



Soporte vital extracorpóreo en COVID-19

Dr. Jorge Alain Caballero Font¹ <https://orcid.org/0000-0002-3090-2457>
Dr. C. Armando Caballero López¹ <https://orcid.org/0000-0001-5308-9297>
Dr. Gustavo Adolfo Milán Fernández² <https://orcid.org/0000-0001-9402-1715>
Dr. Lester Pérez Hernández³ <https://orcid.org/0000-0002-1714-3839>

- 1 Facultad de Medicina. Hospital Universitario "Arnaldo Miliani Castro" Unidad de Cuidados Intensivos. Universidad de Ciencias Médicas "Serafín Ruíz de Zárate Ruíz" de Villa Clara. Villa Clara. Cuba.
2 Facultad de Medicina número 2. Hospital "Ambrosio Grillo Portuondo" Unidad de Cuidados Intensivos. Universidad de Ciencias Médicas "Julio Trigo López" de Santiago de Cuba. Cuba
3 Facultad de Medicina. Hospital "Dr. Gustavo Aldereguía Lima" Unidad de Cuidados Intensivos. Universidad de Ciencias Médicas "Raúl Dorticos Torrado" de Cienfuegos . Cuba.

RESUMEN:

Durante la pandemia por COVID-19 el tratamiento de los pacientes con esta patología ha cambiado y el uso del soporte vital extracorpóreo se ha incrementado a nivel global. El objetivo de este trabajo es caracterizar el tratamiento con oxigenador de membrana extracorpórea de pacientes con COVID-19. Los artículos se identificaron a través de la búsqueda automatizada en la base de datos: Pubmed, Scielo, Elsevier y Google Académico enero a diciembre de 2021. Existen dos tipos de terapia con oxigenador de membrana extracorpórea, la venoso-arterial (VA) y venoso-venoso (VV), esta último mucho más empleado para el tratamiento del Distrés Respiratorio Agudo del Adulto por COVID-19. El soporte con oxigenador de membrana extracorpórea constituye una muy útil herramienta en la asistencia de pacientes con COVID-19 donde existe fracaso de la asistencia convencional.

ABSTRACT:

During the COVID-19 pandemic, the treatment of patients with this pathology has changed and the use of extracorporeal life support has increased globally. The objective of this work is to characterize the extracorporeal membrane oxygenator treatment of patients with COVID-19. The articles were identified through the automated search in the database: Pubmed, Scielo, Elsevier and Google Scholar January to December 2021. There are two types of extracorporeal membrane oxygenator therapy, venous-arterial (VA) and venous-venous (VV), the latter much more used for the treatment of Acute Respiratory Distress of the Adult by COVID-19. Extracorporeal membrane oxygenator support is a very useful tool in the care of patients with COVID-19 where there is failure of conventional care.



INTRODUCCIÓN:

La máquina corazón-pulmón inventada por Gibbon y usada por primera vez en 1954 para sustituir la función cardio pulmonar y permitir la cirugía cardíaca revolucionó la cirugía cardiovascular. Sin embargo, el uso por más de una hora causaba disfunción multiorgánica y daño hematológico, lo que motivó el desarrollo de dispositivos de intercambio gaseoso en los cuales una membrana de silicona se interpuso entre la sangre y el oxígeno permitiendo el uso de la máquina corazón-pulmón por días o semanas. Esta modificación y otras, permitieron emplearla por primera vez en 1971 por tiempo prolongado para tratar a un joven con un síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS) de origen traumático.(1)

En los años siguientes algunos otros casos usando *Extracorporeal Life Support* (ECLS) fueron reportados para tratar fallo cardíaco y respiratorio de causas diversas, toda la tecnología de ECLS prolongado se comenzó a llamar *Extracorporeal Membrane Oxygenation* (ECMO). Por supuesto esta tecnología involucra más que solo la oxigenación, sin embargo, ese acrónimo se ha mantenido a través de los años. En 1975 el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos patrocinó una investigación aleatoria multicéntrica de ECMO para el ARDS en pacientes adultos. Solo el 10 % de los pacientes del grupo de ECMO y el grupo control sobrevivieron, lo que detuvo toda investigación sobre ECMO para el fallo respiratorio en adultos por más de 15 años.(1)

El constante desarrollo científico-técnico en el sector biomédico ha permitido lograr increíbles resultados en la lucha por la vida de las personas. La aplicación del soporte vital extracorpóreo (ECLS), está cada vez más presente en unidades de atención al paciente grave y se va convirtiendo en una herramienta válida para el manejo de patologías que no tenían solución tiempo atrás.

Su objetivo general es lograr mantener en reposo el órgano en fallo y promover su recuperación.(2) Más de 130 000 pacientes recibieron algún tipo de ECLS en 2019, con una tasa de supervivencia global del 70 % según cifras publicadas en el registro anual de la Organización de Soporte Vital Extracorpóreo (ELSO).(3) El número de centros que ofrecen este tipo de terapia, así como el número de pacientes que cada año reciben ECLS se ha incrementado de forma dramática en los últimos 30 años.(1) Durante el 2020, 4812 pacientes con COVID-19 recibieron ECMO en 349 centros distribuidos en 41 países.(4)

El tercer reporte semanal de actualización epidemiológica emitido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el mes de abril confirma más de 135 millones de personas infectadas en el mundo, con casi 3 millones de muertes confirmadas por COVID-19. Siendo la región de las Américas y Europa las más golpeadas con más de 57 y 48 millones de casos respectivamente. Sin que aún se avizore un fin para la actual situación epidémica a pesar de los ingentes esfuerzos de la comunidad científica mundial por encontrar vacunas y tratamientos que permitan detener la transmisión y disminuir la mortalidad causados por la COVID-19.(3)

Debido su elevado costo el ECMO aún no está disponible en todos los escenarios donde impacta la COVID-19 a nivel mundial, siendo casi una opción exclusiva de países del primer mundo donde incluso en muchas ocasiones no se ofrece a todos aquellos que pudieran ser beneficiados por esta terapia. La cifra de casos positivos beneficiados con este tipo de tratamientos aún es muy baja reportándose poco más de 4200 casos según registros actualizados de la ELSO (5) el ECLS ha constituido una útil herramienta en la lucha de la humanidad contra la COVID-19. La ELSO no recomienda la creación de nuevos centros de ECMO para el solo propósito de tratar pacientes con covid-19. Algunos autores recomiendan el uso de ECMO “Si la unidad considera que el ECMO puede ser ofrecido de forma segura, debería ofrecerse a pacientes con buen pronóstico y quizá a otros pacientes que califiquen para el soporte con ECMO”(6)

El ECMO ha resultado una válida opción para tratar el ARDS severo causado por COVID-19 donde la ventilación convencional no es suficiente para garantizar el intercambio gaseoso sin que se transgredan los límites para no causar daño pulmonar por activación de mecanismos locales de inflamación.

Las estrategias de ventilación protectora que se siguen durante el ECMO previenen el barotrauma (mediante el monitoreo de la presión transpulmonar y evitando altas presiones en la vía aérea), el volutrauma (evitando elevados volúmenes tidales), el atelectrauma [(manteniendo una adecuada presión positiva al final de la espiración (PEEP))] y la toxicidad por oxígeno (manteniendo bajos niveles de oxígeno en la configuración del ventilador mecánico).(7) Mantener una baja “driving-pressure” (presión meseta - PEEP) se ha asociado a mejor supervivencia en el paciente crítico con ARDS.(8)

El impacto de la aplicación de ECMO en la supervivencia de los pacientes con COVID-19 no ha sido debidamente estudiado pues no se han realizado aún estudios comparativos entre pacientes tratados con ventilación mecánica sin ECMO y tratados con soporte de ECMO. (4) Al inicio de la pandemia causó preocupación la alta mortalidad de los pacientes en ECMO.(9-11) Series más recientes muestran una mortalidad global de alrededor del 46%, no muy diferente del 40% reportado para pacientes en ECMO debido a falla pulmonar(3,12). Y que resulta inferior a la mortalidad descrita para pacientes con COVID-19 y necesidad de ventilación mecánica.(13)

A pesar de la poca experiencia disponible se ha logrado emplear en mujeres embarazadas y durante el puerperio con buenos resultados.(14)

Un gran número de pacientes que antes tenían una muerte asegurada debido al extenso daño pulmonar asociado al COVID-19, al que se sumaba el daño asociado a la ventilación debido a la utilización de estrategias ventilatorias no protectoras han podido ser recuperados debido a esta terapia; que, aunque costosa hace que cada vida salvada merezca todo esfuerzo humano o económico posible.

El objetivo de esta revisión consiste en caracterizar el tratamiento con oxigenador de membrana extracorpórea de pacientes con COVID-19



METODO:

Se realizó una revisión bibliográfica de la literatura disponible. Los artículos se identificaron a través de la búsqueda automatizada en la base de datos: Pubmed, Scielo, Elsevier y Google Académico en el periodo de enero a diciembre de 2021. En la búsqueda fueron utilizadas las siguientes palabras claves: ECMO, SARS-CoV-2 y COVID-19. Fueron seleccionados 25 textos científicos, escritos en idioma español o inglés, los cuales habían sido publicados entre el año 2016 y 2021. Se empleó el método de análisis de publicaciones para extraer la información relevante; se realizó el ordenamiento y la combinación de la información recolectada.

DESARROLLO:

Concepto:

ECMO es una forma de soporte vital extracorporeal donde un circulador artificial externo transporta sangre venosa del paciente a un dispositivo de intercambio de gas (oxigenador) donde la sangre se enriquece con oxígeno y se elimina el dióxido de carbono. Esta sangre vuelve a entrar en la circulación del paciente. El flujo de circuito se logra utilizando una bomba centrífuga o una bomba de rodillos. (15)

Sistemas de ECLS:

Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO)

Maquet Rotaflow™

Interventional Lung Assist (iLA)

ILA Novalung™ by Xenios

Extracorporeal Carbon Dioxide Removal (ECCO₂R)

Ventricular Assist Device (VAD)

Long term - LVAD: Berlin™, Heart Mate™

Short term - centrífuga cVAD:

Maquet Rotaflow™ & Levitronix Centrimag® & Pedimag™

Funciones fisiológicas principales del ECMO:

Entrega de O₂ para asegurar las necesidades metabólicas.

Remoción de CO₂.

Determinantes para la entrega de O₂

Sistema:

Oxigenación a través de la membrana artificial

Flujo sanguíneo a través del circuito

Paciente:

Flujo sanguíneo hacia el corazón nativo y circulación.

Flujo sanguíneo y oxigenación a través de pulmones nativos.

Intercambio de CO₂

Tasa de flujo de gas (L/min) llamado flujo de barrido (*sweep Flow*)

Gradiente de CO₂

Relativamente independiente del flujo sanguíneo

Un diagrama sobre el funcionamiento de la membrana puede observarse en la Figura 1

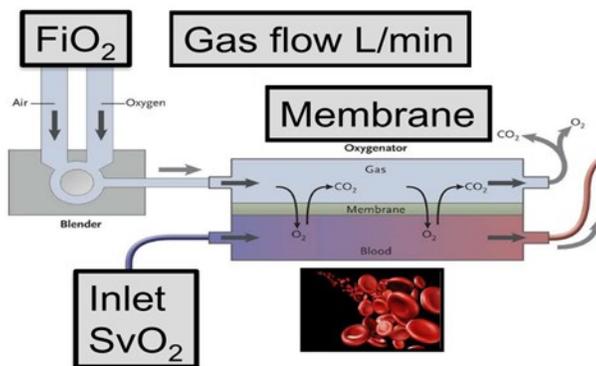


Figura 1. Intercambio de oxígeno. Tomada de Brodie D, Bacchetta M. N Engl J Med 2011;365:1905-1914.

Existen dos tipos de ECMO venoso-arterial (VA) y venoso-venoso (VV), este último mucho más empleado para el tratamiento del ARDS por COVID-19. En el caso de fallo cardio-pulmonar se recomienda ECMO VA, si el fallo es solo pulmonar ECMO VV aunque también puede emplearse ECMO VA, y si existiese fallo pulmonar con disfunción de ventrículo derecho puede emplearse iLA. (16)

Indicaciones para ECMO:

Pueden ser divididas en tres grupos en dependencia del órgano que se soporte: soporte cardiaco, respiratorio o la combinación de los dos.

Indicaciones de ECMO para soporte cardiaco: bajo gasto cardiaco refractario (índice cardiaco < 2L/min/m²), hipotensión (presión arterial sistólica < 90mmHg) a pesar de adecuado volumen intravascular, altas dosis de inotrópicos y balón de contrapulsación aórtica. (17)



Tabla 1. Indicaciones de ECMO para soporte cardiaco

Indicaciones de ECMO para soporte cardiaco (ECMO VA)
1. Fallo cardiaco
Síndrome coronario agudo
Arritmia cardiaca refractaria a otras medidas
Sepsis con profunda depresión cardiaca
Miocarditis
Trauma cardiaco aislado
Anafilaxia aguda
2. Sobredosis de drogas
3. Post parada cardiaca
4. Tromboembolismo pulmonar
5. Post-cardiotomía: Imposibilidad de retirar bypass cardiopulmonar tras cirugía cardiaca
6. Post-trasplante cardiaco: Insuficiencia primaria del injerto después del trasplante de corazón o corazón-pulmón
7. Cardiomiopatía crónica
Como un puente para soporte prolongado con VAD
Como un puente para decidir
8. Soporte peri-procedimiento durante intervención cardiaca percutánea de alto riesgo
9. Puente al trasplante cardiaco

Indicaciones de ECMO para soporte pulmonar: Ambos ECMO VV y ECMO VA pueden ser empleados como terapia de rescate durante el fallo respiratorio agudo para ganar tiempo y mantener la vida mientras se resuelve la causa subyacente.(17) Tabla 2

En el caso particular del ECMO VV una vez que el paciente es iniciado en la terapia usualmente la condición pulmonar del mismo requiere ventilación mecánica con parámetros elevados que resultan en detrimento de la recuperación pulmonar o han excedido la remanente habilidad fisiológica pulmonar de mantener para preservar la hemostasia.(7)

Algunos estudios han mostrado que el uso precoz del VV-ECMO en el ARDS por COVID-19 puede reducir la presión de conducción en la vía aérea y minimizar la inflamación pulmonar y sistémica, así como la disfunción multiorgánica severa.(18,19) El comienzo de la terapia con VV-ECMO antes del día 7 de iniciada la ventilación mecánica ha mostrado mejores resultados en la sobrevida de los pacientes iniciados en este tipo de terapia.(20)

Técnicas:

ECMO VV

El paciente debe tener estabilidad hemodinámica. Cuando se utiliza una cánula simple la sangre se extrae desde la vena cava o el atrio derecho y es retornada al atrio derecho. Usualmente la cánula es colocada de forma percutánea con técnica de Seldinger vía yugular interna derecha. Sin embargo si se utiliza sistema de doble cánula, habitualmente se coloca una en la vena femoral común derecha (como drenaje) y otra en la yugular interna derecha (para infundir).(17)



Tabla 2. Indicaciones de ECMO para soporte pulmonar

Indicaciones de ECMO para soporte pulmonar
1. ARDS
Neumonía viral o bacteriana grave
Síndrome aspirativo
Proteinosis alveolar
2. Aspiración
3. Neumonía
4. Asistencia extracorpórea para proveer descanso pulmonar
Obstrucción de la vía aérea
Contusión pulmonar
Inhalación de humo
5. Trasplante pulmonar
Fallo primario del injerto tras trasplante pulmonar
Puente al trasplante pulmonar
ECMO intraoperatorio
6. Hiperinsuflación pulmonar
Estatus asmático
7. Hemorragia pulmonar o hemoptisis masiva
8. Hernia diafragmática congénita o aspiración de meconio

Tabla 3. Contraindicaciones para el ECMO.

Contraindicaciones para el ECMO
Absolutas
Corazón no recuperable no candidato para trasplante o soporte con VAD
Malignidad diseminada terminal
Lesión cerebral severa irreversible
Disfunción orgánica crónica severa (enfisema, cirrosis, fallo renal)
RCP prolongada sin adecuada perfusión hística
VIH
Limitaciones financieras, cognitivas, psiquiátricas o sociales en pacientes sin apoyo social
Absolutas ECMO VA
Diseccción aórtica no reparada
Regurgitación aórtica severa
Absolutas ECMO VV
Paro cardiorrespiratorio
Fallo ventricular izquierdo severo (FE <25%)
Relativas
Edad > 65 años
Trauma múltiple con hemorragia no controlada
Fallo multiorgánico
Relativas ECMO VA
Enfermedad vascular periférica (VA-ECMO)
Relativas ECMO VV
Altas presiones / alta FiO2 por más de 7 días



ECMO VA

Provee soporte respiratorio y hemodinámico. Aquí el circuito es colocado en paralelo al corazón y los pulmones. Durante el ECMO VA la sangre va a bypassar al corazón y los pulmones. La sangre se extrae del atrio derecho o vena cava (como drenaje) y se retorna al sistema arterial a través de canulación periférica femoral, axilar o carotídea, o hacia la aorta ascendente si se usa canulación central especialmente en casos de ECMO postcardiotomía.(17)

Canulación del circuito de ECMO VV y principales problemas:

La inserción del circuito de ECMO debe ser realizada por personal entrenado de forma simultánea en los sitios de acceso seleccionados (yugular/femoral configuración más comúnmente empleada).(5)

Habitualmente se utilizan cánulas de gran diámetro para el drenaje venoso (23-31Fr) mientras que cánulas más pequeñas (15-19Fr) resultan suficientes para el retorno venoso. (21)

La colocación del circuito debe comprobarse mediante ecocardiografía inmediatamente después de ser colocadas las cánulas y antes de ser fijadas, y luego mediante rayos X. La correcta colocación de las mismas en rayos X puede observarse en la Figura 2.

Posición de acceso femoral, la punta de la cánula al comprobarse por ecografía debe encontrarse por debajo del nivel del diafragma (35-40cm aproximadamente en el adulto)

Posición del acceso yugular la punta de la cánula al comprobarse por ecografía debe encontrarse en la unión vena cava inferior/aurícula derecha. No se recomienda el empleo de cánulas yugulares de doble luz para el VV-ECMO. (22)

Las puntas de las cánulas deben estar separadas al menos 10cm (óptimo 15cm) para evitar la recirculación. Debe dirigirse el jet de retorno hacia la válvula tricúspide antes de fijar la cánula al cuello (comprobar mediante ecografía transesofágica o transtorácica).

El flujo máximo de la cánula de mayor tamaño (31F) es de 5Lt, seleccionar el tamaño de la cánula en dependencia del flujo necesario. Considerar cánulas mayores para pacientes con peso > 90 Kg.

La recirculación es un fenómeno que puede resultar de la incorrecta colocación del circuito de ECMO VV. Los signos clásicos que la identifican son una baja SaO₂ y una alta SpreO₂ (saturación de oxígeno preoxigenador). Aunque no existe un método globalmente aceptado para calcular el grado de recirculación Patel y cols recomiendan Recirculación (%) = $(SpreO_2 - SvO_2) / (SpostO_2 - SvO_2) \times 100$. (7)

SpreO₂ saturación de oxígeno preoxigenador
SvO₂ saturación venosa de oxígeno
SpostO₂ saturación de oxígeno postoxigenador

Si la SpreO₂ es igual a SvO₂ entonces existe 0% de recirculación, si la SpreO₂ es igual a SpostO₂ existe 100% de recirculación. Usualmente si SpreO₂ < 75% la recirculación clínicamente evidente es improbable.

También puede sospecharse mediante la inspección visual del circuito al notar que la sangre pre-membrana (habitualmente roja oscura), toma una coloración similar a la sangre post-membrana (roja brillante).

Los factores que pueden afectar el grado de recirculación son:

- Velocidad de la bomba
- Tasa de flujo sanguíneo
- Dirección del flujo extracorpóreo
- Tipo, tamaño y posición de la cánula

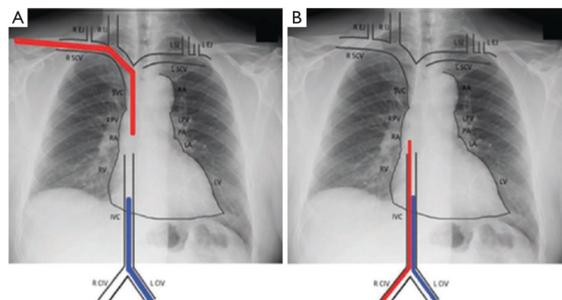


Figura 2. Posicionamiento óptimo de las cánulas en configuración jugular/femoral (A) y femoral/femoral (B). R/L, right/left; CFV, common femoral vein; IVC, inferior vena cava; RA/LA, right/left atrium; RV/LV, right/left ventricle; SVC, superior vena cava; R/L PV, right/left pulmonary vein; R/L IJV, right/left internal jugular vein; R/L SCV, right/left subclavian vein.
Tomado de Patel B, Arcaro M, Chatterjee S. Bedside troubleshooting during venovenous extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). J Thorac Dis [Internet]. 2019 Sep [cited 2021 Jan 11];11(S14):S1698-707. Available from: <http://jtd.amegroups.com/article/view/28745/22535>



Dificultades en el circuito:

Cualquiera de los componentes críticos del circuito puede mal funcionar (cánulas, bomba, tubuladuras, oxigenador). La constante observación e inspección resultan cruciales para mantener la integridad del circuito y la seguridad del paciente.

La reducción del flujo en el circuito puede ser causada por varios factores incluyendo hipovolemia, mal posicionamiento de las cánulas, torceduras de las tubuladuras, obstrucciones del circuito y compromiso hemodinámico. Un drenaje venoso defectuoso usualmente se manifiesta con vibraciones “chattering”. Este fenómeno se observa cuando bajas presiones alrededor del puerto de drenaje causan colapso vascular alrededor de la cánula. La bomba centrífuga puede incrementar la presión negativa hasta 600mmHg que no solo disminuye el flujo sanguíneo sino también puede inducir cavitación y hemólisis. Si se detecta *chattering* deben disminuirse las RPM para lograr flujo sanguíneo más efectivo al aliviar la presión negativa, si el mismo es resultado de hipovolemia entonces la administración de cristaloides es la solución recomendada.(7)

Una adecuada anticoagulación es importante para garantizar la longevidad del circuito, sin embargo, la presencia de complicaciones a menudo impide que esto suceda poniendo en riesgo al circuito. De no poderse lograr una adecuada anticoagulación se recomienda el uso de flujos altos (4-5Lt) para evitar el estancamiento y la formación de coágulos. La frecuente inspección visual de las cánulas, el circuito, la bomba y el oxigenador resulta de vital importancia para la detección precoz de coágulos, sin embargo las lecturas de presión del circuito pueden resultar de gran ayuda para identificar obstrucciones en el mismo cuando la inspección visual no resulta concluyente.(7)

Debe considerarse el cambio del circuito si la formación de coágulos está obstruyendo el flujo, la oxigenación o pone al paciente en riesgo de embolismo.(7)

Una hemólisis excesiva puede ser el resultado de cánulas muy pequeñas, un posicionamiento inadecuado de estas, altas RPM, coágulos en la centrífuga o el oxigenador. Los niveles de lactato deshidrogenasa (LDH) pueden indicar hemólisis inducida por circuitos, pero sólo si la sepsis no está presente. Las pruebas rutinarias de hemoglobina plasmática libre pueden determinar con mayor precisión si se está produciendo hemólisis en el circuito.(7)

La falla del oxigenador puede ser el resultado de una falla del suministro de oxígeno o acumulación de trombos dentro del oxigenador, disminuyendo la transferencia de oxígeno. Los oxigenadores ECMO ideales están hechos de polimetilpenteno, que causa menos hemólisis, caída de presión y fugas plasmáticas y tiene una vida útil más larga que los materiales utilizados en oxigenadores anteriores. Siempre debe contarse con tanques de oxígeno de reserva para solucionar cualquier dificultad con el suplemento regular.(7)

Los niveles de gases sanguíneos y las presiones de membrana, se pueden medir antes y después de que la sangre pase a través del oxigenador para determinar si el oxigenador está funcionando a plena capacidad. La diferencia de PO₂ pre y pos membrana debe ser de al menos 10 veces el valor de la primera. Una caída de presión a través de una membrana de <50 mmHg es considerada normal; un cambio en la presión >100 mmHg sugiere fuertemente una obstrucción dentro del oxigenador. Se debe reemplazar un oxigenador defectuoso para optimizar la oxigenación y reducir el riesgo de embolización del trombo. (7)

Los problemas catastróficos del circuito incluyen pérdida de sangre sustancial, embolia de aire masiva, y pérdida completa del flujo de la bomba. En caso de un incidente catastrófico, el paciente debe aislarse primero del circuito sujetando las líneas ECMO venosas y arteriales lo más cerca posible del paciente para evitar el flujo retrógrado y la posible migración y entrega de aire al paciente, o incluso exanguinación. Una vez que el paciente está aislado del circuito, el problema se puede identificar y el circuito puede ser cambiado, después de lo cual se puede reanudar rápidamente el ECMO. El fallo de la bomba es extremadamente raro, pero puede ocurrir debido a la pérdida de energía, la formación de coágulos dentro del cono centrífugo o el desacoplamiento de la bomba centrífuga. Se debe conectar una manivela o una bomba de respaldo al circuito ECMO para mantener el flujo mientras se repara la bomba primaria o se recupera una bomba de respaldo.(7)

Dado que ECMO VV solo da soporte al sistema pulmonar, si se producen disritmias cardíacas o paro cardíaco, se debe iniciar la respuesta normal al código. El flujo ECMO disminuirá si el corazón no está bombeando y no se puede restaurar hasta que se produzcan cardioversiones o compresiones torácicas. También se recomienda utilizar bolsa autoinflable en lugar del ventilador mecánico, en caso de que se produzca la pérdida de flujo ECMO en estado hiperdinámico. Si la cardioversión no tiene éxito, se puede iniciar la conversión a ECMO VA.(7)

Configuración inicial ECMO VV:

El ECMO VV es más eficiente en la eliminación de CO₂ que en la entrega de oxígeno. La cantidad de eliminación de CO₂ depende del flujo ECMO y el gasto cardíaco del paciente y también del caudal de oxígeno (flujo de barrido de gas) o “sweep” al oxigenador. El aumento del “sweep” disminuye el CO₂ en la sangre que deja el oxigenador (análogo al efecto que el aumento de la ventilación minuto tiene sobre la PCO₂ arterial)

El “sweep” debe ser aproximadamente el doble del flujo ECMO. Por ejemplo: si el flujo ECMO es 3L, el “sweep” debería ser aproximadamente 6L. Con un flujo ECMO de aproximadamente 2/3 del gasto cardíaco del paciente, y un “sweep” del doble del flujo ECMO, casi toda la producción de CO₂ del paciente puede ser eliminada por el oxigenador.(15)

La PaO₂ es determinada por la relación entre el flujo ECMO y el gasto cardíaco del paciente. Si el flujo ECMO es bajo comparado al gasto cardíaco del paciente, la PaO₂ también será baja. El flujo ECMO debe fijarse en al menos el 50%



del gasto cardíaco del paciente, usualmente 2/3 partes del mismo. Flujos < 2 Lt deben evitarse para prevenir la formación de coágulos en el circuito. (15)

Aún falta consenso en cuanto a la configuración basal ideal para ECMO VV. Típicamente la FiO_2 se fija en 100%, con un “sweep” entre 2-5 L/min, y las revoluciones por minuto (RPM) suficientes para alcanzar un flujo entre 50-80ml/Kg/min. Los gases sanguíneos arteriales no deben normalizarse de forma brusca al iniciar ECMO dado el riesgo de edema cerebral, la normalización debe lograrse progresivamente durante algunas horas posteriores al inicio de la terapia. La estrategia ventilatoria recomendada consiste en emplear bajos volúmenes tidales 4-6ml/Kg del peso corporal predicho y mantener una presión meseta <25 cmH₂O, con PEEP de 10 cmH₂O. Además debe intentarse la retirada del bloqueo neuromuscular y los vasodilatadores pulmonares entre 12-24 horas una vez fijados estos parámetros.(7)

Presión en el circuito

Presión pre membrana < 300mmHg

Gradiente transmembrana normal < 50mmHg, si el gradiente es > 150mmHg considerar cambio de circuito.

Temperatura

Normotermia, fijar en 37 grados Celsius. La configuración de temperatura solo debe ser modificada por el perfusionista o personal con el debido entrenamiento. En caso de hipotermia o fiebre inesperadas, este debe ser contactado de inmediato.

Manejo general en ECMO:

Evitar que se sumen nuevas disfunciones orgánicas en el enfermo con ECMO es un objetivo constante que requiere una adecuada comprensión de las nuevas respuestas fisiológicas y hemodinámicas del paciente al circuito de ECMO.

Exámenes y complementarios de seguimiento rutinario

- Rayos X diario
- Urea, Creatinina, Electrolitos, Mg, PO₄, perfil hepático.
- Coagulación: APTT, INR, Fibrinógeno diario. APTT cada 6 horas según lo determinado por el consultor de la UCI.
- Hemograma diario
- Dímero. D diario
- Hemocultivos 3 veces por semana. A diferencia de otros pacientes, estas muestras deben tomarse del circuito o a través de las líneas existentes.
- Otros cultivos según se requiera

Sistema cardiovascular: Debe mantenerse el volumen intravascular y la perfusión sistémica. El volumen intravascular puede ser evaluado por los métodos que habitualmente se emplean con este fin (gasto urinario, presión venosa central, peso corporal, colapso de la vena cava, signos clínicos). Un adecuado gasto cardíaco debe ser asegurado incluso usando agentes inotrópicos si es necesario. Debe considerarse el ecocardiograma como un método de evaluar la condición cardíaca y descartar trombosis ante cualquier cambio significativo en el flujo o deterioro hemodinámico.

Sistema respiratorio: El ECMO se emplea mientras se espera por la recuperación pulmonar. En algunos centros se ha empleado PEEP elevada para evitar fenómenos atelectásicos, sin embargo, la ventilación ultraprotectiva con bajas presiones, bajas frecuencias y PEEP no tan elevada (FiO_2 40%, PEEP 10, PC 10, RR 10) resultan las más aceptadas de forma general. La higiene constante y sistemática de la vía aérea constituye otro aspecto importante empleando aspiración endotraqueal e incluso broncoscopia de ser necesario. Rayos X de tórax diario para evaluar la evolución pulmonar y descartar otras complicaciones asociadas.

Sistema renal: Durante las primeras 24-48 horas los pacientes en ECMO experimentan una fase oligúrica secundaria a la respuesta inflamatoria desencadenada por la colocación del circuito, dado que lleva a cierto grado de fuga capilar y depleción del volumen intravascular con disminución de la perfusión renal y necrosis tubular aguda. Luego de 48 horas comienza la fase diurética (que es uno de los primeros signos de recuperación). Si la oliguria persiste por 48-72 horas habitualmente se requiere la repleción del sistema vascular y diuréticos para mejorar la función renal. Cuando el fracaso renal no es resuelto debe considerarse la Terapia continua de reemplazo renal (CRRT por sus siglas en inglés). Aproximadamente el 60% de los pacientes en ECMO requieren de CRRT, la supervivencia a los 3 meses de estos es de solo 17% comparada con la de los que no la necesitan 53%, también la mayor duración de la CRRT se asoció a mayor mortalidad.(17)

Sistema nervioso central (SNC): Las complicaciones del SNC son muy comunes llegando a reportarse hasta en el 48% de los pacientes que recibieron ECMO por más de 12 horas. Estas complicaciones son habitualmente secundarias a hipoxia, acidosis o a la condición que llevo al ECMO más que una complicación del ECMO per se. Se recomienda evitar el empleo de agentes paralizantes y el empleo de sedación regular, así como la evaluación neurológica frecuente. Los estudios de neuroimagen resultan complejos de realizar en estos pacientes, más si existe inestabilidad al momento de realizarlos. En caso de presentarse convulsiones se recomienda tratamiento agresivo de las mismas.(17)

Control de infecciones: Se requieren estrictas medidas de asepsia. La presencia de infecciones puede monitorizarse mediante la obtención de muestras para cultivos desde el circuito al menos una vez por semana o cuando se sospeche infección.



Sistema hematológico: En pacientes con ARDS severo en ECMO VV no está bien definido el nivel óptimo de Hb a mantener. Algunos estudios no han encontrado variación en la mortalidad al mantener una estrategia de transfusión restrictiva ($Hb > 7g/dL$) al compararlos con aquellos tratados con una estrategia de transfusión liberal ($Hb > 10g/dL$). Sin embargo ELSO recomienda mantener un nivel de hematocrito normal para garantizar la entrega tisular de oxígeno.(7) Otros autores recomiendan mantener la Hb del paciente por encima de 8 g/L para optimizar la entrega de oxígeno.(17) Sin embargo al garantizar una adecuada perfusión, SvO₂ y nivel de lactato parece no existir beneficio adicional al emplear una estrategia de transfusión liberal.(23)

Como consecuencia del consumo plaquetario en ECMO con regularidad se requieren transfusión de plaquetas con el fin de mantener estas por encima de 100000/mcL. Algunos autores se inclinan hacia el uso de bivalirudina en lugar de heparina cuando se anticipa el uso de ECMO por largos periodos de tiempo. El ajuste de la anticoagulación se realiza con el fin de mantener el tiempo parcial de tromboplastina activado (APTT por sus siglas en inglés) entre 1.5 y 2.5 veces el valor normal.(17,24)

Control de infecciones: Se requieren estrictas precauciones de asepsia. La presencia de infecciones es monitorizada mediante la toma de muestras de sangre del circuito de ECMO al menos una vez por semana. La sospecha clínica puede complementarse con la realización de biomarcadores de sepsis. La conducta dependerá de los protocolos establecidos en la institución.

Balance hidroelectrolítico: El monitoreo del balance hídrico y electrolítico (potasio, magnesio, fósforo y calcio iónico) debe ser riguroso. El paciente se enfrenta a un estado con altos requerimientos energéticos y las técnicas de hiperalimentación pueden emplearse. Habitualmente se registra un aumento del peso corporal de los pacientes en los primeros días debido a la necesidad de resucitación con fluidos, la retención de fluidos y la fase oligúrica.

Complicaciones del ECMO:

Las complicaciones durante el ECMO son frecuentes y como es de esperar se asocian a mayor morbilidad y mortalidad. Estas pueden relacionarse a la patología subyacente que requiere de ECMO, o al ECMO en sí mismo (inserción quirúrgica, tubuladuras, anticoagulación). Como regla general el ECMO que se usa para proveer soporte pulmonar desarrolla menor número de complicaciones que el que se emplea para soporte cardiaco. Los peores resultados se obtienen cuando se emplea ECMO post CPR. El ECMO VV tiene menos complicaciones que el ECMO VA, los niños presentan menos complicaciones que los adultos excepto en cuanto a las complicaciones neurológicas. La complicación más frecuente en ECMO es el sangrado que puede encontrarse entre en un 10-30% de los casos, alrededor de 17% en ECMO VV y 34% en ECMO VA. El sangrado puede ocurrir en el sitio quirúrgico, el área de inserción de las cánulas, en el área de procedimientos invasivos previos o retroperitoneal. El sangrado se incrementa debido a la heparinización sistémica, la disfunción plaquetaria y la hemodilución del factor de coagulación. El sangrado puede ser manejado reduciendo o deteniendo la anticoagulación o con transfusión de plaquetas o factores de la coagulación.(17,25)

Existen algunas complicaciones específicas del ECMO VA que pueden clasificarse en:

- Relacionadas a la canulación: perforación vascular y hemorragia, disección arterial, isquemia distal, colocación incorrecta o desarrollo de pseudoaneurisma en el sitio de inserción. Afortunadamente son raras (5%).(17)
- Trombosis cardíaca: ocurre secundaria al flujo retrógrado en la aorta ascendente, aunque se emplee canulación periférica a través de la arteria femoral. Estasis sanguínea en caso de que no se logre mantener la función ventricular izquierda lo que puede resultar en trombos intracardiacos.(17)
- Hipoxia coronaria o cerebral: La sangre infundida dentro de la arteria femoral perfundirá preferentemente las extremidades inferiores y los órganos intrabdominales por consiguiente pudiera existir hipoxia cardíaca y cerebral que será difícil de detectar si se monitorizan los gases sanguíneos con muestras tomadas en los miembros inferiores.(17)

La hemorragia pulmonar puede observarse con cierta frecuencia en pacientes en ECMO, además del manejo anteriormente descrito pueden usarse esteroides y broncoscopias frecuentes para permeabilizar la vía aérea.(1) La hemorragia intracerebral o infartos ocurren aproximadamente en el 10-15% de los pacientes con ARDS en ECMO. (1,26)

La hemólisis no suele ocurrir en ECMO a menos que exista algún problema en el circuito o el paciente. La hemoglobina libre de plasma debe chequearse frecuentemente, valores sobre 10 mg% requieren investigaciones adicionales para determinar y tratar la causa.(1)

El tromboembolismo sistémico debido a la formación de trombos en el interior del circuito de ECMO puede resultar devastador, afortunadamente no es una complicación frecuente. De ocurrir sus efectos son mucho mayores en el ECMO VA que en ECMO VV debido a la infusión directa de sangre al sistema arterial. La infusión de heparina para alcanzar el tiempo parcial de tromboplastina activado (APTT) deseado y la constante observación del circuito en busca de coágulos pueden prevenir exitosamente esta complicación.(1) Un estudio realizado por la Facultad de Medicina de Freiburg, Alemania mostró una mayor incidencia de complicaciones trombóticas del circuito en pacientes tratados con VV-ECMO enfermos de COVID-19 que en pacientes habituales, así como cifras superiores de Dímero D previo al evento trombótico.(27)

La trombocitopenia inducida por heparina (HIT) es otra complicación que puede ser observada en los pacientes en ECMO. Cuando esta es demostrada la infusión de heparina debe reemplazarse por anticoagulantes no heparínicos. Algunos autores incluso recomiendan el uso de bivalirudina en la ausencia de HIT cuando se anticipa un uso prolongado de ECMO. Otros autores recomiendan el uso de Argatroban debido a su corta vida útil y la posibilidad de



alcanzar los objetivos en cuanto a la anticoagulación.(1)

Las complicaciones neurológicas presentan una gran variabilidad (4-37%) la mayor incidencia de morbilidad neurológica en pacientes en soporte cardiaco se reporta en neonatos (convulsiones 7%, infarto cerebral 4.5%, hemorragia intracraneal 11%) Los niños tienen una incidencia ligeramente menor de convulsiones y hemorragias, pero mayor en cuanto a infarto cerebral. Los adultos tienen la menor incidencia de morbilidad neurológica mayor (convulsiones 2%, infarto cerebral 4%, hemorragia intracraneal 2%). En todos los grupos aquellos pacientes que desarrollaron complicaciones neurológicas mayores presentaron menor supervivencia intrahospitalaria. Vale la pena considerar que las complicaciones neurológicas pueden ser causadas por la patología subyacente que lleve al paciente al ECMO o ser consecuencia parcial de la heparinización, trombocitopenia, coagulopatías o hipertensión sistólica. En todos los casos el empleo de la Tomografía axial computarizada (CT) resulta de vital importancia para el diagnóstico y las condiciones del paciente en ECMO dificultan el traslado de este al tomógrafo, sin embargo, la portabilidad de los sistemas de ECMO más modernos permiten que pueda realizarse con seguridad para el enfermo. (1)

La hipertensión es una temida complicación debido a que incrementa sobremanera el riesgo de sangrado e infartos cerebrales.(1)

Las arritmias cardiacas pueden ocurrir como resultado de la hipoxia y trastornos electrolíticos o una patología cardiaca subyacente.(1)

La oliguria es una frecuente complicación cuando existe afección renal en las etapas tempranas del ECMO, la necrosis tubular aguda puede observarse en algunos pacientes y en ocasiones requiere hemofiltración y hemodiálisis.(1)

Las complicaciones gastrointestinales incluyen la hemorragia que puede resultar del estrés, isquemia o estados coagulopáticos. La hiperbilirrubinemia directa y los cálculos biliares pueden ocurrir secundario a ayuno prolongado y nutrición parenteral total, hemólisis o diuréticos.(1)

Las complicaciones sépticas pueden resultar debido al gran cuerpo extraño que representa el circuito de ECMO y la frecuente manipulación que este pudiera requerir.(1)

Las complicaciones metabólicas incluyen desequilibrios electrolíticos, hipo e hiperglicemia. El ECMO puede alterar la concentración sérica de drogas debido a incremento del volumen de distribución, y la reducción de la función hepática y renal.(1)

Complicaciones mecánicas: La presencia de coágulos en el circuito es la complicación mecánica más frecuente (19%). Coágulos grandes pueden provocar la falla del oxigenador, coagulopatía por consumo, embolismo pulmonar o sistémico. Circuitos con cubierta heparinizada han sido empleados para reducir estas complicaciones. (1)

CONCLUSIONES:

Aunque las limitaciones tecnológicas y financieras que supone la aplicación de esta tecnología no permiten su uso en países del tercer mundo y limita su aplicación en países ricos, cada vez se incorporan más pacientes al total de beneficiados por esta terapia. El ECMO constituye una muy útil herramienta en la asistencia de pacientes con COVID -19 donde fracasa la asistencia convencional.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Bartlett RH. Extracorporeal Life Support: History and New Directions. ASAIO J [Internet]. 2005 [cited 2021 Jan 15];51(5). Available from: https://journals.lww.com/asaiojournal/Fulltext/2005/09000/Extracorporeal_Life_Support__History_and_New.6.aspx
2. Patel B, Arcaro M, Chatterjee S. Bedside troubleshooting during venovenous extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). J Thorac Dis [Internet]. 2019 Sep [cited 2021 Jan 11];11(S14):S1698-707. Available from: <http://jtd.amegroups.com/article/view/28745/22535>
3. ELSO. International Report Summary - July 2020 [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 19]. Available from: <https://www.else.org/Registry/Statistics/InternationalSummary.aspx>
4. Barbaro RP, MacLaren G, Boonstra PS, Combes A, Agerstrand C, Annich G, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: evolving outcomes from the international Extracorporeal Life Support Organization Registry. Lancet [Internet]. 2021 Oct 2 [cited 2021 Dec 5];398(10307):1230-8. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01960-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01960-7)
5. WHO. COVID-19 Weekly Epidemiological Update [Internet]. 2021 [cited 2021 Apr 17]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---13-april-2021>
6. Ma X, Liang M, Ding M, Liu W, Ma H, Zhou X, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) in Critically Ill Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia and Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). Med Sci Monit [Internet]. 2020 Aug 6;26:e925364-e925364. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32759887>



7. Raman L, Bartlett RH, Paden ML. Choice of ECMO as a Therapy in COVID-19? ASAIO J [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2021 Jan 19];66(8):E112. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/MAT.0000000000001235>
8. Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa ELV, Schoenfeld DA, et al. Driving Pressure and Survival in the Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med [Internet]. 2015 Feb 19 [cited 2021 Jan 26];372(8):747-55. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMSa1410639>
9. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med [Internet]. 2020 May [cited 2021 Dec 5];8(5):475-81. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
10. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Dec 5];180(7):934. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
11. Henry BM. COVID-19, ECMO, and lymphopenia: a word of caution. Lancet Respir Med [Internet]. 2020/03/13. 2020 Apr [cited 2021 Dec 4];8(4):e24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32178774>
12. Melhuish TM, Vlok R, Thang C, Askew J, White L. Outcomes of extracorporeal membrane oxygenation support for patients with COVID-19: A pooled analysis of 331 cases. Am J Emerg Med [Internet]. 2020/05/29. 2021 Jan [cited 2021 Dec 3];39:245-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32487460>
13. Murugappan KR, Walsh DP, Mittel A, Sontag D, Shaefi S. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation allocation in the COVID-19 pandemic. J Crit Care [Internet]. 2020/11/13. 2021 Feb [cited 2021 Dec 5];61:221-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33220575>
14. Barrantes JH, Ortoleva J, O'Neil ER, Suarez EE, Beth Larson S, Rali AS, et al. Successful Treatment of Pregnant and Postpartum Women With Severe COVID-19 Associated Acute Respiratory Distress Syndrome With Extracorporeal Membrane Oxygenation. ASAIO J [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2021 Dec 5];67(2):132-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33229971>
15. Nekic P. Extra Corporeal Oxygenation (Ecmo) Learning Package [Internet]. Intensive Care: Learning Packages. 2016 [cited 2021 Jan 16]. p. 35. Available from: https://www.aci.health.nsw.gov.au/__data/assets/pdf_file/0007/306583/ECMO_Learning_package.pdf
16. Guerguerian A. ECMO Basic Concepts [Internet]. 2015 [cited 2021 Jan 18]. Available from: https://criticalcarecanada.com/presentations/2015/ecmo_basic_concepts.pdf
17. Makdisi G, Wang IW. Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO) review of a lifesaving technology. J Thorac Dis [Internet]. 2015 [cited 2021 Jan 11];7(7):E166-76. Available from: <http://europepmc.org/article/PMC/4522501>
18. Rozencwajg S, Guihot A, Franchineau G, Lescroat M, Bréchet N, Hékimian G, et al. Ultra-Protective Ventilation Reduces Biotrauma in Patients on Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome*. Crit Care Med [Internet]. 2019;47(11). Available from: https://journals.lww.com/ccmjournal/Fulltext/2019/11000/Ultra_Protective_Ventilation_Reduces_Biotrauma_in.5.aspx
19. Bein T, Weber-Carstens S, Goldmann A, Müller T, Staudinger T, Brederlau J, et al. Lower tidal volume strategy (≈ 3 ml/kg) combined with extracorporeal CO₂ removal versus “conventional” protective ventilation (6 ml/kg) in severe ARDS: the prospective randomized Xtravent-study. Intensive Care Med [Internet]. 2013/01/10. 2013 May [cited 2021 Dec 5];39(5):847-56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23306584>
20. Giraud R, Legouis D, Assouline B, De Charriere A, Decosterd D, Brunner M-E, et al. Timing of VV-ECMO therapy implementation influences prognosis of COVID-19 patients. Physiol Rep [Internet]. 2021 Feb [cited 2021 Dec 3];9(3):e14715-e14715. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33527751>
21. Pavlushkov E, Berman M, Valchanov K. Cannulation techniques for extracorporeal life support. Ann Transl Med [Internet]. 2017 Feb [cited 2021 Dec 5];5(4):70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28275615>
22. Sromicki J, Schmiady M, Maisano F, Mestres CA. ECMO therapy in COVID-19: An experience from Zurich. J Card Surg [Internet]. 2021 May 1 [cited 2021 Dec 5];36(5):1707-12. Available from: <https://doi.org/10.1111/jocs.15147>
23. Koeckerling D, Pan D, Mudalige NL, Oyefeso O, Barker J. Blood transfusion strategies and ECMO during the COVID-19 pandemic. Lancet Respir Med [Internet]. 2020/04/16. 2020 May;8(5):e40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32305078>
24. Kowalewski M, Fina D, Słomka A, Raffa GM, Martucci G, Lo Coco V, et al. COVID-19 and ECMO: the interplay between coagulation and inflammation—a narrative review. Crit Care [Internet]. 2020 Dec 8 [cited 2021 Jan 10];24(1):205. Available from: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-020-02925-3>
25. MacLaren G, Combes A, Brodie D. What's new in ECMO for COVID-19? Intensive Care Med [Internet]. 2020/11/12. 2021 Jan;47(1):107-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33180168>



26. Qi X, Keith KA, Huang JH. COVID-19 and stroke: A review. Brain hemorrhages [Internet]. 2020/11/17. 2021 Jun [cited 2021 Dec 5];2(2):76-83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33225251>

27. Bemtgen X, Zotzmann V, Benk C, Rilinger J, Steiner K, Asmussen A, et al. Thrombotic circuit complications during venovenous extracorporeal membrane oxygenation in COVID-19. J Thromb Thrombolysis [Internet]. 2021 Feb 11 [cited 2021 Dec 1];51(2):301-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32653986>