



ECMO Y MORTALIDAD DE PACIENTES CON CORONAVIRUS EN UCI: REVISION SISTEMÁTICA

LEONARDO CASTRO PERDOMO

Leonardo.castrop@urosario.edu.co

MARTHA LUCIA MESA CORREA

Martha.mesa@urosario.edu.co

UNIVERSIDAD NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE POSGRADOS
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA UR-CES
BOGOTÁ, SEPTIEMBRE 2020.

**ECMO Y MORTALIDAD DE PACIENTES CON CORONAVIRUS EN UCI: REVISION
SISTEMÁTICA**

LEONARDO CASTRO PERDOMO

Leonardo.castrop@urosario.edu.co

MARTHA LUCIA MESA CORREA

Martha.mesa@urosario.edu.co

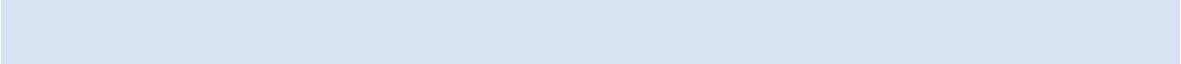
Trabajo de grado para optar al título de

Magíster en Epidemiología

Asesor Metodológico

Carlos Enrique Trillos Peña

UNIVERSIDAD NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE POSGRADOS
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA UR-CES
BOGOTÁ, SEPTIEMBRE 2020



“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, sólo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo, en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Agradecimientos: A Dios y a nuestras familias por su apoyo incondicional.

CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN	9
1.1. Planteamiento del problema.....	9
1.2. Justificación	11
1.3. Pregunta de investigación	11
2. MARCO TEÓRICO	12
2.1. Microbiología del coronavirus.....	12
2.1.1. Ciclo de Vida del Coronavirus.....	13
2.2. Fisiopatología.....	13
2.3. Manifestaciones clínicas	14
2.3.1. Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).....	14
2.4. Manejo intrahospitalario de pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 según el nivel de gravedad.....	15
2.4.1. Oxigenación por membrana extracorpórea- ECMO	16
2.5. Coronavirus, ECMO y mortalidad.....	18
3. OBJETIVOS	20
3.1. Objetivo general.....	20
3.2. Objetivos específicos	20
4. METODOLOGÍA	21
4.1. Tipo y diseño de estudio	21
4.2. Criterios de selección de los estudios	21
4.2.1. Tipos de estudios.....	21
4.2.2. Tipos de participantes	21
4.2.3. Intervención	21
4.2.4. Comparador.....	21
4.2.5. Desenlaces.....	21
4.3. Fuentes de información.....	22
4.4. Estrategia de búsqueda.....	22
4.5. Gestión de referencias.....	22
4.6. Tamización y revisión de artículos	22
4.7. Evaluación de calidad metodológica	22
4.8. Extracción de datos	23
4.9. Medición del efecto del tratamiento	23

4.9.1.	Unidad de análisis: evaluación de la heterogeneidad	23
4.9.2.	Evaluación de sesgo de publicación	23
4.9.3.	Síntesis de datos.....	23
4.9.4.	Análisis de Sensibilidad.....	24
4.10.	Presentación de resultados	24
5.	ASPECTOS ÉTICOS	25
6.	RESULTADOS	26
6.1.	Descripción de estudios incluidos.....	26
6.2.	Calidad metodológica	27
6.3.	Certeza general de la evidencia.....	28
6.4.	Resultados de los desenlaces evaluados en el estudio	28
6.4.1.	Tiempo medio de intubación antes de ECMO	28
6.4.2.	Modalidad de soporte.....	28
6.4.3.	Duración de la terapia	30
6.4.4.	Protocolo de ventilación mecánica en ECMO	30
6.4.5.	Uso de terapias coadyuvantes	31
6.4.6.	Complicaciones hemorrágicas graves.....	31
6.4.7.	Días de ventilación mecánica.....	31
6.4.8.	Días de estancia en UCI.....	31
6.4.9.	Mortalidad.....	31
7.	DISCUSIÓN	32
8.	ADMINISTRACIÓN DEL PROYECTO.....	38
8.1.	Cronograma.....	38
8.2.	Presupuesto	38
9.	REFERENCIAS.....	40
10.	ANEXOS	48



TABLA DE ANEXOS

Anexo 1. Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas	48
Anexo 2. Estudios excluidos	50
Anexo 3. Evaluación metodológica: Herramienta Newcastle-Ottawa	51
Anexo 4. Tablas de Evidencia GRADE	53

RESUMEN

Introducción: La infección por coronavirus puede ocasionar SARS y MERS, con graves trastornos de oxigenación y requerimiento de manejo en UCI y terapias de rescate como ECMO.

Objetivo: Establecer la mortalidad de pacientes con SARS o MERS llevados a ECMO en la unidad de cuidados intensivos.

Métodos: Revisión sistemática mediante búsqueda en 4 bases de datos (Medline, Embase, Lilacs y Cochrane) y búsqueda manual. ECA, ECC y estudios analíticos fueron elegibles. Dos revisores tamizaron, extrajeron información de la evidencia y evaluaron la calidad metodológica independientemente usando la escala de Newcastle-Ottawa. El cuerpo de la evidencia se evaluó con la metodología GRADE.

Resultados: Se identificaron 458 referencias; una cumplió criterios de elegibilidad, correspondiente a una cohorte retrospectiva, control histórico, con riesgo de sesgo y calidad de la evidencia bajos, que incluyó 35 pacientes (17 ECMO/18 control), con edades medianas de 45,5 y 50 años respectivamente, mayor porcentaje de hombres en ambos grupos y una mediana en la escala APACHE II de 27,8 y 31. ECMO se asoció significativamente con menor mortalidad a los 90 días ($p=0,02$) y mayor estancia mediana en UCI (22,5 Vs 7 días; $p=0,001$). En el grupo ECMO se reportaron dos sangrados mayores y un neumotórax.

Conclusión: La evidencia que soporta el impacto de ECMO en la mortalidad de pacientes con MERS-CoV se limita a un estudio de bajo nivel de evidencia; el uso de ECMO se asoció significativamente con menor mortalidad a 90 días en pacientes con infección por MERS-CoV e hipoxia refractaria.

Palabras clave: SARS, MERS, Coronavirus, Mortalidad, ECMO.

ABSTRACT

Introduction: Coronavirus infection can cause SARS and MERS, with serious oxygenation disorders and a requirement for ICU management and rescue therapies such as ECMO.

Objective: To establish the mortality of patients with SARS or MERS undergoing ECMO in the intensive care unit.

Methods: Systematic review by searching 4 databases (Medline, Embase, Lilacs, and Cochrane) and manual searching. RCT, CCT, and analytical studies were eligible. Two reviewers independently screened, extracted information from the evidence, and assessed methodological quality using the Newcastle-Ottawa scale. The body of evidence was assessed using the GRADE methodology.

Results: 458 references were identified; one met eligibility criteria, corresponding to a retrospective cohort, historical control, with low risk of bias and quality of the evidence, which included 35 patients (17 ECMO / 18 control), with median ages of 45.5 and 50 years respectively, a higher percentage of men in both groups and a median in APACHE II scale of 27.8 and 31. ECMO was significantly associated with lower mortality at 90 days ($p = 0.02$) and longer median ICU stay (22.5 vs. 7 days; $p = 0.001$). Two major bleeds and one pneumothorax were reported in the ECMO group.

Conclusion: The evidence supporting the impact of ECMO on the mortality of patients with MERS-CoV is limited to one study with a low level of evidence; ECMO use was significantly associated with lower 90-day mortality in patients with MERS-CoV infection and refractory hypoxia.

Keywords: SARS, MERS, Coronavirus, Mortality, ECMO.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Planteamiento del problema

La crisis de salud mundial generada por el nuevo SARS-CoV-2, coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (del inglés severe acute respiratory syndrome) y subsecuente COVID-19 (COroNaVirus-19) agravada por nuestro estado situacional a nivel social, económico y político plantea retos a nivel científico, que deben ser superados mediante la cooperación, solidaridad y modelos sanitarios basados en una proyección epidemiológica certera.

Han sido de carácter vital los estudios científicos que rápidamente han dado a conocer el síndrome respiratorio agudo causado por el nuevo SARS-CoV-2, que se detectó por primera vez en Wuhan y se propagó rápidamente en el mundo. El 30 de enero del 2020 el director general de la organización mundial de la salud (OMS) declaró la emergencia sanitaria a nivel de Pandemia (Organización Panamericana de la Salud OPS & Organización Mundial de la Salud OMS, 2020a).

En el mundo al 22 de junio de 2020 se habían notificado 8.860.331 casos confirmados de infección por SARS-CoV-2, 465.740 defunciones entre 216 países; la mortalidad por esta pandemia reportada a 22 de mayo de 2020 es encabezada por Estados Unidos, Brasil, la Federación Rusa, seguido por la India, el Reino Unido, Perú, España, Chile, Italia e Irán; mientras los casos confirmados notificados en China venían en descenso (Organización Panamericana de la Salud OPS & OMS, 2020).

En la región de las Américas, 54 países notificaron 4.437.496 casos y 224.207 muertes por el SARS-CoV-2 al 22 de junio de 2020, mostrando un crecimiento acelerado con un aumento del 16%; en América del sur 10 países han notificado un total de 1.770.588 casos confirmados y 71.484 de muertes, representando el 40% del total de los casos y el 32% de la mortalidad del total de las Américas, con un crecimiento entre el 12 y el 17% (Organización Panamericana de la Salud OPS & OMS, 2020).

En Colombia, al 26 de julio de 2020 se registraron 248.976 casos y 8.525 defunciones, con un incremento nacional del 3,4% en casos y 3,1% en defunciones; ocupando el sexto lugar en la región de las Américas. A nivel global Colombia ocupa el puesto 15 en los casos confirmados y el 16 en los casos de muerte. Los departamentos y distritos que presentaron los aumentos relativos más altos de COVID-19 en el dicho reporte fueron: Putumayo con el 21,1%, Córdoba 10,8% y Santa Marta 9,4%. La tasa de incidencia nacional es de 494,3 casos por cada 100.000 habitantes y la tasa de

mortalidad nacional es de 162,9 muertes por cada millón de habitantes (Organización Panamericana de la Salud OPS & Organización Mundial de la Salud OMS, 2020b).

El SARS-CoV-2 es causado por el coronavirus 2019, también denominado COVID-19, el cual genera la apoptosis de los neumocitos, generando una respuesta inflamatoria que algunos han denominado tormenta de citoquinas y edema alveolar que limita la oxigenación y eliminación de dióxido de carbono; sin embargo, también se ha identificado compromiso de otros sistemas como choque cardiogénico, eventos trombóticos y enfermedad cerebrovascular, entre otras (Lai et al., 2020; Sugimoto et al., 2020; Veller & Veller, 2020).

La gravedad del SARS-CoV2, se ha determinado clínicamente por criterios como los de Berlín, CRB65 y ATS 2007, que determinan el requerimiento de manejo en unidades de cuidado intensivo, oxigenoterapia, soporte ventilatorio avanzado o soporte hemodinámico (Ferguson et al., 2012; Ilg et al., 2019; Mandell et al., 2007; Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, 2020).

Sin embargo, pacientes con hipoxemia o hipercapnia severa que no responden al manejo convencional, pueden requerir soporte con oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), bien sea veno-venoso (VV) o veno-arterial (VA) si tiene compromiso cardiovascular importante; sin embargo esta terapia no está indicada en primera línea de manejo y es un recurso de disponibilidad limitada, además se considera que pueden no existir datos suficientes para recomendarla (Kowalewski et al., 2020; Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, 2020; National Institute of Health NIH, 2020; Pravda et al., 2020).

De otra parte, existen indicaciones claras del uso de esta terapia, así como contraindicaciones para su instauración y puntajes que pueden predecir la supervivencia de adultos llevados a ECMO, sin embargo se desconoce el impacto de su uso sobre la mortalidad haciendo necesario el presente estudio (Bartlett et al., 2020; Khan et al., 2020; Kowalewski et al., 2020; Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, 2020; D. T. Pham et al., 2020; Schmidt et al., 2014).

1.2. Justificación

Desde la identificación del SARS-CoV-2 se han diagnosticado millones de personas infectadas en todo el mundo, ocasionando largas estancias en unidad de cuidados intensivos (UCI) que pueden llegar hasta la muerte. Las complicaciones más frecuentes en las unidades de cuidados intensivos incluyen la hipoxemia crítica, hipercapnia severa, injuria cardiaca y choque.

A medida que se observa el fatal desenlace ocasionado por la pandemia, se identifica la necesidad imperiosa de comprender el papel que cumple la oxigenación por membrana extracorpórea en estos pacientes, siendo el único recurso disponible si falla la terapia convencional.

La sobrecarga en los sistemas de salud desafía la distribución óptima de recursos y suministros médicos. Aunque existen datos de observación sobre el uso de ECMO durante brotes previos como el SARS, el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) y la influenza A (H1N1), el impacto general sobre la supervivencia sigue sin estar claro.

Esta emergencia sanitaria incentivó la realización de esta investigación, que mediante un análisis sistemático podrá proporcionar información confiable sobre el impacto del uso de esta terapia en la mortalidad, lo cual nos permitirá proponer o no su uso sistemático en los pacientes con fracaso de la terapia convencional, teniendo en cuenta la correlación de la investigación con la individualización de cada paciente; también se resolverán controversias o diferencias entre los estudios seleccionados y se podrán generar nuevos estudios de investigación.

1.3. Pregunta de investigación

¿Cuál es el impacto de la terapia ECMO en la mortalidad de los pacientes con SARS o MERS llevados a la unidad de cuidados intensivos?

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Microbiología del coronavirus

Los coronavirus son miembros del orden Nidovirales, familia Coronaviridae y subfamilia Coronavirinae; los géneros alfa coronavirus y betacoronavirus pueden generar patología respiratoria en humanos y gastroenteritis en animales (Cui et al., 2019; Pastrian-Soto, 2020).

Las especies que pueden infectar a los humanos fueron descritas desde 1960, y corresponden al SARS-CoV, MERS-CoV, HCoV- NL63, HCoV -229E, HCoV-OC43 y el HKU1; los dos últimos aislados en roedores y los otros en murciélagos como huéspedes naturales (Cui et al., 2019; Song et al., 2019; Su et al., 2016; Veller & Veller, 2020).

Estos son virus envueltos en una bicapa lipídica con glicoproteínas de membrana, que le dan forma de corona en la micrografía electrónica de barrido, por lo cual reciben su nombre; tienen un ARN monocatenario positivo, de aproximadamente 26 a 32 kilobases de tamaño, su genoma tiene un marco de lectura que codifica 16 proteínas no estructurales, además de proteínas de espigas, envoltura, membrana y nucleocápside helicoidal; llegando a tener un diámetro de entre 60 y 140 nm (Su et al., 2016; Weiss & Navas-Martin, 2005).

La proteína S o de espiga es la responsable del anclaje y fusión con la membrana de la célula huésped y de unirse al receptor celular de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). Es sensible al calor, los rayos UV y a los solventes lipídicos como etanol, peróxido de hidrógeno e hipoclorito de sodio (Su et al., 2016; Weiss & Navas-Martin, 2005).

El síndrome respiratorio del este medio MERS ocasionado por el coronavirus fue aislado en secreciones nasales y anticuerpos neutralizadores en suero de camellos dromedarios en países como Oman, Arabia Saudí, Qatar, Emiratos Árabes Unidos y Jordan, actuando como huéspedes naturales, con transmisión directa humano a humano (Cui et al., 2019; Reusken et al., 2013). El síndrome respiratorio agudo severo (SARS), fue inicialmente descrito en Guangdong, República de China en noviembre de 2002, pero fue aislado hasta febrero de 2003 en Hong Kong (Peiris et al., 2003).

La COVID-19, causada por el SARS-CoV-2, fue detectada por primera vez en los últimos meses de 2019; tiene como posible causa la exposición a alimentos provenientes de animales salvajes inicialmente en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China (Trujillo, 2020). El principal huésped de este virus es el murciélago, sin embargo, también se identificó en aves, algunos felinos, vacas y ratones.

2.1.1. Ciclo de Vida del Coronavirus

El ciclo de vida comienza con la unión de la glicoproteína S al receptor celular ACE2, induciendo un cambio en la conformación de la proteína S que facilita que se fusione la envoltura viral con la membrana celular por vía endosomal, liberando enzimas y proteasas lisosomales que producen el desnudamiento del virus y la liberación del ARN al interior de la célula huésped (Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, 2020; Pastrian-Soto, 2020).

El genoma de ARN se traduce en los ribosomas por las réplicas virales pp1a y 1ab de la célula huésped, las cuales luego son escindidas por las proteasas virales en productos polipeptídicos aún más pequeños. La polimerasa produce una serie de ARNm sub genómicos que se traducen en proteínas virales importantes. Las proteínas virales y el genoma de ARN viral subsecuentemente son ensamblados en viriones en el retículo endoplásmico rugoso y en el aparato de Golgi, para luego ser transportados por vesículas y liberados hacia el exterior de la célula mediante exocitosis (Weiss & Navas-Martin, 2005).

2.2. Fisiopatología

El virus entra al organismo utilizando su proteína S, la cual permite la interacción con el receptor celular ECA2, que se expresa principalmente en los neumocitos tipo I y II, también en el borde en cepillo de los enterocitos de duodeno, yeyuno e íleon (Turner et al., 2004).

Cuando el virus invade a los neumocitos, estimula la apoptosis y provoca una respuesta inflamatoria local, induciendo la regeneración del epitelio alveolar para una posible reparación; los neumocitos tipo II proliferan y estos a su vez tienen receptores virales, haciendo exponencial la infección (Veller & Veller, 2020).

Lo anterior genera edema alveolar e intersticial, este exudado inflamatorio en los alvéolos e intersticio dificulta la oxigenación, provocando tos seca y disnea intensa. En algunos casos la respuesta inflamatoria es muy severa, provocando una “tormenta de citoquinas proinflamatorias”, lo que provoca un exudado inflamatorio muy severo, llevando a Síndrome Respiratorio Agudo Severo (Sugimoto et al., 2020), involucrando citoquinas, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), interleucina (IL) 1 β con su toll like receptor, además de IL 8, IL 12, proteína inducible por interferón gamma (IP10), proteína inflamatoria de macrófagos 1A (MIP1A) y la proteína quimiotáctica de

monocitos 1 (MCP 1), que pueden llevar desde la inflamación hasta la fibrosis pulmonar (Cascella et al., 2020; McGonagle et al., 2020).

2.3. Manifestaciones clínicas

Un estudio realizado en Wuhan, utilizando datos sobre viajes conocidos hacia y desde la ciudad para estimar el intervalo de exposición, encontró un período de incubación promedio de 6,4 días, con un rango de 2,1 a 11,1 días (Lauer et al., 2020).

La transmisión de personas pre-sintomáticas es de aproximadamente 24-48 horas, y a pesar de que el principal modo de transmisión es de persona a persona por gotículas (partículas >5-10 µm de diámetro) de origen respiratorio, este virus puede propagarse y sobrevivir en superficies contaminadas (Cascella et al., 2020).

En personas infectadas el virus puede persistir por 7-12 días en casos moderados, hasta 2 semanas o más en casos severos; en muestras tomadas de vías respiratorias altas puede ser diagnosticado entre 1-3 días antes del inicio de los síntomas (Lauer et al., 2020).

Según la OMS los síntomas más comunes del SARS-CoV-2/CoV2 son fiebre, disnea y tos seca, y en casos graves neumonía, síndrome respiratorio agudo severo, insuficiencia renal e incluso la muerte (Organización Mundial de la Salud OMS, 2020a, 2020c).

También se han descrito otras manifestaciones clínicas tales como: Infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca, arritmia, choque, miocarditis aguda, náuseas y vómito, diarrea, anorexia, dolor abdominal, disfunción hepática, cefalea, mareo, alteración de la conciencia, enfermedad cerebrovascular, convulsión, ataxia, meningoencefalitis, síndrome de Guillain Barré, anosmia, disgeusia, conjuntivitis aguda, erupciones en piel, acro isquemia, linfopenia, trombocitopenia, eventos trombóticos, anticuerpos anti-fosfolípidos, entre otros (Pinna et al., 2020).

En el Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, se clasifican los niveles de gravedad de la infección en: enfermedad no complicada, neumonía leve, neumonía grave, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), sepsis y choque séptico (Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, 2020).

2.3.1. Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)

El síndrome de dificultad respiratoria es una lesión pulmonar aguda, difusa, asociada a inflamación que lleva a un aumento de la permeabilidad vascular pulmonar y pérdida de tejido pulmonar aireado;

clínicamente manifestado con disnea intensa de comienzo rápido, hipoxemia e infiltrados pulmonares difusos no asociados a derrames, atelectasias o nódulos que culminan en insuficiencia respiratoria nueva o en deterioro, usualmente una semana después del factor desencadenante; puede asociarse a edema pulmonar no cardiogénico, ni de sobrecarga hídrica (Ferguson et al., 2012; Kasper et al., 2016).

2.3.1.1. Evolución clínica y fisiopatología del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda

La evolución natural del SDRA tiene tres fases (Kasper et al., 2016):

1. *Fase exudativa*: Se caracteriza por edema alveolar e inflamación neutrofílica, con desarrollo de membranas hialinas por daño alveolar difuso, ocasionando atelectasias y deterioro de la distensibilidad pulmonar. Se producen hipoxemia e hipercapnia, posteriormente taquipnea y disnea progresiva; su duración es de siete días aproximadamente e inicia 12 a 36 horas después del contagio.
2. *Fase proliferativa*: Esta puede durar desde 7 hasta 21 días, puede haber lesión pulmonar progresiva y fibrosis pulmonar. La disnea e hipoxemia persisten.
3. *Fase fibrótica*: Algunas personas desarrollan fibrosis progresiva en la tercera a cuarta semana, requiriendo apoyo ventilatorio prolongado y oxígeno complementario, con reducciones en la distensibilidad pulmonar e incremento del espacio muerto pulmonar, generando hipoxemia crítica.

2.4. Manejo intrahospitalario de pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 según el nivel de gravedad

Para decidir el manejo hospitalario de los pacientes se han definido criterios basados en escalas de riesgo como el CRB65 que evalúa el estado mental confuso, taquipnea, hipotensión y edad mayor de 65 años, pero no tiene en cuenta el nitrógeno ureico sanguíneo como el CURB65, con el fin de hacerlo más rápido y accesible a nuestro medio. Para nuestro país se tienen en cuenta las condiciones socioeconómicas y geográficas que limitan el seguimiento clínico. El CURB65 como predictor de intervención en UCI y mortalidad, tiene un área bajo la curva de 0,73 y 0,77 respectivamente; cuando dicha escala puntúa mayor de dos, el 78,4% de los pacientes requirieron ingreso a UCI con una mortalidad del 92,8% (Ilg et al., 2019; Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, 2020).

Se han descrito otras escalas de predicción de mortalidad a 30 días como el índice de gravedad de la neumonía (del inglés Pneumonia Severity Index o PSI) que tiene mejor rendimiento que el CURB65 con un área bajo la curva de 0,91 Vs 0,88 (Satici et al., 2020).

Para definir el ingreso a UCI en Colombia se toman los criterios ATS 2007, que indican como criterios mayores el choque séptico y el requerimiento de soporte ventilatorio, y como criterios menores la taquipnea, la relación presión arterial de oxígeno (PaO₂) / fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) -PAFI- menor de 250, compromiso multilobar, alteración del sensorio, hiperazoemia, leucopenia, hipotensión que requiere aporte intensivo de líquidos e hipotermia (Mandell et al., 2007).

En los casos de neumonía grave o SDRA, según la Asociación Colombiana de Infectología -ACIN-, se recomienda la terapia combinada de hidroxiquina y Lopinavir/Ritonavir, iniciando antibiótico según el grupo de riesgo si se sospecha sobreinfección; aunque la hidroxiquina no ha demostrado beneficio sobre el aclaramiento viral y si un aumento significativo en la mortalidad; para Lopinavir/Ritonavir la evidencia aún es limitada (W. Liu et al., 2020; Singh et al., 2020; Trujillo, 2020).

El compromiso de la oxigenación según los criterios de Berlín descritos en 2012, se categorizan en leve cuando la PAFI es menor a 300, hasta 200 con PEEP (presión positiva al final de la espiración) o CPAP (presión positiva continua en la vía aérea) mayor a 5 cmH₂O, moderada con PAFI 100-200 y grave menor de 100; la PAFI requiere corrección si la altitud es superior a 1000 m sobre el nivel del mar así: $PAFI \times (Presión\ barométrica/760)$ (Ferguson et al., 2012).

La oxigenoterapia debe garantizar una saturación de oxígeno mayor al 94%, desde la cánula nasal, hasta el requerimiento de soporte ventilatorio invasivo en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda con aumento del trabajo respiratorio, taquipnea, PAFI menor 200 o acidosis respiratoria; la ventilación invasiva debe ser protectora con volúmenes corrientes de 6 cc/kg de peso predicho, con una presión meseta menor de 30 cmH₂O y una presión de conducción menor de 15 cmH₂O, con presión positiva al final de la espiración entre 5 y 10 cmH₂O y titulado hasta 16 cmH₂O; la ventilación mecánica en prono por al menos 16 horas se reserva para pacientes con PAFI menores de 150, al igual que la relajación neuromuscular (Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, 2020).

El compromiso de la función de otros órganos como choque, deterioro neurológico progresivo, disfunción cardiovascular o falla renal obligan un manejo en la UCI con soporte inotrópico, vasopresor o terapia de reemplazo renal (Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, 2020).

2.4.1. Oxigenación por membrana extracorpórea- ECMO

La oxigenación por membrana extracorpórea es una terapia intensiva cardiopulmonar para la insuficiencia cardíaca y respiratoria refractaria, que viene impactando positivamente los estados más críticos de los pacientes desde 1970 (Davies et al., 2009; Noah et al., 2011; Peek et al., 2009; Tay et

al., 2018); no se considera de primera línea en la hipoxemia refractaria por COVID-19 porque no hay datos suficientes para recomendarla (Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, 2020; National Institute of Health NIH, 2020).

Existen 2 tipos principalmente de ECMO, veno-venoso y veno-arterial. El ECMO veno-venoso se utiliza para corregir trastornos como la hipoxemia y la hipercarbica. Por este método puede usar una cánula única de doble luz que extrae sangre desoxigenada de una vena de gran calibre y retorna la sangre oxigenada en la aurícula derecha; o mediante dos 2 cánulas, generalmente extrayendo sangre de una vena femoral y reinfundiéndola a la vena yugular interna hacia la aurícula derecha. Se prefiere la canulación de doble sitio para pacientes con COVID-19 para soporte pulmonar, ya que se puede realizar de forma segura al lado de la cama sin la necesidad de una fluoroscopia o una ecocardiografía transesofágica, para que menos personal tenga que entrar en la sala.

El ECMO veno-arterial extrae sangre desoxigenada de una vena femoral, pasa por la membrana oxigenativa y se reinfunde oxigenada a la arteria femoral, dicho retorno a través de la arteria se da bajo presión directa dentro de la circulación arterial sistémica lo que da el soporte cardiovascular además de la función de intercambio gaseoso (Gravlee, 2018; Kowalewski et al., 2020; Pravda et al., 2020).

En abril del 2020 se habían registrado 604 pacientes atendidos con ECMO, el 67% de ellos en Norte América y el 26% en Europa; en el 92% de los casos se inició ECMO veno-venoso, retirándose exitosamente en el 24% de los pacientes, de los cuales el 43% fue dado de alta hospitalaria con vida (D. T. Pham et al., 2020).

2.4.1.1. Indicaciones y contraindicaciones de ECMO en Coronavirus

La terapia ECMO es un recurso limitado y está indicado en pacientes con hipoxemia severa dada por PAFI <50 con FiO₂ >0,9 durante 3 horas o PAFI <80 con FiO₂ >0,9 durante 6 horas, hipercapnia severa, PaCO₂ >80 mmHg o pH <7,25 y PaCO₂ >60 mmHg durante >6 horas (Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, 2020).

Esta terapia se debe iniciar con ECMO veno-venoso, sin embargo debido a la miocarditis documentada como una complicación por el virus, se debe considerar un modo asistido tipo ECMO veno-arterial como siguiente línea de manejo, al igual que en casos con choque cardiogénico, con índice cardíaco menor a 1,8 L/Min/m², presión arterial sistólica menor 80 mmHg, presión cuña pulmonar mayor de 18 e inadecuada presión de perfusión tisular (Kowalewski et al., 2020; D. T. Pham et al., 2020).

Existen contraindicaciones absolutas y relativas en el uso de la terapia ECMO; las absolutas son edad avanzada mayor de 60 años, aunque para otros son adultos mayores con escala de fragilidad clínica ≥ 3 , también la obesidad extrema con índice de masa corporal mayor o igual a 40, disfunción orgánica terminal, enfermedad terminal con supervivencia esperada corta, daño neurológico severo, ventilación mecánica mayor a 7 días e indicación de no reanimar; las contraindicaciones relativas son la inmunosupresión severa, el choque séptico, entre otras (Bartlett et al., 2020; Khan et al., 2020; Kowalewski et al., 2020; D. T. Pham et al., 2020).

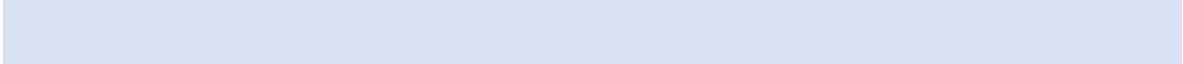
2.5. Coronavirus, ECMO y mortalidad

La infección por el virus SARS-CoV-2 presenta cifras no favorables, como un porcentaje de aumento progresivo de casos confirmados y de pacientes que requieren ingreso a la UCI.

Existen factores documentados en pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 que incrementan el riesgo de mortalidad, como son el incremento de la PCR en neumonía grave por COVID-19 (Riesgo Relativo-RR=1,84), procalcitonina (RR=3,92), Dímero D (RR=2,93) y ferritina (diferencia media estandarizada = 0,9) (Huang et al., 2020; Y. Li et al., 2020). Se han descrito tasas de mortalidad en pacientes críticos que varían entre el 26% y el 84%, mientras en ECMO podrían llegar a ser del 2% hasta el 83,4% (Grasselli et al., 2020; Ñamendys-Silva, 2020; D. T. Pham et al., 2020; RT Staff, 2020).

El puntaje RESP (del inglés Respiratory Extracorporeal Membrane Oxygenation Survival Prediction) fue creado por la Organización de soporte vital extracorpóreo (ELSO, del inglés Extracorporeal Life Support Organization) y el servicio de UCI del Hospital Alfred de Melbourne; este puntaje ayuda a predecir la supervivencia de adultos sometidos a ECMO por insuficiencia respiratoria, teniendo en cuenta criterios como la edad, estados de inmunosupresión, tiempo de ventilación mecánica antes del inicio de ECMO, grupo de diagnóstico respiratorio agudo, disfunción del sistema nervioso central, infección no pulmonar aguda asociada, bloqueo neuromuscular, uso de óxido nítrico, infusión de bicarbonato, paro cardíaco antes de ECMO, presión arterial de oxígeno mayor de 75 mmHg y presión inspiratoria máxima mayor o igual a 42 cmH₂O (Schmidt et al., 2014).

Una experiencia en Shanghái con siete pacientes en ECMO veno-venoso y uno en ECMO de veno-arterial durante la reanimación cardiopulmonar, mostró una mortalidad del 50%; tres pacientes (37,5%) fueron desconectados exitosamente de ECMO después de 22, 40 y 47 días de soporte, respectivamente, pero permanecen con ventilación mecánica (X. Li et al., 2020).



Por otro lado, existen informes recientes en China que sugieren que el 11,5% de los casos de COVID-19 en la UCI recibieron ECMO, considerándose en pacientes con COVID-19 refractario a tratamientos menos invasivos (Nakamura et al., 2020). En otros estudios la prevalencia del género femenino fue del 21,7%, con un tasa de mortalidad del 17,1% (Marullo et al., 2020).

Hay un número amplio de estudios que muestran diferentes resultados en cuanto a los valores de la tasa de mortalidad relacionada con el tratamiento con ECMO, haciendo necesario precisar el impacto del ECMO sobre la mortalidad en el presente estudio.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo general

Establecer el impacto de la terapia ECMO en la mortalidad de los pacientes con SARS o MERS llevados a la unidad de cuidados intensivos comparado con la ventilación mecánica convencional.

3.2. Objetivos específicos

1. Describir el tiempo medio de intubación antes de ECMO.
2. Categorizar la modalidad de soporte ECMO.
3. Determinar la duración de la terapia ECMO.
4. Establecer el protocolo de ventilación mecánica en el grupo ECMO.
5. Enumerar el uso de terapias coadyuvantes a la ventilación mecánica entre los grupos.
6. Detallar las complicaciones hemorrágicas graves asociadas al uso de ECMO.
7. Establecer los días de ventilación mecánica de la muestra.
8. Determinar los días de estancia en UCI en los grupos.
9. Definir la mortalidad hospitalaria.

4. METODOLOGÍA

4.1. Tipo y diseño de estudio

Se realizó una revisión sistemática de la literatura siguiendo las directrices definidas en el manual de Cochrane (Higgins et al., 2019); resumen cuantitativo mediante metaanálisis no fue posible debido a la escasez de evidencia relacionada con la pregunta de investigación que dejó solo un estudio incluido.

4.2. Criterios de selección de los estudios

4.2.1. *Tipos de estudios*

Se consideró la inclusión de estudios experimentales tipo ensayos clínicos aleatorizados (ECA) o ensayos clínicos controlados (ECC) y estudios observacionales analíticos tipo cohorte o casos y controles, en los que se comparara la terapia de ECMO con ventilación mecánica convencional en pacientes con SARS o MERS, llevados a UCI.

4.2.2. *Tipos de participantes*

Pacientes, adultos ≥ 18 años, con infección por coronavirus con síndrome respiratorio agudo severo (SARS) o síndrome respiratorio del medio oriente (MERS) que requieren terapia ECMO en la unidad de cuidados intensivos.

4.2.3. *Intervención*

Terapia de oxigenación por membrana extracorpórea -ECMO.

4.2.4. *Comparador*

Ventilación mecánica convencional.

4.2.5. *Desenlaces*

- Mortalidad
- Estancia en UCI
- Estancia hospitalaria
- Complicaciones (hemorrágicas graves)
- Duración de la terapia
- Protocolo de ventilación
- Terapias coadyuvantes

4.3. Fuentes de información

La búsqueda sistemática de información se realizó en las bases de datos Medline, Embase, Cochrane y Lilacs, desde la fecha de inicio de cada base hasta septiembre de 2020; también se realizó búsqueda de resúmenes y literatura gris, así como búsqueda manual en listas de bibliografía (bola de nieve).

4.4. Estrategia de búsqueda

Las estrategias de búsqueda se diseñaron en consideración a la estructura PICO, acrónimo para Población, Intervención, Comparador y Outcome (desenlace en inglés), haciendo uso de términos estandarizados y jerarquizados MeSH, Emtree y DeCS de acuerdo con cada base de datos, así como de términos libres, extraídos de las revisiones preliminares de tema, por sugerencia de expertos e identificados en bola de nieve; cada estrategia fue traducida de acuerdo con la base de datos consultada y fue ajustada hasta obtener la estrategia más sensible en cada caso, haciendo uso de los filtros resumidos por McMaster University (Haynes et al., 2005; Wilczynski & Haynes, 2005). Las estrategias completas se muestran en el Anexo 1.

4.5. Gestión de referencias

Los registros identificados en las búsquedas se exportaron a Endnote® para una eliminación inicial de duplicados; posteriormente el archivo sin duplicados fue exportado a Rayyan® para una nueva revisión de duplicados y su correspondiente gestión.

4.6. Tamización y revisión de artículos

La selección de artículos fue realizada por dos investigadores de manera independiente a partir de título y resumen en Rayyan®; cuando hubo conflictos en el acuerdo se consultó un tercer revisor. Luego de considerar la potencial elección de las referencias, se recuperaron en texto completo para lectura pareada.

4.7. Evaluación de calidad metodológica

La calidad metodológica de los artículos fue evaluada por el grupo investigador, de manera pareada e independiente, consultando un tercer revisor en caso de desacuerdo. Como se consideró, según el diseño metodológico del estudio incluido, se usó la Escala de Newcastle Ottawa (Wells et al., 2000). La información sobre la calidad metodológica se consolidó en una base de datos para su

consideración en el análisis final. Se evaluó la certeza general de la evidencia siguiendo directrices de la aproximación GRADE (The Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation (Guyatt et al., 2008), considerando el riesgo de sesgo (RoB, del inglés Risk of Bias), la inconsistencia, la imprecisión y el sesgo de publicación de los ensayos, haciendo uso del Software GradePro® (McMaster University, 2015).

4.8. Extracción de datos

Los datos de interés fueron extraídos y registrados en un formulario específico diseñado para tal fin. Los datos relacionados con las características generales de los estudios, tales como título, año y país de publicación, autor y diseño metodológico también fueron extraídos. En relación con la evidencia de interés, se extrajo toda la información proporcionada sobre la intervención, de modo que fuera posible caracterizarla, extrayendo datos específicos sobre mortalidad asociada.

4.9. Medición del efecto del tratamiento

Se propuso combinar los datos mediante metaanálisis cuando las medidas de los desenlaces de interés fueran homogéneas; de otro modo se realizaría síntesis narrativa únicamente. En caso de metaanálisis de datos dicotómicos se presentarían los resultados mediante medidas de Odds Ratio (OR) resumidas con un intervalo de confianza del 95%; en caso de desenlaces cuantitativos, se utilizarían diferencias de medias y en caso de estudios con la misma medida de desenlace, pero diferentes métodos, se utilizarían diferencias de medias estandarizadas.

4.9.1. Unidad de análisis: evaluación de la heterogeneidad

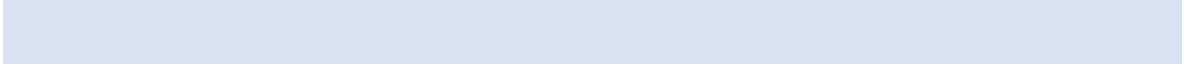
Se evaluaría la heterogeneidad estadística de cada metaanálisis utilizando las pruebas de Chi² e I², con sus correspondientes p-valores. Se consideraría heterogeneidad importante si la prueba de I² es mayor al 40% o el p-valor de la prueba de Chi² es menor o igual a 0,1.

4.9.2. Evaluación de sesgo de publicación

En caso de sospecha del sesgo de publicación, y con al menos 10 estudios incluidos, se realizaría la prueba de Egger con su correspondiente Funnel Plot para su evaluación.

4.9.3. Síntesis de datos

Los análisis estadísticos serían realizados utilizando el software Review Manager (RevMan) 5.3. Metaanálisis de efectos fijos serían usados para combinar los datos cuando fuera razonable asumir que los estudios estiman el mismo efecto del tratamiento; metaanálisis de efectos aleatorios en caso



de heterogeneidad clínica suficiente como para sospechar que los efectos del tratamiento difieren entre los estudios o en caso de detectar heterogeneidad estadística.

4.9.4. *Análisis de Sensibilidad*

Se realizaría análisis de sensibilidad para evaluar el efecto de la calidad metodológica del estudio sobre las estimaciones globales del efecto.

4.10. Presentación de resultados

Los resultados se resumieron siguiendo la metodología GRADE (Guyatt et al., 2008), en tablas de evidencia por desenlace y se realizó una descripción narrativa de los hallazgos, síntesis y meta síntesis de la información. La caracterización de los estudios y los dominios de interés se realizó mediante estadística descriptiva. Los resultados de la búsqueda se presentan de acuerdo con la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (Urrútia & Bonfill, 2010).

5. ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio seguirá los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos según la Declaración de Helsinki - 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013 (World Medical Association, 2009). Según la resolución 008430 de 1993 del Ministerio de la Protección Social, esta investigación se clasifica como sin riesgo: “**Investigaciones sin riesgo:** Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellas en las que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre las que se consideran, revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otras en las que se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta” (Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, 1993). Al ser una revisión sistemática no se presenta ningún tipo de riesgo posible para los pacientes ya que en ningún momento se realizarán intervenciones en pacientes o se les expondrá a procedimientos.

Tanto el investigador principal como los demás investigadores que participan en este estudio de investigación declaramos no tener ningún conflicto de interés en su realización. Este proyecto de investigación se aprobó mediante Acta No. 248 del 03 de noviembre de 2020 del Comité de Investigación e Innovación de la Facultad de Medicina de la Universidad CES y aval expedito al Comité Institucional de Ética para investigación en Humanos, como requisito de grado para optar al título de Magíster en Epidemiología. El acceso a las diferentes bases de datos se realizará a través de la biblioteca de la Universidad.

Será responsabilidad de los investigadores el guardar con absoluta reserva la información contenida en los archivos del estudio y cumplir con la normatividad vigente en cuanto al manejo de esta reglamentados en los siguientes: Ley 100 de 1993, Ley 23 de 1981, Decreto 3380 de 1981, Resolución 008430 de 1993 y Decreto 1995 de 1999.

Todos los integrantes del grupo de investigación estarán prestos a dar información sobre el estudio a entes organizados, aprobados e interesados en conocerlo, siempre y cuando sean de índole académica y científica, preservando la exactitud de los resultados.

Se mantendrá absoluta confidencialidad y se preservará el buen nombre institucional. El estudio se realizará con un manejo estadístico imparcial y responsable.

6. RESULTADOS

Se encontraron en la búsqueda en bases de datos un total de 455 referencias, identificando 3 adicionales mediante búsqueda manual; 9 se consideraron potencialmente elegibles y las demás fueron excluidas por no responder a la pregunta de investigación, según como se presenta en la

Figura 1. Las 9 referencias fueron evaluadas a texto completo y finalmente únicamente un estudio cumplió los criterios de inclusión (M. S. Alshahrani et al., 2018). Las exclusiones se detallan en el Anexo 2; de manera general, de las 8 referencias excluidas 5 corresponden a estudios descriptivos, 4 en MERS-CoV y uno en SARS-CoV-2, dos a revisiones sistemáticas que solo proveen datos descriptivos sobre ECMO y una referencia corresponde a la versión preliminar del estudio incluido.

6.1. Descripción de estudios incluidos

Las características del estudio incluido se presentan en la Tabla 1. El estudio fue desarrollado en Arabia Saudita y su objetivo fue comparar los desenlaces de pacientes con MERS-CoV antes y después de la disponibilidad de la terapia de oxigenación por membrana extracorpórea, de manera que se identificaron de manera retrospectiva pacientes que requerían la terapia ECMO pero que no la recibieron debido a la no disponibilidad de esta, y luego de la implementación del programa ECMO en el país, pacientes llevados a la terapia. El programa de ECMO se inició entonces en abril de 2014, en cinco centros de las tres ciudades principales de Arabia Saudita y se incluyeron pacientes hasta diciembre de 2015. Todos los hospitales participantes estaban acreditados por la Joint Commission International.

Este programa de ECMO proporcionó un sistema de cadena de transporte rápido (sistema Medevac), camas de unidades de cuidados intensivos aisladas (UCI) y máquinas de ECMO veno-venoso (VV). Se creó un equipo de ECMO que estaba disponible las 24 horas del día, los 7 días de la semana. El equipo incluía un intensivista capacitado en ECMO, un cirujano cardíaco, un perfusionista y enfermeras capacitadas en ECMO. El intensivista del equipo de ECMO clasificó todas las llamadas de otros centros según criterios predefinidos, en los que los pacientes estaban predeterminados para ser candidatos para recibir ECMO o no. Los criterios de elegibilidad para recibir ECMO se basaron en las pautas de la ELSO y el retiro de la terapia fue principalmente basado en la mejoría clínica demostrada por la oxigenación adecuada e intercambio de gases evidenciado en los signos vitales, los gases en sangre y la radiografía de tórax. La decisión de la preparación de un paciente para ser retirado de la ECMO se dejó a criterio del médico tratante y del equipo de ECMO. El proceso de

destete siguió los criterios de ELSO de la siguiente manera: el destete comienza disminuyendo el flujo a 1L/min mientras se mantiene el barrido del 100% (para mantener la saturación de oxígeno - SPO2 > 95%). Si SPO2 permanecía dentro del objetivo, se intentó sujetar los catéteres y mantener al paciente conectado al ventilador en los ajustes adecuados.

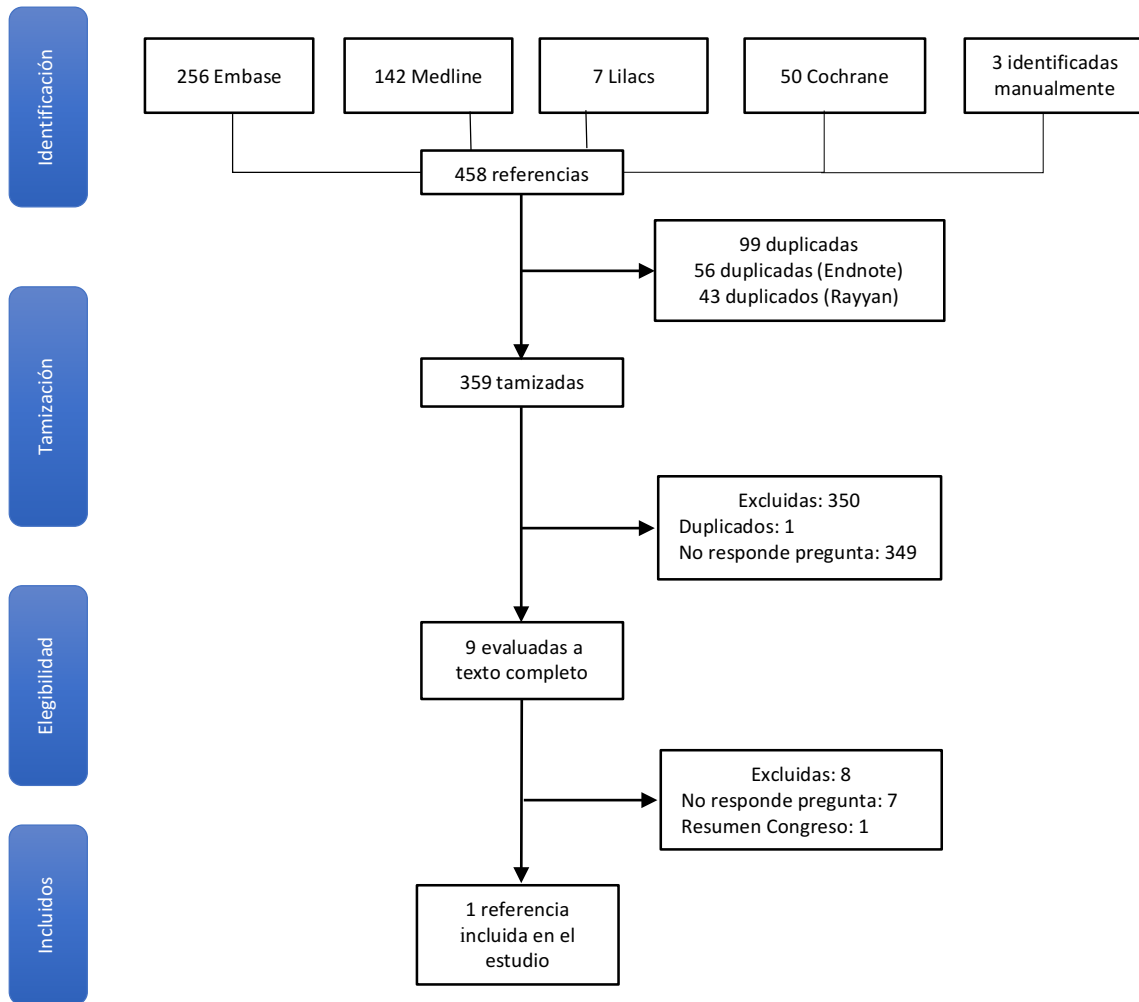


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios de acuerdo con la declaración PRISMA

6.2. Calidad metodológica

De acuerdo con la escala Newcastle Ottawa para estudios de cohorte, el riesgo de sesgo del estudio es bajo, sin embargo los propios autores del estudio afirman que no es posible descartar el sesgo de selección debido a que por la situación de pandemia durante la que se desarrolló el estudio no fue posible rastrear todas las solicitudes de transferencia y además algunos pacientes fueron remitidos de instituciones ECMO que no pertenecían al estudio por lo que algunos datos de línea de base no pudieron ser obtenidos. En términos generales el estudio describe de manera clara la pregunta de

investigación, los grupos de intervención y control, así como los criterios de elegibilidad para cada brazo. El tamaño de muestra se considera limitado, aunque en análisis post-hoc realizados por los autores, se identificó que el estudio tiene poder del 80% para identificar una diferencia absoluta del 35% en la tasa de mortalidad. El tiempo de seguimiento no se describe explícitamente, sin embargo, se entiende que el tiempo fue el suficiente para evaluar mortalidad a 90 días. No se presentaron pérdidas en el seguimiento y el 100% de los pacientes en el grupo control presentaron el desenlace, lo que posiblemente se relaciona con la severidad de la enfermedad según los autores, ya que eran pacientes con SDRAs que fueron de todos modos incluidos. La evaluación completa se presenta en el Anexo 3.

6.1. Certeza general de la evidencia

En relación con la evaluación de la mortalidad de los pacientes con MERS-CoV llevados a UCI, la certeza de la evidencia para la terapia ECMO es baja en razón al diseño del estudio. La calidad de la evidencia no se aumentó ni se disminuyó; debido a que el cuerpo de la evidencia se limita a un único estudio observacional, no se considera que exista heterogeneidad clínica y los estudios generalmente tenían criterios de inclusión apropiados para los pacientes con MERS, por lo que proporcionaron evidencia directa. No se encontraron pruebas que pudieran sugerir un sesgo de publicación (Anexo 4).

6.2. Resultados de los desenlaces evaluados en el estudio

6.2.1. *Tiempo medio de intubación antes de ECMO*

No se reportan datos al respecto en el estudio.

6.2.2. *Modalidad de soporte*

En el estudio se empleó el modo VV en todos los pacientes, mediante el abordaje de canulación percutánea para el acceso vascular. El acceso femoral-femoral se utilizó en el 65% de los pacientes, mientras que el acceso femoral-yugular se utilizó en el 35% de los casos. El acceso ECMO fue introducido por un cirujano cardíaco en el 70% de los casos y por un intensivista cardíaco en el 30% restante. Se utilizó radiografía de tórax para confirmar la canulación exitosa en 16 pacientes y ecocardiografía transesofágica (ETE) en un paciente. El flujo sanguíneo ($L \text{ min}^{-1}$), las revoluciones por minuto y el gas de barrido entre los pacientes con ECMO tuvieron una media y desviación estándar (DE) de 3,8 (0,77), 3148,7 (933,8) y 21,6 (63,2), respectivamente.

Tabla 1. Características del estudio incluido

Autor/Año/País	Definición de cohortes	Participantes	Desenlaces	Financiación/ Conflictos de intereses
Alshahrani 2018 Arabia Saudita (M. S. Alshahrani et al., 2018)	<p>Los pacientes eran elegibles si cumplían los siguientes criterios:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. MERS-CoV confirmado por laboratorio de acuerdo con los criterios de la OMS, que utilizan ensayos de PCR en tiempo real dirigidos a las regiones up, Orf1a u Orf1b del genoma MERS-CoV de hisopos nasofaríngeos, aspirados traqueales o lavado broncoalveolar. 2. Ingresaron a UCI y ventilación mecánica invasiva. 3. Criterios para ECMO <ol style="list-style-type: none"> a. Insuficiencia respiratoria grave definida como PaO₂/FiO₂ <100 en FiO₂ >0,9 y/o b. Puntuación de Murray 3-4 a pesar de la atención óptima durante 6 horas o más, y/o c. Retención de CO₂ en ventilación mecánica a pesar de un P-plat alto (>30 cm H₂O) 4. Contraindicaciones para ECMO Además de ninguna de las siguientes contraindicaciones para ECMO: <ol style="list-style-type: none"> a. ventilación mecánica en ajustes altos (FiO₂ >0,9, P-plat >30) durante ≥7 días b. hemorragia reciente del sistema nervioso central c. existencia de enfermedad terminal no recuperable <p>Cohorte Control Histórico: Cohorte conformada con los pacientes atendidos previo a la implementación de ECMO y que cumplían criterios para ECMO.</p> <p>Cohorte ECMO: Cohorte conformada con los pacientes que cumplían criterios para ECMO y fueron llevados a la terapia.</p>	<p>Grupo ECMO: 17 Grupo No ECMO: 18</p> <p>Edad, mediana (RIC): 45,5 años (28,5–58,5) Vs. 50 años (33–63,5)</p> <p>Sexo masculino, n (%): 12 (70,6%) Vs. 11 (61,1%)</p> <p>APACHE II, mediana (RIC): 27,8 (23–29,8) Vs. 31 (24–29,5)</p> <p>Embarazo, n (%): 1 (5,9%) Vs. 1 (5,6%)</p> <p>Comorbilidades, n (%): Diabetes: 8 (47,1%) Vs. 10 (55,6%) HTA: 5 (29,1%) Vs. 7 (38,9%) Arteriopatía coronaria: 1 (5,9%) Vs. 1 (5,6%) Falla cardíaca: 0 (0%) Vs. 1 (5,6%) Asma bronquial: 2 (11,8%) Vs. 2 (11,1%) EPOC: 2 (11,8%) Vs. 0 (0%) Falla renal aguda: 2 (11,8%) Vs. 1 (5,6%) ERC: 1 (5,9%) Vs. 4 (22,2%) Enfermedad hepática: 0 (0%) Vs. 2 (11,1%)</p>	<p>Mortalidad intrahospitalaria: 64,7% Vs. 100%</p> <p>Estancia mediana en UCI: 22,5 días Vs. 7 días</p> <p>Estancia hospitalaria mediana: 25 días Vs. 47 días</p>	<p>Fondos propios/ No reportan conflictos</p>

RIC: Rango Intercuartílico

Los pacientes que se encontraban en la misma ciudad, donde estaban ubicados los centros de ECMO, fueron transportados en ambulancias terrestres; de lo contrario, los pacientes fueron transportados en un avión de evacuación médica de ala fija. No se informaron complicaciones durante el transporte de los pacientes.

6.2.3. Duración de la terapia

El tiempo en terapia no es reportado para ninguno de los dos grupos, sin embargo, al día 14 y último del estudio, se encontraron diferencias significativas en términos del requerimiento de ventilación invasiva, cuando en el grupo ECMO solo 5 pacientes (35,7%) aun la requerían en comparación con 13 pacientes (92,9%) en el grupo control ($p < 0,05$) (Tabla 2).

Tabla 2. Modalidad de soporte ventilatorio al día 1 y al día 14

	Día 1		Día 14	
	ECMO n=17	No ECMO n=18	ECMO n=14	No ECMO n=14
n (%)				
Ventilación Invasiva	17 (100)	18 (100)	5 (35,7)	13 (92,9) *
CMV	6 (35,3)	10 (55,6)	1 (20)	11 (84,6) *
PCV	3 (17,6)	2 (11,1)	3 (60)	0 (0)
VCV	4 (23,5)	4 (22,2)	1 (20)	0 (0)
PRVC	2 (11,8)	1 (5,6)	0 (0)	1 (7,7)
APRV	1 (6,7)	1 (5,6)	0 (0)	1 (7,7)
SIMV	1 (5,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
PSV	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
CPAP	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
HFOV	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

CMV: ventilación obligatoria continua; PCV: ventilación controlada por presión; VCV: ventilación controlada por volumen; PRVC: ventilación de control de volumen con regulación de presión; APRV: ventilación de liberación de presión de las vías respiratorias; SIMV: ventilación obligatoria intermitente sincronizada; PSV: ventilación con soporte de presión; CPAP: presión positiva continua en las vías respiratorias; HFOV: ventilación oscilatoria de alta frecuencia
*Diferencias significativas

6.2.4. Protocolo de ventilación mecánica en ECMO

El estudio reporta las diferentes modalidades de soporte ventilatorio para los días 1, 3, 7, 10 y 14, sin encontrar diferencias significativas entre los porcentajes de uso de los grupos, excepto en el día 14, cuando se encontró mayor uso de ventilación obligatoria continua (CMV, por sus siglas en inglés) en el grupo control (84,6%) que en el grupo ECMO (20%) y menor uso de ventilación controlada por presión (PCV, por sus siglas en inglés) en el grupo control (0%) que en el grupo ECMO (60%). En la Tabla 2 se presentan las frecuencias de uso de las diferentes modalidades reportadas en el estudio al día 1 y al día 14.

6.2.5. Uso de terapias coadyuvantes

El uso de terapias coadyuvantes fue reportado en ambos grupos. Ribavirina fue usada más frecuentemente en el grupo ECMO (82%) que en el grupo control (24%) de manera significativa ($p=0,001$), así como interferón (65% Vs. 24%, $p=0,016$). Los esteroides fueron usados en 53% y 72% respectivamente, sin diferencias significativas ($p=0,24$). En el día 1 se reportó un número significativamente mayor ($p<0,05$) de pacientes en el grupo control con requerimiento de soporte hemodinámico con norepinefrina comparado con el grupo ECMO (80% Vs. 29,4%); el uso de dobutamina y epinefrina fue similar entre los grupos ($p>0,05$). El requerimiento de terapia de reemplazo renal continua fue similar, reportado en un 17,6% en el grupo ECMO y 22,2% en el grupo control ($p>0,05$).

6.2.6. Complicaciones hemorrágicas graves

Se reportaron en el estudio dos casos de sangrado mayor inmediatamente después de iniciada la terapia ECMO, que corresponden al 11,8%. Adicionalmente un paciente desarrolló neumotórax el cual fue tratado mediante inserción de tubo torácico. No se informa si esta diferencia es importante ni datos de seguridad en el grupo control.

6.2.7. Días de ventilación mecánica

No se reportan datos al respecto en el estudio.

6.2.8. Días de estancia en UCI

La estancia mediana en UCI fue de 22,5 días (Rango 12,5-28,3) en el grupo ECMO y 7 días (Rango 4,3-11,5) en el grupo control, siendo estadísticamente superior en el grupo ECMO ($p=0,001$). La estancia hospitalaria mediana fue de 25 días (Rango 6,3-56,5) y 47 días (Rango 5-76,5) respectivamente, sin diferencias estadísticas ($p=0,421$).

6.2.9. Mortalidad

El estudio encontró una mortalidad intrahospitalaria significativamente menor en el grupo de ECMO en comparación con el grupo control, siendo de 64,7% ($n=11$) Vs. 100% ($n=18$) ($p=0,02$). El tiempo mediano a la muerte reportado fue de 32 días (Rango 1-68) y 47 días (Rango 1-93) respectivamente. Como causa de muerte se encontró shock séptico/infección en un 41,2% en el grupo de ECMO y 22,2% en el grupo control; hipoxemia refractaria en un 17,6% y 11,1% y otras/sin determinar la causa en un 5,9% y 66,7% respectivamente, siendo significativamente diferente este último entre los grupos ($p=0,042$).

7. DISCUSIÓN

A medida que avanza la pandemia causada por el recién descrito SARS-CoV-2 y el mundo entero enfrenta el fatal desenlace ocasionado por el COVID-19, se hace más evidente e imperiosa la necesidad de implementar tecnologías biomédicas que mejoren las tasas de supervivencia de pacientes con enfermedad grave por coronavirus que llegan a la UCI, en especial cuando se conoce que del total de contagios, hasta el 14% desarrollará insuficiencia respiratoria y 5% requerirá terapia intensiva y ventilación mecánica, llegando este requerimiento hasta 23-32% entre pacientes hospitalizados, con una mortalidad de hasta el 50% (Abdo-Cuza et al., 2020; Chen et al., 2020; Ma et al., 2020); la terapia de oxigenación por membrana extracorpórea -ECMO- es el único recurso disponible cuando falla la terapia convencional, ofreciendo un soporte vital temporal en caso de fallo cardio-respiratorio reversible (Extracorporeal Life Support Organization, 2014).

La terapia ECMO es una forma de derivación cardiopulmonar modificada, en la que se extrae sangre venosa, se oxigena y se elimina el dióxido de carbono en una membrana artificial, para luego bombearla de regreso al paciente, ya sea a través de otra vena (VV- VenoVenoso) para proporcionar apoyo respiratorio o a través de una arteria principal (VA-VenoArterial) para proporcionar apoyo circulatorio (MacLaren et al., 2020). Esta terapia de soporte vital es costosa, requiere un entrenamiento altamente especializado y alto gasto de recursos, evidencia como complicaciones importantes sangrados e infecciones nosocomiales, pero resultados de algunos estudios que muestran su asociación con reducción de la mortalidad en los casos más graves de SDRA, la ponen una vez más en la mira de la investigación durante esta pandemia (Goligher et al., 2018; MacLaren et al., 2020).

La presente revisión sistemática, enfocada en determinar el impacto de la terapia ECMO sobre la mortalidad de pacientes con infección grave por coronavirus con SARS o MERS llevados a UCI, identificó únicamente un estudio no experimental, tipo cohorte retrospectiva con control histórico, que evaluó el impacto de la terapia de oxigenación por membrana extracorpórea en la mortalidad de pacientes con síndrome respiratorio del medio oriente (MERS) llevados a unidad de cuidados intensivos (UCI). Este estudio fue realizado en Arabia Saudita, en razón no solo a que fue allí en donde justamente se presentó el primer caso de MERS-CoV, sino también por la alta prevalencia de la infección en este país, en donde se ha notificado más del 80% de los casos del mundo (M. S. Alshahrani et al., 2018).

Pacientes con MERS-CoV PCR confirmado, que ingresaron a UCI con requerimiento de ventilación mecánica y que cumplían criterios para ECMO según las directrices dadas por la ELSO, fueron incluidos en dos cohortes comparativas del estudio, una identificada retrospectivamente en los registros del periodo previo a la implementación de la tecnología, correspondiente a la atención habitual o cohorte histórica control, y otra, la cohorte de ECMO, conformada por sujetos provenientes de los 5 principales centros ECMO, de tres ciudades principales del país, todos habilitados por la Joint Commission International y con disponibilidad de UCI con cobertura de intensivistas entrenados las 24 horas del día (M. S. Alshahrani et al., 2018).

El riesgo de sesgo del estudio de acuerdo con la escala Newcastle-Ottawa es bajo, considerando incluso, que a pesar de que se incluyeron todos los pacientes que en el período de estudio cumplían criterios, se desconoce si en situación de pandemia algunas transferencias de otros centros no fueron atendidas, lo que, a juicio de los autores, pudo haber afectado la representatividad de la cohorte ECMO, además del riesgo conferido a la retrospectividad del estudio. Por lo demás, se consideró adecuada la selección de la cohorte control, así como la determinación de la exposición, la comparabilidad de las cohortes y la evaluación de resultado, con un periodo de seguimiento suficiente y sin pérdidas en el seguimiento.

Sin embargo, cabe mencionar que como es de entender, al considerar otros aspectos metodológicos contemplados en otras herramientas de riesgo de sesgo, la calificación global puede ser diferente; así, una revisión sistemática de evidencia sobre tratamiento de MERS con terapias farmacológicas y de soporte (Kain et al., 2020), que también incluyó el estudio saudí y evaluó la calidad metodológica con la herramienta ROBINS-I (del inglés Risk Of Bias In Non-randomised Studies of Interventions) (Sterne et al., 2016), reportó riesgo de sesgo moderado, aduciendo a la posible presencia de variables de confusión desconocidas, no medidas. La certeza de la evidencia según las directrices de GRADE (Guyatt et al., 2008), es baja, en razón principalmente al diseño del estudio incluido.

En términos de los desenlaces estudiados se encontró que la terapia de rescate con ECMO se asoció con una significativa menor mortalidad hospitalaria (65% Vs. 100%, $p=0,02$) en comparación con la atención habitual en pacientes con MERS-CoV grave (M. S. Alshahrani et al., 2018); sin embargo, principalmente frente a la limitada evidencia existente, recomendaciones de uso basadas en la disminución de la mortalidad reportada, se deben analizar con cautela y todos los cuestionamientos se deben considerar.

Ñamendys-Silva, en una carta al editor (Ñamendys-Silva, 2020), cuestionó el uso de ECMO en pacientes adultos con SDRA debido a COVID-19, reportando una tasa de mortalidad durante la

terapia ECMO de aproximadamente 82,3%. No obstante, es importante considerar que estas cifras provienen de estudios descriptivos, realizados justamente en el marco de la pandemia y la declaración de emergencia sanitaria mundial, cuando se reconoce la alta mortalidad de pacientes con SDRA en UCI, independiente de la implementación de terapias de soporte.

De otra parte, aunque no existe evidencia suficiente para soportar el uso de ECMO en el escenario específico de SARS-CoV-2 o MERS-CoV, es importante resaltar que la alta variabilidad en las cifras relacionadas con mortalidad, reportadas en los centros ECMO y extraídas del registro de la ELSO (Barbaro et al., 2015) que refiere Ñamendys-Silva (Ñamendys-Silva, 2020), con tasas de mortalidad general que ostentan rangos intercuartílicos del 18 al 50% para los recién nacidos, del 25 al 66% para los pediátricos y del 33 al 92% para los adultos, limitan las conclusiones por la baja precisión y por ende la toma de decisiones.

Contrario sucede con la recomendación de limitar el uso de ECMO a centros expertos y con altos volúmenes de atención, que surge también de este gran registro de los centros ECMO, encontrando que altos volúmenes de atenciones ECMO en adultos se asocian significativamente con menor mortalidad; pacientes que recibieron ECMO en hospitales con más de 30 casos anuales de ECMO en adultos tuvieron probabilidades de mortalidad significativamente menores (razón de probabilidades ajustada de 0,61; IC95%: 0,46-0,80) en comparación con los adultos que recibieron ECMO en hospitales con menos de seis casos anuales (Barbaro et al., 2015).

Finalmente, a pesar de la insuficiente evidencia existente, diferentes guías de manejo de falla respiratoria grave en el escenario de COVID-19, incluyendo el consenso colombiano, recomiendan, si existe disponibilidad del servicio de soporte vital extracorpóreo, el uso de ECMO en casos de hipoxemia refractaria a pesar de ventilación protectora del pulmón (Jin et al., 2020; Nicola et al., 2020; Organización Mundial de la Salud OMS, 2020b; Salazar et al., 2020). Estas recomendaciones se basan en evidencia previa a la identificación del nuevo coronavirus, principalmente enfocada en pacientes con SDRA y/o pacientes con influenza A(H1N1).

Salazar y cols. encontraron justamente en el desarrollo del consenso colombiano sobre ECMO en falla respiratoria grave en paciente COVID-19 realizado en 2020, una revisión sistemática de 2019 no específica para COVID-19 (Munshi et al., 2019) que evalúa el uso de oxigenación por membrana extracorpórea en adultos con síndrome de dificultad respiratoria aguda grave, en donde la mortalidad a 60 días fue menor en el grupo ECMO, con un RR 0,73 [IC95% 0,58-0,92]; $p=0,008$ y que incluyó 5 estudios publicados entre 2009 y 2018, dos ensayos clínicos aleatorizados (Combes et al., 2018; Peek et al., 2009) y tres estudios observacionales (Noah et al., 2011; T. Pham et al., 2013; Tsai et

al., 2015). En el consenso se actualizó la búsqueda, identificando un estudio adicional publicado en 2019 (S.-Q. Liu et al., 2019) y se meta-analizaron los datos, encontrando una disminución relativa de la mortalidad de 0,34 (IC 95%: 0,25 a 0,42), con una heterogeneidad del 0% y una reducción relativa de mortalidad de alrededor de 30% al analizar el subgrupo de ECAs (Salazar et al., 2020).

Más recientemente, Taylor y cols. publicaron una revisión sistemática y metaanálisis sobre los factores de riesgo e intervenciones asociadas con mortalidad en pacientes adultos con COVID-19 admitidos a UCI; la terapia ECMO no se asoció estadísticamente con un aumento en la mortalidad (OR 8,00 IC95%: 0,69-92,33), así como tampoco la ventilación mecánica (OR 6,25; IC del 95%: 0,75 a 51,93) ni la posición en decúbito prono durante la ventilación (OR 2,06, IC del 95%: 0,20 a 21,72), sin embargo se debe considerar que de los 9 estudios incluidos en la revisión, solo uno fue de bajo riesgo de sesgo, limitando la calidad de las conclusiones (Taylor et al., 2020).

Ahora bien, en plena situación de pandemia, con toda la presión puesta en los presupuestos sanitarios de todo el mundo y un acceso restringido a técnicas de soporte vital como la ECMO, principalmente en países de bajos y medianos ingresos, es mandatorio priorizar las necesidades sanitarias, hacia una mejor respuesta global frente a la pandemia. El uso de ECMO en una pandemia, desde todo punto de vista es problemático, exigiendo recursos humanos y económicos muy por encima de los necesarios para la ventilación mecánica convencional (Kissoon & Bohn, 2010).

Las guías ELSO (Extracorporeal Life Support Organization, 2014) afirman que la decisión de implementación y uso de ECMO es: “...una responsabilidad local, tanto hospitalaria como regional, que debe reevaluarse regularmente en función de la cantidad de pacientes en falla respiratoria, la disponibilidad de personal y otros recursos, así como de las políticas gubernamentales, regulatorias u hospitalarias locales”, de modo que se tengan en cuenta frente a la limitación de tratamientos de soporte vital, así como el pronóstico del paciente, la futilidad del tratamiento y la toma de decisiones compartidas, considerando imperativa la participación de enfermería, aportando desde el punto de vista paliativo a la identificación del proceso de muerte y evitando llegar a la obstinación terapéutica (Torres-González et al., 2020; Velasco-Sanz et al., 2019).

Una vez asumida la responsabilidad de proporcionar ECMO de manera segura por parte de las instituciones, se deben seleccionar de manera adecuada también a los pacientes, caso a caso, considerando principalmente un buen pronóstico con el uso de ECMO (Extracorporeal Life Support Organization, 2014). En general, comprender y considerar las ventajas y desventajas del uso de ECMO en pacientes COVID-19 (Pavone et al., 2020) permite mejorar la definición de su uso (Figura 2).

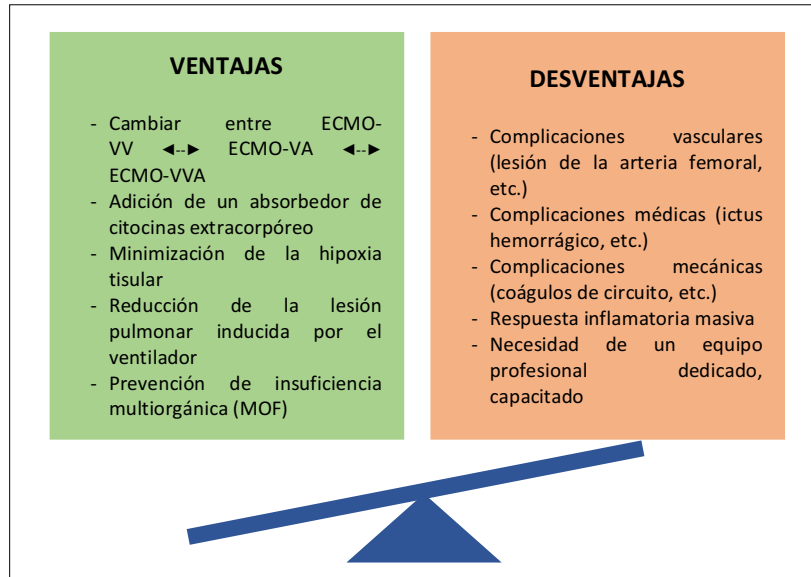


Figura 2. Balance de ventajas y desventajas de ECMO en la terapia COVID -19
Tomado de Pavone y cols (Pavone et al., 2020)

En relación con los desenlaces secundarios de la presente revisión, no se reportan datos en el estudio incluido sobre el tiempo de intubación antes de ECMO o los días de ventilación mecánica; el modo ventilatorio por presión fue menos usado en el grupo convencional, sin embargo, estos datos que deberán ser contrastados con estudios de mayor nivel de evidencia.

La Ribavirina y el interferón fueron más usados en el grupo ECMO en comparación con el grupo control ($p=0,001$ y $p=0,016$), sin embargo, estudios recientes que evalúan esta combinación en pacientes similares a los del estudio han reportado ausencia de diferencias significativas (Shalhoub et al., 2015); un estudio encontró una mortalidad menor a los 14 días en el grupo con la combinación de ribavirina e interferón en comparación con el grupo sin la combinación ($p=0,004$), pero en la mortalidad a los 28 días las diferencias desaparecieron ($p=0,054$) (Omrani et al., 2014).

El estudio incluido reportó mejores relaciones PaO_2/FiO_2 y menos casos de insuficiencia orgánica en el grupo ECMO de manera significativa; la estancia hospitalaria no mostró diferencias, atribuido esto a que durante la fase de crisis y de cara a la alta ocupación de UCI, los pacientes fueron ventilados mecánicamente en la sala de urgencias (M. S. Alshahrani et al., 2018); la mediana de estancia en UCI en cambio, fue superior en el grupo ECMO (22,5 días Vs. 7 días; $p=0,001$).

Por último, y en concordancia con la literatura (Bobes, 2021; Guihaire et al., 2020; Ma et al., 2020; Savarimuthu et al., 2020), se presentaron dos casos (11,8%) de sangrado mayor y un caso de neumotórax en el grupo ECMO; el sangrado puede variar desde el sitio de la cánula hasta hemorragia

intracraneal y pulmonar, y de manera paradójica, estos pacientes también están en mayor riesgo de tromboembolismo, en razón a largos períodos en cama, comorbilidades y carga de la enfermedad (Savarimuthu et al., 2020).

En nuestro país y de acuerdo con Salazar y cols. (Salazar et al., 2020), existe ECMOred Colombia, un grupo ECMO que ofrece asesoría y consulta telefónica dirigida centralmente, así como, en coordinación con el centro de ECMO de influencia en la región, soporte en la atención de cualquier paciente que requiera iniciar ECMO. Sin embargo, la capacidad instalada del país, tanto en equipamiento, como en recurso humano especializado y entrenado, ha sido evidentemente baja y por ende tampoco se cuenta con volúmenes de atención que permitan mejorar el perfil de riesgo de la intervención.

La presente revisión se constituye, en nuestro conocimiento, en la primera aproximación al impacto de ECMO en la mortalidad de pacientes con SARS-CoV-2 y MERS-CoV; desafortunadamente la escasez de evidencia científica permitió la identificación de únicamente un estudio, de diseño observacional, retrospectivo y con control histórico, que con un nivel de evidencia bajo permitió identificar diferencias en la mortalidad, desenlace primario planteado.

Como limitación se reconoce el hecho de realizar la investigación a tan solo un año y medio de haberse conocido el primer caso en Colombia (marzo de 2020), lo que evidentemente confinó la evidencia al escenario de MERS-CoV, sin posibilidad de acceder a información relacionada con ECMO en SARS-CoV-2. Adicionalmente, en el escenario de toma de decisiones, se reconoce que la calificación de la relevancia de los desenlaces fue realizada de manera subjetiva, a juicio de los investigadores de la presente investigación, aunque basado este en evidencia científica.

En conclusión, solamente se identificó un estudio primario que muestra una reducción de la mortalidad asociada al MERS cuando se usa ECMO; estudios clínicos aleatorizados, tanto en MERS como en SARS son necesarios para poder emitir recomendaciones sobre el uso estandarizado de esta terapia en esta población.

8. ADMINISTRACIÓN DEL PROYECTO

8.1. Cronograma

CRONOGRAMA													
ECMO y mortalidad de pacientes con coronavirus en UCI: Revisión Sistemática													
ACTIVIDADES	2020							2021					
	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun
Planeación del proyecto	XX	XX	XX	XX									
Elaboración protocolo	XX	XX	XX										
Sometimiento a Comités de Ética				XX									
Revisión sistemática de la literatura					XX	XX	XX	XX	XX				
Elaboración de estrategias de búsqueda					XX								
Búsqueda sistemática en bases de datos					XX								
Tamización de evidencia					XX	XX							
Selección y revisión de evidencia						XX							
Diseño de tablas de evidencia						XX	XX	XX	XX				
Elaboración documento con resultados						XX	XX	XX	XX				
Elaboración del manuscrito										XX	XX	XX	XX
Preparación y redacción del manuscrito										XX	XX	XX	XX
Traducción													XX
Sometimiento a publicación													XX

8.2. Presupuesto

Presupuesto general					
RUBROS	Año 2019				TOTAL
	Dirección de gestión del conocimiento		Universidad del Rosario		
	Dinero	Especie	Dinero	Especie	
1. Personal	\$ -	\$ -	\$ -	\$ 32.199.660	\$ 32.199.660
2. Equipos propios y software		\$ 8.183.700	\$ -	\$ -	\$ 8.183.700
3. Materiales	\$ -	\$ -	\$ -	\$ 2.120.000	\$ 2.120.000
4. Material bibliográfico - cartográfico		\$ 9.792.220	\$ -	\$ -	\$ 9.792.220
5. Servicios técnicos	\$ -	\$ -	\$ -	\$ 600.000	\$ 600.000
6. Alojamiento y manutención			\$ -	\$ -	\$ -
7. Capacitación personal e inscripciones			\$ -	\$ -	\$ -
TOTALES	\$ -	\$ 17.975.920	\$ -	\$ 34.919.660	\$ 52.895.580



PRESUPUESTO DETALLADO											
Personal								Dirección de gestión del conocimiento		Universidad del Rosario	
Nombre del participante	Nivel máximo de formación	Rol en el proyecto	Tipo de participación	Actividades a realizar en el proyecto	Horas Dedicación	Número de meses	Valor hora	Dinero	Especie	Dinero	Especie
Leonardo Castro Perdomo	Especialización clínica	Investigador Principal	Candidato a Magister en Epidemiología; Especialista en anestesia cardiotorácica	Elaboración de protocolo, recolección y análisis de datos, redacción documentos y artículos	42	5	\$ 59.629	\$ -	\$ -	\$ -	\$ 12.522.090
Martha Lucia Mesa Correa	Especialización clínica	Investigador Principal	Candidato a Magister en Epidemiología; Especialista en Servicios de Salud.	Elaboración de protocolo, recolección y análisis de datos, redacción documentos y artículos	42	5	\$ 59.629	\$ -	\$ -	\$ -	\$ 12.522.090
Carlos Trillos	Maestría	Asesor Metodológico	Externo	Asesor metodológico, revisión y corrección de protocolo e informe final	12	3	\$ 59.629	\$ -	\$ -	\$ -	\$ 2.146.644
Totales					96	13	\$ 178.887	\$ -	\$ -	\$ -	\$ 27.190.824

9. REFERENCIAS

- Abdo-Cuza, A., Suárez-López, J., & García-Gil, A. (2020). Ventilación artificial mecánica en la enfermedad por coronavirus COVID-19: toda una historia de ingenio como en sus orígenes. *Rev Hosp Emilio Ferreya, 1*, e19–e21.
- Al-Dorzi, H. M., Aldawood, A. S., Khan, R., Baharoon, S., Alchin, J. D., Matroud, A. A., Al Johany, S. M., Balkhy, H. H., & Arabi, Y. M. (2016). The critical care response to a hospital outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection: an observational study. *Annals of Intensive Care, 6*(1), 101. <https://doi.org/10.1186/s13613-016-0203-z>
- Alshahrani, M. S., Sindi, A., Alshamsi, F., Al-Omari, A., El Tahan, M., Alahmadi, B., Zein, A., Khatani, N., Al-Hameed, F., Alamri, S., Abdelzaher, M., Alghamdi, A., Alfousan, F., Tash, A., Tashkandi, W., Alraddadi, R., Lewis, K., Badawee, M., Arabi, Y. M., ... Alhazzani, W. (2018). Extracorporeal membrane oxygenation for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Annals of Intensive Care, 8*(1), 3. <https://doi.org/10.1186/s13613-017-0350-x>
- Alshahrani, M., Sindi, A., Alahmadi, B., Zein, A., Alamri, S., Arabi, Y., Alshamsi, F., & Al-Hazzani, W. (2016). Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe MERS-CoV: a retrospective observational study [958]. *Critical Care Medicine, 44*(12), 315.
- Arabi, Y. M., Al-Omari, A., Mandourah, Y., Al-Hameed, F., Sindi, A. A., Alraddadi, B., Shalhoub, S., Almotairi, A., Al Khatib, K., Abdulmomen, A., Qushmaq, I., Mady, A., Solaiman, O., Al-Aithan, A. M., Al-Raddadi, R., Ragab, A., Al Mekhlafi, G. A., Al Harthy, A., Kharaba, A., ... Balkhy, H. H. (2017). Critically Ill Patients With the Middle East Respiratory Syndrome: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *Critical Care Medicine, 45*(10), 1683–1695. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002621>
- Barbaro, R. P., Odetola, F. O., Kidwell, K. M., Paden, M. L., Bartlett, R. H., Davis, M. M., & Annich, G. M. (2015). Association of hospital-level volume of extracorporeal membrane oxygenation cases and mortality. Analysis of the extracorporeal life support organization registry. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 191*(8), 894–901. <https://doi.org/10.1164/rccm.201409-1634OC>
- Bartlett, R. H., Ogino, M. T., Brodie, D., McMullan, D. M., Lorusso, R., MacLaren, G., Stead, C. M., Rycus, P., Fraser, J. F., Belohlavek, J., Salazar, L., Mehta, Y., Raman, L., & Paden, M. L. (2020). Initial ELSO Guidance Document: ECMO for COVID-19 Patients with Severe Cardiopulmonary Failure. *ASAIO Journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992), 66*(5), 472–474. <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001173>
- Bobes, A. A. (2021). *Manejo del paciente crítico COVID-19 en UCI*.
- Cascella, M., Rajnik, M., Cuomo, A., Dulebohn, S. C., & Di Napoli, R. (2020). *Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19)*.
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu, Y., Wei, Y., Xia, J., Yu, T., Zhang, X., & Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet (London, England), 395*(10223), 507–513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- Choi, W. S., Kang, C.-I., Kim, Y., Choi, J.-P., Joh, J. S., Shin, H.-S., Kim, G., Peck, K. R., Chung, D. R., Kim, H. O., Song, S. H., Kim, Y. R., Sohn, K. M., Jung, Y., Bang, J. H., Kim, N. J., Lee, K. S., Jeong, H. W., Rhee, J.-Y., ... Kim, Y.-S. (2016). Clinical Presentation and Outcomes of Middle East Respiratory Syndrome in the Republic of Korea. *Infection & Chemotherapy, 48*(2), 118–126. <https://doi.org/10.3947/ic.2016.48.2.118>
- Combes, A., Hajage, D., Capellier, G., Demoule, A., Lavoué, S., Guervilly, C., Da Silva, D., Zafrani, L., Tirot, P., Veber, B., Maury, E., Levy, B., Cohen, Y., Richard, C., Kalfon, P., Bouadma, L., Mehdaoui, H., Beduneau, G., Lebreton, G., ... Mercat, A. (2018). Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome.

- The New England Journal of Medicine*, 378(21), 1965–1975.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800385>
- Cui, J., Li, F., & Shi, Z.-L. (2019). Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews. Microbiology*, 17(3), 181–192. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>
- Davies, A., Jones, D., Bailey, M., Beca, J., Bellomo, R., Blackwell, N., Forrest, P., Gattas, D., Granger, E., Herkes, R., Jackson, A., McGuinness, S., Nair, P., Pellegrino, V., Pettilä, V., Plunkett, B., Pye, R., Torzillo, P., Webb, S., ... Ziegenfuss, M. (2009). Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA*, 302(17), 1888–1895. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1535>
- Extracorporeal Life Support Organization. (2014). *ELSO Guidelines for ECMO Centers v1.8*. Center and Training Guidelines.
- Ferguson, N. D., Fan, E., Camporota, L., Antonelli, M., Anzueto, A., Beale, R., Brochard, L., Brower, R., Esteban, A., Gattinoni, L., Rhodes, A., Slutsky, A. S., Vincent, J.-L., Rubinfeld, G. D., Thompson, B. T., & Ranieri, V. M. (2012). The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Medicine*, 38(10), 1573–1582. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2682-1>
- Goligher, E. C., Tomlinson, G., Hajage, D., Wijeyesundera, D. N., Fan, E., Jüni, P., Brodie, D., Slutsky, A. S., & Combes, A. (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), 2251–2259. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.14276>
- Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. (2020). The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology*, 5(4), 536–544. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>
- Grasselli, G., Zangrillo, A., Zanella, A., Antonelli, M., Cabrini, L., Castelli, A., Cereda, D., Coluccello, A., Foti, G., Fumagalli, R., Iotti, G., Latronico, N., Lorini, L., Merler, S., Natalini, G., Piatti, A., Ranieri, M. V., Scandroglio, A. M., Storti, E., ... Pesenti, A. (2020). Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*, 323(16), 1574–1581. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>
- Gravlee, G. P. (2018). *Hensley's practical approach to cardiothoracic anesthesia*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Guihaire, J., Owyang, C. G., Madhok, J., Laverdure, F., Gaillard, M., Girault, A., Lebreton, G., & Mercier, O. (2020). Specific Considerations for Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation During Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *ASAIO Journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)*, 66(10), 1069–1072. <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001251>
- Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Vist, G. E., Kunz, R., Falck-Ytter, Y., Alonso-Coello, P., & Schünemann, H. J. (2008). GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 336(7650), 924–926. <https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD>
- Haynes, R. B., Kastner, M., & Wilczynski, N. L. (2005). Developing optimal search strategies for detecting clinically sound and relevant causation studies in EMBASE. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 5, 8. <https://doi.org/10.1186/1472-6947-5-8>
- Higgins, J. P. T., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M. J., & Welch, V. A. (2019). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. John Wiley & Sons.
- Huang, I., Pranata, R., Lim, M. A., Oehadian, A., & Alisjahbana, B. (2020). C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, 14, 1753466620937175. <https://doi.org/10.1177/1753466620937175>

- Ilg, A., Moskowitz, A., Konanki, V., Patel, P. V., Chase, M., Grossestreuer, A. V., & Donnino, M. W. (2019). Performance of the CURB-65 Score in Predicting Critical Care Interventions in Patients Admitted With Community-Acquired Pneumonia. *Annals of Emergency Medicine*, 74(1), 60–68. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2018.06.017>
- Jin, Y.-H., Zhan, Q.-Y., Peng, Z.-Y., Ren, X.-Q., Yin, X.-T., Cai, L., Yuan, Y.-F., Yue, J.-R., Zhang, X.-C., Yang, Q.-W., Ji, J., Xia, J., Li, Y.-R., Zhou, F.-X., Gao, Y.-D., Yu, Z., Xu, F., Tu, M.-L., Tan, L.-M., ... Wang, X.-H. (2020). Chemoprophylaxis, diagnosis, treatments, and discharge management of COVID-19: An evidence-based clinical practice guideline (updated version). *Military Medical Research*, 7(1), 41. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00270-8>
- Kain, T., Lindsay, P. J., Adhikari, N. K. J., Arabi, Y. M., Van Kerkhove, M. D., & Fowler, R. A. (2020). Pharmacologic Treatments and Supportive Care for Middle East Respiratory Syndrome. *Emerging Infectious Diseases*, 26(6), 1102–1112. <https://doi.org/10.3201/eid2606.200037>
- Kasper, D. L., Fauci, A., Hauser, S., Longo, D., Jameson, J. L., & Loscalzo, J. H. (2016). *Principios de medicina interna*. McGraw-Hill Educación.
- Khan, R., Anandamurthy, B., McCurry, K., & Krishnan, S. (2020). Utility of extracorporeal membrane oxygenation in COVID-19. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.ccc014>
- Kissoon, N., & Bohn, D. (2010). Use of extracorporeal technology during pandemics: ethical and staffing considerations. In *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* (Vol. 11, Issue 6, pp. 757–758). <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3181e288a4>
- Kowalewski, M., Fina, D., Słomka, A., Raffa, G. M., Martucci, G., Lo Coco, V., De Piero, M. E., Ranucci, M., Suwalski, P., & Lorusso, R. (2020). COVID-19 and ECMO: the interplay between coagulation and inflammation—a narrative review. *Critical Care (London, England)*, 24(1), 205. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02925-3>
- Lai, C.-C., Ko, W.-C., Lee, P.-I., Jean, S.-S., & Hsueh, P.-R. (2020). Extra-respiratory manifestations of COVID-19. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 56(2), 106024. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106024>
- Lauer, S. A., Grantz, K. H., Bi, Q., Jones, F. K., Zheng, Q., Meredith, H. R., Azman, A. S., Reich, N. G., & Lessler, J. (2020). The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Annals of Internal Medicine*, 172(9), 577–582. <https://doi.org/10.7326/M20-0504>
- Li, X., Guo, Z., Li, B., Zhang, X., Tian, R., Wu, W., Zhang, Z., Lu, Y., Chen, N., Clifford, S. P., & Huang, J. (2020). Extracorporeal Membrane Oxygenation for Coronavirus Disease 2019 in Shanghai, China. *ASAIO Journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)*, 66(5), 475–481. <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001172>
- Li, Y., Zhao, K., Wei, H., Chen, W., Wang, W., Jia, L., Liu, Q., Zhang, J., Shan, T., Peng, Z., Liu, Y., & Yan, X. (2020). Dynamic relationship between D-dimer and COVID-19 severity. In *British journal of haematology* (Vol. 190, Issue 1, pp. e24–e27). <https://doi.org/10.1111/bjh.16811>
- Liu, S.-Q., Huang, Y.-Z., Pan, C., Guo, L.-Q., Wang, X.-T., Yu, W.-K., Wu, Y.-F., Yan, J., Zhao, H.-S., Liu, L., Guo, F.-M., Xu, J.-Y., Yang, Y., & Qiu, H.-B. (2019). Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome: a matched cohort study. *Chinese Medical Journal*, 132(18), 2192–2198. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000424>
- Liu, W., Zhou, P., Chen, K., Ye, Z., Liu, F., Li, X., He, N., Wu, Z., Zhang, Q., Gong, X., Tang, Q., Du, X., Ying, Y., Xu, X., Zhang, Y., Liu, J., Li, Y., Shen, N., Couban, R. J., ... Zhai, S. (2020). Efficacy and safety of antiviral treatment for COVID-19 from evidence in studies of SARS-CoV-2 and other acute viral infections: a systematic review and meta-analysis.

- CMAJ: Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association Médicale Canadienne*, 192(27), E734–E744. <https://doi.org/10.1503/cmaj.200647>
- Ma, X., Liang, M., Ding, M., Liu, W., Ma, H., Zhou, X., & Ren, H. (2020). Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) in Critically Ill Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia and Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 26, e925364. <https://doi.org/10.12659/MSM.925364>
- MacLaren, G., Fisher, D., & Brodie, D. (2020). Preparing for the Most Critically Ill Patients With COVID-19: The Potential Role of Extracorporeal Membrane Oxygenation. *JAMA*, 323(13), 1245–1246. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2342>
- Mandell, L. A., Wunderink, R. G., Anzueto, A., Bartlett, J. G., Campbell, G. D., Dean, N. C., Dowell, S. F., File, T. M. J., Musher, D. M., Niederman, M. S., Torres, A., & Whitney, C. G. (2007). Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 44 Suppl 2(Suppl 2), S27-72. <https://doi.org/10.1086/511159>
- Marullo, A. G., Cavarretta, E., Biondi-Zoccai, G., Mancone, M., Peruzzi, M., Piscioneri, F., Sartini, P., Versaci, F., Morelli, A., Miraldi, F., & Frati, G. (2020). Extracorporeal membrane oxygenation for critically ill patients with coronavirus-associated disease 2019: an updated perspective of the European experience. *Minerva Cardioangiologica*. <https://doi.org/10.23736/S0026-4725.20.05328-1>
- McGonagle, D., Sharif, K., O'Regan, A., & Bridgewood, C. (2020). The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmunity Reviews*, 19(6), 102537. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102537>
- McMaster University. (2015). *GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]*. Evidence Prime, Inc.
- Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. (1993). *Resolucion 8430 de 1993, Octubre 4, por la cual se establecen las normas científico técnicas y administrativas para la investigacion en salud*. Ministerio de salud.
- Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. (2020). *Lineamientos para el manejo clínico de pacientes con infección por nuevo coronavirus Covid-19*. https://www.minsalud.gov.co/Ministerio/Institucional/Procesos_y_procedimientos/PSSS03.pdf
- Munshi, L., Walkey, A., Goligher, E., Pham, T., Uleryk, E. M., & Fan, E. (2019). Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Respiratory Medicine*, 7(2), 163–172. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30452-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30452-1)
- Nakamura, K., Hikone, M., Shimizu, H., Kuwahara, Y., Tanabe, M., Kobayashi, M., Ishida, T., Sugiyama, K., Washino, T., Sakamoto, N., & Hamabe, Y. (2020). A sporadic COVID-19 pneumonia treated with extracorporeal membrane oxygenation in Tokyo, Japan: A case report. *Journal of Infection and Chemotherapy: Official Journal of the Japan Society of Chemotherapy*, 26(7), 756–761. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2020.03.018>
- Ñamendys-Silva, S. A. (2020). ECMO for ARDS due to COVID-19. In *Heart & lung: the journal of critical care* (Vol. 49, Issue 4, pp. 348–349). <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2020.03.012>
- National Institute of Health NIH. (2020). *Extracorporeal Membrane Oxygenation. COVID-19 Treatment Guidelines*. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/critical-care/extracorporeal-membrane-oxygenation/>
- Nicola, M., O'Neill, N., Sohrabi, C., Khan, M., Agha, M., & Agha, R. (2020). Evidence based management guideline for the COVID-19 pandemic - Review article. *International Journal of Surgery (London, England)*, 77, 206–216. <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2020.04.001>
- Noah, M. A., Peek, G. J., Finney, S. J., Griffiths, M. J., Harrison, D. A., Grieve, R., Sadique, M.

- Z., Sekhon, J. S., McAuley, D. F., Firmin, R. K., Harvey, C., Cordingley, J. J., Price, S., Vuylsteke, A., Jenkins, D. P., Noble, D. W., Bloomfield, R., Walsh, T. S., Perkins, G. D., ... Rowan, K. M. (2011). Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A(H1N1). *JAMA*, *306*(15), 1659–1668. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1471>
- Omrani, A. S., Saad, M. M., Baig, K., Bahloul, A., Abdul-Matin, M., Alaidaroos, A. Y., Almakhlafi, G. A., Albarrak, M. M., Memish, Z. A., & Albarrak, A. M. (2014). Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study. *The Lancet. Infectious Diseases*, *14*(11), 1090–1095. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70920-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70920-X)
- Organización Mundial de la Salud OMS. (2020a). *Coronavirus*. <https://www.who.int/es/health-topics/coronavirus>
- Organización Mundial de la Salud OMS. (2020b). *Manejo clínico de la infección respiratoria aguda grave presuntamente causada por el nuevo coronavirus (2019-nCoV) Orientaciones provisionales*. Recomendaciones Provisionales Para El Manejo Clínico de La Infección Respiratoria Aguda Grave Presuntamente Causada Por El Nuevo Coronavirus (2019-NCov): Orientaciones.
- Organización Mundial de la Salud OMS. (2020c). *Preguntas y respuestas sobre la enfermedad por coronavirus (COVID-19)*. Nuevo Coronavirus 2019. <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/q-a-coronaviruses>
- Organización Panamericana de la Salud OPS, & OMS, O. M. de la S. (2020). *Actualización Epidemiológica: Enfermedad por coronavirus (COVID-19)*. <https://www.paho.org/es/documentos/actualizacion-epidemiologica-enfermedad-por-coronavirus-covid-19-23-junio-2020>
- Organización Panamericana de la Salud OPS, & Organización Mundial de la Salud OMS. (2020a). *Enfermedad por el Coronavirus (COVID-19)*. <https://www.paho.org/es/tag/enfermedad-por-coronavirus-covid-19>
- Organización Panamericana de la Salud OPS, & Organización Mundial de la Salud OMS. (2020b). *Reporte de Situación COVID-19 Colombia No. 109-26 de julio de 2020*. <https://www.paho.org/es/documentos/reportesituacion-covid-19-colombia-no-109-26-julio-2020>
- Pastrian-Soto, G. (2020). Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de Patogénesis y de Respuesta Inmune. *International Journal of Odontostomatology*, *14*(3), 331–337.
- Pavone, N., Burzotta, F., & Massetti, M. (2020). Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: effective weapon or futile effort? In *Minerva cardioangiologica* (Vol. 68, Issue 5, pp. 365–367). <https://doi.org/10.23736/S0026-4725.20.05377-3>
- Peek, G. J., Mugford, M., Tiruvoipati, R., Wilson, A., Allen, E., Thalanany, M. M., Hibbert, C. L., Truesdale, A., Clemens, F., Cooper, N., Firmin, R. K., & Elbourne, D. (2009). Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, *374*(9698), 1351–1363. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61069-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61069-2)
- Peiris, J. S. M., Lai, S. T., Poon, L. L. M., Guan, Y., Yam, L. Y. C., Lim, W., Nicholls, J., Yee, W. K. S., Yan, W. W., Cheung, M. T., Cheng, V. C. C., Chan, K. H., Tsang, D. N. C., Yung, R. W. H., Ng, T. K., & Yuen, K. Y. (2003). Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet (London, England)*, *361*(9366), 1319–1325. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)13077-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)13077-2)
- Pham, D. T., Toeg, H., De Paulis, R., & Atluri, P. (2020). Establishment and Management of Mechanical Circulatory Support During the COVID-19 Pandemic. *Circulation*, *142*(1), 10–

13. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047415>
- Pham, T., Combes, A., Rozé, H., Chevret, S., Mercat, A., Roch, A., Mourvillier, B., Ara-Somohano, C., Bastien, O., Zogheib, E., Clavel, M., Constan, A., Marie Richard, J.-C., Brun-Buisson, C., & Brochard, L. (2013). Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic influenza A(H1N1)-induced acute respiratory distress syndrome: a cohort study and propensity-matched analysis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *187*(3), 276–285. <https://doi.org/10.1164/rccm.201205-0815OC>
- Pinna, P., Grewal, P., Hall, J. P., Tavares, T., Dafer, R. M., Garg, R., Osteraas, N. D., Pellack, D. R., Asthana, A., Fegan, K., Patel, V., Connors, J. J., John, S., & Silva, I. Da. (2020). Neurological manifestations and COVID-19: Experiences from a tertiary care center at the Frontline. *Journal of the Neurological Sciences*, *415*, 116969. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116969>
- Pravda, N. S., Pravda, M. S., Kornowski, R., & Orvin, K. (2020). Extracorporeal membrane oxygenation therapy in the COVID-19 pandemic. In *Future cardiology*. <https://doi.org/10.2217/fca-2020-0040>
- Reusken, C. B. E. M., Haagmans, B. L., Müller, M. A., Gutierrez, C., Godeke, G.-J., Meyer, B., Muth, D., Raj, V. S., Smits-De Vries, L., Corman, V. M., Drexler, J.-F., Smits, S. L., El Tahir, Y. E., De Sousa, R., van Beek, J., Nowotny, N., van Maanen, K., Hidalgo-Hermoso, E., Bosch, B.-J., ... Koopmans, M. P. G. (2013). Middle East respiratory syndrome coronavirus neutralising serum antibodies in dromedary camels: a comparative serological study. *The Lancet. Infectious Diseases*, *13*(10), 859–866. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70164-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70164-6)
- RT Staff. (2020). *Early Data on Intubated COVID-19 Patients Reveals Severe Mortality*. Critical Care, ICU & Ventilation, Other Infections. <https://rtmagazine.com/disorders-diseases/critical-care/icu-ventilation/early-data-on-ventilated-covid-19-patients-reveals-severe-mortality/>
- Salazar, L. A., Uribe, J. D., Henao, C. M. P., Santacruz, C. M., Bejarano, E. G., Bautista, D. F., Rey, J. A., & Giraldo-Ramírez, N. (2020). Consenso ECMO colombiano para paciente con falla respiratoria grave asocia da a COVID-19. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo*.
- Satici, C., Demirkol, M. A., Sargin Altunok, E., Gursoy, B., Alkan, M., Kamat, S., Demirok, B., Surmeli, C. D., Calik, M., Cavus, Z., & Esatoglu, S. N. (2020). Performance of pneumonia severity index and CURB-65 in predicting 30-day mortality in patients with COVID-19. *International Journal of Infectious Diseases : IJID : Official Publication of the International Society for Infectious Diseases*, *98*, 84–89. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.038>
- Savarimuthu, S., BinSaeid, J., & Harky, A. (2020). The role of ECMO in COVID-19: Can it provide rescue therapy in those who are critically ill? *Journal of Cardiac Surgery*, *35*(6), 1298–1301. <https://doi.org/10.1111/jocs.14635>
- Schmidt, M., Bailey, M., Sheldrake, J., Hodgson, C., Aubron, C., Rycus, P. T., Scheinkestel, C., Cooper, D. J., Brodie, D., Pellegrino, V., Combes, A., & Pilcher, D. (2014). Predicting survival after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory failure. The Respiratory Extracorporeal Membrane Oxygenation Survival Prediction (RESP) score. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *189*(11), 1374–1382. <https://doi.org/10.1164/rccm.201311-2023OC>
- Shalhoub, S., Al-Hameed, F., Mandourah, Y., Balkhy, H. H., Al-Omari, A., Al Mekhlafi, G. A., Kharaba, A., Alraddadi, B., Almotairi, A., Al Khatib, K., Abdulmomen, A., Qushmaq, I., Mady, A., Solaiman, O., Al-Aithan, A. M., Al-Raddadi, R., Ragab, A., Al Harthy, A., Al Qasim, E., ... Arabi, Y. M. (2018). Critically ill healthcare workers with the middle east respiratory syndrome (MERS): A multicenter study. *PloS One*, *13*(11), e0206831. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206831>
- Shalhoub, S., Farahat, F., Al-Jiffri, A., Simhairi, R., Shamma, O., Siddiqi, N., & Mushtaq, A. (2015). IFN- α 2a or IFN- β 1a in combination with ribavirin to treat Middle East respiratory syndrome coronavirus pneumonia: a retrospective study. *The Journal of Antimicrobial*

- Chemotherapy*, 70(7), 2129–2132. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv085>
- Singh, A. K., Singh, A., Singh, R., & Misra, A. (2020). “Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: A Systematic Review and meta-analysis.” *Diabetes & Metabolic Syndrome*, 14(4), 589–596. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.05.017>
- Song, Z., Xu, Y., Bao, L., Zhang, L., Yu, P., Qu, Y., Zhu, H., Zhao, W., Han, Y., & Qin, C. (2019). From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses into the Spotlight. *Viruses*, 11(1). <https://doi.org/10.3390/v11010059>
- Sterne, J. A., Hernán, M. A., Reeves, B. C., Savović, J., Berkman, N. D., Viswanathan, M., Henry, D., Altman, D. G., Ansari, M. T., Boutron, I., Carpenter, J. R., Chan, A.-W., Churchill, R., Deeks, J. J., Hróbjartsson, A., Kirkham, J., Jüni, P., Loke, Y. K., Pigott, T. D., ... Higgins, J. P. (2016). ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 355, i4919. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>
- Su, S., Wong, G., Shi, W., Liu, J., Lai, A. C. K., Zhou, J., Liu, W., Bi, Y., & Gao, G. F. (2016). Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends in Microbiology*, 24(6), 490–502. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2016.03.003>
- Sugimoto, T., Mizuno, A., Kishi, T., Ito, N., Matsumoto, C., Fukuda, M., Kagiya, N., Shibata, T., Ohmori, T., Oishi, S., Fuse, J., Kida, K., Kawai, F., Ishida, M., Sanada, S., Komuro, I., & Node, K. (2020). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Information for Cardiologists - Systematic Literature Review and Additional Analysis. *Circulation Journal : Official Journal of the Japanese Circulation Society*, 84(6), 1039–1043. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-20-0302>
- Tay, C. K., Sung, K., & Cho, Y. H. (2018). Clinical Pearls in Venovenous Extracorporeal Life Support for Adult Respiratory Failure. *ASAIO Journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)*, 64(1), 1–9. <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000000657>
- Taylor, E. H., Hofmeyr, R., Torborg, A., Tonder, C., Boden, R., Earle, E., Nejtardt, M., Kabambi, F., Isaacs, M., Usenbo, A., Gerber, C., van der Spuy, K., Mrara, B., Ndhlovu, T., Chen, A., Swanevelder, J., Coetzee, J., & Biccard, B. (2020). Risk factors and interventions associated with mortality or survival in adult COVID-19 patients admitted to critical care: a systematic review and meta-analysis. *Southern African Journal of Anaesthesia and Analgesia*, 26. <https://doi.org/10.36303/SAJAA.2020.26.3.2428>
- Torres-González, J. I., Arias-Rivera, S., Velasco-Sanz, T., Mateos, D. A., Planas, P. B., Zaragoza-García, I., & Raurell-Torredà, M. (2020). What has happened to care during the COVID-19 pandemic? In *Enfermería intensiva* (Vol. 31, Issue 3, pp. 101–104). <https://doi.org/10.1016/j.enfi.2020.07.001>
- Trujillo, C. H. S. (2020). Resumen: Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-COV-2/COVID-19 en establecimientos de atención de la salud. *Infectio*, 24(3).
- Tsai, H.-C., Chang, C.-H., Tsai, F.-C., Fan, P.-C., Juan, K.-C., Lin, C.-Y., Yang, H.-Y., Kao, K.-C., Fang, J.-T., Yang, C.-W., Chang, S.-W., & Chen, Y.-C. (2015). Acute Respiratory Distress Syndrome With and Without Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Score Matched Study. *The Annals of Thoracic Surgery*, 100(2), 458–464. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.03.092>
- Turner, A. J., Hiscox, J. A., & Hooper, N. M. (2004). ACE2: from vasopeptidase to SARS virus receptor. *Trends in Pharmacological Sciences*, 25(6), 291–294. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2004.04.001>
- Urrútia, G., & Bonfill, X. (2010). PRISMA declaration: A proposal to improve the publication of systematic reviews and meta-analyses. *Medicina Clinica*, 135(11), 507–511. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2010.01.015>
- Velasco-Sanz, T. R., Estella-García, A., del Barrio-Linares, M., Velasco-Bueno, J. M., Saralegui-Reta, I., Rubio-Sanchiz, O., & Raurell-Torredà, M. (2019). Importancia del abordaje paliativo interprofesional en el paciente crítico. *Enferm Intensiva*, 30(1), 1–3.

- Veller, R. N., & Veller, J. D. (2020). *Coronavirus fisiopatología Covid-19. Parte 1*.
<https://www.drvelledmed.com/coronavirus-fisiopatologia-covid-19-parte-1/>
- Weiss, S. R., & Navas-Martin, S. (2005). Coronavirus pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* : *MMBR*, 69(4), 635–664. <https://doi.org/10.1128/MMBR.69.4.635-664.2005>
- Wells, G. A., Shea, B., O'Connell, D. al, Peterson, J., Welch, V., Losos, M., & Tugwell, P. (2000). *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*. Oxford.
- Wilczynski, N. L., & Haynes, R. B. (2005). Optimal search strategies for detecting clinically sound prognostic studies in EMBASE: an analytic survey. *Journal of the American Medical Informatics Association* : *JAMIA*, 12(4), 481–485. <https://doi.org/10.1197/jamia.M1752>
- World Medical Association. (2009). Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. *Jahrbuch Für Wissenschaft Und Ethik*, 14(1), 233–238.
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*, 395(10229), 1054–1062.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

10. ANEXOS

Anexo 1. Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas

Base de datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículos y límites	Periodo buscado	Preseleccionados/encontrados
Cochrane Medline	1. ecmo.mp. 2. Middle East Respiratory Syndrome/ 3. exp Severe Acute Respiratory Syndrome/ or sars.mp. 4. mers.mp. 5. 2 or 4 6. exp Intensive Care Units/ or icu.mp. 7. critical care facility.mp. 8. 6 or 7 9. Severe Acute Respiratory Syndrome.ab,kw,sh,ti. 10. 3 or 9 11. Middle East Respiratory Syndrome.ab,kw,sh,ti. 12. 5 or 11 13. Intensive Care Units.ab,kw,sh,ti. 14. Extracorporeal Membrane Oxygenation.af. 15. 1 or 14 16. mortality.mp. or exp Mortality/ 17. 10 or 12 18. 8 or 13 19. 15 and 16 and 17 and 18 20. 15 and 17 and 18 21. 'oxygenation, extracorporeal membrane'.mp. 22. 'membrane oxygenation, extracorporeal'.mp. 23. 'extracorporeal life support'.mp. 24. 'life support, extracorporeal'.mp. 25. 'support, extracorporeal life'.mp. 26. ecls.mp. 27. 15 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 28. intensive care unit.mp. 29. 18 or 28 30. 17 and 27 and 29	Revisiones sistemáticas	Hasta septiembre 2020	0/50 1/142
LILACS	((ecmo) OR (extracorporeal membrane oxygenation) OR (oxygenation, extracorporeal membrane) OR (membrane oxygenation, extracorporeal) OR (extracorporeal life support) OR (life support, extracorporeal) OR (support, extracorporeal life) OR (ecls)) AND ((severe acute respiratory syndrome) OR (sars) OR (middle east respiratory syndrome) OR (mers)) AND ((intensive care unit) OR (icu) OR (critical care facility))	Revisiones sistemáticas	Hasta septiembre 2020	0/7

Embase	<ul style="list-style-type: none"> - #1 ecmo OR 'extracorporeal membrane oxygenation'/exp OR 'extracorporeal membrane oxygenation' - #2 'severe acute respiratory syndrome'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome' OR 'sars'/exp OR sars OR mers OR 'middle east respiratory syndrome'/exp OR 'middle east respiratory syndrome' - #3 'intensive care unit'/exp OR 'intensive care unit' OR icu OR 'critical care facility' - #4 #1 AND #2 AND #3 - #5 'mortality'/exp OR mortality OR 'cause of death'/exp OR 'cause of death' - #6 #4 AND #5 - #7 'severe acute respiratory syndrome'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome' OR 'sars'/exp OR sars OR mers OR 'middle east respiratory syndrome'/exp OR 'middle east respiratory syndrome' - #8 'intensive care unit'/exp OR 'intensive care unit' OR icu OR 'critical care facility' - #9 'extracorporeal membrane oxygenation'/exp OR 'extracorporeal membrane oxygenation' OR ecmo OR 'oxygenation, extracorporeal membrane' OR 'membrane oxygenation, extracorporeal'/exp OR 'membrane oxygenation, extracorporeal' OR 'extracorporeal life support'/exp OR 'extracorporeal life support' OR 'life support, extracorporeal' OR 'support, extracorporeal life' OR ecls - #10 #7 AND #8 AND #9 	Revisiones sistemáticas	Hasta septiembre 2020	1/256
--------	--	-------------------------	-----------------------	-------

Anexo 2. Estudios excluidos

Autor, año	Titulo	Motivo de exclusión
Al-Dorzi, 2016 (Al-Dorzi et al., 2016)	The critical care response to a hospital outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection: an observational study	Estudio descriptivo.
Alshahrani, 2016 (M. Alshahrani et al., 2016)	Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe MERS-CoV: a retrospective observational study	Resumen en versión anterior de estudio incluido
Arabi, 2017 (Arabi et al., 2017)	Critically Ill Patients With the Middle East Respiratory Syndrome: A Multicenter Retrospective Cohort Study	Estudio descriptivo.
Choi, 2016 (Choi et al., 2016)	Clinical Presentation and Outcomes of Middle East Respiratory Syndrome in the Republic of Korea	Estudio descriptivo.
Kain, 2020 (Kain et al., 2020)	Pharmacologic Treatments and Supportive Care for Middle East Respiratory Syndrome.	RSL con cifras no comparativas para ECMO diferentes a las del estudio ya incluido
Shalhoub, 2018 (Shalhoub et al., 2018)	Critically ill healthcare workers with the middle east respiratory syndrome (MERS): A multicenter study	Estudio descriptivo.
Taylor, 2020 (Taylor et al., 2020)	Risk factors and interventions associated with mortality or survival in adult COVID-19 patients admitted to critical care: a systematic review and meta-analysis	Cifras no comparativas
Zhou, 2020 (Zhou et al., 2020)	Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study	Estudio descriptivo.

Anexo 3. Evaluación metodológica: Herramienta Newcastle-Ottawa

Escala de evaluación de la calidad de Newcastle-Ottawa para estudios de cohortes			
CATEGORÍA	PREGUNTA	JUSTIFICACIÓN	INDICADOR
Selección	1. Representatividad de la Cohorte expuesta	a. Verdaderamente representativo	
		b. Un tanto representativo. A pesar de que se incluyeron todos los pacientes que en el período de estudio cumplían criterios, se desconoce si en situación de pandemia algunas transferencias de otros centros no fueron atendidas.	x
		c. Grupo seleccionado	
		d. Ninguna descripción de la derivación de la cohorte.	
	2. Selección de cohorte no expuesta	a. Extraído de la misma comunidad de la cohorte expuesta Todos los pacientes pertenecían a los mismos centros de salud	x
		b. Extraído de una fuente diferente.	
		c. No hay descripción de la derivación de la cohorte no expuesta.	
	3. Determinación de la exposición	a. Registro seguro Todos los datos fueron extraídos de las historias por personal entrenado y de donde era posible verificar	x
		b. Entrevista estructurada	
		c. Autoinforme escrito	
		d. Ninguna descripción	
	4. Demostración de que el resultado de interés no estuvo presente al inicio del estudio	a. Si	x
b. No			
Comparabilidad	1. Comparabilidad de cohortes con base en el diseño o análisis	a. Controles de estudio para las principales variables demográficas	x
		b. Controles de estudio para otras variables de interés, como estudios paraclínicos	x
Resultado	1. Evaluación del resultado	a. Evaluación independiente o ciega declarada en el documento o confirmación del resultado por referencia a registros seguros (Radiografías, registros médicos etc).	
		b. Enlace de registro Mediante búsqueda de criterios claramente establecidos se realizó la búsqueda en bases de datos de los centros de atención de los pacientes.	x

Escala de evaluación de la calidad de Newcastle-Ottawa para estudios de cohortes				
CATEGORÍA	PREGUNTA	JUSTIFICACIÓN	INDICADOR	
		c. Autoinforme (Es decir, no se hace referencia a registros médicos o radiografías originales para confirmar el resultado).		
		d. Sin descripción.		
	2. Seguimiento suficientemente largo como para producir resultados	a. Si En consideración a la severidad de la condición, el tiempo de seguimiento se consideró suficiente para el desenlace principal de muerte.	x	
		b. No (no se ha expuesto seguimiento o no se ha realizado)		
	3. Adecuación de seguimiento de cohortes	a. Seguimiento completo	x	
		b. No es probable que los sujetos perdidos durante el seguimiento presenten sesgo		
		c. Tasa de seguimiento (%)		
		d. Ninguna declaración		
	Riesgo de sesgo:			Bajo

Anexo 4. Tablas de Evidencia GRADE

Autor(es): Leonardo Castro; Martha Lucia Mesa

Pregunta: Oxigenación por Membrana Extracorpórea ECMO comparado con Ventilación mecánica convencional en pacientes con infección grave por MERS-CoV en UCI

Bibliografía: Alshahrani MS, Sindi A, Alshamsi F, Al-Omari A, El Tahan M, Alahmadi B, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus. Ann Intensive Care. 2018 Jan;8(1):3.

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Oxigenación por Membrana Extracorpórea ECMO	Ventilación mecánica convencional	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Mortalidad a 90 días (seguimiento: 90 días; evaluado con: Porcentaje)

1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	11/17 (64.7%)	18/18 (100.0%)	no estimable	35 menos por 100 (de -- a --)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
---	--------------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	---------------	----------------	--------------	-------------------------------	--------------	---------

Estancia en UCI (evaluado con: Días)

1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	17	18	-	median 15.5 días más (8.2 más a 16.8 más)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
---	--------------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	----	----	---	---	--------------	------------

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Oxigenación por Membrana Extracorpórea ECMO	Ventilación mecánica convencional	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Estancia hospitalaria (evaluado con: Días)

1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	17	18	-	median 22 días menos (1.3 más a 20 menos)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
---	--------------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	----	----	---	---	--------------	------------

Complicación: sangrado mayor (seguimiento: 90 días; evaluado con: Porcentaje)

1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	2/17 (11.8%)	0/18 (0.0%)	no estimable	12 más por 100 (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
---	--------------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	--------------	-------------	--------------	---	--------------	---------

Complicación: Neumotórax (seguimiento: 90 días; evaluado con: Porcentaje)

1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	1/17 (5.9%)	0/100 (0.0%)	no estimable	6 más por 100 (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
---	--------------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	-------------	--------------	--------------	--	--------------	---------

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Oxigenación por Membrana Extracorpórea ECMO	Ventilación mecánica convencional	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Uso de terapias Coadyuvantes: Ribavirina (seguimiento: 90 días; evaluado con: Porcentaje)

1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno			no estimable	58 más por 100 (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
---	--------------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	--	--	--------------	---	--------------	------------

Uso de terapias Coadyuvantes: Interferón (seguimiento: 90 días; evaluado con: Porcentaje)

1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno			no estimable	41 más por 100 (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
---	--------------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	--	--	--------------	---	--------------	------------

Ventilación Mecánica al día 14 (seguimiento: 14 días; evaluado con: Porcentaje)

1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	5/14 (35.7%)	13/14 (92.9%)	no estimable	57 menos por 100 (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
---	--------------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	--------------	---------------	--------------	---	--------------	------------

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Oxigenación por Membrana Extracorpórea ECMO	Ventilación mecánica convencional	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Modalidad de soporte: Ventilación obligatoria continua (CMV) al día 14 (seguimiento: 14 días; evaluado con: Porcentaje)

1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	1/5 (20.0%)	11/13 (84.6%)	no estimable	64 menos por 100 (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
---	--------------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	-------------	---------------	--------------	---	--------------	------------

CI: Intervalo de confianza