólidas sobre el uso de ECMO. Por lo tanto, sólo podemos generar una hipótesis sobre los beneficios de la ECMO en pacientes con COVID-19 y esperar los resultados de los estudios clínicos en curso 41. Claramente, esta especulación se basa en evidencia previa de los efectos de la ECMO en pacientes con SDRA por otros virus (6,35). El uso de ECMO para hipoxemia refractaria se sugiere como una recomendación fuerte en diferentes guías, como la guía provisional de la Organización Mundial de la Salud para el tratamiento de COVID-19 y la guía ELSO en este contexto (7,37).

Como se mencionó anteriormente, los beneficios del uso de ECMO no solo están relacionados con la oxigenación y descarboxilación de la sangre, sino también con la prevención de LPAV (1,32,34). La posibilidad de utilizar volúmenes corrientes incluso inferiores a los utilizados en ventilación protectora (ventilación ultra protectora) solo es posible gracias a la eliminación de CO_2 por el circuito ECMO. Ese es también el caso de la FiO_2 , que se puede minimizar sin afectar la saturación de oxígeno arterial durante la ECMO (32).

CONCLUSIONES

El reconocimiento temprano de los pacientes con SDRA que requirieron ventilación invasiva y cuidados de apoyo avanzados puede marcar una gran diferencia en la supervivencia del paciente. El uso de ventilación protectora, bloqueo neuromuscular y pronación ha ayudado a un número importante de pacientes, pero, para

algunos pacientes, no ha sido suficiente. El soporte ECMO ha demostrado en investigaciones anteriores ser la solución para pacientes con SDRA grave que no responden a esas medidas. La evidencia para usar ECMO en pacientes con SDRA secundario a COVID-19 carece de ensayos importantes, pero la evidencia que se presentó en este artículo y la experiencia de epidemias anteriores hacen de esta técnica un recurso valioso para pacientes con SDRA secundario al virus SARS-CoV-2.

REFERENCIAS

1. Sweeney R Mac, McAuley DF. Acute respiratory distress syndrome. *Lancet*. 2016;388(10058):2416-2430.
2. Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute respiratory distress syndrome. In: Drazen JM, editor. *N Engl J Med*. 2017;377(6):562-572.
3. Phua J, Badia JR, Adhikari NKJ, Friedrich JO, Fowler RA, Singh JM, et al. Has Mortality from Acute Respiratory Distress Syndrome Decreased over Time? *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(3):220-227.
4. Iribarren C, Jacobs DR, Sidney S, Gross MD, Eisner MD. Cigarette smoking, alcohol consumption, and risk of ARDS. *Chest*. 2000;117(1):163-168.
5. Fedson DS, Opal SM, Rordam OM. Hiding in plain sight: an approach to treating patients with severe COVID-19 infection. *MBio*. 2020;11(2).
6. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: A single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475-481.
7. Jin Y-H, Cai L, Cheng Z-S, Cheng H, Deng T, Fan Y-P, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res*. 2020;7(1):4.
8. Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA. The acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest*. 2012;122(8):2731-2740.
9. Douglas IS, Bednash JS, Fein DG, Mallampalli RK, Mansoori JN, Gershengorn HB. Update in critical care and acute respiratory distress syndrome 2018. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(11):1335-1343.
10. Hendrickson C, Matthay M. Viral pathogens and acute lung injury: Investigations inspired by the SARS epidemic and the 2009 H1N1 Influenza Pandemic. *Semin Respir Crit Care Med*. 2013;34(04):475-486.

11. Liu J, Zheng X, Tong Q, Li W, Wang B, Sutter K, et al. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *J Med Virol.* 2020;92(5):491-494.
12. Guo Y-R, Cao Q-D, Hong Z-S, Tan Y-Y, Chen S-D, Jin H-J, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil Med Res.* 2020;7(1):11.
13. Kruse RL. Therapeutic strategies in an outbreak scenario to treat the novel coronavirus originating in Wuhan, China. *F1000Research.* 2020;9:72.
14. Morse JS, Lalonde T, Xu S, Liu WR. Learning from the past: Possible urgent prevention and treatment options for severe acute respiratory infections caused by 2019-nCoV. *Chem Bio Chem.* 2020;21(5):730-738.
15. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579(7798):270-273.
16. Chen J. Pathogenicity and transmissibility of 2019-nCoV—A quick overview and comparison with other emerging viruses. *Microbes Infect.* 2020;22(2):69-71.
17. Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D, Oechsle O, Phelan A, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet.* 2020;395(10223):e30-1.
18. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. COVID-19 does not lead to a “typical” acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(10):1299-1300.
19. Lai C-C, Shih T-P, Ko W-C, Tang H-J, Hsueh P-R. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(3):105924.
20. Adhikari SP, Meng S, Wu Y-J, Mao Y-P, Ye R-X, Wang Q-Z, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty.* 2020;9(1):29.
21. Tuta-Quintero E, Vega-Corredor MC, Perdomo-Rodríguez LS, Pimentel J. Colchicina, perspectivas de un viejo amigo para la reumatología en la COVID-19: una revisión exploratoria. *Rev Colomb Reumatol.* 2021. Disponible: <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2021.02.002>
22. Montero Feijoo A, Maseda E, Adalia Bartolomé R, Aguilar G, González de Castro R, Gómez-Herreras JI, et al. Recomendaciones prácticas para el manejo perioperatorio del paciente con sospecha o infección grave por coronavirus SARS-CoV-2. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2020;67(5):253-260.
23. Ramsey CD, Kumar A. Influenza and endemic viral pneumonia. *Crit Care Clin.* 2013;29(4):1069-1086.
24. Singhal T. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr.* 2020;87(4):281-286.
25. Li T. Diagnosis and clinical management of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: An operational recommendation of Peking Union Medical College Hospital (V2.0). *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):582-585.
26. Arabi YM, Al-Omari A, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Alraddadi B, et al. Critically ill patients with the middle east respiratory syndrome. *Crit Care Med.* 2017;45(10):1683-1695.
27. Cinesi Gómez C, Peñuelas Rodríguez Ó, Luján Torné M, Egea Santaolalla C, Masa Jiménez JF, García Fernández J, et al. Recomendaciones de consenso respecto al soporte respiratorio no invasivo en el paciente adulto con insuficiencia respiratoria aguda secundaria a infección por SARS-CoV-2. *Arch Bronconeumol.* 2020;56:11-18.
28. Al-Dorzi HM, Alsolamy S, Arabi YM. Critically ill patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Crit Care.* 2016;20(1):65.
29. Shah RD, Wunderink RG. Viral pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med.* 2017;38(1):113-125.
30. Huang W. Critical care medicine 2013: A review and prospect. *J Thor Dis.* 2013;5:815-823.
31. Le Guen M, Parquin F. Place de l'assistance extracorporelle en pathologie respiratoire. *Rev Mal Respir.* 2015;32(4):358-369.
32. Combes A, Pellegrino V. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1)-associated acute respiratory distress syndrome. *Semin Respir Crit Care Med.* 2011;32(02):188-194.
33. Alshahrani MS, Sindi A, Alshamsi F, Al-Omari A, El Tahan M, Alahmadi B, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Ann Intensive Care.* 2018;8(1):3.
34. Tay CK, Sung K, Cho YH. Clinical pearls in venovenous extracorporeal life support for adult respiratory failure. *ASAIO J.* 2018;64(1):1-9.
35. Bonastre J, Suberviola B, Pozo JC, Guerrero JE, Torres A, Rodríguez A, et al. Uso de oxigenador de membrana extracorpórea en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda grave refractaria en la epidemia de gripe estacional 2010-2011 por influenza A (H1N1) en España. *Med Intensiva.* 2012;36(3):193-199.
36. Rodríguez A, Lisboa T, Rello J. Gripe A (H1N1) v pandémica en UCI: ¿qué hemos aprendido? *Arch Bronconeumol.* 2010;46:24-31.

OXIGENACIÓN POR MEMBRANA EXTRACORPÓREA EN COVID-19

37. MacLaren G, Fisher D, Brodie D. Preparing for the most critically ill patients with COVID-19. *JAMA*.2020;323(13):1245.
38. Rochweg B, Alhazzani W, Sevransky JE. Extracorporeal membrane oxygenation in acute respiratory distress syndrome—more research is needed. *Crit Care Med*. 2019;47(1):118-120.
39. Luyt C-É, Combes A, Trouillet J-L, Nieszkowska A, Chastre J. Virus-induced acute respiratory distress syndrome: Epidemiology, management and outcome. *Presse Med*. 2011;40(12):e561-8.
40. Bleibtreu A, Bertine M, Bertin C, Houhou-Fidouh N, Visseaux B. Focus on Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). *Médecine Mal Infect*. 2020;50(3):243-251.
41. Tang X, Du R-H, Wang R, Cao T-Z, Guan L-L, Yang C-Q, et al. Comparison of hospitalized patients with ARDS caused by COVID-19 and H1N1. *Chest*. 2020;158(1):195-205.