



## REPORTE BREVE N° 01-2022

### EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA OXIGENACIÓN CON EQUIPO DE MEMBRANA EXTRACORPÓREA EN PACIENTES EN VENTILACIÓN MECÁNICA CON COVID- 19 Y SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO SEVERO

*Última actualización: Marzo, 2022*

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA OXIGENACIÓN CON EQUIPO DE MEMBRANA EXTRACORPÓREA EN PACIENTES EN VENTILACIÓN MECÁNICA CON COVID-19 Y SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO SEVERO**

## EQUIPO REDACTOR

1. Eric Ricardo Peña Sanchez – gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
2. Maribel Marilú Castro Reyes – sub gerente, Subdirección de Evaluación de Dispositivos Médicos y Equipos Biomédicos. IETSI - EsSalud.
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – sub gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
4. Carlos Jesus Toro Huamanchumo – director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
5. Julissa Venancio Huerta – ingeniera mecatrónica – especialista de equipamiento biomédico, Subdirección de Evaluación de Dispositivos Médicos y Equipos Biomédicos. IETSI - EsSalud.

## CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declararon no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a la tecnología evaluada.

## FUENTE DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

## CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Reporte Breve N° 01-2022: Eficacia y seguridad de la oxigenación con equipo de membrana extracorpórea en pacientes en ventilación mecánica con COVID-19 y síndrome de distrés respiratorio agudo severo. Lima, Perú: IETSI - EsSalud; 2022.

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA OXIGENACIÓN CON EQUIPO DE MEMBRANA EXTRACORPÓREA EN  
 PACIENTES EN VENTILACIÓN MECÁNICA CON COVID-19 Y SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO  
 AGUDO SEVERO**

## 1. INTRODUCCIÓN

El presente reporte breve expone la evaluación de la mejor evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad del equipo de oxigenación con membrana extracorpórea en pacientes en ventilación mecánica con COVID-19 y síndrome de distrés respiratorio agudo severo.

Mediante la Nota N° 2876-GRPR-ESSALUD-2021, el Departamento de Cuidados Intensivos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), a través de la Gerencia de la Red Prestacional Rebagliati, solicitó al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) la codificación e incorporación de la tecnología "equipo de oxigenación por membrana extracorpórea" (ECMO, por sus siglas en inglés) al Petitorio de Equipos Biomédicos de EsSalud.

En EsSalud, el ECMO cuenta con código SAP: 040090143<sup>1</sup> y su ficha técnica aprobada tiene al Centro Quirúrgico como única Unidad Funcional, debido a su indicación de uso para brindar soporte circulatorio mecánico a pacientes trasplantados<sup>2</sup>. Sin embargo, los especialistas solicitantes manifiestan que el ECMO también puede ser de utilidad para el manejo de pacientes con COVID-19 severo, lo cual sustentaría la inclusión de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) como Unidad Funcional en la ficha técnica.

Por lo mencionado anteriormente y para guiar la búsqueda bibliográfica del presente reporte breve, se formuló la siguiente pregunta PICO:

**Tabla 1.** Pregunta PICO validada con el especialista.

<b>Población</b>	Pacientes en ventilación mecánica con COVID-19 confirmado* y síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) severo**
<b>Intervención</b>	Oxigenación con equipo de membrana extracorpórea
<b>Comparador</b>	Ventilación mecánica
<b>Outcome (Desenlace)</b>	Eficacia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad</li> <li>• Días de hospitalización</li> </ul> Seguridad: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eventos adversos relacionados al procedimiento</li> <li>• Eventos adversos relacionados al dispositivo</li> </ul> Calidad de vida

\*Con resultado de reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscripción (RT-PCR) positivo para SARS-CoV-2.

\*\*El cuadro severo fue definido según los criterios de Berlin: presión arterial de oxígeno / fracción inspirada de oxígeno (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) ≤100 mmHg con una presión al final de la espiración (PEEP, por sus siglas en inglés) ≥5 cm H<sub>2</sub>O (ARDS Definition Task Force et al. 2012; Ferguson et al. 2012).

<sup>1</sup> Fuente: [http://www.essalud.gob.pe/etsi/PETITORIO\\_DE\\_EQUIPOS\\_BIOMEDICOS/pdf/EB-378.pdf](http://www.essalud.gob.pe/etsi/PETITORIO_DE_EQUIPOS_BIOMEDICOS/pdf/EB-378.pdf)

<sup>2</sup> Según Informe Técnico N° 127-SDEDMYEB-DETS-IETSI-ESSALUD-2021.

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA OXIGENACIÓN CON EQUIPO DE MEMBRANA EXTRACORPÓREA EN PACIENTES EN VENTILACIÓN MECÁNICA CON COVID-19 Y SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO SEVERO

## 2. DE LA TECNOLOGÍA DE INTERÉS

El *Emergency Care Research Institute (ECRI)*, define a las unidades de derivación corazón-pulmón como sistemas externos que permiten la circulación, oxigenación y filtración de la sangre, actuando como un sustituto temporal del sistema circulatorio-pulmonar humano<sup>3</sup>. Entre estos sistemas, se encuentra el sistema de oxigenación por membrana extracorpórea, el cual extrae la sangre del cuerpo mediante bombas de perfusión extracorpórea, enviándolo a un oxigenador que elimina el dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) de la sangre, para luego retornarla oxigenada al cuerpo (Figura 1)<sup>4</sup>.

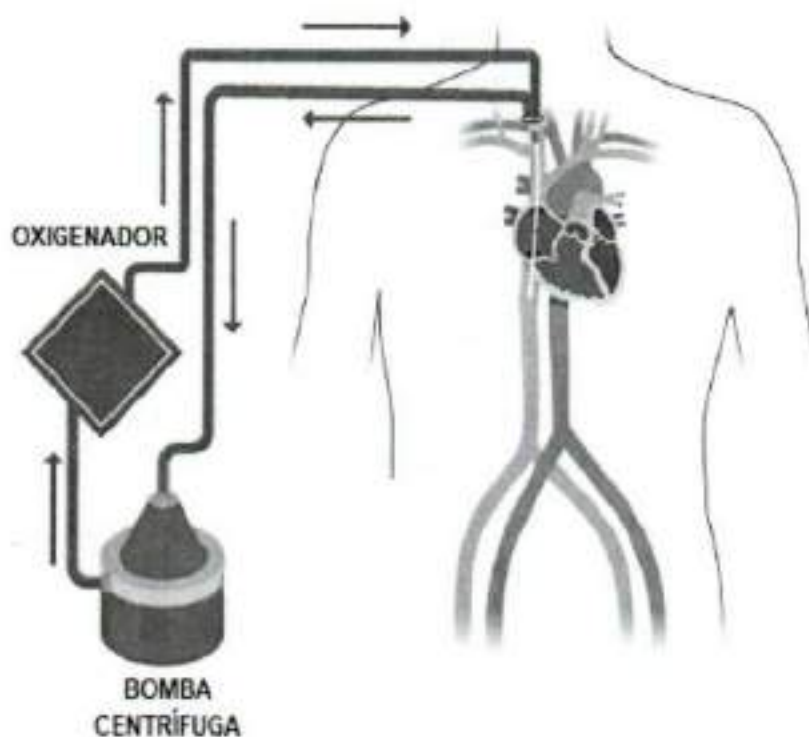


Figura 1: Esquema general del ECMO

Fuente: Adaptado de Stephanie King y Michigan Medicine, University of Michigan<sup>5</sup>

Estos dispositivos médicos suelen utilizarse en personas con patologías cardíacas, pulmonares o que requieran de un trasplante de corazón o recuperándose de uno. Si bien la oxigenación por membrana extracorpórea no trata enfermedades, puede brindar soporte temporal al cuerpo cuando no puede oxigenar adecuadamente la sangre.

<sup>3</sup> ECRI. Heart-Lung Bypass Units, Pumps, Extracorporeal Perfusion; Oxygenators, Extracorporeal Membrane (2020). Disponible en: Heart-Lung Bypass Units: Pumps, Extracorporeal Perfusion: Oxygenators, Extracorporeal Membrane (ecri.org).

<sup>4</sup> Mayo Clinic. Oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO, por sus siglas en inglés). Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es/tests-procedures/ecmo/about/pac-20484615>

<sup>5</sup> Disponible en: <https://lablog.ucsfmhealth.org/health-tech/ecmo-last-resort-life-support-option-helped-majority-of-critically-ill-covid-19>

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA OXIGENACIÓN CON EQUIPO DE MEMBRANA EXTRACORPÓREA EN PACIENTES EN VENTILACIÓN MECÁNICA CON COVID-19 Y SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO SEVERO**

El equipo de oxigenación por membrana extracorpórea, de acuerdo a las definiciones del Universal Medical Device Nomenclature System (UMDNS)<sup>6</sup>, se encuentra dentro del tipo de tecnología "Pumps, Extracorporeal Perfusion", el cual consiste en un conjunto de bombas diseñadas para el intercambio extracorpóreo de gases y la reinfusión de sangre, normalmente durante los procedimientos de derivación cardiopulmonar. Estas bombas de perfusión extracorpórea presentan un mecanismo que emplea, principalmente, la fuerza centrífuga; la bomba recibe la sangre y por medio de cánulas de plástico o de goma, lo devuelven luego de procesarla mediante un oxigenador/intercambiador de calor, sin pasar por el corazón y los pulmones completamente.

Existen dos tipos de configuraciones VV (venovenosa) y VA (venoarterial) (Figura 2). ECMO VV es mayormente aplicado para soporte respiratorio, para drenar la sangre del cuerpo, se coloca la cánula en la vena femoral; luego, es llevada al oxigenador de membrana y refundida a través de la cánula colocada en una vena. Mientras que ECMO VA es comúnmente aplicado para soporte circulatorio, para drenar la sangre, también se coloca la cánula en la vena femoral, pero se reingresa la sangre oxigenada en la arteria<sup>7</sup>.

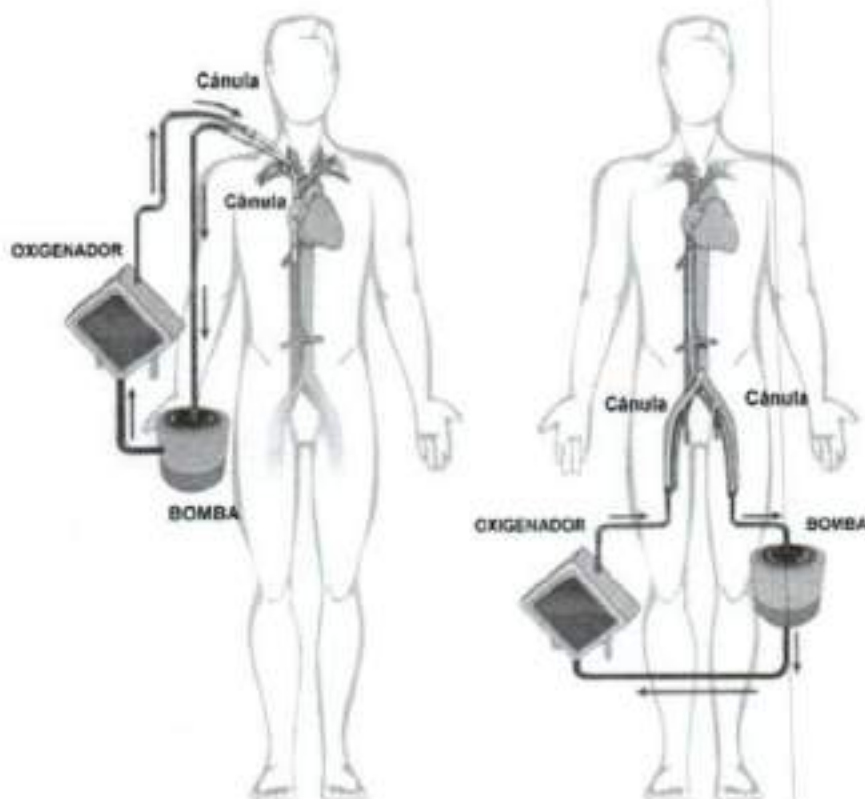


Figura 2: Esquema general de configuración de ECMO: Venovenoso (VV) (izquierda) y Venoarterial (VA) (derecha)  
Fuente: Squiers J.J. et al (2016) (Squiers, Lima, y DiMaio 2016)

<sup>6</sup> Sistema de Nomenclatura Universal de Dispositivos Médicos (Universal Medical Device Nomenclature System-UMDNS).

<sup>7</sup> Sociedad Argentina de Terapia Intensiva. ¿Qué es ECMO? Disponible en: <https://www.sati.org.ar/images/files/ecmo/Que%20es%20ECMO.pdf>

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA OXIGENACIÓN CON EQUIPO DE MEMBRANA EXTRACORPÓREA EN PACIENTES EN VENTILACIÓN MECÁNICA CON COVID-19 Y SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO SEVERO

**Mecanismo de acción<sup>B</sup>**

Existen dos tipos de mecanismos de las bombas de perfusión extracorpórea: bombas de rodillos y bombas centrífugas (Figura 3). Si bien en el pasado se empleaban bombas de rodillo, en la actualidad las bombas centrífugas son más empleadas.

Las bombas de rodillos se utilizan típicamente como bombas de succión, ventilación y cardioplejía, "ordeñan" la sangre mientras que los rodillos comprimen cíclicamente un segmento del tubo. Estas bombas están diseñadas para que uno de los rodillos esté siempre en contacto con el tubo de la bomba, comprimiéndolo y forzando a la sangre hacia adelante.

Las bombas centrífugas también se utilizan para devolver la sangre al paciente (mover la sangre a través del sistema), mediante conos o aletas giratorias, los cuales crean un vórtice y fuerzan la sangre de manera centrífuga a través de un puerto en la periferia del cabezal de la bomba. Debido a que estas unidades no son oclusivas (a diferencia de las bombas de rodillo peristálticas), la salida de flujo debe medirse utilizando un sensor no invasivo o una sonda desechable insertada en la línea arterial. La principal ventaja de las bombas centrífugas es que el tubo no está sometido a tensiones de compresión cíclicas como ocurre con las bombas de rodillos, lo que reduce el riesgo de generar partículas en la sangre.

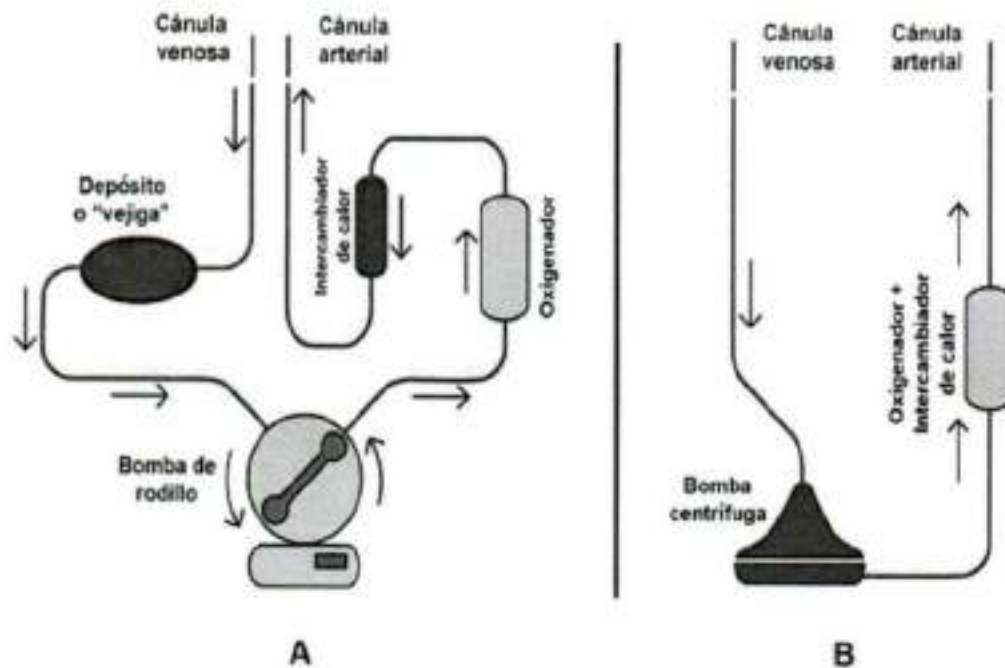


Figura 3: Mecanismos de acción. A) Con bomba de rodillo (aditamentos opcionales). B) Con bomba centrífuga  
Fuente: Padelino MA et al (2017) (Padelino et al, 2017)

<sup>B</sup> ECRI. Heart-Lung Bypass Units; Pumps, Extracorporeal Perfusion; Oxygenators, Extracorporeal Membrane (2020). Disponible en: Heart-Lung Bypass Units, Pumps, Extracorporeal, Perfusion; Oxygenators, Extracorporeal, Membrane (ecri.org).

## EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA OXIGENACIÓN CON EQUIPO DE MEMBRANA EXTRACORPÓREA EN PACIENTES EN VENTILACIÓN MECÁNICA CON COVID-19 Y SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO SEVERO

Por otro lado, los oxigenadores de membrana consisten en una membrana permeable al gas que separa una fina capa de sangre del gas oxigenante. Estos dispositivos suelen tener un intercambiador de calor integral para controlar la temperatura de la sangre. El gas se difunde a través de la membrana hacia la sangre, que, debido a su contacto indirecto con el gas, es menos probable que transporte burbujas al sistema circulatorio del paciente.

Existen tres tipos principales de oxigenadores de membrana: placa, bobina y fibra hueca. Todos tienen un diseño interno que expone los glóbulos rojos al oxígeno al permitirles girar libremente. Los oxigenadores de placa de membrana utilizan láminas de membrana planas de varias capas hechas de polipropileno microporoso y dobladas como un acordeón. El gas y la sangre fluyen en lados opuestos de la membrana, típicamente en dirección contracorriente. Los oxigenadores de membrana de bobina, una variación de los oxigenadores de membrana de placa, cuentan con una envoltura de membrana hecha de caucho de silicona y enrollada en una espiral. El gas fluye en dirección espiral a través del interior de la envoltura de la membrana, y la sangre fluye en una película delgada entre las vueltas de la envoltura. El oxígeno se difunde desde el compartimento de gas hacia la sangre que fluye alrededor de la envoltura, mientras que el dióxido de carbono se difunde desde la sangre a través de la membrana y luego es expulsado del oxigenador por el flujo de gas.

El diseño más utilizado hoy en día es el oxigenador de membrana de fibra hueca, que utiliza miles de tubos capilares de polipropileno o polietileno para proporcionar la barrera sangre/gas. Dependiendo del modelo, la sangre fluye dentro de los tubos (intralumen) o fuera de los tubos (extralumen), con el gas fluyendo en el lado opuesto de las fibras. La gran superficie de las fibras proporciona una gran capacidad de intercambio de gases.

### Características técnicas generales

El ECRI menciona algunos requisitos mínimos de rendimiento y especificaciones técnicas<sup>9</sup>. No obstante, recomienda que la preferencia del usuario dicte la elección del dispositivo ya que la seguridad y el uso eficaz de un instrumento dependen en gran medida de la familiaridad y comodidad del usuario con el dispositivo<sup>10</sup>.

- Configuración del equipo: suelen estar montados sobre una base cableada eléctricamente. Las posiciones disponibles pueden ser ocupadas por la bomba o por una combinación de bomba y equipos auxiliares (por ejemplo: intercambiador de calor), teniendo en cuenta que la modularidad de estos dispositivos permite diseñar sistemas a medida.
- Tipo de bomba:
  - Centrífuga
  - Rodillos
- Características de la bomba:
  - Caudal (L/min)

<sup>9</sup> ECRI. Heart-Lung Bypass Units; Pumps, Extracorporeal Perfusion; Oxygenators, Extracorporeal Membrane (2020). Disponible en: Heart-Lung Bypass Units; Pumps, Extracorporeal. Perfusion; Oxygenators, Extracorporeal Membrane (ecri.org).

<sup>10</sup> Extraído del Informe Técnico N° 127-SDEDMYEB-DETS-IETSI-ESSALUD-2021.

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA OXIGENACIÓN CON EQUIPO DE MEMBRANA EXTRACORPÓREA EN  
PACIENTES EN VENTILACIÓN MECÁNICA CON COVID-19 Y SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO  
AGUDO SEVERO**

- Tamaño del cabezal (cm o pulg)
- Tamaño de los tubos (cm o pulg)
- Método de ajuste de la oclusión
- Pantalla: permite visualizar los siguientes parámetros:
  - Caudal
  - Temperatura
  - Presión
  - Temporizadores
  - Monitor de cardioplejía
- Alarmas visuales y sonoras
- Sistema de seguridad:
  - Detector de nivel
  - Detector de burbujas
  - Cubiertas de cabezal de bombas



### 3. METODOLOGÍA

Para responder a la pregunta PICO, se realizó una búsqueda sistemática de la evidencia publicada hasta el 17 de noviembre del 2021 en las bases de datos de PubMed, Cochrane Library y LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud). En el material suplementario se incluyen las estrategias de búsqueda y los resultados obtenidos (Tablas S1-S3). Adicionalmente, el 02 de marzo se volvió a aplicar la misma estrategia de búsqueda en PubMed, sin encontrar nuevos documentos que cumplan con los criterios de elegibilidad.

Se realizó también una búsqueda manual en la lista de referencias bibliográficas de los estudios incluidos en la evaluación a texto completo, así como una búsqueda de literatura gris en el motor de búsqueda Google. Adicionalmente, se revisaron las páginas web de instituciones y organizaciones que realizan guías de práctica clínica (GPC) y evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), tales como el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Agency for Healthcare Research and Quality's (AHRQ), la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), la Guidelines International Network (GIN), el Scottish Medicines Consortium (SMC), el National Health and Medical Research Council (NHMRC), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), el Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), la Haute Autorité de santé (HAS), la Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali (AGENAS), el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), la Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETSI) y el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS). Se revisó también la base de datos de la International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) y la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA).





EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA OXIGENACIÓN CON EQUIPO DE MEMBRANA EXTRACORPÓREA EN PACIENTES EN VENTILACIÓN MECÁNICA CON COVID-19 Y SÍNDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO SEVERO

Las páginas web de la OMS, la Organización Panamericana de Salud (OPS), los CDC de Estados Unidos, el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC, por sus siglas en inglés), la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés), la plataforma ECRI, el Ministerio de Salud del Perú y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) también fueron revisadas. Finalmente, se realizó una búsqueda de ensayos clínicos en curso o aún no publicados en las páginas de ClinicalTrials.gov, International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP) y el Registro Nacional de Proyectos de Investigación en Salud (PRISA) del Instituto Nacional de Salud (INS) del Perú.

Para el presente reporte no se hizo restricción de idioma. Inicialmente, la búsqueda se enfocó en la identificación de GPC, ETS y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III. En el caso de las GPC, se buscó seleccionar a aquellas cuyo proceso de desarrollo fue sistemático y estaba descrito, que realizaron una búsqueda y revisión de la evidencia científica, que incluyeron algún sistema de gradación para la fuerza de recomendación y los niveles de evidencia, y que presentaran recomendaciones para la población específica de la pregunta PICO del presente reporte breve. En el caso de las ETS, se buscó incluir a aquellas que correspondían con la población e intervención de nuestra pregunta PICO, cuyo proceso de desarrollo fue sistemático y estaba descrito, que realizaron una búsqueda y revisión de la evidencia científica, y que hayan finalizado con una recomendación o toma de decisión; o al menos que contengan un análisis crítico de la evidencia incluida. Por último, respecto a los estudios primarios, de no encontrarse ECA fase III publicados, se planteó la inclusión de estudios observacionales<sup>11</sup> que hayan evaluado la pregunta PICO de interés. Solo en el caso que no hubiese este tipo de estudios, se planteó la posibilidad de incluir reportes o series de caso<sup>12</sup>. Adicionalmente, se realizó una búsqueda de ECA en curso y/o no publicados que respondieran a la pregunta PICO del presente reporte breve.

La selección de los estudios fue llevada a cabo en tres fases (Figura 4). La primera fue realizada por dos evaluadores de manera independiente y consistió en la revisión de los títulos y resúmenes a través del aplicativo web Rayyan. Esta fase también incluyó la identificación de documentos en la literatura gris y permitió preseleccionar los estudios a incluir y/o los que requerían más información para decidir. Las discrepancias encontradas se resolvieron por consenso. La segunda fase fue realizada por un evaluador y consistió en la revisión a texto completo de los estudios preseleccionados, con la intención de incluir a aquellos que cumplieron con los criterios de elegibilidad. Por último, la tercera fase consistió en la selección final de los documentos incluidos en el presente reporte.

<sup>11</sup> Para el presente documento, se consideraron estudios observacionales a aquellos que tuvieron un tamaño de muestra mayor a 20, independientemente de si tenían o no grupo comparador.

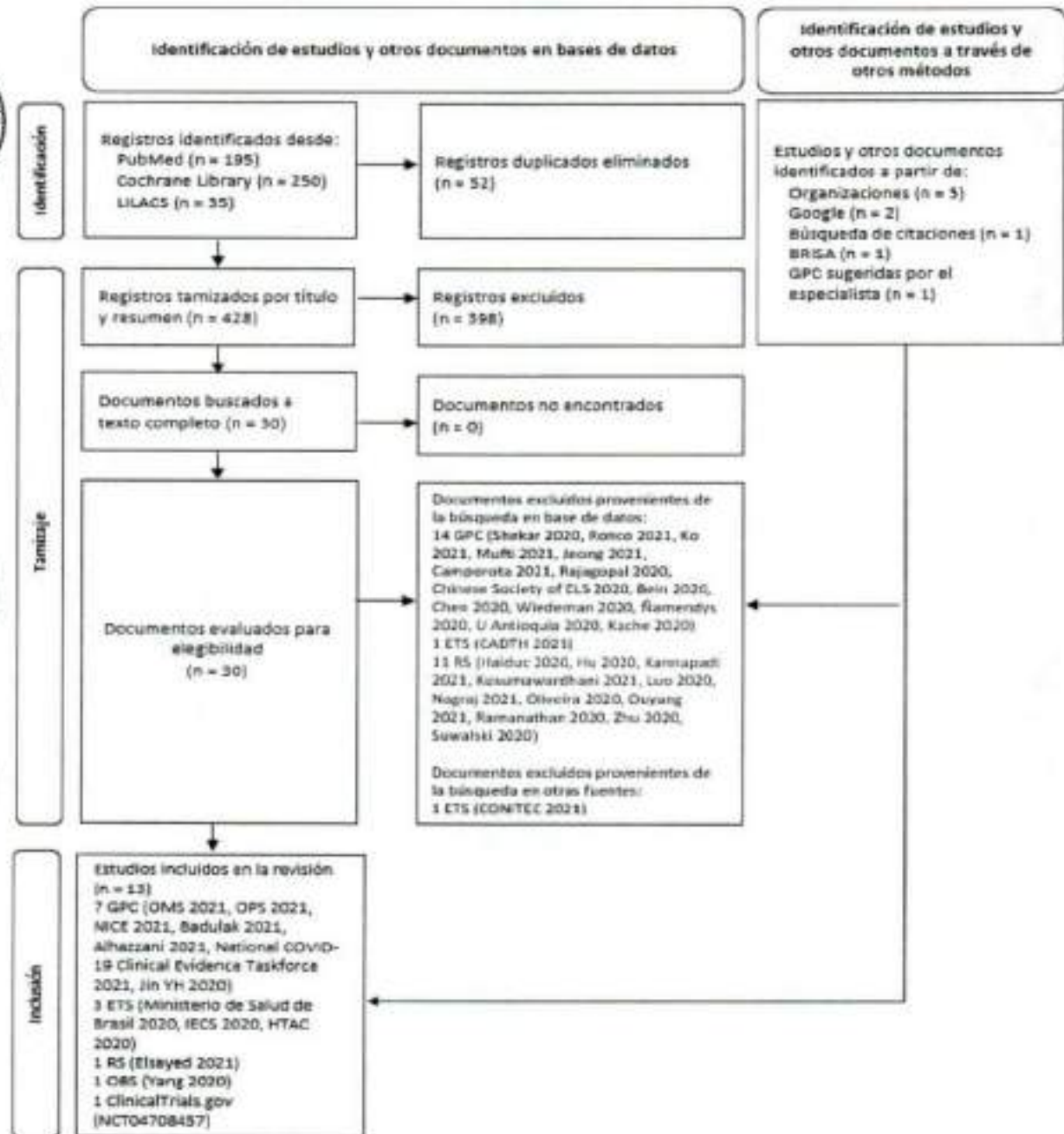
<sup>12</sup> Para el presente documento, se consideró como reportes de caso a aquellos documentos que incluyeron a un solo paciente, y como series de caso, a aquellos con 2 a 20 individuos en la muestra.

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA OXIGENACIÓN CON EQUIPO DE MEMBRANA EXTRACORPÓREA EN PACIENTES EN VENTILACIÓN MECÁNICA CON COVID-19 Y SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO SEVERO

**4. RESULTADOS**

Se incluyeron en el presente reporte un total de 13 documentos (Figura 4).

**Figura 4.** Flujograma de selección de la bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; ETS: evaluación de tecnologías sanitarias; RS: revisión sistemática; ECA: ensayo clínico aleatorizado; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas.

Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71.

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA OXIGENACIÓN CON EQUIPO DE MEMBRANA EXTRACORPÓREA EN PACIENTES EN VENTILACIÓN MECÁNICA CON COVID-19 Y SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO SEVERO

## A. SINOPSIS DE LOS RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA

A continuación, se menciona la evidencia identificada según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad.

### Guías de práctica clínica

#### Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- 
- 
- 
- 
- World Health Organization, 2021. "Living guidance for clinical management of COVID-19: Living guidance, 23 November 2021" (World Health Organization 2021).
  - Organización Panamericana de la Salud, 2021. "Guía para el cuidado de pacientes adultos críticos con COVID-19 en las Américas. Versión 3" (Organización Panamericana de la Salud 2021).
  - National Institutes of Health, 2022. "COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines" (National Institutes of Health 2022).
  - Badulak J et al., 2021. "Extracorporeal Membrane Oxygenation for COVID-19: Updated 2021 Guidelines from the Extracorporeal Life Support Organization" (Badulak et al. 2021)<sup>13</sup>.
  - Alhazzani W et al., 2021. "Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU: First Update" (Alhazzani et al. 2021).
  - Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. "Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19, v51" (Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce 2022).
  - Jin YH et al., 2020. "Chemoprophylaxis, diagnosis, treatments, and discharge management of COVID-19: An evidence-based clinical practice guideline (updated version)" (Jin et al. 2020).

#### Publicaciones no incluidas en la evaluación de la evidencia:

El siguiente documento fue excluido porque es una versión previa del documento de Badulak J et al (2021):

- Shekar K et al., 2020. "Extracorporeal Life Support Organization Coronavirus Disease 2019 Interim Guidelines: A Consensus Document from an International Group of Interdisciplinary Extracorporeal Membrane Oxygenation Providers" (Shekar et al. 2020).

El siguiente documento fue excluido por corresponder a un artículo de revisión:

<sup>13</sup> Este documento no cumplió los criterios para ser considerado como GPC al no presentar una gradación de la fuerza de sus recomendaciones ni una jerarquización de los niveles de evidencia. Sin embargo, fue incluido porque fue referido por los especialistas como una referencia importante que ellos usan para la atención de sus pacientes.

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA OXIGENACIÓN CON EQUIPO DE MEMBRANA EXTRACORPÓREA EN PACIENTES EN VENTILACIÓN MECÁNICA CON COVID-19 Y SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO SEVERO**

- Ronco C et al., 2021. "Extracorporeal Blood Purification and Organ Support in the Critically Ill Patient during COVID-19 Pandemic: Expert Review and Recommendation" (Ronco et al. 2021).

El siguiente documento fue excluido por corresponder a un documento de consenso:



- Ko HK et al., 2021. "Consensus statement and recommendations on the treatment of COVID-19: 2021 Update" (Ko et al. 2021).

Los siguientes documentos fueron excluidos por no presentar un sistema de jerarquización de la evidencia o gradación de sus recomendaciones:



- Mufti HN et al., 2021. "The Saudi Critical Care Society extracorporeal life support chapter guidance on utilization of veno-venous extracorporeal membrane oxygenation in adults with acute respiratory distress syndrome and special considerations in the era of coronavirus disease 2019" (Mufti et al. 2021).



- Jeong IS et al., 2021. "Extracorporeal Membrane Oxygenation for Coronavirus Disease 2019: Expert Recommendations from The Korean Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery" (Jeong et al. 2021).



- Camporota L et al., 2021. "Consensus on the referral and admission of patients with severe respiratory failure to the NHS ECMO service" (Camporota et al. 2021).

- Rajagopal K et al., 2020. "Advanced Pulmonary and Cardiac Support of COVID-19 Patients: Emerging Recommendations from ASAIO – A "Living Working Document"" (Rajagopal et al. 2020).

- Chinese Society of Extracorporeal Life Support, 2020. "[Recommendations on extracorporeal life support for critically ill patients with novel coronavirus pneumonia]" (Chinese Society of Extracorporeal Life Support 2020).

- Bein B et al., 2020. "SARS CoV-2/COVID-19: Evidence-Based Recommendation on Diagnosis and Therapy" (Bein et al. 2020).

- Chen Z et al., 2020. "[Diagnosis and treatment recommendation for pediatric COVID-19 (the second edition)]" (Chen et al. 2020).

- Wiedemann D et al., 2020. "Recommendations for extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in COVID-19 patients: Consensus paper of the Medical University of Vienna" (Wiedemann et al. 2020).

- Namendys SA et al., 2020. "Recommendations for the management of critically ill adult patients with COVID-19" (Namendys-Silva y Cherit 2020).

- Universidad de Antioquia, 2020. "Síntesis Rápida: Tratamiento farmacológico de la infección COVID-19 en adultos. Actualización" (Universidad de Antioquia 2020).

- Kache S et al., 2020. "COVID-19 PICU guidelines: for high- and limited-resource settings" (Kache et al. 2020).

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA OXIGENACIÓN CON EQUIPO DE MEMBRANA EXTRACORPÓREA EN PACIENTES EN VENTILACIÓN MECÁNICA CON COVID-19 Y SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO SEVERO**

**Evaluaciones de tecnologías sanitarias**

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Ministério Da Saúde, 2020. "Oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) para tratamento de pacientes com COVID-19" (Ministério Da Saúde 2020).
- Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, 2020. "Membrana de oxigenación extracorpórea en infección por COVID-19. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 783" (Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria 2020).
- Health Technology Assessment Unit, DOH. "Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) for COVID-19 patients with ARDS" (Health Technology Assessment Unit, DOH 2020).



Publicaciones no incluidas en la evaluación de la evidencia:

El siguiente documento fue excluido debido a que la población considerada fue pacientes con SDRA causada por cualquier infección viral. Si bien incluyeron estudios en pacientes con COVID-19, sus recomendaciones y decisión final no fueron específicas para esta población de interés:

- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, 2021. "Oxigenação Extracorpórea (ECMO) para Suporte de Pacientes com Insuficiência Respiratória Grave e Refratária" (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde 2021).

El siguiente documento fue excluido debido a que su objetivo fue realizar una revisión de literatura cualitativa sobre las perspectivas y experiencias de los pacientes, familiares, cuidadores y trabajadores de salud respecto al uso de ECMO:

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2021. "CADTH Health Technology Review: Extracorporeal Membrane Oxygenation for Adults and Children With Severe Respiratory Failure" (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2021).

**Revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis**

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- Elsayed HH et al., 2021. "Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in patients with severe COVID-19 adult respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis" (Elsayed et al. 2021).

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA OXIGENACIÓN CON EQUIPO DE MEMBRANA EXTRACORPÓREA EN PACIENTES EN VENTILACIÓN MECÁNICA CON COVID-19 Y SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO SEVERO**

Publicaciones no incluidas en la evaluación de la evidencia

El siguiente documento fue excluido debido a que consideró, indistintamente, reportes de caso, estudios observacionales sin grupo control y/o estudios que no correspondían con la población de interés del presente reporte:



- Haiduc AA et al., 2020. "Role of extracorporeal membrane oxygenation in COVID-19: A systematic review" (Haiduc et al. 2020).

El siguiente documento fue excluido debido a que únicamente consideró reportes y series de caso:



- Hu BS et al., 2020. "Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in patients with COVID-19: a rapid systematic review of case studies" (Hu et al. 2020).

Los siguientes documentos fueron excluidos debido a que solo consideraron estudios cuya población recibió terapia con ECMO (sin grupo comparador):



- Kannapadi NV et al., 2021. "Neurological Complications in COVID-19 Patients With ECMO Support: A Systematic Review and Meta-Analysis" (Kannapadi et al. 2021).
- Ramanathan K et al., 2021. "Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: a systematic review and meta-analysis" (Ramanathan et al. 2021).

El siguiente documento fue excluido debido a que, pese a que plantearon una comparación de ECMO versus no ECMO, para la construcción de este último grupo los autores de la RS consideraron a pacientes que recibieron terapia con cánula nasal de alto flujo, ventilación no invasiva, ventilación mecánica o incluso ninguno de estos. Además, incluyeron también a pacientes que no tenían el diagnóstico de SDRA:

- Kusumawardhani N et al., 2021. "Extracorporeal Membrane Oxygenation Used in Acute Respiratory Distress Syndrome with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis" (Kusumawardhani, Dewi, y Dharmadjati 2021).

El siguiente documento fue excluido debido a que es una revisión paraguas sobre terapia de soporte para pacientes con enfermedades respiratorias en general:

- Luo X et al., 2020. "Supportive care for patient with respiratory diseases: an umbrella review" (X. Luo et al. 2020).

El siguiente documento fue excluido debido a que la mayoría de estudios incluidos correspondía a reportes o series de caso. Además, las poblaciones estudiadas incluían a pacientes sin SDRA y, en algunos casos, estaban recibiendo intervenciones agregadas como terapia con plasma convaleciente:

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA OXIGENACIÓN CON EQUIPO DE MEMBRANA EXTRACORPÓREA EN PACIENTES EN VENTILACIÓN MECÁNICA CON COVID-19 Y SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO SEVERO

- Nagraj S et al., 2021. "Role of Invasive Mechanical Ventilation and ECMO in the Management of COVID-19: A Systematic Review" (Nagraj et al. 2021).

El siguiente documento fue excluido debido a que la mayoría de estudios incluidos correspondía a reportes o series de caso, o estudios observacionales sin grupo comparador. El resto de estudios no comparó directamente el uso de ECMO versus ventilación mecánica, e incluso hubo pacientes que recibieron otras terapias como ventilación no invasiva. Además, las poblaciones analizadas incluían a pacientes sin SDRA:

- De Oliveira TF et al., 2020. "Extracorporeal Membrane Oxygenation in COVID-19 Treatment: a Systematic Literature Review" (Oliveira et al. 2021).

El siguiente documento fue excluido debido a que los estudios incluidos no compararon directamente el uso de ECMO versus ventilación mecánica, a excepción del estudio de Yang X et al (Yang et al. 2020), el cual se analiza más adelante:

- Ouyang L et al., 2021. "Respiratory supports of COVID-19 patients in intensive care unit: A systematic review" (Ouyang et al. 2021).

El siguiente documento fue excluido debido a que solo uno de los siete estudios incluidos que comparó ECMO versus ventilación mecánica fue en población con SDRA por COVID-19 (Yang et al. 2020). Este estudio será analizado más adelante:

- Zhu Y et al., 2020. "Extracorporeal membrane oxygenation versus mechanical ventilation alone in adults with severe acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis" (Zhu et al. 2021).

El siguiente documento fue excluido debido a que corresponde a un reporte de caso con una revisión sistemática de la literatura (de reportes y series de caso):

- Suwalski P et al., 2020. "Severe respiratory failure in the course of coronavirus disease 2019 treated with extracorporeal membrane oxygenation" (Suwalski et al. 2020).

### Ensayos clínicos aleatorizados fase III publicados

No se identificaron ECA fase III publicados que abordaran la pregunta PICO de interés.

### Estudios observacionales

#### Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- Yang X et al., 2020. "Extracorporeal Membrane Oxygenation for Coronavirus Disease 2019-Induced Acute Respiratory Distress Syndrome: A Multicenter Descriptive Study" (Yang et al. 2020).

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA OXIGENACIÓN CON EQUIPO DE MEMBRANA EXTRACORPÓREA EN  
PACIENTES EN VENTILACIÓN MECÁNICA CON COVID-19 Y SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO  
AGUDO SEVERO

## Otros estudios

### Documentos incluidos en la evaluación de la evidencia:

- The REDEEM Pilot Study: A Feasibility RCT of Early ECMO in Severe Acute Respiratory Infection, Including COVID-19, WHO (REDEEM) (NCT04708457).



## B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA BÚSQUDA

### i) Guías de práctica clínica



World Health Organization, 2021. "Living guidance for clinical management of COVID-19: Living guidance, 23 November 2021" (World Health Organization 2021)

Es una GPC elaborada por el grupo internacional de elaboración de directrices (GDG, por sus siglas en inglés) de la Organización Mundial de la Salud (OMS). El objetivo del documento es establecer recomendaciones para el manejo clínico de los pacientes con COVID-19. Su última versión es del 23 de noviembre de 2021.



La metodología de elaboración de la GPC se basó en el Manual de la OMS para la elaboración de directrices, el cual ofrece una guía paso a paso sobre cómo planificar, desarrollar y publicar una directriz. Además, los autores mencionan que para la formulación de sus recomendaciones se basaron en el enfoque de Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE). Sin embargo, precisan que la dirección y la fuerza de las recomendaciones se presentaron usando símbolos (verde, rojo y amarillo) en lugar de la terminología formal de GRADE (recomendaciones fuertes y condicionales con la gradación de la certeza de la evidencia, o puntos de buena práctica clínica).


De relevancia para la PICO, esta GPC considera una sección sobre "Manejo de COVID-19 crítico: síndrome de dificultad respiratoria aguda", en la cual se emite la siguiente recomendación: "En entornos en los que se disponga de personal con conocimientos especializados en ECMO, considerar la posibilidad de derivación de pacientes que cursen con hipoxemia refractaria (por ejemplo, en los que se registre una razón  $PaO_2/FiO_2 < 50$  mmHg durante tres horas o una  $PaO_2/FiO_2 < 80$  mmHg durante más de seis horas) pase a la ventilación neumoprotectora" (recomendación con símbolo amarillo<sup>14</sup>).

Los autores no precisan exactamente cuál fue la evidencia que sustentó su recomendación, sino más bien refieren que esta se ajusta a las normas internacionales actuales para el manejo del SDRA de cualquier causa, citando las Directrices internacionales para el manejo de la sepsis y el shock séptico de la *Surviving Sepsis*


<sup>14</sup> Según la GPC, este símbolo indica una recomendación condicional en favor de la intervención o una recomendación cuya aplicación requiere precauciones particulares.




EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA OXIGENACIÓN CON EQUIPO DE MEMBRANA EXTRACORPÓREA EN PACIENTES EN VENTILACIÓN MECÁNICA CON COVID-19 Y SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO SEVERO




*Campaign* (Evans et al. 2021). De manera adicional, como comentario para la población adulta, los autores mencionan que en el ECA EOLIA (Combes et al. 2018), el ECMO se asoció con un menor riesgo del desenlace compuesto de mortalidad y *cross-over* en el tratamiento, y que según los resultados de un análisis bayesiano post-hoc del mismo ECA (Goligher et al. 2018), es muy probable que el ECMO reduzca la mortalidad. Por último, hacen referencia a una cohorte de pacientes en UCI con síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS, por sus siglas en inglés) (Arabi et al. 2014), indicando que en ese estudio el ECMO se asoció con una reducción de la mortalidad en comparación con el tratamiento convencional. En el caso de niños, los autores de la GPC mencionan que el ECMO se podría considerar en casos graves, aunque recalcan que se carece de pruebas de alta calidad sobre su beneficio.



En cuanto a las limitaciones metodológicas de esta GPC, se debe mencionar que, si bien en algunos casos se describió la estrategia de búsqueda y los criterios de selección de la evidencia para responder a algunas de las preguntas PICO planteadas por los miembros del GDG, no fue así para la pregunta de interés del presente reporte breve. Además, tampoco se brinda información sobre las fortalezas y limitaciones de la evidencia utilizada. Todo esto reduce la confiabilidad de las recomendaciones, al existir incertidumbre respecto a si realmente se tuvo en cuenta la literatura pertinente.



Por otra parte, si bien los autores de la GPC recomiendan considerar la derivación de pacientes que tengan hipoxemia refractaria a pesar de estrategias de ventilación neumoprotectora, en entornos con acceso a centros con experiencia en el uso de ECMO; ninguno de los documentos señalados (Evans et al. 2021; Combes et al. 2018; Goligher et al. 2018; Arabi et al. 2014) permite responder la pregunta PICO planteada en este reporte breve. Esto se debe a que ninguno compara (o incluye evidencia que compare, en el caso de la GPC de *Surviving Sepsis Campaign* para el manejo de la sepsis y el shock séptico) el uso de ECMO versus ventilación mecánica en nuestra población de interés. Así, debido a que algunos de los estudios primarios son parte de la evidencia incluida en algunas de las GPC consideradas en el presente reporte, se procede a realizar brevemente el análisis de estos.




Brevemente, el ECA EOLIA (Combes et al. 2018) tuvo como objetivo determinar el efecto del inicio temprano de ECMO en pacientes con las formas más severas de SDRA. Los pacientes asignados al grupo ECMO fueron sometidos a una canulación venovenosa percutánea. La anticoagulación se realizó con heparina no fraccionada que se ajustó a un tiempo de tromboplastina parcial activado objetivo de 40 a 55 segundos o a una actividad anti-Xa entre 0,2 y 0,3 UI por mililitro. Por su parte, los pacientes del grupo control recibieron tratamiento ventilatorio mecánico de acuerdo con la "estrategia de reclutamiento incrementado" del ensayo Express<sup>15</sup>. Se recomendó fuertemente el uso de agentes bloqueantes neuromusculares y los períodos prolongados de posición prona. Las maniobras de reclutamiento alveolar, el óxido nítrico inhalado, la prostaciclina


<sup>15</sup> En la estrategia de reclutamiento aumentado del ensayo EXPRESS, la PEEP se ajustó en función de la presión de las vías respiratorias y se mantuvo lo más alta posible sin aumentar la presión meseta inspiratoria máxima por encima de 28 a 30 cmH<sub>2</sub>O (Mercat et al. 2008).

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA OXIGENACIÓN CON EQUIPO DE MEMBRANA EXTRACORPÓREA EN PACIENTES EN VENTILACIÓN MECÁNICA CON COVID-19 Y SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO SEVERO**



inhalada o la almitrina intravenosa podían utilizarse cuando no se alcanzaban los objetivos de oxigenación. Se permitió el paso a ECMO de los pacientes del grupo de control si tenían hipoxemia refractaria<sup>16</sup> y si el médico tratante consideraba que el paciente no tenía un fallo multiorgánico irreversible y que el ECMO podría cambiar el resultado.



Su desenlace principal fue la mortalidad a los 60 días. El secundario, el fracaso del tratamiento, que se definió como el pase a ECMO o la muerte en los pacientes del grupo control (desenlace compuesto) y como la muerte en los pacientes del grupo ECMO. Brevemente, no se encontraron diferencias significativas respecto a la mortalidad a los 60 días (44 pacientes [35 %] en el grupo ECMO vs. 57 [46 %] en el grupo control; riesgo relativo [RR]: 0.76; intervalo de confianza del 95 % [IC95 %]: 0.55 – 1.04;  $p=0.09$ ). Para el desenlace secundario, los autores si encontraron diferencias significativas y reportaron un RR de 0.62 (IC95 %: 0.47 - 0.82;  $P<0.001$ ).



A considerar, el estudio fue detenido tempranamente debido a que no se encontraron diferencias significativas entre los grupos respecto a la mortalidad a los 60 días (desenlace primario). Respecto a los resultados para el desenlace secundario, que es el que hacen referencia los autores de la GPC, deben ser tomados con precaución. En primer lugar, el desenlace compuesto solo fue considerado para el grupo control e incluyó tanto muerte como el pase a ECMO, mientras que para el grupo ECMO se mantuvo la muerte como único desenlace. Esto, naturalmente, incrementa la proporción únicamente en el grupo control (no ECMO), lo cual genera una potencial sobreestimación del efecto. En segundo lugar, el uso de desenlaces compuestos usualmente se justifica en el supuesto que el efecto en cada componente será similar. Sin embargo, si bien tanto la muerte como el pase a ECMO son indicadores de severidad, los autores del ECA señalan que para que un paciente ingrese a ECMO, además de los criterios de hipoxemia refractaria, se tenía que considerar la opinión del médico tratante. Esta diferencia en los criterios de valoración de los componentes (un objetivo más que el otro) puede introducir un sesgo que termine afectando la estimación del efecto global (Montori et al. 2005).



El otro estudio considerado fue el de Goligher EC et al (2018). En él, los autores realizaron un análisis bayesiano post-hoc del ECA EOLIA, encontrando que, bajo el escenario de diferentes supuestos, el inicio temprano de ECMO comparado con la ventilación convencional de protección pulmonar, puede reducir la mortalidad (Goligher et al. 2018). Sin embargo, se deben considerar diferentes aspectos. Primero, este análisis post-hoc no fue planificado, por lo que los hallazgos deben ser tomados con cautela y considerarse únicamente como generadores de hipótesis debido al potencial sesgo de confirmación. Segundo, la repetición de pruebas de hipótesis usando diferentes análisis, más aún cuando no son planificados, introduce la sospecha de "*p-hacking*", incrementando la posibilidad de cometer error tipo I. Tercero, las distribuciones de probabilidad a priori ("*priors*") usadas, con excepción de la no informativa, fueron muy

<sup>16</sup> SaO<sub>2</sub> < 80 % durante > 6 horas, a pesar del uso de terapias complementarias disponibles.

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA OXIGENACIÓN CON EQUIPO DE MEMBRANA EXTRACORPÓREA EN PACIENTES EN VENTILACIÓN MECÁNICA CON COVID-19 Y SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO SEVERO

flexibles. Este hecho puede terminar generando estimaciones sesgadas del efecto del tratamiento, lo cual podría explicar el por qué se evidenció un beneficio de la intervención. Cuarto, las limitaciones del análisis en general, incluyen aquellas inherentes al ECA EOLIA, mencionadas anteriormente.



El último estudio señalado fue el de Arabi YM et al (2014). Los autores de la GPC citaron este documento refiriendo que: "en pacientes con MERS, el uso de ECMO frente al tratamiento convencional se asoció a una menor mortalidad, en un estudio de cohorte". Sin embargo, al revisar el estudio, los autores del mismo señalan que ningún paciente fue tratado con ECMO, debido a la presencia de múltiples comorbilidades, trombocitopenia y afectación pulmonar (Arabi et al. 2014).



Por lo descrito anteriormente (que implica las limitaciones mencionadas de cada estudio, así como el hecho de que ninguno compara el uso de ECMO versus ventilación mecánica en nuestra población de interés), puede considerarse que no hubo una relación explícita entre las recomendaciones y la evidencia citada en esta GPC.



**Organización Panamericana de la Salud, 2021. "Guía para el cuidado de pacientes adultos críticos con COVID-19 en las Américas. Versión 3" (Organización Panamericana de la Salud 2021)**

Es una GPC elaborada por un grupo de expertos de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). El objetivo del documento es brindar recomendaciones para el manejo de pacientes adultos críticos con COVID-19 atendidos en UCI. Su última actualización es a mayo de 2021.




Para el desarrollo de la guía, los autores indican que usaron los métodos descritos en la *Directriz para el fortalecimiento de los programas nacionales de guías informadas por la evidencia* de la OPS (Organización Panamericana de la Salud 2018) y el manual de la OMS (mencionado en la GPC anterior). Precisaron también las estrategias de búsqueda empleadas para cada pregunta PICO formulada, así como los criterios de selección de los estudios. Adicionalmente, señalan las herramientas que usaron para el análisis de riesgo de sesgo de los documentos y mencionan que las recomendaciones brindadas en la GPC se basaron en la evidencia disponible y en su calidad, usando para ello la metodología GRADE.


De relevancia para la PICO, esta GPC emite la siguiente recomendación: "Si se encuentra disponible, se sugiere aplicar oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) o remitir al paciente a un centro de ECMO en los siguientes casos críticos con COVID-19 y SDRA grave: i) pacientes bajo ventilación mecánica e hipoxemia refractaria, quienes no responden a las alternativas terapéuticas recomendadas (optimización de la ventilación, el uso de tratamientos de rescate y la ventilación mecánica en posición prono). Se excluyen de utilizar ECMO los siguientes pacientes: i) pacientes con enfermedad terminal, daño al sistema nervioso central, declaran no ser reanimados o recibir ECMO; ii) pacientes con importantes comorbilidades; iii) pacientes mayores de

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA OXIGENACIÓN CON EQUIPO DE MEMBRANA EXTRACORPÓREA EN PACIENTES EN VENTILACIÓN MECÁNICA CON COVID-19 Y SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO SEVERO**

65 años; y iv) *pacientes que han estado en ventilación mecánica por más de 7 días* (recomendación condicional, calidad de la evidencia muy baja).




En el documento no se menciona en qué estudio se sustenta la recomendación, sino más bien se hace únicamente referencia a la recomendación que da la OMS. Por lo tanto, no se aprecia una evaluación de las fortalezas y limitaciones de la evidencia utilizada. Además, si se hubiese usado la misma evidencia señalada en la GPC de la OMS, estaríamos frente a las mismas limitaciones precisadas anteriormente, considerándose que no hubo una relación explícita entre las recomendaciones y la evidencia citada en esta GPC.




**National Institutes of Health, 2022. "COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines" (National Institutes of Health 2022)**

Se trata de las recomendaciones del *COVID-19 Treatment Guidelines Panel* para el manejo de pacientes con COVID-19. La última actualización correspondiente al uso de ECMO fue en diciembre 2020.



La metodología para el desarrollo de la guía está descrita en el documento in-extenso. Además, presentan su sistema de gradación de la fuerza de recomendación (A, B y C) y los niveles según calidad de la evidencia que soporta cada recomendación (I, IIa, IIb y III).



De interés para la PICO, la GPC tiene una sección correspondiente al manejo de pacientes adultos críticos con COVID-19. Así, se emite el siguiente enunciado: *"No hay pruebas suficientes para recomendar a favor o en contra del uso de la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) en adultos con COVID-19 e hipoxemia refractaria"*. Los autores de la GPC refieren que, si bien el ECMO se ha usado como terapia de rescate a corto plazo en pacientes con SDRA causado por COVID-19 e hipoxemia refractaria, no hay pruebas concluyentes que su uso sea responsable de mejores desenlaces clínicos independientemente de la causa de la insuficiencia respiratoria hipoxémica. Asimismo, refieren que lo ideal sería que los clínicos interesados en utilizar el ECMO trataran de inscribir a sus pacientes en ensayos clínicos o registros clínicos para poder obtener datos más informativos.

Entre las limitaciones de la GPC está el hecho de que no se presenta la estrategia de búsqueda ni el proceso de selección de evidencia. Únicamente se señala que cada grupo de trabajo fue responsable de identificar la información relevante y la literatura científica publicada y de realizar una revisión sistemática y exhaustiva de la misma.

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA OXIGENACIÓN CON EQUIPO DE MEMBRANA EXTRACORPÓREA EN PACIENTES EN VENTILACIÓN MECÁNICA CON COVID-19 Y SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO SEVERO**

**Badulak J et al., 2021. "Extracorporeal Membrane Oxygenation for COVID-19: Updated 2021 Guidelines from the Extracorporeal Life Support Organization" (Badulak et al. 2021)**

Se trata de las recomendaciones actualizadas de la *Extracorporeal Life Support Organization* (ELSO) respecto al rol del ECMO en pacientes con insuficiencia cardiopulmonar grave por COVID-19.

De interés para la PICO, los autores del documento mencionan las siguientes recomendaciones: i) "El ECMO VV puede utilizarse en pacientes con COVID-19 e insuficiencia respiratoria grave con resultados esperados comparables a los de los pacientes asistidos con ECMO VV prepandémico", y ii) "En raras ocasiones, los niños pueden requerir apoyo de ECMO para el SDRA grave, la miocarditis o la enfermedad inflamatoria multisistémica en niños; la selección y el tratamiento de los pacientes con ECMO deben seguir las directrices convencionales".


Entre las limitaciones de este documento está el hecho de que no se menciona un proceso sistemático de revisión de la literatura ni de la selección de los estudios incluidos. Tampoco hay jerarquización de la evidencia o gradación de las recomendaciones. Respecto a los conflictos de interés, los autores del documento son miembros de la ELSO y algunos han tenido relación con casas comerciales/distribuidoras del dispositivo. Tampoco hubo un proceso de revisión par externa del documento, lo cual pudo haber sido útil para reducir el riesgo de sesgo inherente a los conflictos de interés mencionados anteriormente. Todo esto genera incertidumbre respecto a la pertinencia de las recomendaciones planteadas por los autores.

**Alhazzani W et al., 2021. "Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU: First Update" (Alhazzani et al. 2021)**



Se trata de las recomendaciones actualizadas por parte del grupo de trabajo de la *Surviving Sepsis Campaign* para el manejo de pacientes críticos con COVID-19.

Los autores refieren que usaron una metodología similar a la primera versión (Alhazzani et al. 2020b; 2020a) para el desarrollo de esta guía. Así mismo, para la evaluación de la calidad de evidencia usaron el sistema GRADE y para la formulación de recomendaciones usaron el marco "Evidence to decision" (EtD).


De interés para la PICO, en esta GPC se incluye una sección sobre soporte ventilatorio que menciona la siguiente recomendación: "En adultos en ventilación mecánica (VM) con COVID-19 e hipoxemia refractaria a pesar de la optimización de la ventilación, el uso de terapias de rescate y la pronación, se sugiere el uso de ECMO VV, si estuviese disponible, o remitir al paciente a un centro ECMO" (recomendación débil, baja calidad de evidencia).

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA OXIGENACIÓN CON EQUIPO DE MEMBRANA EXTRACORPÓREA EN PACIENTES EN VENTILACIÓN MECÁNICA CON COVID-19 Y SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO SEVERO**

En el perfil de evidencia para esta recomendación se identificaron dos ECA. Uno de ellos es el EOLIA (Combes et al. 2018), descrito y analizado previamente; y el otro, el ECA CESAR. Brevemente, CESAR fue un ensayo aleatorizado controlado y multicéntrico. Su objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad del uso de ECMO en pacientes adultos con falla respiratoria severa pero potencialmente reversible, y una puntuación de Murray<sup>17</sup> de 3 o más, o hipercapnea no compensada con un pH < 7.2 a pesar de un tratamiento convencional óptimo. La reversibilidad se basó en la opinión clínica de uno de los tres consultores especialistas en ECMO de turno. También se consideró la inclusión de pacientes si la puntuación de Murray era de 2.5 o superior, de modo que se pudiera acelerar la entrada en el ensayo si el paciente seguía deteriorando. Los pacientes fueron excluidos si habían estado en ventilación de alta presión (presión inspiratoria máxima >30 cmH<sub>2</sub>O) o alta FiO<sub>2</sub> (>0.8) durante más de 168 horas (7 días); signos de hemorragia intracraneal; cualquier otra contraindicación a la heparinización limitada; o cualquier contraindicación a la continuación del tratamiento activo.



El desenlace primario fue la muerte o la discapacidad severa a los 6 meses de la aleatorización o antes del alta hospitalaria. La discapacidad severa se definió como la confinación en cama y la incapacidad para lavarse o vestirse solo. Según esta definición, todos los pacientes tenían discapacidad severa al momento de la aleatorización, pero ninguno estaba discapacitado antes de enfermar y entrar en el estudio.



Entre julio de 2001 y agosto de 2006, se realizaron consultas sobre 766 pacientes potencialmente elegibles de 148 centros. De ellos, 180 fueron enrolados de 68 centros y asignados aleatoriamente a un grupo, 90 al de ECMO y 90 al grupo que recibió tratamiento convencional (control). Sin embargo, de los pacientes considerados en el grupo ECMO, 68 (76 %) fueron los que terminaron recibiendo realmente la intervención. De los restantes, tres murieron antes del transporte, dos murieron en tránsito y 17 terminaron recibiendo tratamiento convencional.

Considerando un análisis por intención a tratar (ITT, por sus siglas en inglés)<sup>18</sup>, el 37 % (33/90) en el grupo ECMO tuvo el desenlace de muerte o discapacidad severa a los 6 meses, en comparación con el 53 %<sup>19</sup> (46/87) (RR 0.69<sup>20</sup>; IC95 % 0.05-0.97; p=0.03).

A considerar como análisis crítico de este estudio: i) no se compara el uso de ECMO versus ventilación mecánica en nuestra población de interés; ii) si bien el diseño del

<sup>17</sup> A partir de las cuatro variables: PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, presión positiva al final de la espiración, distensibilidad pulmonar y aspecto de la radiografía de tórax (Raghavendran y Napolitano 2011).

<sup>18</sup> Esto implicó que para el cálculo de porcentajes en el grupo ECMO, igual se considerara como denominador los 90 que fueron asignados aleatoriamente a ser tratados con esta intervención, aunque no todos hayan recibido este tratamiento.

<sup>19</sup> Porcentaje calculado con un denominador de 87 pacientes para excluir a los que no tienen información sobre la discapacidad severa.

<sup>20</sup> Cálculo basado en 177 pacientes con resultado primario conocido. Sin embargo, suponiendo que los tres pacientes del grupo de tratamiento convencional que no tenían información sobre la discapacidad hubieran tenido todos discapacidad severa o no hubieran sido gravemente discapacitados, el RR sería de 0.67 (IC95 %: 0.48-0.94; p=0.017), y 0.72 (IC95 %: 0.51-1.01; p=0.051), respectivamente.

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA OXIGENACIÓN CON EQUIPO DE MEMBRANA EXTRACORPÓREA EN PACIENTES EN VENTILACIÓN MECÁNICA CON COVID-19 Y SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO SEVERO

estudio corresponde a un ensayo pragmático, lo cual reflejaría la práctica en el mundo real, debe resaltarse la no utilización del ECMO en una proporción del brazo de tratamiento. Veintidós pacientes asignados aleatoriamente al grupo ECMO no recibieron esta intervención. De ellos, tres pacientes murieron antes del transporte y dos durante el mismo. Los 17 restantes recibieron el tratamiento convencional, y la mortalidad en este grupo de pacientes fue del 18 %. Así, lo que realmente se estaría comparando sería el tratamiento convencional versus la derivación a un centro con capacidad de ECMO para su consideración de uso; iii) el desenlace primario fue un desenlace compuesto, por lo que debe ser interpretado con cautela debido a los riesgos comentados anteriormente; iv) si bien el análisis por ITT es el recomendado para evitar sobreestimar el efecto, en el estudio solo se disponía de información de seguimiento completa en el 58 % y el 36 % de los pacientes del grupo ECMO y del grupo de ventilación convencional, respectivamente. Por ello, los resultados del análisis deben ser también tomados con cautela, considerando que el análisis ITT no disminuye el sesgo introducido por las pérdidas en el seguimiento y que, cuando los estudios presentan pérdidas importantes en el seguimiento, las inferencias son usualmente débiles (Montori y Guyatt 2001).

Por lo descrito anteriormente (que incluye las limitaciones mencionadas de cada estudio, así como el hecho de que ninguno compara el uso de ECMO versus ventilación mecánica en nuestra población de interés), puede considerarse que no hubo una relación explícita entre las recomendaciones y la evidencia citada en esta GPC.

**Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. "Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19, v51" (Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce 2022)**

Se trata de las recomendaciones del National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce para el cuidado y manejo clínico de pacientes con COVID-19 sospechoso o confirmado.

La metodología para el desarrollo de la guía está descrita en un informe técnico (National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce 2020) y en un documento adicional que precisa los métodos de búsqueda de evidencia (National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce 2021). Los autores además mencionan que la GPC se elaboró de acuerdo con los procedimientos y requisitos para cumplir los estándares National Health and Medical Research Council (NHMRC) para las guías de práctica clínica (National Health and Medical Research Council 2016), incluido el uso del enfoque GRADE para evaluar la certeza de la evidencia y la formulación de las recomendaciones.

De interés para la PICO, la GPC incluye secciones de soporte ventilatorio en adultos y en población pediátrica. Dentro de sus recomendaciones están: i) "Considerar la derivación precoz a un centro ECMO de los adultos en VM con insuficiencia respiratoria refractaria (a pesar de la optimización de la ventilación, incluyendo la pronación y los bloqueadores neuromusculares) (recomendación condicional, certeza de evidencia muy baja)", ii) "Considerar la derivación a un centro ECMO para ECMO VV en mujeres

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA OXIGENACIÓN CON EQUIPO DE MEMBRANA EXTRACORPÓREA EN PACIENTES EN VENTILACIÓN MECÁNICA CON COVID-19 Y SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO SEVERO**

*embarazadas ventiladas mecánicamente con COVID-19 e insuficiencia respiratoria refractaria (a pesar de optimizar la ventilación, incluida la pronación). El parto del bebé antes del ECMO para mejorar la reanimación materna debe considerarse caso por caso" (recomendación por consenso); y iii) "Considerar la derivación temprana a un centro ECMO para ECMO venovenosa o venoarterial en neonatos, niños y adolescentes con COVID-19 ventilados mecánicamente con insuficiencia respiratoria refractaria o falla cardiovascular, a pesar de optimizar otras intervenciones de cuidados críticos" (recomendación por consenso).*

Los autores mencionan que la evidencia para la primera recomendación proviene de dos estudios observacionales no comparativos en pacientes críticos con COVID-19 que recibieron ECMO. Un estudio incluyó a 1035 pacientes (Barbaro et al. 2020) y el otro, a 83 pacientes (Schmidt et al. 2020). Es importante tener en cuenta diferentes aspectos sobre la evidencia seleccionada para esta recomendación. Primero, ambos estudios fueron realizados en centros altamente especializados en el uso de ECMO, por lo que los resultados tienen una validez externa limitada. Segundo, son estudios retrospectivos, por lo que están sujetos a la presencia de sesgo de selección e información, lo que limita aún más la generalizabilidad de los resultados. Tercero, los estudios tuvieron información incompleta de seguimiento para los desenlaces de mortalidad a los 90 días y complicaciones, por lo que las proporciones de ambos podrían estar infraestimadas. Cuarto, son estudios de un solo brazo, por lo que no se pueden emitir conclusiones de causa-efecto. Quinto, ambos estudios se realizaron durante etapas tempranas de la pandemia (primer semestre 2020). Esto es importante debido a que: i) la mortalidad a los 90 días reportada en el estudio de Barbaro et al (2020) y Schmidt et al (2020) fue de 38 % y 36 %, respectivamente. Este resultado no es diferente de la mortalidad global agrupada (MGA) reportada en un meta-análisis de estudios realizados durante el mismo periodo de tiempo que incluyó pacientes con SDRA asociado a COVID-19 y que recibieron corticoterapia (MGA: 39 %; IC95%: 23 % - 56 %) (Hasan et al. 2020), por lo que se incrementa la incertidumbre si es que el uso de ECMO proporciona un beneficio adicional; ii) algunos de los pacientes incluidos recibieron terapias actualmente no recomendadas en guías nacionales e internacionales (ej. hidroxiquina). Además, las recomendaciones en el manejo de pacientes críticos con COVID-19 se encuentran actualmente más estandarizadas.

Finalmente, respecto a las recomendaciones para gestantes y población pediátrica, los autores mencionan que no existen estudios a la fecha que sustenten la recomendación en esas poblaciones.


**Jin YH et al., 2020. "Chemoprophylaxis, diagnosis, treatments, and discharge management of COVID-19: An evidence-based clinical practice guideline (updated version)" (Jin et al. 2020)**

Se trata de las recomendaciones por parte del grupo de expertos del Evidence-Based Medicine Chapter of China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care (CPAM) y la Chinese Research Hospital Association (CRHA).




EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA OXIGENACIÓN CON EQUIPO DE MEMBRANA EXTRACORPÓREA EN  
PACIENTES EN VENTILACIÓN MECÁNICA CON COVID-19 Y SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO  
AGUDO SEVERO

La metodología empleada para el desarrollo de la guía está descrita en el documento in-extenso. Los autores refieren que para la evaluación de la calidad de evidencia usaron el sistema GRADE y, para la formulación de recomendaciones, usaron el marco EtD.




De interés para la PICO, los autores emiten la siguiente recomendación: *"El ECMO se recomienda para tratar a los pacientes con COVID-19 crítico, y es necesario controlar de cerca los signos vitales del paciente durante su uso. El ECMO debe utilizarse en las siguientes situaciones: 1) etapa temprana (como el tipo grave con un curso de menos de 7 días) de pacientes críticos con condición reversible; 2) hipoxemia grave: cuando se utiliza PEEP optimizada,  $PaO_2/FiO_2 < 100$  mmHg después de utilizar bloqueador neuromuscular y ventilación en posición prona; 3) acidosis respiratoria compensatoria excesiva ( $pH < 7.15$ ) cuando se utiliza la ventilación mecánica optimizada; 4) estrés inspiratorio excesivo (presión plateau  $> 30$  cmH<sub>2</sub>O) cuando se utiliza la ventilación protectora de los pulmones; 5) utilizando el ajuste de ventilación mecánica optimizada, la potencia mecánica es  $\geq 27$  J/min; 6) utilizando el ajuste de ventilación mecánica optimizada, hay disfunción del corazón derecho debido a una cardiopatía pulmonar aguda"* (Recomendación: Grado 1C<sup>21</sup>).



A considerar, la GPC no describe cuál fue la evidencia que respaldó esta recomendación, sino más bien refiere que las indicaciones para el uso de ECMO proviene de "evidencia de expertos". Esto implica que: i) exista incertidumbre respecto a las recomendaciones de la guía, ii) no exista concordancia entre la calidad de evidencia y la recomendación.

## ii) Evaluaciones de tecnologías sanitarias



### Ministério Da Saúde, 2020. "Oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) para tratamento de pacientes com COVID-19" (Ministério Da Saúde 2020)


Brevemente, esta ETS fue realizada por el Departamento de Gestión e Incorporación de Tecnologías e Innovación en Salud del Ministerio de Salud de Brasil. Su objetivo fue analizar la evidencia científica sobre la eficacia y la seguridad del ECMO para el tratamiento de pacientes críticos con COVID-19.

Respecto a la eficacia, los resultados de los estudios analizados sugirieron que existía una mayor tasa de mortalidad en pacientes sometidos ECMO comparado con la terapia convencional. Sin embargo, en los análisis presentados no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos. Esto último, sumado a que organizaciones como la OMS, ELSO y la Asociación Americana de Cuidados Respiratorios (AARC, por sus siglas en inglés) emitían recomendaciones para el uso de ECMO, hizo que los autores de la ETS concluyeran que los pacientes con SDRA severo cuidadosamente seleccionados que no se benefician con el tratamiento convencional pueden obtener buenos resultados con el ECMO venovenoso.


<sup>21</sup> Recomendación fuerte, evidencia de baja o muy baja calidad

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA OXIGENACIÓN CON EQUIPO DE MEMBRANA EXTRACORPÓREA EN PACIENTES EN VENTILACIÓN MECÁNICA CON COVID-19 Y SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO SEVERO


**Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, 2020. "Membrana de oxigenación extracorpórea en infección por COVID-19. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 783" (Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria 2020)**



Brevemente, este informe fue elaborado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del IECS. El objetivo fue evaluar la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del uso de ECMO en el tratamiento de la infección por COVID-19.




Los documentos recopilados correspondieron a seis estudios observacionales (principalmente series de caso) y 12 GPC o documentos de recomendación. En general, los autores mencionaron que la evidencia analizada sugería que el uso de ECMO podría asociarse con una reducción de la mortalidad de pacientes con COVID-19 e insuficiencia respiratoria severa; sin embargo, era de muy baja calidad. Por tal motivo, consideraron que, a la fecha de elaboración del documento, era muy alta la incertidumbre respecto a la eficacia y seguridad del uso de ECMO en el tratamiento de la infección por COVID-19, debido a que la evidencia disponible hasta la fecha era de muy baja calidad e impedía hacer conclusiones firmes.



**Health Technology Assessment Unit, DOH. "Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) for COVID-19 patients with ARDS" (Health Technology Assessment Unit, DOH 2020)**

Brevemente, esta ETS fue elaborada por la del Departamento de Salud de la República de Filipinas. Su objetivo fue revisar el uso actual del ECMO en COVID-19, su eficacia y seguridad en pacientes de COVID-19 con SDRA, y las posibles implicaciones en cuanto a recursos de su implementación.



El listado de documentos recopilados que hicieron referencia al uso de ECMO estuvo conformado por nueve GPC o documentos de recomendación, una ETS y tres estudios completos (dos revisiones sistemáticas y una serie de casos). Sin embargo, los autores mencionan que una de las RS no incluyó pacientes con COVID-19 y también incluyó a los sistemas depuradores de dióxido de carbono (Aretha et al. 2019); la RS de Haiduc no indicó el comparador en sus estudios incluidos (Haiduc et al. 2020), y el estudio de Mustafa no tuvo grupo comparador (Mustafa et al. 2020).

Después de revisar la evidencia, los autores de la ETS concluyeron que, a la fecha, no existían pruebas suficientes para recomendar el uso de ECMO en pacientes con COVID-19 en términos de disminución de la tasa de mortalidad, disminución de la estancia hospitalaria y/o resolución de síntomas. Además, consideraron que el uso de ECMO puede aumentar el riesgo de hemorragia; aunque esto se sustentaba en evidencia indirecta de los estudios relacionados con el SDRA antes de la pandemia por COVID-19. Por último, indicaron también que el uso de ECMO demandaba muchos recursos en términos de personal, equipamiento, infraestructura, suministros y costos de entrenamiento y mantenimiento.

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA OXIGENACIÓN CON EQUIPO DE MEMBRANA EXTRACORPÓREA EN PACIENTES EN VENTILACIÓN MECÁNICA CON COVID-19 Y SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO SEVERO

### iii) Revisiones sistemáticas

Elsayed HH et al., 2021. "Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in patients with severe COVID-19 adult respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis" (Elsayed et al. 2021)

Brevemente, el objetivo de esta RS fue estimar el efecto del ECMO sobre la mortalidad de los pacientes con insuficiencia respiratoria asociada a COVID-19, realizando una revisión sistemática y un meta-análisis.

Los autores del estudio presentaron diferentes *forest plot* con los análisis agrupados para el desenlace de mortalidad. En uno de ellos, ingresaron cuatro estudios (Ruan et al. 2020; Guan et al. 2020; Li et al. 2020; Yang et al. 2020) que también incluyeron a pacientes que recibieron ventilación mecánica. En el meta-análisis de esos estudios encontraron que la tasa de mortalidad fue del 87.5 % en los pacientes con ECMO y del 69.2 % en los pacientes con VM, con un odds ratio [OR] agrupado a favor de la VM. Sin embargo, no hubo diferencias significativas (OR: 0.273; IC95 %: 0.07 – 1.11;  $p=0.573$ ;  $I^2=0$ ).

A considerar, si bien no se encontraron diferencias significativas, el OR agrupado calculado fue de 0.27, lo cual implica que el grupo sometido a VM tuvo una disminución del 73 % en el odds de fallecer. Es importante considerar esto ya que la relevancia clínica no es lo mismo que significancia estadística; además, la falta de significancia puede deberse al limitado tamaño de muestra de los estudios incluidos. Aun así, debe de todos modos precisarse que ninguno de los cuatro estudios mencionados tuvo como objetivo comparar el uso de ECMO versus VM en términos de mortalidad o eventos adversos, tampoco distinguió cuál fue la terapia previa al uso de ECMO ni las características basales de los pacientes según tipo de intervención. Además, debido a su diseño, están sujetos a sesgo de selección, a una limitada validez interna y a la imposibilidad de realizar inferencias causales, lo cual conlleva a que los hallazgos del meta-análisis sean tomados con cautela.


### iv) Estudios observacionales

Yang X et al., 2020. "Extracorporeal Membrane Oxygenation for Coronavirus Disease 2019-Induced Acute Respiratory Distress Syndrome: A Multicenter Descriptive Study" (Yang et al. 2020)


Brevemente, se trata de un estudio observacional retrospectivo realizado en dos hospitales de China, que incluyó pacientes admitidos en UCI con SDRA moderado a severo y que se encontraban en ventilación mecánica. Los autores plantearon como objetivo describir las características clínicas, las variables relacionadas con el uso de ECMO y los desenlaces de los pacientes que recibieron apoyo de ECMO para el SDRA relacionado con la COVID-19.

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA OXIGENACIÓN CON EQUIPO DE MEMBRANA EXTRACORPÓREA EN PACIENTES EN VENTILACIÓN MECÁNICA CON COVID-19 Y SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO SEVERO**

Toda la información fue obtenida de las historias clínicas e incluyó datos demográficos, antecedentes médicos, comorbilidades subyacentes, hallazgos de laboratorio, estudios de imagen, signos vitales, medicación, necesidad de terapia de reemplazo renal continua, parámetros del ventilador e información relacionada con el ECMO. El diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2 fue confirmado por imágenes y por un resultado RT-PCR positivo, mientras que el diagnóstico de SDRA se definió según los criterios de Berlín.




Los investigadores precisaron que todos los pacientes incluidos en el estudio siguieron un protocolo estandarizado y escalonado de soporte respiratorio y terapia oxigenatoria. Así, el uso de ECMO se indicó en aquellos casos en los que la estrategia de protección pulmonar y la posición prona resultaron ineficaces, considerando el cumplimiento de alguno de los siguientes criterios: 1)  $PaO_2/FiO_2 < 50$  mm Hg durante 3 horas; 2)  $PaO_2/FiO_2 < 80$  mm Hg a lo largo de 6 horas; 3) pH arterial  $< 7.25$  y  $PaCO_2 > 60$  mm Hg durante 6 horas, así como una frecuencia respiratoria  $> 35$  respiraciones por minuto (rpm); 4) frecuencia respiratoria  $> 35$  rpm, pH arterial  $< 7.2$  y presión plateau  $> 30$  cm  $H_2O$ ; y 5) complicado con shock cardiogénico o parada cardíaca.



En todos los pacientes que ingresaron a ECMO se usó una estrategia de ventilación protectora de pulmón y se ajustó el flujo sanguíneo y el de oxígeno según la saturación del pulso y la gasometría arterial, para mantener la  $PaO_2$  en 60-80 mmHg y la  $PaCO_2$  en 35-45 mmHg. Además, todos los pacientes recibieron infusión continua endovenosa de heparina según el tiempo de coagulación activado (TCA) y el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA). El objetivo del TCA era de 160-200 segundos, mientras que el del TTPA no más de dos veces el límite superior de la normalidad. Si el paciente tenía alto riesgo de hemorragia, el objetivo del TCA pasaba a ser de 130-160 segundos, y se realizaba la transfusión de productos sanguíneos si era necesario.



### Resultados



Desde el 8 de enero de 2020 al 31 de marzo del mismo año, ingresaron a UCI un total de 129 pacientes en estado crítico con neumonía por SARS-CoV-2. De ellos, 59 recibieron VM y fueron incluidos finalmente en el estudio. La edad media fue de 65.5 años (56.75-76.0) y 40 (67.8 %) pacientes eran varones. De la cohorte de pacientes que recibió VM, 21 (35.6 %) fueron sometidos a terapia con ECMO. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento (VM solo versus VM + ECMO) con respecto a las características basales de la población de estudio.

Respecto a la mortalidad, en el grupo que solo estuvo con VM fallecieron 24 (63.2 %) pacientes versus 12 (57.1 %) en el grupo de VM + ECMO ( $p = 0.782$ ). De este último grupo, un paciente experimentó bradicardia, lo que provocó una parada cardíaca, seis pacientes murieron por un empeoramiento persistente de la consolidación pulmonar que fue difícil de revertir y contrajeron infecciones pulmonares secundarias con bacterias multirresistentes a los medicamentos, tres pacientes murieron por shock séptico debido a una infección del torrente sanguíneo no controlada por *Acinetobacter baumannii* resistente a múltiples fármacos, un paciente sufrió una parada cardíaca antes del inicio

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA OXIGENACIÓN CON EQUIPO DE MEMBRANA EXTRACORPÓREA EN PACIENTES EN VENTILACIÓN MECÁNICA CON COVID-19 Y SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO SEVERO

del ECMO y se complicó con muerte cerebral, y un paciente murió de hemorragia cerebral. Entre las complicaciones en general en el grupo que recibió ECMO estuvieron: bradicardia (n=5), agrandamiento del ventrículo derecho o izquierdo acompañado de una baja contractilidad (n=3), complicaciones hemorrágicas (n=3). Además, nueve pacientes recibieron vasopresores, y ocho desarrollaron lesión renal aguda y requirieron terapia de reemplazo renal continua.

El estudio no evaluó calidad de vida.

### Análisis

Este estudio presenta limitaciones inherentes a su diseño, como la ausencia de aleatorización, lo cual introduce la posibilidad de sesgo de selección, afectando su validez interna. Tampoco se realizó *a priori* un cálculo de tamaño de muestra o, en su defecto, un cálculo de la potencia estadística, por lo que se introduce también la posibilidad de error tipo 2.

Por otra parte, no se precisa cuál fue la mediana del tiempo de seguimiento y el estudio en general tuvo una corta duración, por lo que existe la posibilidad de sesgo de tiempo inmortal. Esto es particularmente importante porque, si bien no se identificaron diferencias significativas en el desenlace de mortalidad, la proporción real de fallecidos en el grupo de ECMO podría llegar a ser mayor, considerando que más de la mitad de ellos fallecieron en el ya limitado período de estudio. Este escenario aplica también para la presencia de complicaciones. Además, los autores no presentaron las frecuencias ni tipos de complicaciones en el grupo que solo estuvo bajo VM, por lo que no se pudo estimar si hubo diferencias significativas entre ambos grupos respecto a este desenlace.

### v) Ensayos clínicos aleatorizados en curso o aún no publicados

#### The REDEEM Pilot Study: A Feasibility RCT of Early ECMO in Severe Acute Respiratory Infection, Including COVID-19, WHO (REDEEM) (NCT04708457)


Este estudio piloto tiene como objetivo determinar si es factible un ensayo clínico aleatorio (ECA) de fase 3 para el uso de la terapia de ECMO temprana para tratar a los pacientes con infección respiratoria aguda grave. Para ello, planea enrolar a 12 participantes de 18 a 70 años con al menos cinco días en ventilación mecánica, falla respiratoria moderada a severa y neumonitis por infección respiratoria aguda grave confirmada por laboratorio.

Según el registro en *ClinicalTrials.gov*, el éxito del estudio se determinará por el reclutamiento exitoso de pacientes adultos, que haya una diferencia a favor del uso temprano del ECMO y que no haya problemas de seguridad. Fecha aproximada de término del estudio: enero de 2023.




EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA OXIGENACIÓN CON EQUIPO DE MEMBRANA EXTRACORPÓREA EN  
PACIENTES EN VENTILACIÓN MECÁNICA CON COVID-19 Y SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO  
AGUDO SEVERO

## 5. DISCUSIÓN

El presente reporte breve buscó evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del equipo de oxigenación con membrana extracorpórea en pacientes en ventilación mecánica con COVID-19 y síndrome de distrés respiratorio agudo severo.



A través de una búsqueda sistemática de la literatura, se identificaron siete GPC (World Health Organization 2021; Organización Panamericana de la Salud 2021; National Institutes of Health 2022; Badulak et al. 2021; Alhazzani et al. 2021; Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce 2022; Jin et al. 2020), tres ETS (Ministério Da Saúde 2020; Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria 2020; Health Technology Assessment Unit, DOH 2020), una RS (Elsayed et al. 2021), un estudio observacional (Yang et al. 2020) y un ensayo clínico en curso<sup>22</sup>.



La mayoría de las GPC, con excepción de la de NICE<sup>23</sup>, presentaron una recomendación (débil o por consenso) a favor del uso de ECMO en pacientes con SDRA severo asociado a COVID-19. Sin embargo, todas ellas presentaron diferentes limitaciones que generan incertidumbre respecto a la pertinencia de las recomendaciones. Esto concuerda con el estudio de Xufei et al (2021), quien reportó que la mayoría de GPC sobre diagnóstico y tratamiento de COVID-19 tenían una calidad metodológica baja (Xufei Luo et al. 2021). Una posible explicación puede ser que, durante el primer año de la pandemia, la mayoría de guías tenían la intención de dar recomendaciones rápidas o provisionales, y la baja calidad evidenciada puede ser el resultado de la urgencia y el tiempo limitado. Esto es importante de considerar puesto que, si bien en el presente reporte breve se incluyeron las versiones actualizadas de las GPC (cuando estaban disponibles), no se evidenció una actualización de la evidencia utilizada para dar recomendaciones respecto al uso de ECMO, por lo que no hubo cambios en los estudios citados en las versiones iniciales (que en su mayoría correspondían a otras poblaciones, no tenían grupo control o eran series de caso). Esto se vio reflejado en la falta de actualización de las recomendaciones específicas para el soporte ventilatorio con esta tecnología.

Respecto a las ETS, todas coincidieron en que la evidencia actual era limitada y de baja calidad respecto a la eficacia del ECMO en pacientes con COVID-19. Así mismo, la única que realizó un análisis detallado respecto a la seguridad fue la de la Health Technology Assessment Unit de Filipinas (Health Technology Assessment Unit, DOH 2020), quienes consideraron que el uso de ECMO puede aumentar el riesgo de hemorragia. Aunque esto se sustentaba en evidencia indirecta de estudios prepandemia sobre SDRA no asociado a COVID-19. Adicionalmente, en este documento también se evaluaron las posibles implicancias en la necesidad de recursos, concluyendo que el

<sup>22</sup> Registro en *ClinicalTrials.gov*: NCT04708457

<sup>23</sup> La GPC de NICE precisó que, a la fecha, no existían pruebas suficientes para recomendar a favor o en contra del uso de ECMO.

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA OXIGENACIÓN CON EQUIPO DE MEMBRANA EXTRACORPÓREA EN  
PACIENTES EN VENTILACIÓN MECÁNICA CON COVID-19 Y SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO  
AGUDO SEVERO**

uso de ECMO demandaba una necesidad importante de personal, equipamiento, infraestructura, suministros y costos de entrenamiento y mantenimiento.

La única RS y el único estudio observacional incluidos en el presente reporte no hallaron un beneficio del uso de ECMO en la población de interés. Por el contrario, en la RS se evidenció una mayor proporción de pacientes que fallecieron en el grupo con ECMO (Elsayed et al. 2021). Asimismo, en el estudio observacional (Yang et al. 2020) se reportaron complicaciones importantes en el grupo ECMO, aunque no presentaron las frecuencias ni tipos de complicaciones en el grupo control (solo con VM), por lo que no se pudo estimar si hubo diferencias significativas entre ambos grupos respecto al desenlace de seguridad. La evaluación de este desenlace es importante porque es de conocimiento que dentro de las complicaciones mayores del uso de ECMO se encuentran el sangrado (Mazzeffi et al. 2016; Sklar et al. 2016; Olson et al. 2021), el tromboembolismo (Hartley et al. 2020; Parzy et al. 2020) y las lesiones neurológicas (Chapman et al. 2021; Nasr y Rabinstein 2015). Así, dado que se ha reportado en la literatura que estas complicaciones pueden ser aún más frecuentes en pacientes con COVID-19 (Bemtgen et al. 2021; Arachchillage et al. 2022; Kannapadi et al. 2021; Masur, Freeman, y Mohan 2020), resulta necesario tener evidencia sólida respecto a su perfil de seguridad.

Finalmente, se resalta la necesidad de contar con ensayos clínicos aleatorizados metodológicamente robustos para poder emitir opiniones definitivas respecto a la eficacia y seguridad del ECMO en pacientes con SDRA severo asociado a COVID-19. Sin embargo, considerando que en algunos contextos la realización de este tipo de investigaciones puede ser particularmente complicada, el desarrollo de estudios con diseño observacional de tipo comparativo puede ser igualmente valioso.

## 6. CONCLUSIONES

Al 02 de marzo de 2022, la evidencia disponible no permite hacer conclusiones a favor del uso de ECMO en pacientes sometidos a ventilación mecánica con SDRA severo asociado a COVID-19.

## 7. REFERENCIAS

- Alhazzani, Waleed, Laura Evans, Fayez Alshamsi, Morten Hylander Møller, Marlies Ostermann, Hallie C. Prescott, Yaseen M. Arabi, et al. 2021. «Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU: First Update». *Critical Care Medicine* 49 (3): e219. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004899>.
- Alhazzani, Waleed, Morten Hylander Møller, Yaseen M. Arabi, Mark Loeb, Michelle Ng Gong, Eddy Fan, Simon Oczkowski, et al. 2020a. «Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)». *Intensive Care Medicine* 46 (5): 854-87. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06022-5>.

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA OXIGENACIÓN CON EQUIPO DE MEMBRANA EXTRACORPÓREA EN PACIENTES EN VENTILACIÓN MECÁNICA CON COVID-19 Y SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO SEVERO**

- . 2020b. «Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)». *Critical Care Medicine* 48 (6): e440-69. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004363>.
- Arabi, Yaseen M., Ahmed A. Arifi, Hanan H. Balkhy, Hani Najm, Abdulaziz S. Aldawood, Alaa Ghabashi, Hassan Hawa, Adel Alothman, Abdulaziz Khaldi, y Basel Al Raiy. 2014. «Clinical Course and Outcomes of Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection». *Annals of Internal Medicine* 160 (6): 389-97. <https://doi.org/10.7326/M13-2486>.
- 
- Arachchilage, Deepa J., Indika Rajakaruna, Ian Scott, Mihaela Gaspar, Zain Odho, Winston Banya, Aikaterini Vlachou, et al. 2022. «Impact of Major Bleeding and Thrombosis on 180-Day Survival in Patients with Severe COVID-19 Supported with Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation in the United Kingdom: A Multicentre Observational Study». *British Journal of Haematology* 196 (3): 566-76. <https://doi.org/10.1111/bjh.17870>.
- 
- ARDS Definition Task Force, V. Marco Ranieri, Gordon D. Rubenfeld, B. Taylor Thompson, Niall D. Ferguson, Ellen Caldwell, Eddy Fan, Luigi Camporota, y Arthur S. Slutsky. 2012. «Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition». *JAMA* 307 (23): 2526-33. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669>.
- Aretha, Diamanto, Fotini Fligou, Panagiotis Kiekkas, Vasilis Karamouzos, y Gregorios Voyagis. 2019. «Extracorporeal Life Support: The Next Step in Moderate to Severe ARDS-A Review and Meta-Analysis of the Literature». *BioMed Research International* 2019: 1035730. <https://doi.org/10.1155/2019/1035730>.
- 
- Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. 2022. «Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19, v51».
- Badulak, J., M. V. Antonini, C. M. Stead, L. Shekerdeman, L. Raman, M. L. Paden, C. Agerstrand, et al. 2021. «Extracorporeal Membrane Oxygenation for COVID-19: Updated 2021 Guidelines from the Extracorporeal Life Support Organization». *Asaio j* 67 (5): 485-95.
- Barbaro, Ryan P., Graeme MacLaren, Philip S. Boonstra, Theodore J. Iwashyna, Arthur S. Slutsky, Eddy Fan, Robert H. Bartlett, et al. 2020. «Extracorporeal Membrane Oxygenation Support in COVID-19: An International Cohort Study of the Extracorporeal Life Support Organization Registry». *Lancet (London, England)* 396 (10257): 1071-78. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32008-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32008-0).
- 
- Bein, B., M. Bachmann, S. Huggett, y P. Wegermann. 2020. «[SARS CoV-2/COVID-19: Evidence-Based Recommendation on Diagnosis and Therapy]». *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 55 (4): 257-65.
- Bemtgen, Xavier, Viviane Zotzmann, Christoph Benk, Jonathan Rilinger, Katrin Steiner, Alexander Asmussen, Christoph Bode, Tobias Wengenmayer, Sven Maier, y Dawid L. Staudacher. 2021. «Thrombotic Circuit Complications during Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation in COVID-19». *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 51 (2): 301-7. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02217-1>.
- Camporota, L., C. Meadows, S. Ledot, I. Scott, C. Harvey, M. Garcia, y A. Vuylsteke. 2021. «Consensus on the Referral and Admission of Patients with Severe Respiratory Failure to the NHS ECMO Service». *Lancet Respir Med* 9 (2): e16-17.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2021. «CADTH Health Technology Review: Extracorporeal Membrane Oxygenation for Adults and Children With Severe Respiratory Failure».
- Chapman, Jason T., Jeff Breeding, Stephen J. Kerr, Marko Bajic, Priya Nair, y Hergen Buscher. 2021. «CNS Complications in Adult Patients Treated With Extracorporeal Membrane Oxygenation». *Critical Care Medicine* 49 (2): 282-91. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004789>.
- Chen, Z., J. Fu, Q. Shu, W. Wang, Y. Chen, C. Hua, F. Li, et al. 2020. «[Diagnosis and treatment recommendation for pediatric COVID-19 (the second edition)]». *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 49 (2): 139-46.



**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA OXIGENACIÓN CON EQUIPO DE MEMBRANA EXTRACORPÓREA EN PACIENTES EN VENTILACIÓN MECÁNICA CON COVID-19 Y SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO SEVERO**

- Chinese Society of Extracorporeal Life Support. 2020. «[Recommendations on extracorporeal life support for critically ill patients with novel coronavirus pneumonia]». *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 43 (3): 195-98.
- Combes, Alain, David Hajage, Gilles Capellier, Alexandre Demoule, Sylvain Lavoué, Christophe Guervilly, Daniel Da Silva, et al. 2018. «Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome». *New England Journal of Medicine* 378 (21): 1965-75. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800385>.
- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. 2021. «Oxigenação Extracorpórea (ECMO) para Suporte de Pacientes com Insuficiência Respiratória Grave e Refratária».
- Elsayed, Hany Hasan, Aly Sherif Hassaballa, Taha Aly Ahmed, Mohammed Gumaa, y Hazem Youssef Sharkawy. 2021. «Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in patients with severe COVID-19 adult respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis». *The Cardiothoracic Surgeon* 29 (1): 9. <https://doi.org/10.1186/s43057-021-00046-3>.
- Evans, Laura, Andrew Rhodes, Waleed Alhazzani, Massimo Antonelli, Craig M. Coopersmith, Craig French, Flávia R. Machado, et al. 2021. «Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021». *Critical Care Medicine* 49 (11): e1063. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005337>.
- Ferguson, Niall D., Eddy Fan, Luigi Camporota, Massimo Antonelli, Antonio Anzueto, Richard Beale, Laurent Brochard, et al. 2012. «The Berlin Definition of ARDS: An Expanded Rationale, Justification, and Supplementary Material». *Intensive Care Medicine* 38 (10): 1573-82. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2682-1>.
- Goligher, Ewan C., George Tomlinson, David Hajage, Duminda N. Wijeyesundera, Eddy Fan, Peter Jüni, Daniel Brodie, Arthur S. Slutsky, y Alain Combes. 2018. «Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and Posterior Probability of Mortality Benefit in a Post Hoc Bayesian Analysis of a Randomized Clinical Trial». *JAMA* 320 (21): 2251-59. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.14276>.
- Guan, Wei-Jie, Zheng-Yi Ni, Yu Hu, Wen-Hua Liang, Chun-Quan Ou, Jian-Xing He, Lei Liu, et al. 2020. «Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China». *The New England Journal of Medicine* 382 (18): 1708-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
- Haiduc, A. A., S. Alom, N. Melamed, y A. Harky. 2020. «Role of Extracorporeal Membrane Oxygenation in COVID-19: A Systematic Review». *J Card Surg* 35 (10): 2679-87.
- Hartley, Emma L., Neeraj Singh, Nicholas Barrett, Duncan Wyncoll, y Andrew Retter. 2020. «Screening Pulmonary Angiogram and the Effect on Anticoagulation Strategies in Severe Respiratory Failure Patients on Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation». *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH* 18 (1): 217-21. <https://doi.org/10.1111/jth.14640>.
- Hasan, Syed Shahzad, Toby Capstick, Raees Ahmed, Chia Siang Kow, Faizan Mazhar, Hamid A. Merchant, y Syed Tabish Razi Zaidi. 2020. «Mortality in COVID-19 Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome and Corticosteroids Use: A Systematic Review and Meta-Analysis». *Expert Review of Respiratory Medicine* 14 (11): 1149-63. <https://doi.org/10.1080/17476348.2020.1804365>.
- Health Technology Assessment Unit, DOH. 2020. «Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) for COVID-19 patients with ARDS».
- Hu, B. S., Z. Hu M, L. X. Jiang, J. Yu, Y. Chang, Y. Cao, y Z. P. Dai. 2020. «Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) in Patients with COVID-19: A Rapid Systematic Review of Case Studies». *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 24 (22): 11945-52.
- Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. 2020. «Membrana de oxigenación extracorpórea en infección por COVID-19. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 783».

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA OXIGENACIÓN CON EQUIPO DE MEMBRANA EXTRACORPÓREA EN PACIENTES EN VENTILACIÓN MECÁNICA CON COVID-19 Y SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO SEVERO

- 
- Jeong, I. S., W. H. Kim, J. H. Baek, C. H. Choi, C. W. Choi, E. S. Chung, J. S. Jang, et al. 2021. «Extracorporeal Membrane Oxygenation for Coronavirus Disease 2019: Expert Recommendations from The Korean Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery». *J Chest Surg* 54 (1): 2-8.
- Jin, Y. H., Q. Y. Zhan, Z. Y. Peng, X. Q. Ren, X. T. Yin, L. Cai, Y. F. Yuan, et al. 2020. «Chemoprophylaxis, Diagnosis, Treatments, and Discharge Management of COVID-19: An Evidence-Based Clinical Practice Guideline (Updated Version)». *Mil Med Res* 7 (1): 41.
- Kache, S., M. J. Chisti, F. Gumbo, E. Mupere, X. Zhi, K. Nallasamy, S. Nakagawa, et al. 2020. «COVID-19 PICU Guidelines: For High- and Limited-Resource Settings». *Pediatr Res* 88 (5): 705-16.
- Kannapadi, N. V., M. Jami, L. Premraj, E. W. Etchill, K. Giuliano, E. L. Bush, B. S. Kim, S. Seal, G. Whitman, y S. M. Cho. 2021. «Neurological Complications in COVID-19 Patients With ECMO Support: A Systematic Review and Meta-Analysis». *Heart Lung Circ*.
- 
- Ko, H. K., W. K. Yu, S. W. Pan, W. C. Chen, K. Y. Yang, Y. T. Lin, F. D. Wang, M. H. Yang, y Y. M. Chen. 2021. «Consensus Statement and Recommendations on the Treatment of COVID-19: 2021 Update». *J Chin Med Assoc*.
- Kusumawardhani, N., I. P. Dewi, y B. B. Dharmadjati. 2021. «Extracorporeal Membrane Oxygenation Used in Acute Respiratory Distress Syndrome with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis». *J Saudi Heart Assoc* 33 (2): 177-85.
- Li, Xin, Zhen Guo, Bailing Li, Xiaolin Zhang, Rui Tian, Wei Wu, Zhongwei Zhang, et al. 2020. «Extracorporeal Membrane Oxygenation for Coronavirus Disease 2019 in Shanghai, China». *ASAIO Journal (American Society for Artificial Internal Organs: 1992)* 66 (5): 475-81. <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001172>.
- 
- Luo, X., M. Lv, X. Wang, X. Long, M. Ren, X. Zhang, Y. Liu, et al. 2020. «Supportive Care for Patient with Respiratory Diseases: An Umbrella Review». *Ann Transl Med* 8 (10): 621.
- Luo, Xufei, Yunlan Liu, Mengjuan Ren, Xianzhuo Zhang, Estill Janne, Meng Lv, Qi Wang, et al. 2021. «Consistency of recommendations and methodological quality of guidelines for the diagnosis and treatment of COVID-19». *Journal of Evidence-Based Medicine* 14 (1): 40-55. <https://doi.org/10.1111/jebm.12419>.
- 
- Masur, J., C. W. Freeman, y S. Mohan. 2020. «A Double-Edged Sword: Neurologic Complications and Mortality in Extracorporeal Membrane Oxygenation Therapy for COVID-19-Related Severe Acute Respiratory Distress Syndrome at a Tertiary Care Center». *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 41 (11): 2009-11. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6728>.
- Mazzeffi, Michael, John Greenwood, Kenichi Tanaka, Jay Menaker, Raymond Rector, Daniel Herr, Zachary Kon, et al. 2016. «Bleeding, Transfusion, and Mortality on Extracorporeal Life Support: ECLS Working Group on Thrombosis and Hemostasis». *The Annals of Thoracic Surgery* 101 (2): 682-89. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.07.046>.
- Mercat, Alain, Jean-Christophe M. Richard, Bruno Vielle, Samir Jaber, David Osman, Jean-Luc Diehl, Jean-Yves Lefrant, et al. 2008. «Positive End-Expiratory Pressure Setting in Adults With Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Controlled Trial». *JAMA* 299 (6): 646-55. <https://doi.org/10.1001/jama.299.6.646>.
- Ministério Da Saúde. 2020. «Oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) para tratamento de pacientes com COVID-19». pt.
- Montori, Victor M., y Gordon H. Guyatt. 2001. «Intention-to-treat principle». *CMAJ: Canadian Medical Association Journal* 165 (10): 1339-41.
- Montori, Victor M., Gaietà Permanyer-Miralda, Ignacio Ferreira-González, Jason W. Busse, Valeria Pacheco-Huergo, Dianne Bryant, Jordi Alonso, et al. 2005. «Validity of

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA OXIGENACIÓN CON EQUIPO DE MEMBRANA EXTRACORPÓREA EN PACIENTES EN VENTILACIÓN MECÁNICA CON COVID-19 Y SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO SEVERO

- Composite End Points in Clinical Trials». *BMJ (Clinical Research Ed.)* 330 (7491): 594-96. <https://doi.org/10.1136/bmj.330.7491.594>.
- Mufti, H. N., A. A. Rabie, A. M. Elhazmi, H. A. Bahauden, M. A. Rajab, I. S. Al Enezi, A. Y. Assiri, et al. 2021. «The Saudi Critical Care Society Extracorporeal Life Support Chapter Guidance on Utilization of Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation in Adults with Acute Respiratory Distress Syndrome and Special Considerations in the Era of Coronavirus Disease 2019». *Saudi Med J* 42 (6): 589-611.
- Mustafa, Asif K., Philip J. Alexander, Devang J. Joshi, Deborah R. Tabachnick, Chadrick A. Cross, Pat S. Pappas, y Antone J. Tatroles. 2020. «Extracorporeal Membrane Oxygenation for Patients With COVID-19 in Severe Respiratory Failure». *JAMA Surgery* 155 (10): 990-92. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2020.3950>.
- Nagraj, S., R. Karia, S. Hassanain, P. Ghosh, V. R. Shah, y A. Thomas. 2021. «Role of Invasive Mechanical Ventilation and ECMO in the Management of COVID-19: A Systematic Review». *Indian J Crit Care Med* 25 (6): 691-98.
- Nasr, Deena M, y Alejandro A Rabinstein. 2015. «Neurologic Complications of Extracorporeal Membrane Oxygenation». *Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea)* 11 (4): 383-89. <https://doi.org/10.3988/jcn.2015.11.4.383>.
- National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. 2020. «Methods for Living Guidelines for Management and Care of People in Primary, Hospital and Critical Care with Suspected or Confirmed COVID-19 Infection: Technical Report». [https://covid19evidence.net.au/wp-content/uploads/Technical-Report\\_20201022.pdf?w=201022-72442](https://covid19evidence.net.au/wp-content/uploads/Technical-Report_20201022.pdf?w=201022-72442).
- . 2021. «Search Methods Version 3, 1 July 2021». <https://covid19evidence.net.au/wp-content/uploads/NC19CET-Search-Methods-V3.pdf>.
- National Health and Medical Research Council. 2016. «2016 NHMRC Standards for Guidelines». <https://www.nhmrc.gov.au/guidelinesforguidelines/standards>.
- National Institutes of Health. 2022. «Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines».
- Ñamendys-Silva, S. A., y G. D. Cherit. 2020. «Recommendations for the Management of Critically Ill Adult Patients with COVID-19». *Gac Med Mex* 156 (3): 246-48.
- Oliveira, Tatiana Farias de, Carlos Alberto de Oliveira Rocha, Aisla Graciele Galdino dos Santos, Luiz Carlos Francelino Silva Junior, Saulo Henrique Salgueiro de Aquino, Euclides José Oliveira da Cunha, Rafaela Campos Alcântara, et al. 2021. «Extracorporeal Membrane Oxygenation in COVID-19 Treatment: a Systematic Literature Review». *Rev. bras. cir. cardiovasc* 36 (3): 388-96.
- Olson, Sven R., Catherine R. Murphree, David Zonies, Andrew D. Meyer, Owen J. T. McCarty, Thomas G. Deloughery, y Joseph J. Shatzel. 2021. «Thrombosis and Bleeding in Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) Without Anticoagulation: A Systematic Review». *ASAIO Journal* 67 (3): 290-96. <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001230>.
- Organización Panamericana de la Salud. 2018. «Directriz para el fortalecimiento de los programas nacionales de guías informadas por la evidencia. Una herramienta para la adaptación e implementación de guías en las Américas».
- . 2021. «Guía para el cuidado de pacientes adultos críticos con COVID-19 en las Américas. Versión 3».
- Ouyang, L., M. Yu, Y. Zhu, y J. Gong. 2021. «Respiratory Supports of COVID-19 Patients in Intensive Care Unit: A Systematic Review». *Heliyon* 7 (4): e06813.
- Padalino, Massimo A., Chiara Tessari, Alvise Guariento, Anna C. Frigo, Vladimiro L. Vida, Andrea Marcolongo, Fabio Zanella, Michael J. Harvey, Ravi R. Thiagarajan, y Giovanni Stellin. 2017. «The "Basic" Approach: A Single-Centre Experience with a Cost-Reducing Model for Paediatric Cardiac Extracorporeal Membrane Oxygenation». *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 24 (4): 590-97. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivw381>.

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA OXIGENACIÓN CON EQUIPO DE MEMBRANA EXTRACORPÓREA EN  
PACIENTES EN VENTILACIÓN MECÁNICA CON COVID-19 Y SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO  
AGUDO SEVERO**

- Parzy, Gabriel, Florence Daviet, Nicolas Persico, Romain Rambaud, Ugo Scemama, Mélanie Adda, Christophe Guervilly, et al. 2020. «Prevalence and Risk Factors for Thrombotic Complications Following Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation: A CT Scan Study». *Critical Care Medicine* 48 (2): 192-99. <https://doi.org/10.1097/CCM.00000000000004129>.
- Raghavendran, K, y LM Napolitano. 2011. «ALI and ARDS: Challenges and Advances». *Critical care clinics* 27 (3): 429-37. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2011.05.006>.
- Rajagopal, K., S. P. Keller, B. Akkanti, C. Bime, P. Loyalka, F. H. Cheema, J. B. Zwischenberger, et al. 2020. «Advanced Pulmonary and Cardiac Support of COVID-19 Patients: Emerging Recommendations From ASAIO-A "Living Working Document"». *Asaio j* 66 (6): 588-98.
- Ramanathan, K., K. Shekar, R. R. Ling, R. P. Barbaro, S. N. Wong, C. S. Tan, B. Rochweg, et al. 2021. «Extracorporeal Membrane Oxygenation for COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis». *Crit Care* 25 (1): 211.
- Ronco, C., S. M. Bagshaw, R. Bellomo, W. R. Clark, F. Husain-Syed, J. A. Kellum, Z. Ricci, T. Rimmelé, T. Reis, y M. Ostermann. 2021. «Extracorporeal Blood Purification and Organ Support in the Critically Ill Patient during COVID-19 Pandemic: Expert Review and Recommendation». *Blood Purif* 50 (1): 17-27.
- Ruan, Qirong, Kun Yang, Wenxia Wang, Lingyu Jiang, y Jianxin Song. 2020. «Clinical Predictors of Mortality Due to COVID-19 Based on an Analysis of Data of 150 Patients from Wuhan, China». *Intensive Care Medicine* 46 (5): 846-48. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>.
- Schmidt, Matthieu, David Hajage, Guillaume Lebreton, Antoine Monsel, Guillaume Voiriot, David Levy, Elodie Baron, et al. 2020. «Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome Associated with COVID-19: A Retrospective Cohort Study». *The Lancet. Respiratory Medicine* 8 (11): 1121-31. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30328-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30328-3).
- Shekar, K., J. Badulak, G. Peek, U. Boeken, H. J. Dalton, L. Arora, B. Zakhary, et al. 2020. «Extracorporeal Life Support Organization Coronavirus Disease 2019 Interim Guidelines: A Consensus Document from an International Group of Interdisciplinary Extracorporeal Membrane Oxygenation Providers». *Asaio j* 66 (7): 707-21.
- Sklar, Michael C., Eric Sy, Laurance Lequier, Eddy Fan, y Hussein D. Kanji. 2016. «Anticoagulation Practices during Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation for Respiratory Failure. A Systematic Review». *Annals of the American Thoracic Society* 13 (12): 2242-50. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201605-364SR>.
- Squiers, John J., Brian Lima, y J. Michael DiMaio. 2016. «Contemporary Extracorporeal Membrane Oxygenation Therapy in Adults: Fundamental Principles and Systematic Review of the Evidence». *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 152 (1): 20-32. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2016.02.067>.
- Suwalski, P., A. Rydzewski, R. Wójtowicz, D. Drobiński, J. Walecki, y W. Wierzbza. 2020. «Severe Respiratory Failure in the Course of Coronavirus Disease 2019 Treated with Extracorporeal Membrane Oxygenation». *Kardiol Pol* 78 (9): 913-15.
- Universidad de Antioquia. 2020. «Tratamiento farmacológico de la infección COVID-19 en adultos. Actualización». En , Medellín: Unidad de Evidencia y Deliberación para la Toma de Decisiones-UNED. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. es.
- Wiedemann, D., M. H. Bernardi, K. Distelmaier, G. Goliash, C. Hengstenberg, A. Hermann, M. Holzer, et al. 2020. «Recommendations for Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) in COVID-19 Patients: Consensus Paper of the Medical University of Vienna». *Wien Klin Wochenschr* 132 (21): 671-76.
- World Health Organization. 2021. «Living guidance for clinical management of COVID-19: Living guidance, 23 November 2021».
- Yang, Xiao, Shuhan Cai, Yun Luo, Fangfang Zhu, Ming Hu, Yan Zhao, Ruiqiang Zheng, Xuyan Li, Bo Hu, y Zhiyong Peng. 2020. «Extracorporeal Membrane Oxygenation for

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA OXIGENACIÓN CON EQUIPO DE MEMBRANA EXTRACORPÓREA EN PACIENTES EN VENTILACIÓN MECÁNICA CON COVID-19 Y SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO SEVERO**

Coronavirus Disease 2019-Induced Acute Respiratory Distress Syndrome: A Multicenter Descriptive Study». *Critical Care Medicine* 48 (9): 1289-95. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004447>.

Zhu, Y., M. Zhang, R. Zhang, X. Ye, y J. Wei. 2021. «Extracorporeal Membrane Oxygenation versus Mechanical Ventilation Alone in Adults with Severe Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis». *Int J Clin Pract* 75 (9): e14048.

**8. ANEXO N°1: MATERIAL SUPLEMENTARIO**

**Tabla 1:** Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed.

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 17 de noviembre de 2021	Resultado
Estrategia	#1 (Coronavirus[Mesh] OR SARS-CoV-2[Mesh] OR COVID-19[Mesh] OR Corona Virus[tiab] OR COVID-19[tiab] OR COVID19*[tiab] OR 2019-nCoV[tiab] OR SARS-CoV-2[tiab] OR SARS-CoV2[tiab] OR SARSCoV2[tiab] OR (Pneumonia[tiab] AND Wuhan[tiab] AND 2019[tiab]) OR Coronavir*[tiab] OR Coronovir*[tiab] OR Virus Corona[tiab] OR Corono Virus[tiab] OR HCov*[tiab] OR CV19*[tiab] OR CV-19[tiab] OR N-Cov[tiab]) AND (Extracorporeal Membrane Oxygenation[Mesh] OR ECMO*[tiab] OR Membrane Oxygenation[tiab] OR Extracorporeal Membrane[tiab] OR Extracorporeal Life[tiab] OR ECLS[tiab] OR Extracorporeal Gas[tiab] OR Cardiopulmonary Support[tiab] OR Cardiopulmonary Resuscitat*[tiab] OR ECPR[tiab] OR ECLS[tiab] OR Cardiohelp[tiab] OR Capiox[tiab] OR Quadrox[tiab] OR Nautilus[tiab] OR Hilite[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	195

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA OXIGENACIÓN CON EQUIPO DE MEMBRANA EXTRACORPÓREA EN  
 PACIENTES EN VENTILACIÓN MECÁNICA CON COVID-19 Y SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO  
 AGUDO SEVERO**

**Tabla 2:** Estrategia de búsqueda bibliográfica en Cochrane Library.

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 17 de noviembre de 2021	Resultado
<b>Estrategia</b>	#1 MeSH descriptor: [Coronavirus] explode all trees	538
	#2 MeSH descriptor: [SARS-CoV-2] explode all trees	525
	#3 MeSH descriptor: [COVID-19] explode all trees	771
	#4 (Coron* NEAR/1 Virus):ti,ab,kw	272
	#5 COVID-19:ti,ab,kw	7841
	#6 COVID19*:ti,ab,kw	408
	#7 "2019-nCoV":ti,ab,kw	11
	#8 SARS-CoV-2:ti,ab,kw	315
	#9 SARS-CoV2:ti,ab,kw	73
	#10 SARCoV2:ti,ab,kw	3
	#11 (Pneumonia AND Wuhan AND 2019):ti,ab,kw	102
	#12 Coronavir*:ti,ab,kw	4816
	#13 Coronavir*:ti,ab,kw	1
	#14 HCov*:ti,ab,kw	17
	#15 CV19*:ti,ab,kw	0
	#16 CV-19:ti,ab,kw	10
	#17 N-Cov*:ti,ab,kw	29
	#18 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	8380
	#19 MeSH descriptor: [Extracorporeal Membrane Oxygenation] explode all trees	191
	#20 ECMO*:ti,ab,kw	738
	#21 (Membrane NEAR/3 Oxygenation):ti,ab,kw	745
	#22 (Extracorporeal NEAR/3 Membrane):ti,ab,kw	730
	#23 (Extracorporeal NEAR/3 Life):ti,ab,kw	72
	#24 ECLS*:ti,ab,kw	54
	#25 (Extracorporeal NEAR/3 Gas):ti,ab,kw	24
	#26 (Cardiopulmonary NEAR/3 Support):ti,ab,kw	60
	#27 (Cardiopulmonary NEAR/3 Resuscitat*):ti,ab,kw	2382
	#28 ECPR:ti,ab,kw	31
	#29 ECLS:ti,ab,kw	54
	#30 Cardiohelp:ti,ab,kw	1
	#31 Capiox:ti,ab,kw	22
	#32 Quadrox:ti,ab,kw	9
	#33 Nautilus:ti,ab,kw	24
	#34 Hilite:ti,ab,kw	3
	#35 #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34	3559
	#36 #18 AND #35	250

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA OXIGENACIÓN CON EQUIPO DE MEMBRANA EXTRACORPÓREA EN PACIENTES EN VENTILACIÓN MECÁNICA CON COVID-19 Y SÍNDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO SEVERO**

**Tabla 3:** Estrategia de búsqueda bibliográfica en LILACS.

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 17 de noviembre de 2021		Resultado
Estrategia	#1	(MH Coronavirus OR MH SARS-CoV-2 OR MH COVID-19 OR Corona OR COVID-19 OR COVID19\$ OR 2019-nCoV OR SARS-CoV-2 OR SARS-CoV2 OR SARSCoV2 OR Coronavir\$ OR Coronovir\$ OR Corono OR HCov\$ OR CV19\$ OR CV-19\$ OR N-Cov) AND (MH Extracorporeal Membrane Oxygenation OR ECMO\$ OR ((Membran\$ OR Gas OR Support OR Soporte) AND (Oxygena\$ OR Oxigena\$ OR Extracorporea\$)) OR ECLS OR ((Cardiopulmonar\$ OR Cardio-Pulmonar\$) AND (Support OR Soporte OR Resusci\$)) OR ECPR OR ECLS OR Cardiohelp OR Capiox OR Quadrox OR Nautilus OR Hilite) [Words]	35

