

Manejo respiratorio

Pregunta 14. ¿en qué pacientes es segura una estrategia de soporte respiratorio no invasivo?

Estrategia de búsqueda:

#1 (“SARS COV 2” [MeSH Terms] OR “sars cov 2” [All fields] OR “covid” [All fields] OR “covid 19” [MeSH Terms] OR “covid 19” [All fields])

#2 (“mechanical ventilation non invasive” [MeSH Terms] OR (“mechanical ventilation non invasive” [All fields]))

#3 (“high flow nasal cannula” [MeSH Terms] OR (“high flow nasal cannula” [All fields]))

#4 (“high flow oxygen therapy ” [MeSH Terms] OR “high flow oxygen therapy” [All fields])

#5 (“particle dispersion VMNI” [MeSH Terms] OR “particle dispersion VMNI” [All fields])

Oxigenoterapia de alto flujo

- *Sugerimos utilizar oxigenoterapia de alto flujo como siguiente escalón a la oxigenoterapia convencional y guiar la terapia en base al índice de ROX en pacientes adultos con infección SARS-COV-2 e insuficiencia respiratoria aguda (IRA) hipoxémica moderada/severa ($pO_2 < 80$ mmHg o $SaO_2 < 90\%$ con $FiO_2 > 40\%$) sin aumento del trabajo respiratorio. C-II*

Justificación:

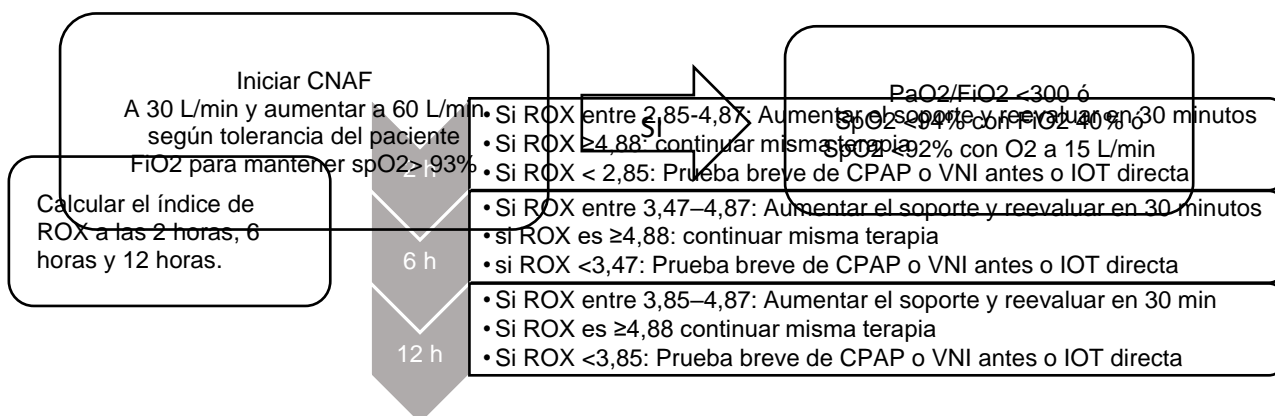
Actualmente no existen ensayos clínicos aleatorizados publicados que recomienden una terapia sobre otra en la insuficiencia respiratoria aguda (IRA) hipoxémica secundaria a neumonía COVID-19, aunque hay varios ensayos en proceso (ISRCTN16912075 (1), NCT04395807 (2)) que aportarán información útil para futuras recomendaciones. La intubación temprana se aconsejó inicialmente para reducir la generación de partículas y exposición al virus, sin embargo, la pandemia ha conllevado importantes limitaciones de recursos, lo que propició que muchos hospitales, apoyados en las recomendaciones basadas en la experiencia de los primeros clínicos en enfrentarse al virus y los estudios previos a la infección por SARS-COV-2 se volcaran en el uso de otros dispositivos como

gafas nasales de alto flujo (GNAF) o ventilación mecánica no invasiva (VMNI) en la IRA hipoxémica por SARS-COV-2.

La Surviving Sepsis Campaign (3) publicó la recomendación del uso de GNAF en la IRA hipoxémica y diversos estudios han demostrado que pueden ser de ayuda (4–7), con mayor supervivencia en comparación con la ventilación mecánica (8,9) y menor mortalidad, aunque con controversia en las tasas de intubación orotraqueal (IOT) (10). A pesar de la polémica generada por la posibilidad de generación de aerosoles, varios autores han publicado que no hay mayor liberación de partículas ni generación de aerosoles con la aplicación de GNAF o interfases de VMNI que durante una respiración normal y que se esas posibilidades se reducen con la adición de una mascarilla quirúrgica (11–13). Sin embargo, existen maniobras como la tos, estornudos o fugas a través de las interfaces, que generan aerosoles a distancia, obligando a aplicar medidas de protección de seguridad (9,14).

El índice de ROX ($[\text{SaO}_2/\text{FiO}_2]/\text{FR}$) predice el éxito o el fracaso del uso de GNAF (15). Los pacientes en los que las GNAF tuvieron éxito presentaron mayor índice de ROX a las 6h del inicio de la terapia, con una supervivencia del 99% al alta hospitalaria. Se considera fracaso de las GNAF si el índice de ROX es < 2.85 a las 2 horas, < 3.4 a las 4 horas y < 3.85 a las 12 horas.

Winck y Scala (16) proponen un algoritmo basado en la teoría de Gattinoni (17) de los diferentes fenotipos y la evaluación más precisa de la base fisiopatológica de la hipoxemia (18) por la llamada “hipoxemia silenciosa” (19) para el inicio de soporte respiratorio no invasivo.





Ventilación mecánica no invasiva

- *Sugerimos ensayar la ventilación mecánica no invasiva en pacientes con infección SARS-COV-2 e insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica en los que ha fracasado la oxigenoterapia de alto flujo o esta terapia no está disponibles y no hay indicación urgente de intubación orotraqueal o hay orden de no intubar. Siempre debe realizarse con monitorización y vigilancia estrecha en un entorno donde se pueda realizar la intubación de forma segura. C-III*

Justificación:

Con la evidencia disponible, no hay contraindicaciones para el uso de ventilación mecánica no invasiva (VMNI) en los pacientes con COVID-19, sin embargo, su uso es debatido entre las sociedades científicas, sin llegar a un acuerdo para aconsejar su uso (20). Existen discrepancias en los estudios retrospectivos publicados hasta el momento acerca del uso de VMNI para evitar la IOT (21–23). Este motivo genera controversias acerca de intentar un segundo dispositivo de oxigenoterapia tipo VMNI tras el fracaso de GNAF, ya que hay estudios que apuntan que el retraso de la IOT se asocia con mayor mortalidad en pacientes críticamente enfermos (24).

En el estudio multicéntrico de Fernández (25) compararon diversos dispositivos de oxigenoterapia (O₂ convencional, GNAF, CPAP, VMNI, ventilación mecánica invasiva - VM-), en una muestra de 876 pacientes. El 70% de los pacientes necesitaron IOT, con una mortalidad del 39%. Observaron que el valor ROX en el momento de mayor FiO₂ se asoció inversamente con la necesidad de intubación, con una tasa de intubación > 50% a partir de ROX 5 (4 el 66%, 3 el 84% y 2 el 93%). Faraone y cols (26) en el análisis de regresión logística multivariable observaron que el aumento de PaO₂/FiO₂ en las primeras 24-48h tras el inicio de VMNI era predictivo de destete exitoso.

Se recomienda el montaje de la VMNI preferiblemente con circuitos de doble rama y filtro de alta eficacia en la rama espiratoria (27) y con mascarillas adecuadas al tamaño del paciente para un ajuste correcto evitando fugas generadoras de aerosoles. Faraone (26) documentó una escasa transmisión a personal sanitario con su uso: 1,6% con infección leve.

Estos pacientes deben estar vigilados estrechamente para valorar la progresión de la enfermedad y/o evolución clínica y proceder a la intubación en un entorno seguro, puesto que existe suficiente evidencia para pensar que el trabajo respiratorio marca la necesidad de IOT (28). En concreto, un estudio apunta que el esfuerzo inspiratorio y espiratorio excesivo del paciente, la $p\text{CO}_2$ baja y $\text{FiO}_2 > 80\%$ después de 1 h de terapia con VMNI son motivos para proceder a la intubación del paciente. Otros autores recomiendan proceder a la intubación si intolerancia a interfases, frecuencia respiratoria superior a 30 respiraciones/min; $\text{SaO}_2 < 92\%$ durante la VMNI a pesar de $\text{FiO}_2 60\%$ y acidosis ($\text{pH} < 7.35$) (29)

Tabla-resumen oxigenoterapia de alto flujo y ventilación mecánica no invasiva

Referencia y diseño del estudio	Pacientes	Intervención	Comparación	Resultados	Limitaciones
Aliberti (21), Estudio cohortes multicéntrico	COVID-19 que precisaron Helmet por IRA con $pO_2/FiO_2 < 300$ con ventimask 50%, $FR < 25$		Análisis y signos clínicos a las 6h, 3 y 7º día	Se incluyeron 157 pacientes con tasa de fracaso CPAP en el 44% en las primeras 6 h. En el 55.4% se evitó la IOT con mejoría de O_2	No grupo control Diferentes protocolos de actuación en cada hospital
Alharthy (10), Estudio de casos y controles	Neumonía COVID-19 con IRA ($FR > 30$, $SaO_2 < 93\%$, $pO_2/FiO_2 < 300$)	Asignación a CNAF o CPAP	Índice de ROX a las 2h y 12 h del inicio de terapia	Se incluyeron 30 pacientes: 15 CPAP a 45 lpm y FiO_2 40% y 15 GNAF a 60 lpm y FiO_2 40% Tanto la pO_2/FiO_2 como el índice de ROX aumentaron a las 2h y 12 h, aunque sin diferencias estadísticamente significativas en la tasa de IOT	Tamaño muestral Pacientes con SDRA leve
Blez (30), Estudio observacional prospectivo monocéntrico	Pacientes neumonía COVID-19 e IRA ingresados en UCI entre marzo y abril 2020	Inicio GNAF a 60 lpm y FiO_2 100% con descenso horario de FiO_2 para SaO_2 92-98% Fallo CNAF: necesidad de VM dentro de los siguientes 7 días		Se incluyeron 30 pacientes con GNAF. El 53% precisó VM de los 7 días siguientes. La GNAF tuvieron éxito en 14 pacientes (47%) con una menor FR en comparación con el grupo de fracaso ($p=0.004$) El AUROC de la FR fue 0.81 con FR 26	Monocéntrico Tamaño muestral
Belenguer Muncharaz (23) Serie de casos	Pacientes neumonía COVID-19 entre marzo-mayo 2020	Asignación a VMNI modo CPAP o PS con PEEP 12.5-20 y FiO_2 para $SaO_2 > 94\%$ o VM con ventilación protectora	Cociente SaO_2/FiO_2 entre VMNI y VMI	Se incluyeron 27 pacientes: VMNI 21 (80.8%), VMI 5 y 1 CNAF. Ambas estrategias mejoraron la SAFI a las 24h de forma significativa pero sin diferencias entre ellas. La VMNI fracasó en el 48% y se produjo infección en 5 sanitarios que no llevaron a esos pacientes.	Tamaño muestral

<p>Calligaro (5) Prospectivo observacional multicéntrico</p>	<p>Pacientes neumonía COVID-19 fuera de UCI entre abril y junio 2020 con IRA (FR>30, SaO₂<92% con reservorio y pO₂/FiO₂ <150)</p>	<p>Asignación a criterio médico</p>	<p>Éxito/fracaso de tto con CNAF a las 6h mediante índice de ROX, FC y SaO₂/FiO₂</p>	<p>Se incluyeron 293 pacientes con CNAF (36% UCI- 64% fuera UCI) con éxito 47% y fracaso 53% de los cuales el 71% precisó IOT y 29% falleció (muerte súbita y no candidatos IOT). La tasa de supervivencia al alta hospitalaria fue 99% en el grupo con éxito y un 7% en los que fracasó Los pacientes en los que la CNAF tuvo éxito presentaron mejor índice de ROX a las 6h del inicio. Parece que un índice de Rox más alto a las 6 h de inicio junto con corticoides predice el éxito de CNAF de forma independiente El rendimiento diagnóstico de ROX a las 6h para el fallo de GNAF fue bueno con 0.75</p>	<p>Decisión a criterio médico No se sabe el momento de la IOT No estudio aleatorizado</p>
<p>González-Castro (31) Retrospectivo</p>	<p>Pacientes con Neumonía COVID-19 e IRA entre marzo y mayo 2020</p>	<p>No</p>	<p>VM vs CNAF con flujo 60 lpm y FiO₂ 90%</p>	<p>Se revisaron 67 pacientes tratados inicialmente con GNAF 12 (rescate con VMNI 8 pacientes) y 45 VMNI. Los pacientes con VMNI presentan menor estancia previa en el hospital, menor SAFI, mayor ROX, estancia en UCI y mortalidad Los pacientes tratados con CNAF son más leves inicialmente</p>	<p>Retrospectivo</p>
<p>Geng (4) Retrospectivo</p>	<p>Pacientes con neumonía COVID-19 e IRA grave en UCI en un hospital marzo 2020</p>	<p>Inicio de GNAF con FiO₂ 100%</p>		<p>8 pacientes con neumonía grave recibieron GNAF con PaO₂/FiO₂ inicial 259 con índice de ROX a las 2 h ≥4.88 A las 24 h, el índice de ROX ≥4.88 y la PaO₂/FiO₂ mejoró a 280-450</p>	<p>Tamaño muestral SDRA leve</p>

Hu (6) Cohortes retrospectivo	Pacientes neumonía COVID-19 en 2 hospitales entre enero y marzo 2020	Se aplica el protocolo emitido por el Comité Nacional de Salud China Inicio GNAF 30 lpm y FiO ₂ para SaO ₂ 92-96% en pacientes con SaO ₂ <92% con 10l y FR>25	Éxito vs fracaso GNAF Variables al inicio GNAF, a las 2-6-12 y 24h	105 pacientes: Éxito 61.9% y fracaso 38.1% de los cuáles 15 precisaron VMNI y 9 VM, el resto no eran candidos a IOT. Los pacientes en los que falló eran mayores, con mayor gravedad (PSI, APACHE y SOFA) con peor SAFI, PaO ₂ /FiO ₂ , FR e índice de ROX<5.5 Índice de ROX >5.5 a las 6h fue el único predictor de éxito.	No comparan con otros modos Tamaño muestral Retrospectivo
Patel (32) Estudio cohortes retrospectivo	Neumonía COVID-19 con IRA moderada-grave en un hospital entre marzo y abril 2020 con	Inicio de GNAF a 35 lpm con FiO ₂ 90% para SaO ₂ >94%	Grupo que precisó IOT y grupo sin IOT	Resultado primario: Prevención de la IOT con CNAF 104 pacientes con GNAF: el 35.5% precisó IOT por menor SAFI. El 64.5% evitó la IOT con mejoría significativamente a los 7 días, con una mayor supervivencia y menor mortalidad El análisis multivariante AUROC 0.72, solo la SAFI< 100, la insuficiencia renal crónica y el fibrinógeno fueron predictores de IOT	Retrospectivo
Wang (9) Retrospectivo observacional	Neumonía COVID-19 con IRA grave entre enero y marzo 2020 en 2 hospitales	Se aplica el protocolo aprobado por el comité ético local	Asignación a CNAF, VMNI e IOT	De 318 ingresados fueron incluidos 27 pacientes (8,4%) de los cuales 17 precisaron GNAF (63%) con éxito en 10 y 7 precisaron VMNI. De inicio se puso la VMNI en 9 pacientes (33%) La tasa de éxito con GNAF con PaO ₂ /FiO ₂ >200 fue del 100% y con PaO ₂ /FiO ₂ <200 la tasa de fracaso 64%.	Retrospectivo Desconocimiento del protocolo de uso de GNAF

Xu (33) Serie de casos	Neumonía COVID-19 con IRA ingresados en un hospital entre enero y abril 2020	CNAF + Prono 16h	Ninguna	De 74 pacientes ingresados, 11 presentaron IRA grave con $PaO_2/FiO_2 < 250$, ninguno precisó IOT con una supervivencia 100%	Serie de casos
Yang (8) Retrospectivo observacional	Neumonía COVID-19 ingresados en UCI entre diciembre 2019 - enero 2020 que precisaron $FiO_2 > 60\%$		Supervivencia vs no supervivencia	De 710 ingresados en el hospital, 52 ingresaron en UCI. Resultado primario fue la mortalidad a los 28 días (61.5%) Entre los supervivientes (38.5%) el 85% recibieron CNAF, el 35% de los cuales precisó rescate con VMNI. Entre los fallecidos (61.5%) el 50% usó GNAF inicialmente, de los cuales el 90% precisó finalmente VMNI y VM. Estos pacientes eran mayores y con mayor gravedad	Estudio retrospectivo Tamaño muestral
Fernández (25) Retrospectivo: cohortes multicéntrico	Neumonía COVID-19 con IRA moderada/severa ($pO_2 < 80$ o $SaO_2 < 90\%$ con $FiO_2 > 40\%$) en 22 hospitales entre marzo y mayo 2020 en UCI, semicríticos o neumología	Asignación a O_2 , GNAF, VMNI y VM	Distintos soportes respiratorios	De 876 pacientes, 431 (49%) precisaron GNAF. El 70% del total precisó IOT con mortalidad del 39% Encontraron que el índice ROX en el momento de mayor FiO_2 se asoció inversamente con la necesidad de IOT. La mortalidad fue mayor con menor ROX Los datos registrados parecen seguir ciertos beneficios con el uso de VMNI y CNAF frente a O_2 convencional o CPAP. Parece que probar alternativas cuando uno de los soportes ha fallado solo retrasa la IOT	No aleatorizado No ajustado a gravedad, ya que los más graves precisaron IOT directa
Faraone (26) Retrospectivo cohortes	Pacientes ingresados en salas de cuidados intermedios entre marzo y	Criterios de selección: $SaO_2 < 92\%$, fatiga respiratoria,	Asignación a CPAP o BIPAP en función	De 143 pacientes, 50 (34.9%) recibieron VMNI, la mitad con techo	Entorno fuera de UCI Pacientes 50% con techo terapéutico

	mayo 2020 para evaluar la efectividad de VMNI ver los factores predictivos	acidosis respiratoria e hipercapnia	de fatiga y acidosis respiratoria Si fracaso en 1 hora: IOT y UCI	terapéutico y con tasa de éxito global 44%. El análisis regresión logística multivariante arrojó que el aumento de PaO ₂ /FiO ₂ 24-48 horas después del inicio de VMNI fue predictivo de destete exitoso. Hubo una escasa transmisión a personal sanitario (1.6%) con infección leve documentada.	
Oranger (22) Estudio retrospectivo casos y controles	Neumonía COVID-19 e IRA con FR>25 y oxigenoterapia ≥6 lpm para SaO ₂ ≥ 92% Grupo control antes del protocolo (Subir O ₂ a 15 litros) Grupo casos después del protocolo (iniciar CPAP a 10 cm H ₂ O, 2h al día y por la noche)	Implementación de un algoritmo basado en la publicación de la Sociedad Italiana en el uso de CPAP como estrategia de escalada respiratoria	Se compara la intubación al 7º día o muerte en los pacientes con órdenes de no intubación	Grupo control 14 pacientes y grupo casos 38 pacientes La tasa de supervivencia sin IOT a los 7 días fue significativamente mayor con el tratamiento CPAP. La tasa de intubación o muerte fue significativamente mayor ($p=0.04$) en el período preintervención (57%) que el período postimplante del protocolo (23%)	Monocéntrico Tamaño muestral
Rodríguez (34) Estudio observacional y prospectivo	Cohorte de 43 pacientes con COVID-19 tras 28 días de evolución en UCI	Ninguna	Comparación de 3 grupos: vivos, muertos y los que seguían ingresados	Se incluyeron 43 pacientes en UCI: grupo supervivientes 28, grupo de fallecidos 10, grupo ingresados 5. Se inició GNAF en 27 pacientes (62.7%) con fracaso a las 24horas en el 85.2%. El grupo de supervivientes, la PaO ₂ /FiO ₂ mejoró a los 7 días, no así en el grupo de fallecidos. El 95% de los pacientes precisó VM	Tamaño muestral Variabilidad entre médicos sobre la decisión de intubación orotraqueal
De Vita (29) Estudio	Pacientes con neumonía COVID-19 tratados con CPAP fuera de UCI y candidatos a	Criterios de intubación: PCR, inestabilidad hemodinámica, intolerancia a interfases, FR>	Comparación éxito-fracaso CPAP	Se incluyeron 397 pacientes de los cuáles 30 (7%) fueron intubados el mismo día de inicio de CPAP y 150	Inicio de la pandemia sin uso de corticoides

observacional retrospectivo	IOT en caso de fracaso entre marzo y abril 2020	30 respiraciones/min; SaO ₂ <92% durante la VMNI a pesar de FIO ₂ 60% y acidosis (pH <7.35)		precisaron IOT posteriormente. Los predictores de IOT: mayor edad, sexo masculino, LDH más alta y el cambio de PaO ₂ /FiO ₂	No se pudo evaluar el valor predictivo de FR, índice de ROX por falta de datos
-----------------------------	---	---	--	---	--

Pregunta 15. En caso de necesitar ventilación mecánica invasiva ¿debemos seguir una estrategia de ventilación protectora?

- *Recomendamos seguir una estrategia de ventilación protectora similar a SDRA de otras causas con volumen corriente entre 4-8 mL/kg peso predicho en caso de síndrome de distrés respiratorio secundario a neumonía por COVID-19. C-II*
- *Una vez ajustado el volumen corriente entre 4-8 mL/kg/peso predicho recomendamos monitorizar la presión meseta, que no debe exceder los 30 cm H₂O. C-II*
- *Recomendamos mantener una presión de distensibilidad (driving pressure) < 15 cm H₂O. C-II*

Estrategia de búsqueda:

#1 (“SARS COV 2” [MeSH Terms] OR “sars cov 2” [All fields] OR “covid” [All fields] OR “covid 19” [MeSH Terms] OR “covid 19” [All fields])

#2 (“protective ventilation” [MeSH Terms] OR (“protective ventilation” [All fields])

#3 (“driving pressure” [MeSH Terms] OR (“driving pressure” [All fields])

#4 (“plateau pressures” [MeSH Terms] OR “plateau pressure” [All fields])

#5 (“PEEP” [MeSH Terms] OR “PEEP” [All fields])

Justificación:

A pesar de que existe poca evidencia científica, las revisiones, opiniones de expertos y las pocas descripciones de casos existentes hasta ahora recomiendan continuar con las estrategias de ventilación protectora conocidas hasta la fecha.

Gattinoni y cols (17,35) describen un espectro de enfermedad relacionada en el tiempo, donde existen dos fenotipos de presentación de neumonía por COVID-19, el fenotipo “L” que se caracteriza por baja elastancia, elevada complianza o *compliance*, con baja relación ventilación-perfusión y baja reclutabilidad, esta fase puede mejorar o, en su defecto, evolucionar hacia el fenotipo “H” que se caracteriza por elevada elastancia, baja *compliance*, elevado shunt derecha-izquierda y alta reclutabilidad pulmonar (17). Sus recomendaciones se enfocan en mantener parámetros de ventilación protectora, con un volumen corriente entre 6-8 mL/kg/peso predicho, en el caso del fenotipo “L”, permitiendo incluso volúmenes tidal de hasta 9 mL/kg de peso predicho si las presiones

meseta lo permiten, y llegando a disminuir a 4 mL/kg de peso predicho en caso de fenotipo “H” (17,35). Estos datos fueron comprobados en una pequeña muestra de 32 pacientes; en la que se evidenciaron diferencias en esta variable de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), tanto en características radiológicas y fisiológicas como en términos de relación entre la oxigenación y la mecánica pulmonar (36).

Sin embargo, estos fenotipos no están del todo consolidados, pues según estudios de cohortes de escasos pacientes y en estudios monocéntricos comparativos (37–40) se han observado comportamientos parejos al SDRA de otras causas, definido siempre como un síndrome heterogéneo con alteración en el intercambio de gases. Ferrando y cols, en un estudio multicéntrico observacional de cohortes que incluyó más de 700 pacientes (38) consideran que los valores de *compliance*, presión meseta y *driving pressure* fueron similares a otras cohortes publicadas previamente de SDRA, por lo que recomienda continuar con las pautas recomendadas según la evidencia previa. Estas recomendaciones son similares a las que sugieren un estudio observacional (39), que incluye más de 300 pacientes en Italia, donde muchos aspectos del SDRA secundario a COVID-19 son similares a aquellos SDRA de diferente etiología.

Fan y cols (41), revisan la literatura disponible en agosto de 2020 y posteriormente Nasa y cols (42) en un panel internacional que incluyen 39 expertos en el manejo de SDRA, recomiendan basar nuestra terapia en la evidencia disponible hasta ahora para SDRA, ajustada a las necesidades específicas de cada paciente, pues consideran que el SDRA relacionado con COVID-19 es similar a otras formas de SDRA.

Las recomendaciones de la Surviving Sepsis Campaign y otras revisiones (3,41–44), incluyendo las recomendaciones dadas por la OMS, basadas en opiniones de expertos ante la falta de evidencia actual, recomiendan el uso de parámetros habituales en otras causas de SDRA. La estrategia sugerida sería emplear un volumen corriente de 4-8 mL/kg de peso predicho en aquellos pacientes afectados por neumonía por COVID-19 que presentan SDRA, siendo el punto inicial 6 mL/kg de peso predicho, aumentando hasta 8mL/kg sólo en caso de doble *trigger* o si la presión inspiratoria disminuye por debajo de la PEEP y disminuyendo 1 mL/kg (4mL/kg de peso predicho) en caso de que la presión meseta aumente por encima de 30 cmH₂O.

Según la escasa evidencia disponible hasta ahora, recomendamos continuar el manejo del SDRA con estrategias de ventilación protectora ya conocidas, ajustadas a la fisiopatología de cada paciente en particular.

Tabla-resumen ventilación mecánica protectora

Referencia y diseño del estudio	Pacientes	Intervención.	Comparación	Resultados	Limitaciones.
Chiumello (36) Observacional	64. 32 pacientes ingresados de manera consecutiva en 2 hospitales de Milan diagnosticados de SDRA secundario a COVID-19. 32 pacientes apareados con PaO ₂ /FiO ₂ similar y <i>compliance</i> similar extraídos de una base de datos previa.	Ninguna	Pacientes afectados por SARS-COV-2 (32). Cohorte similar afectado por SDRA secundario a otras patologías (32).	Los pacientes afectados de SARS-COV-2 presentan mejores <i>compliance</i> que pacientes afectados de SDRA que otras patologías.	Escasa población. Estudio observacional en uno solo centro.
Haudebourg (37) Observacional	60 Pacientes mayores de 18 años con SDRA según la definición de Berlin afectados de COVID-19 (30) y 30 pacientes afectados de SDRA de otras causas.	Ninguna	Pacientes con SDRA secundario a COVID-19 (30) vs pacientes con SDRA de otras etiologías (30).	La mecánica respiratoria en pacientes afectados de SARS-COV-2 es heterogénea no muy diferente a otras causas de SDRA. Pero con aparente mejor reclutabilidad.	Escasos pacientes. Estudio observacional con escasos pacientes y de un solo centro. Diferentes etiologías de SDRA en el grupo control
Ferrando (38) Observacional	742 Pacientes > 18 años afectados de SDRA (definición de Berlin) secundario COVID-19 por PCR, intubados y ventilados mecánicamente. SDRA severo 283 SDRA moderado 331 SDRA leve 121	Ninguna	Pacientes ventilados mecánicamente afectados de SDRA secundario a COVID-19	Los pacientes con SARS-COV-2 parecen tener características similares a otras formas de SDRA incluyendo <i>compliance</i> , presión meseta y DP.	Estudio observacional. No se evaluaron los criterios para ajuste de PEEP o el uso de terapias adyuvantes (prono, relajantes musculares).
Grasselli (39) Observacional	301 Pacientes mayores de 18 años afectados de COVID-19 ingresados	Realización de TAC torax + angiograma cuando estaba	Las variables clínicas, fisiológicas y los TC fueron comparados con bases de datos de pacientes con	Los pacientes con SDRA asociado a COVID-19 tienen morfología y	Estudio observacional.

	en UCI por SDRA (criterios de Berlin) y ventilados mecánicamente.	clínicamente indicado y técnicamente posible.	SDRA no COVID-19 obtenidos de la base de datos de LUNG SAFE y de la usada para definir los criterios de BERLIN	mecánica pulmonar similar a las formas clásicas de SDRA.	La realización de TC estuvo limitada por el riesgo de contagio.
Grieco (40) Observacional	60 30. Pacientes con SDRA moderado a severo (definición de Berlín) secundario a COVID-19 que requieren ventilación mecánica comparado con 30 pacientes afectados de SDRA moderado a severo de diferentes etiologías.	Ninguna	Pacientes > 18 años diagnosticados de COVID-19 con SDRA definido por la definición de Berlín	Las diferencias fisiológicas entre pacientes con SDRA secundario a COVID-19 (30) y de otras causas (30) es pequeña.	Estudio observacional monocéntrico. Escasa muestra de pacientes. Las casusas de SDRA no COVID-19 fueron heterogéneas.

Pregunta 16. ¿Cuál es la indicación de ventilación en decúbito prono en pacientes con SDRA secundaria a COVID-19?

- *Recomendamos la maniobra de decúbito prono en todos los pacientes intubados con criterios de distrés moderado o severo, que no presenten contraindicación para ello. A-II*
- *Recomendamos mantener a los pacientes en posición de prono al menos 16 horas consecutivas, pudiendo ser prolongado según la tolerancia y la respuesta del paciente. B-III*
- *No existe evidencia para establecer una recomendación sobre el empleo del decúbito prono en paciente despierto en ventilación espontánea. C-III*

Estrategia de búsqueda:

#1 ("sars cov 2"[MeSH Terms] OR "sars cov 2"[All Fields] OR "covid"[All Fields] OR "covid 19"[MeSH Terms] OR "covid 19"[All Fields])

#2 ("prone"[MeSH Terms] OR "prone"[All Fields] OR "prone position"[All Fields] OR "prone positioning"[All Fields])

La búsqueda de #1 AND #2 resultó en 175 citas.

Justificación:

El decúbito prono (DP) o posición en prono (PP) ha sido utilizado desde hace décadas mejorando la oxigenación en pacientes bajo ventilación mecánica invasiva. Esta terapia posicional mejora la diferencia de presión transpulmonar consiguiendo con ello múltiples beneficios como la homogeneización de la ventilación, la mejora de la ventilación/perfusión y la reducción del daño asociado a la ventilación mecánica (VILI) como resultado de la distensión alveolar (45). No fue hasta el estudio PROSEVA (PRONing SEVere ARDS) donde Guérin y cols. consiguen demostrar que no solo mejoraba la oxigenación, si no que, en pacientes con SDRA moderado o grave, además, reducía la mortalidad (46–48). Desde este momento los resultados en la mejora de la mortalidad han sido apoyados por múltiples autores desde diferentes partes del mundo (49,50).

Al inicio de la presente pandemia por COVID-19, las primeras recomendaciones, entre febrero y marzo de 2020, ya sugieren el uso de las maniobras de decúbito prono en paciente en ventilación mecánica con hipoxemia (3,17,51,52), apoyado en las

recomendaciones previas en el síndrome de distrés respiratorio por su semejanza con la enfermedad pulmonar producida por el SARS CoV-2 (53). Durante este tiempo de experiencia con esta nueva entidad, son muchos los autores que recogen series de casos o han presentado estudios prospectivos donde la cantidad de pacientes pronados por unidad de cuidados intensivos ha sido mucho mayor a las recogidas previamente (25,38,54–58). Se han obtenido con ellos datos a favor de la posición en prono con mejoría de la oxigenación y sin aumentar las complicaciones o incidencias. Aunque la evidencia por el momento no es demasiado alta, existen múltiples ensayos clínicos en marcha (NCT04350723, NCT04383613, NCT04402879, NCT04543760) cuyos resultados podrán ser incluidos en las siguientes recomendaciones.

Por el momento se mantiene cómo única contraindicación absoluta la fractura inestable de columna, siendo contraindicaciones relativas la inestabilidad hemodinámica, las fracturas de huesos largos o pelvis, las heridas abdominales o la presión intracraneal elevada (49). La obesidad no debe ser considerada una contraindicación, incluso algunos autores sugieren que podrían ser pacientes con mayor beneficio del decúbito prono (59–61). Existe escasa evidencia acerca del prono en la mujer embarazada, si bien algunos autores sugieren que podría ser una contraindicación relativa, muchos otros sostienen que con una posición adecuada y monitorización fetal podría ser beneficiosa. Desde el Grupo de Trabajo Nacional Australiano se apoya el decúbito prono en aquellas embarazadas que por su situación clínica lo precisen (62).

En cuanto a la duración, existe una tendencia hacia prolongar las sesiones de decúbito prono por encima de las 16 horas mínimas recomendadas hasta el momento en la mayoría de las guías referentes al SDRA. Múltiples autores han publicado sobre potenciales beneficios sin observar un aumento de las complicaciones (63,64).

Enfrentarnos a una situación de presión asistencial sin precedentes, ha promovido en la comunidad científica el impulso para desarrollar técnicas de bajo coste y potencial beneficio como el decúbito prono en paciente despierto, o *“awake prone”*. Ya en 2015 Pesenti y cols publicaron sobre la mejora de la oxigenación en pacientes que mantienen durante 2 horas la posición en prono con ventilación espontánea. Con la epidemia las publicaciones han sido múltiples y muy diversas, sin existir por el momento evidencia

suficiente para recomendar ni evitar dicha técnica; el grupo español de Ferrando y cols, en su estudio observacional multicéntrico, cuestiona el beneficio del “*awake prone*” (17,25,65–68).

Tabla-resumen ventilación en prono

Referencia y diseño del estudio	Pacientes	Intervención	Comparación	Resultados	Limitaciones/sesgos
Guérin (47) Observacional	Total: 6723 Inclusión: >18 a, SDRA según criterios Berlín, vía aérea artificial + VM Exclusión: no intubados, no cumplir criterios SDRA el día de recogida de datos.	Recogida todos pacientes en VM en 4 días diferentes a lo largo de un año. Excluyen los que no cumplen criterios SDRA. Finalmente se analizan 735 pacientes en VM con SDRA	Prevalencia de posición prono: 13.7%. Razones de no-prono. Complicaciones en relación al prono.	Pocas complicaciones, mejoría oxigenación significativa, descenso <i>driving pressure</i> significativo	Baja potencia No evalúa mortalidad No COVID-19
Guérin (46) ECA	Total: 466 Inclusión: IOT + VM <36h SDRA severo (PaO ₂ /FiO ₂ <150, FiO ₂ >60%, >5 PEEP, Vt 6ml/kg peso predicho)	Prono	Supino	Prono mejora oxigenación y reduce mortalidad	Grupos heterogéneos (SO FA, vasopresores, bloque o neuromuscular). Falta de recogida de datos de los pacientes no incluidos, No paciente COVID-19
Ferrando (38) Observacional	Total: 742 Inclusión: SDRA + COVID-19 Ingresados en UCI desde 12 marzo -1 junio 2020	Características clínicas, manejo ventilatorio, resultados clínicos de los pacientes... Se comparan algunos resultados con SDRA de pacientes NO-COVID-19	Prono según gravedad del SDRA	Sugieren que el SDRA COVID-19 se comporta de forma similar a los distes de causa NO-COVID-19: Mejores resultados, cuanto más grave el SDRA	Estadística no ajustada a factores de confusión. Estrategias y actuaciones poco representativas por estar realizado en pandemia. Diseño estudio no recoge las razones de los enfoques terapéuticos (cómo se ajusta PEEP, porqué se hace prono, o

					maniobras de reclutamiento...)
Munshi (50) Metanálisis	Total: 2129 Inclusión: ECA que comparen pronos en adultos con VM.	Explorar los efectos de la duración de la VM en pronos, la ventilación protectora y la gravedad de SDRA.		8 ECAs No diferencias de mortalidad pronos vs supinos Menor mortalidad: si pronos >12 horas y SDRA moderado y severo Pronos más incidencia de obstrucción del tubo orotraqueal, y más incidencia de úlceras por presión	Se incluyen ensayos antiguos con enfoques obsoletos. Mucho análisis de subgrupos

<p>Shelhamer (69) Cohortes</p>	<p>Total: 335</p> <p>Inclusión secuencia pacientes adultos con diagnóstico COVID-19 en VM</p>	<p>Prono</p>	<p>Supino</p>	<p>Prono mejora mortalidad y fisiopatología en paciente con SDRA por COVID-19</p>	<p>Un solo centro, retrospectivo Datos basados en situación de crisis. Posibles sesgos de canalización o del superviviente, declarados por los autores, que se intentan compensar y deberían tener poco peso.</p>
<p>Ferrando (68) Observacional</p>	<p>Total: 1043 Total “<i>awake prono</i>”: 55</p> <p>Inclusión desde 36 UCIs adultos con COVID que reciben HFNO</p>	<p>Características clínicas, analíticas, resultados clínicos de los pacientes... Se comparan algunos resultados de recibir sólo alto flujo nasal o recibir además pronos despiertos</p>	<p>HFNO vs HFNO + Prono despierto</p>	<p>Prono despierto no reduce la necesidad de intubación ni la mortalidad</p>	<p>Muestra final de HFNO+pronos despiertos pequeña respecto al total. Descriptivo, solo incluye Pronos despiertos >16horas Faltan razones para pronar.</p>

Pregunta 17. ¿Cuál es la indicación de ECMO en pacientes con SDRA secundario a COVID-19?

- *Recomendamos el uso de ECMO veno-venoso en centros con experiencia o de referencia, en pacientes seleccionados con SDRA severo con insuficiencia respiratoria hipoxémica refractaria y/o hipercápnica, en ausencia de contraindicaciones, ante la falta de respuesta a las terapias convencionales, en especial al decúbito prono. B-II*

Estrategia de búsqueda:

“Sars-cov-2” OR “COVID-19” OR “coronavirus”

“ECMO viral outbreaks”

“Extracorporeal membrane oxygenation” OR “ECMO” OR “veno-venous ECMO”

“ECMO indications”

“ECMO contraindications”

“ECMO criteria”

Pubmed: “ECMO AND COVID

Justificación:

El uso de ECMO en la actual pandemia ha sido, según las publicaciones iniciales, del 3-11.1% de los casos de enfermedad por COVID-19 graves ingresados en UCI. Según el registro de la ELSO (*Extracorporeal Life Support Organization*) para COVID-19, el 95% de las indicaciones son respiratorias, siendo el modo veno-venoso (VV) el utilizado en el 100 % de los casos (70).

Si tenemos en cuenta anteriores brotes de enfermedades víricas, en el caso del MERS (*Middle East Respiratory Syndrome*) en el año 2012, en un estudio retrospectivo, la mortalidad fue menor en los pacientes que recibieron ECMO respecto al grupo de tratamiento convencional (65% vs 100%, $p=0.02$) (71). En el caso de la pandemia por influenza A (H1N1) en el año 2009, se implantó ECMO en 2-6 casos/millón de habitantes (72). Eran en general pacientes más jóvenes, con SDRA grave y donde además coincidieron los avances tecnológicos de los sistemas. Varios estudios realizados mostraron beneficio para el uso de la ECMO, con mortalidad del 21% en el grupo tratado con ECMO (72), y diferencias significativas en la mortalidad en pacientes tratados con

ECMO en un centro ECMO respecto a los que no recibieron ECMO (23,7% vs 52,5%, $p=0.006$) (73).

Sólo disponemos de dos estudios aleatorizados y controlados para el uso de ECMO en el SDRA. El estudio CESAR, en el año 2009, demuestra un 63% de supervivencia a los 6 meses sin discapacidad en el grupo ECMO, respecto al 47% en el grupo de tratamiento convencional ($p=0.03$) (74). El estudio EOLIA, en el año 2018, arroja una mortalidad a los 60 días no significativamente inferior en el grupo ECMO respecto al grupo con VM convencional (35% vs 46%, $p=0.09$) (75).

En las guías publicadas en el año 2019 para el tratamiento del SDRA, se confiere a la ECMO-VV un Grado 2 + de recomendación (76), para pacientes con SDRA grave con $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 80$ mmHg y/o cuando la VM es dañina (presión meseta > 30 cm H_2O) a pesar del uso de PEEP elevada, bloqueo neuromuscular y DP. La decisión de instaurar ECMO debería basarse en la opinión de un centro experto (76).

En el caso del SDRA por COVID-19 no disponemos de ningún estudio aleatorizado que evalúe el uso de ECMO. En las guías de la *Surviving Sepsis Campaign* para el manejo de los pacientes adultos con enfermedad por COVID-19 en UCI (3) se establece una recomendación débil acerca del uso de la técnica. En pacientes adultos con VM e hipoxemia refractaria a pesar de la optimización de la ventilación, el uso de terapias de rescate y el DP, se sugiere el uso de ECMO VV en el caso de que esté disponible, y si no lo está, derivar al paciente a un centro ECMO. La implantación de la técnica ha de ser considerada sólo en pacientes muy seleccionados con SDRA grave, teniendo siempre en cuenta la disponibilidad de recursos y la seguridad de los profesionales.

Las primeras publicaciones, procedentes de China, acerca del uso de ECMO en el SDRA por COVID-19 no describieron la mortalidad. En el estudio retrospectivo de Yang y cols (8) con 52 pacientes críticos, se implantó ECMO en 6 pacientes y 5 de ellos fallecieron. El estudio retrospectivo de Guqin y cols (77), con 221 pacientes y uso de ECMO en 10 de ellos, 3 fallecieron y 2 fueron dados de alta. En Europa, Marullo y cols (78), a través del grupo EuroELSO, publicaron los datos de 333 pacientes en 90 centros, con una mortalidad del 17.1% (pero con 100% de mortalidad en alguno de los centros), con una edad media de 52 años, uso de ECMO VV en el 93.7% de los casos y con mortalidad

significativamente superior en mayores de 60 años ($p=0.004$). En otro estudio, también a través del grupo EuroELSO, con 177 centros participantes en Europa e Israel, la mortalidad fue del 45%, con una edad media de 52.6 años (79). Un estudio de cohortes de la ELSO con 1035 pacientes describe una mortalidad hospitalaria a los 90 días del 38% (80). En Francia, un estudio retrospectivo multicéntrico con 83 pacientes, presenta una mortalidad el 36.1% (81), concluyendo que la mortalidad es similar a la de los estudios publicados en los últimos 2 años en pacientes con SDRA tratados con ECMO.

En pacientes con SDRA secundario a enfermedad por COVID-19, podría considerarse ECMO VV, en aquellos que no han respondido a un tratamiento escalonado para el SDRA con estrategias tradicionales, especialmente la ausencia de respuesta al decúbito prono (75,82–84), sugiriéndose 6 horas postprono para evaluar la respuesta al mismo (46,85). Una duración de la VM menor de 7 días (82–84) es condición indispensable para considerar la técnica. Los pacientes con un cociente $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mmHg deben recibir DP en ausencia de contraindicación (46,82–84), VM protectora con uso adecuado de PEEP y *driving pressure* < 15 cm H₂O (75,76,86,87), uso recomendado de bloqueantes neuromusculares (BNM) (86), y considerar vasodilatadores inhalados (75,82,83). El óxido nítrico inhalado (iNO) ha demostrado un efecto inhibitor de la replicación del SARS-CoV-2 y, por su efecto vasodilatador pulmonar ha demostrado una mejoría del gradiente ventilación/perfusión en grupos de pacientes intubados y no intubados (88). La combinación de iNO a 10 ppm en combinación con almitrina intravenosa ha demostrado una rápida y significativa mejoría de la oxigenación (89). El uso de reclutamiento alveolar previo a la implantación de ECMO permite adecuar la PEEP. La baja reclutabilidad observada en pacientes con SDRA por COVID-19 se ha visto incrementada con la ventilación en decúbito prono (90).

Un cociente $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 60$ mm Hg durante > 6 horas o < 50 mm Hg durante > 3 horas sería indicación de ECMO (82,83). Otros grupos recomiendan iniciar ECMO con un cociente $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 50$ mm Hg durante > 3 horas, o < 80 mm Hg durante > 6 horas (75). En el caso de la insuficiencia respiratoria hipercápnica, un $\text{pH} < 7.20$ y una $\text{PaCO}_2 > 80$ mmHg > 6 horas o la imposibilidad de realizar VM protectora, sería indicación de ECMO (82,83). Otros grupos han establecido un $\text{pH} < 7.25$ y una $\text{PaCO}_2 > 60$ mm Hg durante $>$

6 horas con una frecuencia respiratoria de 35 respiraciones/minuto y VM ajustada para una presión meseta ≤ 32 mmHg para iniciar ECMO (75).

Las contraindicaciones (absolutas y relativas) para el uso de ECMO se detallan en la Tabla I (75,82,84).

Para cada indicación debe valorarse siempre el riesgo/beneficio de aplicar la técnica, así como los recursos disponibles y la posibilidad de recuperación de la función con calidad de vida aceptable. El uso de escalas pronósticas para ECMO, como el *RESP score* (85), el *PRESET score* (91) o la Escala de Fragilidad Clínica (92), pueden ayudarnos en la toma de decisiones.

Se han establecido cuatro niveles de organización en ECMO: internacional, nacional, regional e institucional (82,93,94). El establecimiento de centros de referencia (centros ECMO) permite concentrar los casos y mejorar los resultados (72–74). Un mayor volumen de casos anual se asocia a un descenso de la mortalidad en ECMO tanto en niños como en adultos (95). En el caso de la enfermedad por COVID-19, no deben crearse nuevos centros ECMO para la asistencia a estos pacientes (82). No hay criterios establecidos para el traslado interhospitalario de pacientes con SDRA en la enfermedad por COVID-19, con alta dependencia de la disponibilidad de recursos. Algunos trabajos, con series de casos, concluyen que el transporte de estos pacientes en ECMO es seguro y que los casos deben ser muy seleccionados (96,97). La decisión de iniciar ECMO debe ser consensuada por el equipo ECMO del centro de referencia y el centro donde se encuentra el paciente.

Tabla I. Contraindicaciones para el uso de ECMO en la insuficiencia respiratoria de la enfermedad por COVID-19.

Contraindicaciones relativas

Edad ≥ 65 años

Obesidad con IMC ≥ 40 Kg/m²

Inmunosupresión Insuficiencia cardíaca crónica

Dosis altas de vasopresores (para ECMO VV)

RESP score ≤ 3

Contraindicaciones absolutas

Edad avanzada

Escala de Fragilidad Clínica ≥ 3 VM

> 10 días

Comorbilidades

ERC ≥ 3

Cirrosis

Demencia

Afectación neurológica que precise rehabilitación

Enfermedad oncológica diseminada

Enfermedad pulmonar avanzada

Desnutrición calórico-proteica

Enfermedad vascular periférica avanzada

Diabetes con fallo orgánico

Otras enfermedades médicas limitantes

FMO grave

Afectación neurológica aguda irreversible (ictus, encefalopatía anóxica, etc)

Hemorragia no controlada

Contraindicaciones para la anticoagulación o hemorragia incontrolada

Rechazo de transfusión

PCR

ERC: enfermedad renal crónica, FMO: fracaso multiorgánico, IMC: índice de masa corporal, PCR: parada cardiorrespiratoria

- *Recomendamos la canulación del paciente a pie de cama, para minimizar los riesgos del personal sanitario. B-III*

Justificación:

Es recomendable la colocación de las cánulas de ECMO a pie de cama en la unidad de cuidados intensivos cuando esto sea posible, evitando así el transporte del paciente, minimizando en número de personal sanitario expuesto al riesgo de infección y evitando el desreclutamiento alveolar con el cambio al ventilador de transporte (82,98).

El tipo de canulación preferida para la ECMO VV en un paciente con COVID-19 es la inserción de la cánula de drenaje en la vena femoral y la cánula de retorno en la vena yugular interna, preferiblemente la derecha, dejando la zona distal 1 o 2 cm por debajo de la unión cavoatrial (99,100). Las cánulas pueden colocarse mediante una técnica percutánea o abierta. La fluoroscopia no es necesaria para confirmar la posición de las cánulas, ya que esto puede lograrse con la radiografía de tórax. Aunque la ecocardiografía transtorácica o la ecocardiografía transesofágica (ETE) pueden utilizarse para visualizar la colocación óptima de las cánulas, el ETE debe evitarse, si es posible, en los pacientes con COVID-19, por tratarse de un procedimiento que genera aerosoles. El riesgo se reduce tras la intubación endotraqueal y la protección adecuada del equipo de ecografía (101–103).

- *Recomendamos realizar una evaluación continua de la relación riesgo/beneficio del tratamiento con ECMO. B-III*

Justificación:

La terapia con ECMO en pacientes con otros tipos de SDRA tiene una duración media de 10 días, con una estancia total en la UCI de aproximadamente un mes. Sin embargo, los primeros datos de los pacientes con COVID-19 indican una duración considerablemente mayor, con estudios que reportan una duración de tres a seis semanas (104–107). Aunque las definiciones de futilidad varían dependiendo de los grupos, algunos centros consideran volver al tratamiento convencional si no se observa una recuperación pulmonar después de aproximadamente 21 días (82,106).

- *Sugerimos seguir los protocolos de anticoagulación habituales en pacientes con ECMO VV y enfermedad por COVID-19. C-III*

Justificación:

Proporcionar una anticoagulación y una monitorización adecuada del circuito ECMO es complejo. En el paciente con enfermedad por COVID-19, las alteraciones en la coagulación y la profunda respuesta inflamatoria inducida en algunos pacientes COVID-19 (82,108), dificultan este proceso. Es necesario detectar el desarrollo de coagulación intravascular diseminada (CID), trombocitopenia, tiempo de protrombina prolongado, aumento del dímero D, evidencia de trombosis en el circuito ECMO o en el paciente (arterias pulmonares, vena cava inferior, aurícula derecha, etc. (82,108–112). Por otro lado, también se ha informado de un mayor riesgo de hemorragia, con una alta incidencia de hemorragia intracraneal (113).

Respecto a la monitorización de la anticoagulación, la mayoría de las instituciones tienen como objetivo un tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) de al menos 1.5 veces el valor basal, aunque otros centros utilizan objetivos más altos (2.0-2.5 veces el valor de control (114). El tiempo de coagulación activado (TCA) se correlaciona mal con el TTPa (115). También pueden emplearse pruebas viscoelásticas, como la tromboelastografía o la tromboelastometría rotacional (116,117).

La formación de trombos en el oxigenador o en el circuito con evidencia de hipoxemia no debida a otras causas requiere el recambio de la membrana. La formación de coágulos intracardíacos durante el soporte ECMO es rara y la mortalidad es alta (118).

Tabla-resumen ECMO

Referencias y diseño estudio	Tipo de estudio	Criterios de inclusión/Objetivo	Pacientes	Resultados
Peek, CESAR (74) ECA	Randomizado multicéntrico	-18-65 años -Fallo respiratorio con Murray>3 y/o pH<7.20 -Fallo respiratorio reversible Objetivo primario: muerte o discapacidad severa a los 6 meses tras aleatorización o antes del alta del hospital	180 pacientes - 90 pacientes tratamiento convencional - 90 pacientes traslado a centro de referencia para considerar ECMO	Menor mortalidad a los 6 meses y discapacidad en grupo ECMO (63% supervivencia), respecto al grupo con tratamiento convencional (47% supervivencia) ($p=0,003$)
Noah (73) Cohortes retrospectivo	Retrospectivo cohortes	Pacientes con SDRA por H1N1 trasladados para ECMO a 1 de los 4 centros de referencia ECMO de Reino Unido. Los trasladados ECMO y los no ECMO fueron emparejados con cohorte H1N1 Objetivo primario: supervivencia hospitalaria	80 pacientes trasladados (69 recibieron ECMO VV).	Menor mortalidad en grupo trasladados ECMO (23.7%), respecto al grupo trasladado no ECMO (52.5%); $p=0.008$
Combes, EOLIA (75) ECA	Randomizado multicéntrico internacional	-Pacientes con SDRA grave de distintas etiologías. -SDRA grave: PaO ₂ /FiO ₂ < 50 más de 3 h; <80 más de 6 horas; o pH<7.25 o PaCO ₂ ≥60 más de 6 horas. Objetivo primario: mortalidad a los 60 días	124 pacientes ECMO y 125 pacientes grupo control (tratamiento convencional)	Mortalidad a 60 días no significativamente menor en el grupo ECMO respecto al grupo de tratamiento convencional (35% vs 45%; $p=0.09$)
Alshahrani (71) Retrospectivo	Retrospectivo Multicéntrico	-Pacientes con SDRA MERS-CoV con insuficiencia respiratoria refractaria. - Clasificados en grupo ECMO y grupo con terapia convencional	35 pacientes (18 ECMO; 17 tratamiento convencional)	Grupo ECMO: menor mortalidad ((65% vs 100%, $p = 0.02$), mayor estancia en UCI

		Objetivo primario: mortalidad hospitalaria		
Yang (107) Observacional	Retrospectivo unicéntrico observacional	Pacientes críticos adultos con neumonía por SARS-CoV-2	52 pacientes, 6 en ECMO (11.5%), de los cuales 5 fallecen	Mortalidad de la neumonía SARS-CoV-2 mayor en pacientes mayores de 65 años.
Zhang (77) Observacional	Restrospectivo unicéntrico	Pacientes críticos adultos con neumonía confirmada por SARS-CoV-2	221 pacientes, 10 en ECMO (4.5%), fallecen 3, 5 en ECMO, 2 altas	Mortalidad mayor en edad avanzada, enfermedades crónicas
Marullo (78) Observacional	Retrospectivo	Pacientes en ECMO con COVID-19. Datos extraídos del Registro EuroELSO. Objetivo primario: mortalidad durante ECMO	333 pacientes de 17 países y 90 instituciones	Mortalidad 17.1%. Mayor mortalidad en pacientes > 60 años. $p=0.004$
Barbaro (80) Observacional	Retrospectivo multicéntrico	Pacientes en ECMO ≥ 16 años. Datos extraídos del Registro ELSO. Objetivo primario: mortalidad a los 60 días	1035 pacientes 36 países y 213 instituciones	Mortalidad a los 90 días 38%
Schmidt (81) Cohortes retrospectivo M, et al	Retrospectivo Cohortes unicéntrico	Pacientes que recibieron ECMO por SDRA secundario a SARS-CoV-2	492 pacientes con 83 pacientes en ECMO	Mortalidad 36.1% a los 60 días, similar a la de estudios previos con ECMO en SDRA de otras causas
Bagate (89) Observacional	Monocéntrico de cohortes	Pacientes con SDRA severo por COVID-19 que recibieron iNO (10 ppm) sólo y combinado con almitrina (10 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$)	10 pacientes con SDRA severo	El uso de iNO en combinación con almitrina mejora de manera rápida y significativamente la oxigenación
Pan (90) Observacional	Retrospectivo observacional monocéntrico	Pacientes con SDRA por COVID-19 ventilados en supino y en prono	12 pacientes con SDRA	En pacientes con SDRA por COVID-19 la reclutabilidad pulmonar fue baja, mejorando con la ventilación en decúbito prono.

Bibliografía:

1. Perkins GD, Couper K, Connolly B, Baillie JK, Bradley JM, Dark P, et al. RECOVERY- Respiratory Support: Respiratory Strategies for patients with suspected or proven COVID-19 respiratory failure; Continuous Positive Airway Pressure, High-flow Nasal Oxygen, and standard care: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 29 de julio de 2020;21(1):687.
2. Tverring J, Åkesson A, Nielsen N. Helmet continuous positive airway pressure versus high-flow nasal cannula in COVID-19: a pragmatic randomised clinical trial (COVID HELMET). *Trials*. 3 de diciembre de 2020;21(1):994.
3. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*. mayo de 2020;46(5):854-87.
4. Geng S, Mei Q, Zhu C, Yang T, Yang Y, Fang X, et al. High flow nasal cannula is a good treatment option for COVID-19. *Heart Lung*. octubre de 2020;49(5):444-5.
5. Calligaro GL, Lalla U, Audley G, Gina P, Miller MG, Mendelson M, et al. The utility of high-flow nasal oxygen for severe COVID-19 pneumonia in a resource-constrained setting: A multi-centre prospective observational study. *EClinicalMedicine*. noviembre de 2020;28:100570.
6. Hu M, Zhou Q, Zheng R, Li X, Ling J, Chen Y, et al. Application of high-flow nasal cannula in hypoxemic patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med*. 24 de diciembre de 2020;20(1):324.
7. Procopio G, Cancelliere A, Trecarichi EM, Mazzitelli M, Arrighi E, Perri G, et al. Oxygen therapy via high flow nasal cannula in severe respiratory failure caused by Sars-Cov-2 infection: a real-life observational study. *Ther Adv Respir Dis*. diciembre de 2020;14:1753466620963016.
8. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. mayo de 2020;8(5):475-81.
9. Wang K, Zhao W, Li J, Shu W, Duan J. The experience of high-flow nasal cannula in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in two hospitals of Chongqing, China. *Ann Intensive Care*. 30 de marzo de 2020;10(1):37.
10. Alharthy A, Faqih F, Noor A, Soliman I, Brindley PG, Karakitsos D, et al. Helmet Continuous Positive Airway Pressure in the Treatment of COVID-19 Patients with Acute Respiratory Failure could be an Effective Strategy: A Feasibility Study. *J Epidemiol Glob Health*. septiembre de 2020;10(3):201-3.
11. Agarwal A, Basmaji J, Muttalib F, Granton D, Chaudhuri D, Chetan D, et al. High-flow nasal cannula for acute hypoxemic respiratory failure in patients with COVID-19: systematic reviews of effectiveness and its risks of aerosolization, dispersion, and infection transmission. *Can J Anaesth*. septiembre de 2020;67(9):1217-48.
12. Jermy MC, Spence CJT, Kirton R, O'Donnell JF, Kabaliuk N, Gaw S, et al. Assessment of dispersion of airborne particles of oral/nasal fluid by high flow nasal cannula therapy. *PLoS One*. 2021;16(2):e0246123.
13. Leonard S, Atwood CW, Walsh BK, DeBellis RJ, Dungan GC, Strasser W, et al. Preliminary Findings on Control of Dispersion of Aerosols and Droplets During High-Velocity Nasal Insufflation Therapy Using a Simple Surgical Mask: Implications for the

- High-Flow Nasal Cannula. *Chest*. septiembre de 2020;158(3):1046-9.
14. Hui DS, Chow BK, Lo T, Tsang OTY, Ko FW, Ng SS, et al. Exhaled air dispersion during high-flow nasal cannula therapy versus CPAP via different masks. *Eur Respir J*. abril de 2019;53(4).
 15. Roca O, Hernández G, Díaz-Lobato S, Carratalá JM, Gutiérrez RM, Masclans JR, et al. Current evidence for the effectiveness of heated and humidified high flow nasal cannula supportive therapy in adult patients with respiratory failure. *Crit Care*. 28 de abril de 2016;20(1):109.
 16. Winck JC, Scala R. Non-invasive respiratory support paths in hospitalized patients with COVID-19: proposal of an algorithm. *Pulmonology*. 20 de enero de 2021;
 17. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med*. junio de 2020;46(6):1099-102.
 18. Tobin MJ. Basing Respiratory Management of COVID-19 on Physiological Principles. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de junio de 2020;201(11):1319-20.
 19. Montrief T, Ramzy M, Long B, Gottlieb M, Hercz D. COVID-19 respiratory support in the emergency department setting. *Am J Emerg Med*. octubre de 2020;38(10):2160-8.
 20. Whittle JS, Pavlov I, Sacchetti AD, Atwood C, Rosenberg MS. Respiratory support for adult patients with COVID-19. *J Am Coll Emerg Physicians Open*. 13 de abril de 2020;
 21. Aliberti S, Radovanovic D, Billi F, Sotgiu G, Costanzo M, Pilocane T, et al. Helmet CPAP treatment in patients with COVID-19 pneumonia: a multicentre cohort study. *Eur Respir J*. octubre de 2020;56(4).
 22. Oranger M, Gonzalez-Bermejo J, Dacosta-Noble P, Llontop C, Guerder A, Trosini-Desert V, et al. Continuous positive airway pressure to avoid intubation in SARS-CoV-2 pneumonia: a two-period retrospective case-control study. *Eur Respir J*. agosto de 2020;56(2).
 23. Belenguer Muncharaz A, Hernández-Garcés H, López-Chicote C, Ribes-García S, Ochagavía-Barbarín J, Zaragoza-Crespo R. Effectiveness of non-invasive ventilation in intensive care unit admitted patients due to SARS-CoV-2 pneumonia. *Med Intensiva*. 4 de septiembre de 2020;
 24. Zhang Q, Shen J, Chen L, Li S, Zhang W, Jiang C, et al. Timing of invasive mechanic ventilation in critically ill patients with coronavirus disease 2019. *J Trauma Acute Care Surg*. diciembre de 2020;89(6):1092-8.
 25. Fernández R, González de Molina FJ, Batlle M, Fernández MM, Hernandez S, Villagra A, et al. Non-invasive ventilatory support in patients with COVID-19 pneumonia: A Spanish multicenter registry. *Med Intensiva*. 16 de febrero de 2021;
 26. Faraone A, Beltrame C, Crociani A, Carrai P, Lovicu E, Filetti S, et al. Effectiveness and safety of noninvasive positive pressure ventilation in the treatment of COVID-19-associated acute hypoxemic respiratory failure: a single center, non-ICU setting experience. *Intern Emerg Med*. 22 de noviembre de 2020;
 27. Cinesi Gómez C, Peñuelas Rodríguez Ó, Luján Torné M, Egea Santaolalla C, Masa Jiménez JF, García Fernández J, et al. [Clinical consensus recommendations regarding non-invasive respiratory support in the adult patient with acute respiratory failure secondary to SARS-CoV-2 infection]. *Med Intensiva*. octubre de 2020;44(7):429-38.

28. Ing RJ, Bills C, Merritt G, Ragusa R, Bremner RM, Bellia F. Role of Helmet-Delivered Noninvasive Pressure Support Ventilation in COVID-19 Patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* octubre de 2020;34(10):2575-9.
29. De Vita N, Scotti L, Cammarota G, Racca F, Pissaia C, Maestroni C, et al. Predictors of intubation in COVID-19 patients treated with out-of-ICU continuous positive airway pressure. *Pulmonology.* 20 de enero de 2021;
30. Blez D, Soulier A, Bonnet F, Gayat E, Garnier M. Monitoring of high-flow nasal cannula for SARS-CoV-2 severe pneumonia: less is more, better look at respiratory rate. *Intensive Care Med.* noviembre de 2020;46(11):2094-5.
31. González-Castro A, Cuenca Fito E, Fernandez-Rodriguez A, Escudero Acha P, Rodríguez Borregán JC, Peñasco Y. High flow oxygen therapy in the treatment of SARS-CoV-2 pneumonia. *Med Intensiva.* 18 de enero de 2021;
32. Patel M, Gangemi A, Marron R, Chowdhury J, Yousef I, Zheng M, et al. Retrospective analysis of high flow nasal therapy in COVID-19-related moderate-to-severe hypoxaemic respiratory failure. *BMJ Open Respir Res.* agosto de 2020;7(1).
33. Xu Q, Wang T, Qin X, Jie Y, Zha L, Lu W. Early awake prone position combined with high-flow nasal oxygen therapy in severe COVID-19: a case series. *Crit Care.* 24 de mayo de 2020;24(1):250.
34. Rodríguez A, Moreno G, Gómez J, Carbonell R, Picó-Plana E, Bofill CB, et al. INFECCIÓN GRAVE POR CORONAVIRUS SARS-CoV-2: Experiencia en un hospital de tercer nivel con pacientes afectados por COVID-19 durante la pandemia 2020. *Medicina Intensiva* [Internet]. junio de 2020 [citado 1 de julio de 2020]; Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S021056912030190X>
35. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 Respiratory Distress. *JAMA.* 9 de junio de 2020;323(22):2329-30.
36. Chiumello D, Busana M, Coppola S, Romitti F, Formenti P, Bonifazi M, et al. Physiological and quantitative CT-scan characterization of COVID-19 and typical ARDS: a matched cohort study. *Intensive Care Med.* diciembre de 2020;46(12):2187-96.
37. Haudebourg A-F, Perier F, Tuffet S, de Prost N, Razazi K, Mekontso Dessap A, et al. Respiratory Mechanics of COVID-19- versus Non-COVID-19-associated Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 de julio de 2020;202(2):287-90.
38. Ferrando C, Suarez-Sipmann F, Mellado-Artigas R, Hernández M, Gea A, Arruti E, et al. Clinical features, ventilatory management, and outcome of ARDS caused by COVID-19 are similar to other causes of ARDS. *Intensive Care Med.* diciembre de 2020;46(12):2200-11.
39. Grasselli G, Tonetti T, Protti A, Langer T, Girardis M, Bellani G, et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. *Lancet Respir Med.* diciembre de 2020;8(12):1201-8.
40. Grieco DL, Bongiovanni F, Chen L, Menga LS, Cutuli SL, Pintaudi G, et al. Respiratory physiology of COVID-19-induced respiratory failure compared to ARDS of other etiologies. *Crit Care.* 28 de agosto de 2020;24(1):529.
41. Fan E, Beitler JR, Brochard L, Calfee CS, Ferguson ND, Slutsky AS, et al. COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: is a different approach to management warranted? *Lancet Respir Med.* agosto de 2020;8(8):816-21.

42. Nasa P, Azoulay E, Khanna AK, Jain R, Gupta S, Javeri Y, et al. Expert consensus statements for the management of COVID-19-related acute respiratory failure using a Delphi method. *Crit Care*. 16 de marzo de 2021;25(1):106.
43. Hajjar LA, Costa IBS da S, Rizk SI, Biselli B, Gomes BR, Bittar CS, et al. Intensive care management of patients with COVID-19: a practical approach. *Ann Intensive Care*. 18 de febrero de 2021;11(1):36.
44. COVID-19 Clinical management: living guidance [Internet]. [citado 30 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>
45. Qadri SK, Ng P, Toh TSW, Loh SW, Tan HL, Lin CB, et al. Critically Ill Patients with COVID-19: A Narrative Review on Prone Position. *Pulm Ther*. diciembre de 2020;6(2):233-46.
46. Guérin C, Reignier J, Richard J-C, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 6 de junio de 2013;368(23):2159-68.
47. Guérin C, Beuret P, Constantin JM, Bellani G, Garcia-Olivares P, Roca O, et al. A prospective international observational prevalence study on prone positioning of ARDS patients: the APRONET (ARDS Prone Position Network) study. *Intensive Care Med*. enero de 2018;44(1):22-37.
48. Ayzac L, Girard R, Baboi L, Beuret P, Rabilloud M, Richard JC, et al. Ventilator-associated pneumonia in ARDS patients: the impact of prone positioning. A secondary analysis of the PROSEVA trial. *Intensive Care Med*. mayo de 2016;42(5):871-8.
49. Guérin C, Albert RK, Beitler J, Gattinoni L, Jaber S, Marini JJ, et al. Prone position in ARDS patients: why, when, how and for whom. *Intensive Care Med*. diciembre de 2020;46(12):2385-96.
50. Munshi L, Del Sorbo L, Adhikari NKJ, Hodgson CL, Wunsch H, Meade MO, et al. Prone Position for Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc*. octubre de 2017;14(Supplement_4):S280-8.
51. Jin Y-H, Cai L, Cheng Z-S, Cheng H, Deng T, Fan Y-P, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res*. 6 de febrero de 2020;7(1):4.
52. Canada PHA of. Clinical management of patients with COVID-19: Second interim guidance [Internet]. aem. 2021 [citado 30 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/2019-novel-coronavirus-infection/clinical-management-covid-19.html>
53. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. marzo de 2017;43(3):304-77.
54. Zarantonello F, Andreatta G, Sella N, Navalesi P. Prone Position and Lung Ventilation and Perfusion Matching in Acute Respiratory Failure due to COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 de julio de 2020;202(2):278-9.
55. Araújo MS de, Santos MMPD, Silva CJ de A, Menezes RMP de, Feijão AR, Medeiros SM de. Prone positioning as an emerging tool in the care provided to patients infected with COVID-19: a scoping review. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2021;29:e3397.
56. Gleissman H, Forsgren A, Andersson E, Lindqvist E, Lipka Falck A, Cronhjort M, et al. Prone positioning in mechanically ventilated patients with severe acute

respiratory distress syndrome and coronavirus disease 2019. *Acta Anaesthesiol Scand.* marzo de 2021;65(3):360-3.

57. Weiss TT, Cerda F, Scott JB, Kaur R, Sungurlu S, Mirza SH, et al. Prone positioning for patients intubated for severe acute respiratory distress syndrome (ARDS) secondary to COVID-19: a retrospective observational cohort study. *Br J Anaesth.* enero de 2021;126(1):48-55.
58. Abou-Arab O, Haye G, Beyls C, Huette P, Roger P-A, Guilbart M, et al. Hypoxemia and prone position in mechanically ventilated COVID-19 patients: a prospective cohort study. *Can J Anaesth.* febrero de 2021;68(2):262-3.
59. Ryan DH, Ravussin E, Heymsfield S. COVID 19 and the Patient with Obesity - The Editors Speak Out. *Obesity (Silver Spring).* mayo de 2020;28(5):847.
60. Ni Y-N, Luo J, Yu H, Wang Y-W, Hu Y-H, Liu D, et al. Can body mass index predict clinical outcomes for patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome? A meta-analysis. *Crit Care.* 22 de febrero de 2017;21(1):36.
61. Jose RJ, Manuel A. Does Coronavirus Disease 2019 Disprove the Obesity Paradox in Acute Respiratory Distress Syndrome? *Obesity (Silver Spring).* junio de 2020;28(6):1007.
62. Vogel JP, Tendal B, Giles M, Whitehead C, Burton W, Chakraborty S, et al. Clinical care of pregnant and postpartum women with COVID-19: Living recommendations from the National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* diciembre de 2020;60(6):840-51.
63. Carsetti A, Damia Paciarini A, Marini B, Pantanetti S, Adrario E, Donati A. Prolonged prone position ventilation for SARS-CoV-2 patients is feasible and effective. *Crit Care.* 15 de mayo de 2020;24(1):225.
64. Concha P, Treso-Geira M, Esteve-Sala C, Prades-Berengué C, Domingo-Marco J, Roche-Campo F. Invasive mechanical ventilation and prolonged prone position during the COVID-19 pandemic. *Med Intensiva.* 16 de enero de 2021;
65. Wendt C, Mobus K, Weiner D, Eskin B, Allegra JR. Prone Positioning of Patients With Coronavirus Disease 2019 Who Are Nonintubated in Hypoxic Respiratory Distress: Single-Site Retrospective Health Records Review. *J Emerg Nurs.* marzo de 2021;47(2):279-287.e1.
66. Scaravilli V, Grasselli G, Castagna L, Zanella A, Isgrò S, Lucchini A, et al. Prone positioning improves oxygenation in spontaneously breathing nonintubated patients with hypoxemic acute respiratory failure: A retrospective study. *J Crit Care.* diciembre de 2015;30(6):1390-4.
67. Picard C, Douma MJ. Commentary on «Prone Positioning of Patients With Coronavirus Disease 2019 Who Are Nonintubated in Hypoxic Respiratory Distress». *J Emerg Nurs.* marzo de 2021;47(2):214-7.
68. Ferrando C, Mellado-Artigas R, Gea A, Arruti E, Aldecoa C, Adalia R, et al. Awake prone positioning does not reduce the risk of intubation in COVID-19 treated with high-flow nasal oxygen therapy: a multicenter, adjusted cohort study. *Crit Care.* 6 de octubre de 2020;24(1):597.
69. Shelhamer MC, Wesson PD, Solari IL, Jensen DL, Steele WA, Dimitrov VG, et al. Prone Positioning in Moderate to Severe Acute Respiratory Distress Syndrome Due to COVID-19: A Cohort Study and Analysis of Physiology. *J Intensive Care Med.* febrero de 2021;36(2):241-52.
70. Full COVID-19 Registry Dashboard [Internet]. [citado 30 de abril de 2021].

Disponible en: <https://www.else.org/Registry/FullCOVID19RegistryDashboard.aspx>

71. Alshahrani MS, Sindi A, Alshamsi F, Al-Omari A, El Tahan M, Alahmadi B, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Ann Intensive Care*. 10 de enero de 2018;8(1):3.
72. Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators, Davies A, Jones D, Bailey M, Beca J, Bellomo R, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA*. 4 de noviembre de 2009;302(17):1888-95.
73. Noah MA, Peek GJ, Finney SJ, Griffiths MJ, Harrison DA, Grieve R, et al. Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A(H1N1). *JAMA*. 19 de octubre de 2011;306(15):1659-68.
74. Peek GJ, Clemens F, Elbourne D, Firmin R, Hardy P, Hibbert C, et al. CESAR: conventional ventilatory support vs extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure. *BMC Health Serv Res*. 23 de diciembre de 2006;6:163.
75. Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, Guervilly C, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 24 de mayo de 2018;378(21):1965-75.
76. Papazian L, Aubron C, Brochard L, Chiche J-D, Combes A, Dreyfuss D, et al. Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care*. 13 de junio de 2019;9(1):69.
77. Zhang G, Hu C, Luo L, Fang F, Chen Y, Li J, et al. Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. *J Clin Virol*. junio de 2020;127:104364.
78. Marullo AG, Cavarretta E, Biondi Zoccai G, Mancone M, Peruzzi M, Piscioneri F, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for critically ill patients with coronavirus-associated disease 2019: an updated perspective of the European experience. *Minerva Cardioangiol*. octubre de 2020;68(5):368-72.
79. Lorusso R, Combes A, Coco VL, De Piero ME, Belohlavek J, EuroECMO COVID-19 WorkingGroup, et al. ECMO for COVID-19 patients in Europe and Israel. *Intensive Care Med*. marzo de 2021;47(3):344-8.
80. Barbaro RP, MacLaren G, Boonstra PS, Iwashyna TJ, Slutsky AS, Fan E, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: an international cohort study of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *Lancet*. 10 de octubre de 2020;396(10257):1071-8.
81. Schmidt M, Hajage D, Lebreton G, Monsel A, Voiriot G, Levy D, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome associated with COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med*. noviembre de 2020;8(11):1121-31.
82. Shekar K, Badulak J, Peek G, Boeken U, Dalton HJ, Arora L, et al. Extracorporeal Life Support Organization Coronavirus Disease 2019 Interim Guidelines: A Consensus Document from an International Group of Interdisciplinary Extracorporeal Membrane Oxygenation Providers. *ASAIO J*. julio de 2020;66(7):707-21.
83. Haiduc AA, Alom S, Melamed N, Harky A. Role of extracorporeal membrane oxygenation in COVID-19: A systematic review. *J Card Surg*. octubre de 2020;35(10):2679-87.

84. Fernández-Mondéjar E, Fuset-Cabanes MP, Grau-Carmona T, López-Sánchez M, Peñuelas Ó, Pérez-Vela JL, et al. The use of ECMO in ICU. Recommendations of the Spanish Society of Critical Care Medicine and Coronary Units. *Med Intensiva*. marzo de 2019;43(2):108-20.
85. Schmidt M, Bailey M, Sheldrake J, Hodgson C, Aubron C, Rycus PT, et al. Predicting survival after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory failure. The Respiratory Extracorporeal Membrane Oxygenation Survival Prediction (RESP) score. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de junio de 2014;189(11):1374-82.
86. Papazian L, Forel J-M, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 16 de septiembre de 2010;363(12):1107-16.
87. Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa ELV, Schoenfeld DA, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 19 de febrero de 2015;372(8):747-55.
88. Ricciardolo FLM, Bertolini F, Carriero V, Högman M. Nitric oxide's physiologic effects and potential as a therapeutic agent against COVID-19. *J Breath Res*. 5 de diciembre de 2020;15(1):014001.
89. Bagate F, Tuffet S, Masi P, Perier F, Razazi K, de Prost N, et al. Rescue therapy with inhaled nitric oxide and almitrine in COVID-19 patients with severe acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care*. 4 de noviembre de 2020;10(1):151.
90. Pan C, Chen L, Lu C, Zhang W, Xia J-A, Sklar MC, et al. Lung Recruitability in COVID-19-associated Acute Respiratory Distress Syndrome: A Single-Center Observational Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 de mayo de 2020;201(10):1294-7.
91. Hilder M, Herbstreit F, Adamzik M, Beiderlinden M, Bürschen M, Peters J, et al. Comparison of mortality prediction models in acute respiratory distress syndrome undergoing extracorporeal membrane oxygenation and development of a novel prediction score: the PREDiction of Survival on ECMO Therapy-Score (PRESET-Score). *Crit Care*. 12 de diciembre de 2017;21(1):301.
92. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*. 30 de agosto de 2005;173(5):489-95.
93. Ramanathan K, Antognini D, Combes A, Paden M, Zakhary B, Ogino M, et al. Planning and provision of ECMO services for severe ARDS during the COVID-19 pandemic and other outbreaks of emerging infectious diseases. *Lancet Respir Med*. mayo de 2020;8(5):518-26.
94. Combes A, Brodie D, Bartlett R, Brochard L, Brower R, Conrad S, et al. Position paper for the organization of extracorporeal membrane oxygenation programs for acute respiratory failure in adult patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de septiembre de 2014;190(5):488-96.
95. Barbaro RP, Odetola FO, Kidwell KM, Paden ML, Bartlett RH, Davis MM, et al. Association of hospital-level volume of extracorporeal membrane oxygenation cases and mortality. Analysis of the extracorporeal life support organization registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 de abril de 2015;191(8):894-901.
96. Schmiady MO, Hofmann M, Sromicki J, Halbe M, van Tilburg K, Aser R, et al. Initiation of an inter-hospital extracorporeal membrane oxygenation transfer programme for critically ill patients with coronavirus disease 2019: bringing extracorporeal

- membrane oxygenation support to peripheral hospitals. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 27 de febrero de 2021;
97. Hays G, Fourdrain A, Abou-Arab O, Berna P, Mahjoub Y. COVID-19 Outbreak in France: Setup and Activities of a Mobile Extracorporeal Membrane Oxygenation Team During the First 3 Weeks. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* diciembre de 2020;34(12):3493-5.
98. CDC. Healthcare Workers [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [citado 1 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/infection-control-recommendations.html>
99. Sanford Z, Madathil RJ, Deatrck KB, Tabatabai A, Menaker J, Galvagno SM, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for COVID-19. *Innovations (Phila).* agosto de 2020;15(4):306-13.
100. Rajagopal K, Keller SP, Akkanti B, Bime C, Loyalka P, Cheema FH, et al. Advanced Pulmonary and Cardiac Support of COVID-19 Patients: Emerging Recommendations From ASAIO-A «Living Working Document». *ASAIO J.* junio de 2020;66(6):588-98.
101. Augoustides JG. Perioperative Echocardiography: Key Considerations During the Coronavirus Pandemic. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* junio de 2020;34(6):1416-8.
102. Wood DA, Mahmud E, Thourani VH, Sathananthan J, Virani A, Poppas A, et al. Safe Reintroduction of Cardiovascular Services During the COVID-19 Pandemic: From the North American Society Leadership. *Can J Cardiol.* julio de 2020;36(7):971-6.
103. Markin NW, Cawcutt KA, Sayyed SH, Rupp ME, Lisco SJ. Transesophageal Echocardiography Probe Sheath to Decrease Provider and Environment Contamination. *Anesthesiology.* agosto de 2020;133(2):475-7.
104. Mustafa AK, Alexander PJ, Joshi DJ, Tabachnick DR, Cross CA, Pappas PS, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Patients With COVID-19 in Severe Respiratory Failure. *JAMA Surg.* 11 de agosto de 2020;
105. Li X, Guo Z, Li B, Zhang X, Tian R, Wu W, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Coronavirus Disease 2019 in Shanghai, China. *ASAIO J.* mayo de 2020;66(5):475-81.
106. Bartlett RH, Ogino MT, Brodie D, McMullan DM, Lorusso R, MacLaren G, et al. Initial ELSO Guidance Document: ECMO for COVID-19 Patients with Severe Cardiopulmonary Failure. *ASAIO J.* mayo de 2020;66(5):472-4.
107. Zeng Y, Cai Z, Xianyu Y, Yang BX, Song T, Yan Q. Prognosis when using extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) for critically ill COVID-19 patients in China: a retrospective case series. *Crit Care.* 15 de abril de 2020;24(1):148.
108. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol.* junio de 2020;7(6):e438-40.
109. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur Heart J.* 14 de mayo de 2020;41(19):1858.
110. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D a. MPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 10 de abril de 2020;
111. Griffin DO, Jensen A, Khan M, Chin J, Chin K, Saad J, et al. Pulmonary Embolism and Increased Levels of d-Dimer in Patients with Coronavirus Disease.

Emerg Infect Dis. agosto de 2020;26(8):1941-3.

112. Hékimian G, Lebreton G, Bréchet N, Luyt C-E, Schmidt M, Combes A. Severe pulmonary embolism in COVID-19 patients: a call for increased awareness. Crit Care. 2 de junio de 2020;24(1):274.

113. Usman AA, Han J, Acker A, Olia SE, Bermudez C, Cucchiara B, et al. A Case Series of Devastating Intracranial Hemorrhage During Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation for COVID-19. J Cardiothorac Vasc Anesth. noviembre de 2020;34(11):3006-12.

114. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. J Thromb Haemost. julio de 2020;18(7):1738-42.

115. Cunningham D, Besser MW, Giraud K, Gerrard C, Vuylsteke A. Agreement between ACT and aPTT during extracorporeal membrane oxygenation shows intra- and inter-individual variation. Perfusion. septiembre de 2016;31(6):503-7.

116. Seelhammer TG, Plack D, Lal A, Nabzyk CGS. COVID-19 and ECMO: An Unhappy Marriage of Endothelial Dysfunction and Hemostatic Derangements. J Cardiothorac Vasc Anesth. diciembre de 2020;34(12):3193-6.

117. Koster A, Ljajikj E, Faraoni D. Traditional and non-traditional anticoagulation management during extracorporeal membrane oxygenation. Ann Cardiothorac Surg. enero de 2019;8(1):129-36.

118. Hu D, Liu K, Li B, Hu Z. Large intracardiac thrombus in a COVID-19 patient treated with prolonged extracorporeal membrane oxygenation implantation. Eur Heart J. 1 de junio de 2020;41(32):3104-5.