

UTILIDAD DE LA MEMBRANA DE OXIGENACIÓN EXTRACORPÓREA EN EL SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA AGUDA

UTILITY OF THE EXTRACORPOREAL OXYGENATION MEMBRANE IN ACUTE RESPIRATORY DIFFICULTY SYNDROME

AUTORES: BANEGAS, ALEXIS *****, GONZÁLEZ, MARIA B. *****, NUÑEZ LLOVERA, GABRIEL *****, OLLE, LUCIA ***; ANTIK, ARIEL **; CORONADO, PAUL *

LUGAR DE TRABAJO: UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA ADULTOS - HOSPITAL DE AGUDOS CARLOS G. DURAND, AV. DÍAZ VÉLEZ 5044 CABA ARGENTINA.

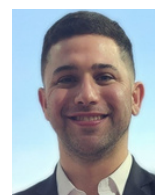
* JEFE DE UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA DE ADULTOS

** JEFE DE UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA DE ADULTOS Y COORDINADOR DE RESIDENTES

*** INSTRUCTOR DE RESIDENTES

**** MÉDICO RESIDENTE DE 4TO AÑO

***** MÉDICO RESIDENTE DE 3ER AÑO



Abstract

Introduction: Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) has been used since the 1970s for the management of refractory hypoxemia in Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). Early studies yielded disappointing results due to technical difficulties and primitive technology. Since then, the latter has constantly improved. Establishing an extracorporeal 2 circuit, combining a centrifugal pump and a membrane oxygenator, can ensure full pulmonary support and allow the lungs to rest under ultraprotective mechanical ventilation.

Objectives: Compare the conventional treatment strategy versus the use of ECMO in patients with severe ARDS with less than 7 days of mechanical ventilation.

Method: A systematic qualitative review was carried out on articles published in internationally recognized medical journals. Studies that included pregnant women or patients with previous lung pathology were excluded.

Results: The use of ECMO as rescue therapy in patients with severe ARDS represents an interesting alternative when used early. The results of EOLIA, a randomized multicenter trial, show an 11% reduction in absolute mortality at 60 days in favor of ECMO.

Conclusions: Although the use of ECMO for severe respiratory failure has increased substantially over the past decade, its use remains controversial. The application of ECMO improves survival but is associated with a high rate of complications.

Resumen

Introducción: La oxigenación extracorpórea de membrana (ECMO por sus siglas en inglés: extracorporeal membrane oxygenation) se utiliza desde la década de 1970 para el manejo de la hipoxemia refractaria en el Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA). Los primeros estudios arrojaron resultados decepcionantes a causa de dificultades técnicas y tecnología primitiva. Desde entonces, esta última, ha mejorado constantemente. Establecer un circuito extracorpóreo, combinando una bomba centrífuga y un oxigenador de membrana, puede asegurar una asistencia pulmonar total y permitir que los pulmones descansen bajo ventilación mecánica ultraprotectiva.

Objetivo: Comparar la estrategia de tratamiento convencional frente al empleo de ECMO en pacientes con SDRA grave con menos de 7 días de ventilación mecánica.

Material y método: Se realizó una revisión sistemática cualitativa sobre artículos publicados en revistas médicas de reconocimiento internacional. Se excluyeron estudios que incluían a embarazadas o pacientes con patología pulmonar previa.

Resultados: La utilización de ECMO como terapia de rescate en pacientes con SDRA severo representa una alternativa interesante cuando es empleada en forma temprana. Los resultados de EOLIA, un ensayo multicéntrico aleatorizado, evidencian una reducción del 11% en la mortalidad absoluta a los 60 días a favor de la ECMO.

Conclusiones: Aunque el uso de ECMO para la insuficiencia respiratoria grave ha aumentado sustancialmente durante la última década, su uso continúa siendo controvertido. La aplicación de ECMO mejora la sobrevida pero se asocia a una alta tasa de complicaciones.

Keywords: ECMO, ARDS, mechanical ventilation, hypoxemia.

Palabras claves: ECMO, SDRA, ventilación mecánica, hipoxemia

INTRODUCCIÓN

El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) es una insuficiencia respiratoria aguda secundaria a edema pulmonar inflamatorio, con aumento de permeabilidad capilar, inundación alveolar e hipoxemia profunda subsiguiente¹. La consecuencia es la aparición de shunts intrapulmonares, es decir, poblaciones alveolares perfundidas pero no ventiladas, provocando hipoxemia profunda refractaria a las altas

fracciones inspiradas de oxígeno (FIO₂), pero que responde a la utilización de presión positiva de fin de espiración (PEEP, positive end-expiratory pressure) (2). Clínicamente el SDRA se presenta con hipoxemia grave, infiltrados pulmonares bilaterales en la radiografía de tórax y gran caída de la distensibilidad o compliance pulmonar, que se expresa como requerimiento de altas presiones de insuflación durante la ventilación mecánica (3) (Figura 1)



FIGURA 1 - RADIOGRAFÍA CARACTERÍSTICA DE SDRA.

La definición más reciente de SDRA, la definición de Berlín, fue propuesta por un grupo de trabajo bajo los auspicios de la Sociedad Europea de Medicina de Cuidados Intensivos. Define el SDRA por la presencia dentro de los 7 días posteriores a una lesión clínica conocida o síntomas respiratorios nuevos o que empeoran de una combinación de hipoxemia aguda ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$), en un paciente ventilado con una PEEP de al menos 5 cm H₂O y opacidades bilaterales que no se explican completamente por insuficiencia cardíaca o sobrecarga de volumen. La definición de Berlín utiliza la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ para distinguir el SDRA leve ($200 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$), el SDRA moderado ($100 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$) y el SDRA grave ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$) (4) (Tabla 1)

The Berlin Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome	
Acute Respiratory Distress Syndrome	
Timing	Within 1 week of a known clinical insult or new or worsening respiratory symptoms
Chest imaging ^a	Bilateral opacities—not fully explained by effusions, lobar/lung collapse, or nodules
Origin of edema	Respiratory failure not fully explained by cardiac failure or fluid overload Need objective assessment (eg, echocardiography) to exclude hydrostatic edema if no risk factor present
Oxygenation ^b	
Mild	$200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ with PEEP or CPAP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$ ^c
Moderate	$100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ with PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$
Severe	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ with PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$

Abbreviations: CPAP, continuous positive airway pressure; FiO₂, fraction of inspired oxygen; PaO₂, partial pressure of arterial oxygen; PEEP, positive end-expiratory pressure.

^aChest radiograph or computed tomography scan.

^bIf altitude is higher than 1000 m, the correction factor should be calculated as follows: $[\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \times (\text{barometric pressure} / 760)]$.

^cThis may be delivered noninvasively in the mild acute respiratory distress syndrome group.

TABLA 1 - DEFINICIÓN DE BERLÍN PARA SDRA. THE ARDS DEFINITION TASK FORCE. ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME: THE BERLIN DEFINITION. JAMA. 2012;307(23):2526-2533.

El reconocimiento temprano del paciente en riesgo de padecer o con SDRA y la identificación de la causa subyacente permiten una aplicación más oportuna de terapias que potencialmente salvan vidas (5). El tratamiento convencional del SDRA consiste en la optimización de los parámetros ventilatorios, incluyendo entre ellos la adecuación de la PEEP, la optimización de la frecuencia respiratoria, la reducción del espacio muerto instrumental, la utilización de los relajantes musculares, la ventilación en posición prona y la aplicación de maniobras de reclutamiento. El uso de terapias alternas representan un campo fértil donde propiciar esfuerzos (6).

La oxigenación extracorpórea de membrana (ECMO, extracorporeal membrane oxygenation) se utiliza desde la década de 1970 para el manejo de la hipoxemia refractaria en SDRA. Establecer un circuito extracorpóreo, combinando una bomba centrífuga y un oxigenador de membrana, puede asegurar una asistencia pulmonar total y permitir que los pulmones descansen bajo ventilación mecánica ultraprotectora.(7)

TIPOS DE ECMO

ECMO VENOVENOSO (VV)

Es considerado un sistema de soporte respiratorio que permite realizar la función respiratoria fuera de los pulmones dañados o impedidos. Para ello, se sitúa una cánula o tubo en la vena femoral para extraer la sangre y llevarla al circuito en el que está el oxigenador de membrana.

Tras la limpieza de la sangre, esta vuelve al cuerpo a través de una cánula situada en la vena yugular en el cuello. Mientras tanto, los pulmones pueden tomarse un descanso, aunque continúan funcionando a un ritmo menos intenso. Este modelo de ECMO se puede utilizar en casos de:

- Insuficiencia respiratoria aguda de gravedad con probabilidad de revertirse.
- Como puente de trasplante pulmonar.
- Un injerto pulmonar con disfunción primaria.

ECMO VENOARTERIAL (VA)

Este modelo entrega un soporte hemodinámico y de oxigenación más sólido que otros soportes, reemplazando parcial o totalmente a los sistemas cardíaco y respiratorio del paciente

Este modelo de ECMO está indicado en:

- Shock cardiogénico.

- Cuando las medidas convencionales no resultan efectivas, como la medicación inotrópica o vasoconstrictora o determinados equipos mecánicos. (8)

Complicaciones locales

- Trombosis venosa profunda asociada a la canulación de la vena femoral.
- Disfunción del oxigenador de membrana.
- Desplazamiento/trombosis de las cánulas.
- Complicaciones sistémicas
- Hemorragia. Los sitios de sangrado más frecuentes con a nivel pulmonar, gastrointestinal e intracraneal.
- Hemólisis.
- Infecciones.
- Hipotermia.
- Embolia gaseosa.(9)

Contraindicaciones

Se identificaron en la literatura las siguientes contraindicaciones relativas y absolutas:

Absolutas: rechazo del uso de técnicas extracorpóreas por parte del paciente, estadio avanzado del cáncer, hemorragia intracerebral mortal, hernia cerebral, hipertensión intracraneal intratable, destrucción irreversible del parénquima pulmonar sin posibilidad de trasplante y contraindicaciones para el trasplante de pulmón.

Relativas: edad avanzada, pacientes inmunodeprimidos, inmunosupresión farmacológica, entornos ventilatorios perjudiciales mayores a 7 días, insuficiencia cardíaca derecha, neoplasias hematológicas, especialmente trasplante de médula ósea y enfermedad de injerto contra huésped, puntuación SAPS II ≥ 60 puntos, puntuación SOFA > 12 puntos, puntuación PRESERVE ≥ 5 puntos, puntuación RESP ≤ -2 puntos, puntuación PRESET ≥ 6 puntos.(10)

SAPS II: Simplified Acute Physiology Score.

SOFA: Sepsis related Organ Failure Assessment. PRESERVE: Predicting Death for Severe ARDS on VV-ECMO.

RESP: Respiratory ECMO Survival Predictor.

PRESET: Prediction of Survival on ECMO Therapy.

OBJETIVO

El objetivo principal de esta revisión es comparar la estrategia de tratamiento convencional frente al empleo de ECMO en pacientes con SDRA grave con menos de 7 días de ventilación mecánica.

Los objetivos secundarios pretenden: 1) brindar una

actualización sobre ECMO; 2) describir las modalidades frecuentemente utilizadas; 3) analizar complicaciones reales y potenciales derivadas del uso de cada técnica, 4) Establecer contraindicaciones absolutas y relativas sobre el uso de la membrana de oxigenación extracorpórea.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica sistematizada y cualitativa sobre artículos publicados entre los años 2000 - 2024, localizados en las bases de datos PubMed, LILACS, Medline, Science Direct y Google Scholar. Para realizar las diferentes búsquedas se utilizaron las siguientes palabras clave: Adult Respiratory Distress Syndrome, Extracorporeal Membrane Oxygenation, Hypoxemia, Mechanical Ventilation, Prone Position,

Los criterios de inclusión aplicados para seleccionar los artículos fueron: estudios que incluyan como población de estudio adultos mayores de 18 con SDRA y presenten como tratamiento ventilación mecánica invasiva menor a 7 días, uso de bloqueantes neuromusculares, empleo de decúbito prono y/o ECMO. El tipo de estudio a incluir fue: revisión sistemática, ensayo clínico, estudios de cohorte prospectivos y/o retrospectivos y estudios descriptivos, válidos tanto en idioma español como en inglés.

Por otro lado, los criterios de exclusión aplicados fueron: estudios que incluyeran mujeres embarazadas, enfermedades de base de origen pulmonar previas a las técnicas a estudiar (enfermedades de pulmón de base como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, trasplantes de pulmón y/o afectación por otros tipos de virus).

RESULTADOS

Aunque el uso de ECMO para la insuficiencia respiratoria grave ha aumentado sustancialmente durante la última década (11), su uso continúa siendo controvertido. (12) Los resultados de los primeros ensayos de ECMO en pacientes con SDRA severo fueron decepcionantes (13,14). Si bien en el pasado la ECMO se asociaba con malos resultados y altas tasas de complicaciones, los avances técnicos, junto con la acumulación de datos que describen resultados exitosos, han resultado en un resurgimiento del uso de la ECMO. (15)

Pocos estudios han evaluado la eficacia de la ECMO en el SDRA. El ensayo multicéntrico CESAR, realizado en Gran Bretaña, tuvo como objetivo delinear la seguridad, la eficacia clínica y la rentabilidad de la oxigenación por membrana extracorpórea en comparación con el soporte ventilatorio convencional. Comparó la supervivencia de 180 pacientes con fallo respiratorio grave mediante el manejo convencional versus la derivación a un centro especializado en ECMO. El parámetro de resultado primario combinado, mortalidad o discapacidad grave a seis meses, fue mejor en el grupo de ECMO. (16) Sin embargo su interpretación está limitada por un gran número de pacientes de control que no recibieron ventilación protectora y por el hecho de que el 25% de los pacientes asignados al azar al grupo de transferencia y consideración para ECMO en realidad no recibieron ECMO. De esta manera el diseño del estudio generó inquietudes sobre la solidez de las conclusiones. (15) El ensayo aleatorizado EOLIA evaluó el efecto del inicio temprano de ECMO venovenoso en el SDRA grave evitando al mismo tiempo los sesgos metodológicos del ensayo CESAR. Este ensayo multicéntrico incluyó a 249 pacientes con SDRA grave que recibieron ventilación mecánica durante menos de 7 días. Los pacientes asignados al azar al grupo ECMO temprano recibieron canulación venovenosa percutánea inmediata, mientras que los pacientes del grupo control fueron tratados con ventilación mecánica convencional protocolizada (17). En este estudio se utilizaron tres criterios para considerar SDRA severo: una relación entre la presión parcial de oxígeno arterial y la fracción de oxígeno inspirado (PAFI) de menos de 50 mmHg durante más de 3 horas; PAFI inferior a 80 mmHg durante más de 6 horas; o un pH de sangre arterial inferior a 7,25 con una paCO_2 de al menos 60 mm Hg durante más de 6 horas, para recibir ECMO venovenoso inmediato (grupo ECMO) o tratamiento convencional continuo (grupo de control) (12). Los resultados obtenidos fueron alentadores pero no todos los pacientes del grupo ECMO recibieron ECMO y el uso de ventilación mecánica en el grupo control careció de eficacia. (17). El cruce a ECMO fue posible para los pacientes del grupo de control que tenían hipoxemia refractaria. El criterio de valoración principal fue la mortalidad a los 60 días. El análisis del criterio de

valoración principal en pacientes con SDRA severo no mostró ningún beneficio significativo de la ECMO temprana, en comparación con una estrategia de ventilación mecánica convencional, que incluía el cruce a ECMO (12). Aunque el análisis frecuentista de este estudio es negativo en un sentido estrictamente estadístico (mortalidad a 60 días, 35% vs 46%, $p = 0,09$), un análisis bayesiano post hoc de EOLIA ha demostrado que la probabilidad posterior de una reducción de la mortalidad con la ECMO era muy alta. Además, el ensayo EOLIA demostró que la ECMO era segura cuando se administraba en centros expertos de gran volumen. (6) Gattinoni y Kolobow fueron pioneros en describir la necesidad de disociar el soporte de oxigenación de un soporte extracorpóreo con el objetivo de optimizar la protección pulmonar durante la ventilación mecánica. Así es como nace la eliminación extracorpórea de CO_2 (ECCO2R). Esta terapia puede ser un tratamiento de apoyo eficaz para adultos con SDRA aunque se necesita evidencia adicional de ensayos clínicos aleatorios y/o estudios prospectivos de alta calidad para guiar mejor la toma de decisiones. (18)

CONCLUSIÓN

Aunque el uso de ECMO para la insuficiencia respiratoria grave ha aumentado sustancialmente durante la última década, su uso continúa siendo controvertido. En comparación con la ventilación mecánica convencional, el uso de ECMO venovenoso en adultos con síndrome de dificultad respiratoria aguda grave se asoció con una reducción de la mortalidad a los 60 días. Sin embargo, esta estrategia de tratamiento también se asoció con un riesgo moderado de hemorragia mayor. A partir de las complicaciones a las que se expone al paciente durante la aplicación de ECMO, principalmente relacionadas a la anticoagulación, el uso de ECCO2R se postula como una alternativa. (7)

Conflictos de Interés: Los autores del artículo declaran que no hay ningún conflicto de interés al publicar el manuscrito en la Revista.

Fecha de envío: 19/01/24

Fecha de aceptación: 08/02/24

BIBLIOGRAFIA

1. **Combes A**, Bréchet N, Luyt CE, Schmidt M. Indications for extracorporeal support: why do we need the results of the EOLIA trial?. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2018;113(Suppl 1):21-25.
2. **Combes A**, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, Guervilly C, Da Silva D, Zafran L, Tirot P, Veber B, Maury E, Levy B, for the EOLIA trial group, REVA y ECMONet. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2018; 378:1965-1975.
3. **Combes A**, Auzinger G, Capellier G, du Cheyron D, Clement I, Consales G, Dabrowski W, De Bels D, de Molina Ortiz FJC, Gottschalk A, Hilty MP, Pestaña D, Sousa E, Tully R, Goldstein J, Harenski K. ECCO2R therapy in the ICU: consensus of a European round table meeting. *Crit Care* 2020 Aug 7; 24(1):490.
4. **Estenssoro E**, Dubin A. Síndrome de distrés respiratorio agudo. *Medicina (B Aires)* 2016; 76(4): 235-241.
5. **Escribano-Santana I**, Martínez-Gimeno ML, Herráiz-Bermejo L. Tratamientos coadyuvantes a la ventilación mecánica invasiva en el manejo del síndrome de distrés respiratorio agudo secundario a covid-19. *Enferm Intensiva* 2023; 34(2):90-99.
6. **Gattinoni L**, Vasques F, Quintel M. Use of ECMO in ARDS: does the EOLIA trial really help?. *Crit Care* 2018; 22:171.
7. **Harnisch LO**, Moerer O. Contraindications to the Initiation of Veno-Venous ECMO for Severe Acute Respiratory Failure in Adults: A Systematic Review and Practical Approach Based on the Current Literature. *Membranes (Basel)* 2021; 11(8):584.
8. **Karagiannidis C**, Brodie D, Strassmann S, Stoelben E, Philipp A, Bein T, Müller T, Windisch W. Extracorporeal membrane oxygenation: evolving epidemiology and mortality. *Intensive Care Med*. 2016 May;42(5):889-896
9. **Matthay MA**, Ware LB, Zimmerman GA. The acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* 2012; 122(8): 2731-40.
10. **Morris AH**, Wallace CJ, Menlove RL, Clemmer TP, Orme JF Jr, Weaver LK, Dean NC, Thomas F, East TD, Pace NL, Suchyta MR, Beck E, Bombino M, Sittig DF, Böhm S, Hoffmann B, Becks H, Butler S, Pearl J, Rasmussen B. Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO2 removal for adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149(2 Pt 1):295-305.
11. **Orrego R**, Gaete B. Soporte extracorpóreo en shock cardiogénico con ECMO veno-arterial. *R Clin Las Condes* 2022; 38(3): 282-293.
12. **Papazian L**, Aubron C, Brochard L, Chiche JD, Combes A, Dreyfuss D, Forel JM, Guérin C, Jaber S, Mekontso-Dessap A, Mercat A, Richard JC, Roux D, Vieillard-Baron A, Faure H. Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care* 2019; 9(1):69.
13. **Peek JC**, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany M, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Reg* 2009; 374: 1351-1363.
14. **The ARDS Definition Task Force**. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-2533.
15. **The Acute Respiratory Distress Syndrome Network**. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342:1301-1308.
16. **Sameed M**, Meng Z, Marciniak ET. EOLIA trial: the future of extracorporeal membrane oxygenation in acute respiratory distress syndrome therapy? *Breathe (Sheff)* 2019; 15(3):244-246.
17. **Valentini R**, y De Asúa I. Métodos alternativos especiales adyuvantes del soporte ventilatorio en pacientes con SDRA grave. En: *Ventilación Mecánica - SATI*. 3era Edición. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2018; 239-253.
18. **Zapol WM**, Snider MT, Hill JD, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation in Severe Acute Respiratory Failure: A Randomized Prospective Study. *JAMA*. 1979;242(20):2193-2196.