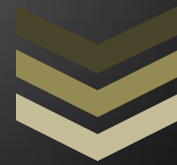


**Supervivencia y
factores asociados a
mortalidad en
pacientes tratados con
membrana de
oxigenación
extracorpórea por
insuficiencia
respiratoria grave en
la Comunidad de
Aragón**



Jessica Giménez Lecina

Trabajo Fin de Máster

Máster Universitario en Iniciación a
la Investigación en Medicina

RESUMEN

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS: Realizar un análisis de supervivencia y detección de los factores asociados a la mortalidad en pacientes tratados con ECMO-VV por SDRA en la Comunidad de Aragón a los 90 días del inicio de la terapia ECMO-VV en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario Miguel Servet. Valorar la adecuación de las escalas pronósticas específicas de ECMO-VV en SDRA en nuestra población.

PACIENTES Y MÉTODOS: Estudio observacional y descriptivo de la población de pacientes atendidos en el Hospital Universitario Miguel Servet desde agosto de 2018 a enero de 2022 por SDRA grave que han precisado soporte asistencial con ECMO-VV. Los criterios de inclusión se llevaron a cabo siguiendo las recomendaciones de la ELSO. Los datos clínicos se registraron retrospectivamente en la base de datos. El seguimiento se realizó a los 90 días tras instauración de la asistencia ECMO-VV.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN: Hallamos mayor supervivencia a menor tiempo desde el ingreso en UCI y la instauración de la terapia ECMO (HR 1,305; IC95% 1,108-1,537; $p=0,001$). Presentando mayor mortalidad el grupo que inicia el soporte respiratorio ECMO-VV a partir del sexto día en UCI (9,1 % vs. 50 %; *log-rank test* $p=0,042$). Valores más elevados de IMC (HR 1.126; IC95% 1.017-1,248; $p=0,023$) y mayores puntuaciones en la escala PRESERVE ($2,0 \pm 1,8$ vs. $3,9 \pm 2,2$; $p=0,025$), y PRESERVE modificado ($2,7 \pm 1,5$ vs. $3,5 \pm 2$; $p=0,007$), se asociaron a mayor mortalidad. La escala PRESERVE modificada puede predecir la supervivencia con mayor discriminación que el PRESERVE clásico con un AUC de 0,78 (95% IC 0,59 a 0,98, $p=0,018$).

CONCLUSIONES: Una adecuada optimización en las medidas convencionales de los pacientes con SDRA grave, el traslado a un centro con posibilidad de implantación y experiencia, junto con una adecuada selección de pacientes y del momento de su implantación son los puntos claves en la mejora de la supervivencia. Independientemente de la etiología que causa del SDRA grave, un IMC elevado, una puntuación en la escala PRESERVE elevada y una demora en su implantación, son factores que se asociados a un incremento en la mortalidad.

PALABRAS CLAVE: extracorporeal membrane oxygenation, severe respiratory failure, ARDS.

ABSTRACT

HYPOTHESIS AND OBJECTIVES: To carry out a survival analysis and detection of factors associated with mortality in patients treated with VV-ECMO for ARDS in the Community of Aragón 90 days after the start of VV-ECMO therapy in the Intensive Care Unit. of the Miguel Servet University Hospital. To assess the adequacy of VV-ECMO specific prognostic scales in ARDS in our population.

PATIENTS AND METHODS: Observational and descriptive study of the population of patients treated at the Miguel Servet University Hospital from August 2018 to January 2022 for severe ARDS who required care support with VV-ECMO. The inclusion criteria were carried out following the recommendations of the ELSO. Clinical data were retrospectively recorded in the database. The follow-up was carried out 90 days after the establishment of VV-ECMO assistance.

RESULTS AND DISCUSSION: We found greater survival for a shorter time from admission to the ICU and the establishment of ECMO therapy (HR 1.305; 95% CI 1.108-1.537; $p=0.001$). The group that started ECMO-VV respiratory support from the sixth day in the ICU presented higher mortality (9.1% vs. 50%; log-rank test $p=0.042$). Higher BMI values (HR 1.126: CI95% 1.017-1.248; $p=0.023$) and higher scores on the PRESERVE scale (2.0 ± 1.8 vs. 3.9 ± 2.2 ; $p=0.025$), and modified PRESERVE (2.7 ± 1.5 vs. 3.5 ± 2 ; $p=0.007$), were associated with higher mortality. The modified PRESERVE scale can predict survival with greater discrimination than the classic PRESERVE with an AUC of 0.78 (95% CI 0.59 to 0.98, $p=0.018$).

CONCLUSIONS: Adequate optimization of conventional measures for patients with severe ARDS, transfer to a center with the possibility of implantation and experience, together with an adequate selection of patients and the moment of their implantation, are the key points in improving the survival. Regardless of the etiology that causes severe ARDS, a high BMI, a high PRESERVE scale score and a delay in its implementation are factors that are associated with an increase in mortality.

KEY WORDS: extracorporeal membrane oxygenation, severe respiratory failure, ARDS.

INDICE

Introducción.....	1
Hipótesis y objetivos.....	4
Pacientes y Métodos.....	5
Tratamiento estadístico.....	7
Aspectos éticos.....	8
Resultados.....	9
1. Características globales de la muestra estudiada.....	
2. Resultados obtenidos por estadística inferencial.....	
2.1 Características basales de los pacientes	
2.2 Tratamientos aplicados durante su estancia en la unidad de Cuidados Intensivos	
2.3 Datos analíticos de función orgánica pre-ECMO	
2.4 Escalas pronósticas de gravedad y escalas predictoras de supervivencia	
2.5 Complicaciones registradas durante su ingreso en la unidad	
2.6 Tiempos relacionados con la terapia ECMO	
2.7 Análisis de supervivencia	
Discusión.....	21
Limitaciones.....	28
Conclusiones.....	29
Anexos.....	30
1. Anexo 1: Dictamen favorable CEICA	
Referencias bibliográficas	31

INTRODUCCIÓN

Desde que el Dr. Robert H. Barlett implantó el primer oxigenador por membrana extracorpórea (ECMO) en 1975, y fundó la ELSO (Extracorporeal Life Support Organization) esta técnica se ha ido aplicando como práctica habitual en centros de alta complejidad, habitualmente como terapia de rescate cuando falla el tratamiento convencional.

El ECMO es una técnica de asistencia mecánica que puede proporcionar soporte circulatorio y/o respiratorio durante un periodo corto de tiempo, en pacientes con insuficiencia cardíaca o respiratoria refractarias. Dentro de esta terapia, disponemos de dos modalidades de uso:

- a. Modalidad veno-venosa (ECMO-VV), consistente en oxigenar y ventilar la sangre mediante su derivación a un circuito extracorpóreo colocado en paralelo a la circulación del paciente, insertando una cánula de gran calibre en un gran vaso venoso (vena cava inferior habitualmente) que drena la sangre propulsada por una bomba circulando por el circuito extracorpóreo a través de una membrana de oxigenación específicamente diseñada, para retornar a la circulación central ya oxigenada y descarboxilada a través de otra cánula colocada en otro gran vaso venoso (vena cava inferior o superior), por lo que su mayor indicación y principal aplicación es la insuficiencia respiratoria aguda grave, como el Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA). Sin embargo, no es la única y otras patologías subsidiarias pueden ser la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades intersticiales pulmonares, tromboembolismo pulmonar, asma, hemorragia alveolar, como puente al trasplante pulmonar, etc. Aunque con menos experiencia y evidencia científica.
- b. Modalidad veno-arterial (ECMO-VA), empleado en pacientes con compromiso hemodinámico, con o sin insuficiencia respiratoria para suplementar o sustituir el gasto cardíaco. Consiste en drenar la sangre que llega del sistema venoso pulmonar devolviéndola a la circulación a través de otra cánula situada en un gran vaso, esta vez, arterial (arteria femoral o subclavia) (1).

La configuración apropiada en los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda cuando falla el tratamiento convencional, es la modalidad ECMO-VV. Configuración que permite una perfusión pulmonar conservada y una oxigenación sistémica más homogénea, sin los riesgos añadidos del acceso arterial, aumento de la poscarga cardíaca y disminución del flujo sanguíneo cerebral que pueden ocurrir con el ECMO-VA (2).

La publicación del primer gran ensayo clínico aleatorizado (estudio CESAR) (3) que demostró un aumento de la supervivencia con el uso del ECMO-VV en Centros Hospitalarios de referencia en comparación con el tratamiento convencional en la pandemia por virus influenza A (H1N1) en el 2009, así como los brotes por MERS-CoV a partir del 2012 (4,5), ha extendido su uso como práctica habitual por todo el mundo, a pesar de resultados no concluyentes en la reducción en mortalidad en estudios posteriores (Ensayo EOLIA)(6) .

Múltiples estudios han evaluado el efecto de la ECMO-VV sobre la mortalidad en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda grave. Varios estudios observacionales y ensayos clínicos no controlados de pacientes con insuficiencia respiratoria aguda grave informaron de tasas de supervivencia del 50 al 71% entre los pacientes que recibieron ECMO en comparación con las tasas de control históricas. Después de dos ensayos aleatorios de ECMO mal diseñados en la década de 1970, dos importantes ensayos aleatorios y un análisis “*propensity score matched*” han demostrado el beneficio del traslado temprano a un centro de ECMO en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) grave (6–8). Sin embargo, los estudios se han visto obstaculizados por la heterogeneidad de las estrategias de ventilación en el brazo de tratamiento convencional y por el significativo paso de las terapias convencionales a la ECMO. En general, se conoce que la terapia ECMO beneficia a aquellos que no responden a los cuidados convencionales y que la ECMO debe utilizarse en una fase temprana del curso y no como terapia de rescate. Por lo tanto, los pacientes adultos con insuficiencia respiratoria aguda grave deben ser remitidos a un centro de ECMO para que se considere la misma en una fase temprana del curso de su enfermedad.

La terapia ECMO conlleva importantes costes, tanto en suministros como en recursos humanos, por lo que su uso cada vez mayor en la insuficiencia respiratoria aguda puede aumentar los costes hospitalarios. Una rigurosa selección de los pacientes y aplicación de la técnica en centros hospitalarios con alta capacidad, puede mejorar el uso de recursos, permitir una comparación ajustada al riesgo de los resultados específicos y ayudar en la identificación y selección de los-pacientes con más posibilidades de beneficiarse de la ECMO (9).

La ELSO, un consorcio de instituciones médicas e internacional sin fines de lucro que proporciona apoyo a quienes brindan soporte ECMO en general, a través de una educación continua sobre la materia, guías, investigaciones y publicaciones, postula unas indicaciones y contraindicaciones para el inicio de terapia ECMO-VV que permiten seleccionar a los pacientes candidatos de manera objetiva y estricta (10).

Varios estudios han descrito predictores de mortalidad y han intentado encontrar herramientas que nos faciliten realizar una buena selección de los pacientes con mayor o menor acierto, pero sin haber hallado todavía el paradigma para ello. El estudio pionero en este ámbito fue el denominado ECMONET, llevado a cabo dentro del contexto de la neumonía por el virus Influenza A e introdujo la importancia del estado clínico del paciente previo al inicio de la terapia ECMO (11).

Posteriormente, otros estudios han intentado desarrollar escalas pronósticas (PRESERVE score, RESP score) para identificar aquellos factores previos al inicio de la terapia (pre-ECMO) asociados con peores resultados en pacientes sometidos a terapia ECMO-VV e insuficiencia respiratoria aguda y así crear una puntuación de riesgo de mortalidad aplicable a los pacientes (9,12). Sin embargo, según un estudio publicado posteriormente que evaluó estos modelos para la predicción de la mortalidad, concluyó que ni la puntuación ECMONet ni la PRESERVE, mostraron una mayor capacidad discriminativa en comparación con otras escalas pronósticas habitualmente empleadas en nuestro medio y además añadió qué variables en el primer día de inicio de la ECMO (post-ECMO) podrían predecir mejor el éxito o fracaso de la misma (13).

Conocer los resultados en cuanto a supervivencia, así como poder identificar los elementos claves que pueden influir en el pronóstico serán de gran ayuda en el establecimiento de la indicación y en la difícil decisión del momento apropiado de su instauración desde el inicio del tratamiento convencional.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Existen elementos claves descritos en la literatura que pueden influir en la supervivencia de los pacientes con SDRA que precisan ECMO-VV.

Las diferentes escalas pronósticas empleadas previamente al inicio de la terapia podrían predecir el pronóstico de una manera fiable.

El objetivo principal es realizar un análisis de supervivencia y detección de los factores asociados a la mortalidad en pacientes tratados con ECMO-VV por SDRA en la Comunidad de Aragón a los 90 días del inicio de la terapia ECMO-VV en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario Miguel Servet.

Como objetivos secundarios, se ha valorado la adecuación de las escalas pronósticas específicas de ECMO-VV en SDRA en nuestra población.

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio observacional y descriptivo de la población de pacientes atendidos en el Hospital Universitario Miguel Servet desde agosto de 2018 a enero de 2022 por insuficiencia respiratoria grave por SDRA que han precisado soporte asistencial con ECMO-VV.

Los criterios de inclusión se llevaron a cabo siguiendo las recomendaciones de la ELSO:

- Insuficiencia respiratoria aguda potencialmente reversible, grave y refractaria a medidas de rescate:
 - Considerar si riesgo mortalidad > 50%: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ con $\text{FiO}_2 > 90\%$ y Murray Score 2-3.
 - Indicada si riesgo de mortalidad > 80%: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ con $\text{FiO}_2 > 90\%$ y Murray Score 3-4 a pesar de tratamiento óptimo (incluido pronóstico) durante 6h.
- Hipercapnia descompensada en paciente en ventilación mecánica incluso con presiones Plateau elevadas ($\text{Pplat} > 30 \text{ cmH}_2\text{O}$).
- Fístula bronquial con fuga aérea grave.
- Paciente con enfermedad pulmonar susceptible de trasplante con deterioro agudo. Aplicación como puente al trasplante pulmonar.

Criterios de exclusión:

- No cumplir con alguno de los criterios de inclusión.
- Imposibilidad de mantener una ventilación mecánica protectora.
- No disponer de los datos necesarios para el estudio en la historia clínica electrónica.

Los datos clínicos con respecto a las características pre, intra y post-ECMO se registraron retrospectivamente en la base de datos, incluyéndose datos demográficos (edad, sexo, índice de masa corporal), analíticos (creatinina, bilirrubina total, número de plaquetas, láctico al ingreso y pre-ECMO, presión parcial arterial de oxígeno, presión parcial arterial de dióxido de carbono y el índice de oxigenación PAFI), complicaciones asociadas durante el ingreso (colonización o infección por mecanismos multirresistentes, neumonía asociada a la ventilación mecánica, bacteriemia, infección del tracto urinario, infección oportunista, insuficiencia renal aguda con o sin necesidad de terapia de remplazo renal y complicaciones hemorrágicas clasificadas según la escala TIMI y GUSTO), escalas pronósticas (SOFA al ingreso

y pre-ECMO, SAPS II, APACHE-II,RESP-score y la escala PRESERVE), tratamientos empleados durante el ingreso (noradrenalina, vasopresina, perfusión de bicarbonato y de relajantes neuromusculares, soporte respiratorio con óxido nítrico, maniobra decúbito prono y el nivel de presión positiva al final de la espiración), causa responsable de la insuficiencia respiratoria aguda (neumonía bacteriana, vírica, SDRA tras intervención quirúrgica u otros), comorbilidades asociadas (hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes mellitus, dislipemia, enfermedad renal crónica, cardiopatía isquémica o un estado de inmunodepresión previo), y otros parámetros relevantes para este estudio tales como la fecha de inicio de los síntomas, días de ventilación mecánica pre-ECMO, días de ingreso hospitalario y en la Unidad de Cuidados Intensivos y la duración de la terapia ECMO-VV.

Una vez implantado el dispositivo ECMO-VV se procuró implementar la siguiente estrategia ventilatoria en la totalidad de los pacientes:

- Ventilación mecánica ultraprotectora: Presión plateau (meseta) < 30 cmH₂O y driving pressure < 10 cmH₂O, con volumen tidal entre 2-4 ml/Kg y frecuencia respiratoria de 10-12 respiraciones por minuto.
- Empleo de la menor fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) posible, siendo ésta del 0,5 o menor.
- Retirada precoz de los relajantes neuromusculares de forma precoz. No antes del quinto día desde el inicio del ECMO-VV.
- Traqueostomía (preferentemente en el box de UCI) a partir del 10º día desde el inicio del ECMO-VV.

El seguimiento se realizó a los 90 días tras instauración de la asistencia ECMO-VV.

TRATAMIENTO ESTADÍSTICO

Dado el tamaño muestral, se aplicó la prueba de contraste de normalidad Shapiro-Wilk.

En el análisis descriptivo las variables continuas se describen como media \pm desviación estándar o mediana, y las variables categóricas se expresan con su valor absoluto de casos y el porcentaje.

En el análisis inferencial, para la comparación de las medias se utilizó la prueba de U de Mann-Whitney, y el análisis comparativo de proporciones se llevó a cabo utilizando la prueba de la Chi Cuadrado y, cuando fue necesario, se aplicó la corrección de Yates o la prueba de Fisher.

Se estimó la distribución de los episodios de fallecimiento en el seguimiento mediante el método de supervivencia de Kaplan-Meier, comparándose los grupos mediante *long-rank* test. Se realizó un análisis de regresión logística para determinar la posible contribución en la mortalidad de otros factores mediante el modelo de regresión de Cox.

La capacidad discriminativa del Score pronóstico PRESERVE se determinó calculando el área bajo la curva ROC (receiver operating characteristic curve).

La significación estadística se estableció en un valor de $p < 0,05$.

El tratamiento estadístico se llevó a cabo mediante el paquete estadístico SPSS versión 20 (IBM Corp.; Amronk, Nueva York, Estados Unidos).

ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo con las normas internacionales relativas a la realización de estudios epidemiológicos, el presente estudio se ha sometido a la evaluación por parte del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA) con su consiguiente dictamen favorable (Anexo 1).

El estudio se desarrolló de acuerdo con el protocolo, asegurando el cumplimiento de las normas de Buena Práctica Clínica.

El tratamiento de los datos se ha realizado con las medidas de seguridad establecidas en cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal. Si en algún momento se transmiten datos a terceros se hará según lo establecido en la mencionada Normativa y el R.D. 1720/2007.

RESULTADOS

Desde agosto de 2018 a enero de 2022 se han atendido en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital Universitario Miguel Servet 6630 pacientes, de los cuales 52 (7,8%) han requerido asistencia ECMO: 23 (3,4%) como soporte cardiovascular (ECMO-AV) y 29 (4,3%) como soporte respiratorio (ECMO-VV).

De los 29 casos registrados con asistencia ECMO-VV se han excluido 2 casos, uno por fallecimiento en el proceso de canulación y el otro por la implantación de un dispositivo ECMO-VV como apoyo respiratorio a un procedimiento quirúrgico combinado complejo (Figura 1).

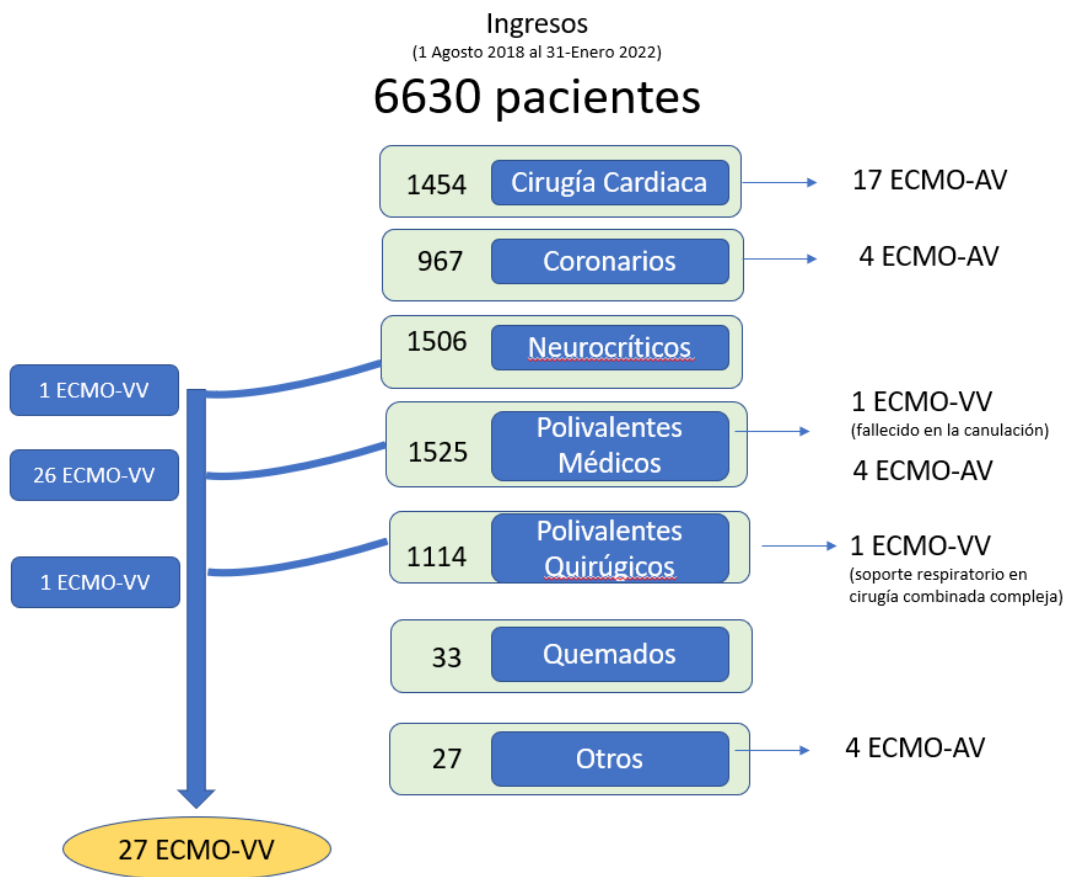


Figura 1. Diagrama de flujo del estudio

1. Características globales de la muestra estudiada

En total la muestra estuvo compuesta por 27 pacientes, dividida en 17 varones (63%) y 10 mujeres (37%) que cumplieron los criterios de selección de la muestra, y estuvieron ingresados en la UCI del H. U. Miguel Servet durante el periodo de estudio.

La edad media de la población analizada es de 50,6 años (DS 11,3), con un discreto predominio del sexo masculino (63%). En cuanto a los antecedentes patológicos, hay que destacar un predominio de factores de riesgo cardiovascular, destacando el sobrepeso u obesidad y la dislipemia. **Tabla 1.**

Antecedentes patológicos		Tabla 1. Antecedentes Patológicos.						
		Total (n=27)		Vivo (n=18)		Fallecido (n=9)	p	
Edad		50,6 ± 11,3		47,2 ± 10,3		57,3 ± 9,7	0,02	
Mediana (min-máx)		54; (28-68)		48,5 (28-61)		58 (36-68)		
Sexo (Varón)		17	63,00%	11	61,10%	6	66,70%	ns
IMC		31,6 ± 7,6		30,55 ± 6,5		33,6 ± 8,91	ns	
IMC ≥ 25		22	81,8%	14	77,8%	8	88,9%	ns
IMC ≥ 30		12	44,4%	7	38,9%	5	55,6%	ns
HTA		10	37,0%	6	33,3%	4	44,4%	ns
Diabetes		6	22,2%	6	33,3%	0	0,0%	ns
Tabaquismo		5	18,5%	5	27,8%	0	0,0%	ns
Dislipemia		12	44,4%	9	50,0%	3	33,3%	ns
ERC		1	3,7%	1	5,6%	0	0,0%	ns
C.ISQUÉMICA		1	3,7%	1	5,6%	0	0,0%	ns
INMUNODEPRESIÓN		2	7,4%	0	0,0%	2	22,2%	ns

Nota: IMC=índice de masa corporal, HTA= hipertensión arterial, DM=Diabetes Mellitus, ERC=enfermedad renal crónica, CPI= cardiopatía isquémica.

La indicación para la aplicación de la terapia ECMO-VV más frecuente ha sido la infección respiratoria de origen vírico (74,1%), siendo la infección respiratoria por SARS-COV-19 (59,3%) la causa más frecuente dentro de ésta (**Tabla 2**).

Tabla 2 Indicación ECMO-VV		
	Número de casos	Frecuencia
Neumonía COVID	16	59.3%
Neumonía vírica sin COVID	4	14.8%
Neumonía bacteriana	4	14.8%
Otras indicaciones	2	7.4%
SDRA Post-trasplante	1	3.7%

Nota: SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo.

Respecto a los tratamientos analizados, el 100% de la muestra recibió sedación, relajante muscular el 92% (n=25), óxido nítrico en un 55% (n=15), soporte vasoactivo (noradrenalina con o sin vasopresina) en el 62% (n=17) y bicarbonato sódico en el 25% de los pacientes (n=7).

Terapia de reclutamiento pulmonar con decúbito prono previo al implante del ECMO se realizó en el 96% (n=26) de los pacientes. **Tabla 3**

Tabla 3. Tratamientos recibidos pre-ECMO							
	Total (n=27)		Vivo (n=18)		Fallecido (n=9)		p
Noradrenalina	17	63,0%	13	72,2%	4	44,4%	ns
Vasopresina	1	3,7%	1	5,6%	0	0,0%	ns
Relajante Muscular (perfusión)	25	92,6%	17	94,4%	8	88,9%	ns
Perfusión Bicarbonato Sódico	6	22,2%	4	22,2%	2	22,2%	ns
Soporte Respiratorio con Óxido Nítrico	14	51.9%	11	61,1%	3	33,3%	ns
PEEP	12,3 ± 2,6		12,6 ± 1,9		11,7 ± 3,7		ns
Maniobra prono	26	96,3%	17	94,4%	9	100%	Ns

En cuanto a los parámetros analíticos de función orgánica se obtuvieron los datos tabulados en la **Tabla 4**.

Tabla 4. Datos descriptivos analíticos pre-implante dispositivo ECMO

	Total (n=27)	Vivo (n=18)	Fallecido (n=9)	P
PaO ₂ (mmHg)	76 ± 18,8	74,4 ± 18,4	80 ± 20,8	ns
PaFi	77,5 ± 20,2	75,8 ± 20,2	81,3 ± 21,2	ns
PaCO ₂ (mmHg)	63,9 ± 15,2	60,4 ± 9,6	71,7 ± 22,8	ns
Creatinina (mg/dl)	0,9 ± 0,6	1,0 ± 0,7	0,7 ± 0,3	ns
Plaquetas (x 10 ³)	300 ± 101,7	242,5 ± 116	291 ± 64,4	ns
Bilirrubina Total (mg/dl)	0,82 ± 1	0,9 ± 1,2	0,5 ± 0,2	ns
Láctico pre-ECMO (mmol/l)	2,4 ± 1,6	2,7 ± 1,8	1,9 ± 0,9	ns

Nota: PaO₂= presión parcial arterial de oxígeno, PaCO₂=presión parcial de dióxido de carbono arterial, Pa Fi = Cociente entre la presión parcial arterial de oxígeno y la fracción inspiratoria de oxígeno.

Los principales índices pronósticos y marcadores de gravedad se describen en la **Tabla 5**.

Tabla 5 Estimadores Pronósticos	Total (n=27)	Vivo (n=18)	Fallecido (n=9)	p
SAPS-II	39,7 ± 12,4	38,9 ± 11,0	41,3 ± 15	ns
APACHE-II	9,8 ± 4,8	10,1 ± 5,0	9,3 ± 34,4	ns
SOFA-ingreso	2,2 ± 2,5	2,8 ± 2,9	1,1 ± 0,8	ns
SOFA-preECMO	5,3 ± 2,3	5,7 ± 2,5	4,3 ± 1,9	ns
PRESERVE	2,6 ± 2,1	2,0 ± 1,8	3,9 ± 2,2	0,025
PRESERVE modificado	3,5 ± 2,0	2,7 ± 1,5	5,1 ± 2,1	0,007
RESP-Score	1,6 ± 1,8	2 ± 1,7	0,8 ± 1,7	ns
Láctico-ingreso (mmol/l)	2,6 ± 5,6	3,2 ± 6,9	1,6 ± 0,5	ns
Láctico-preECMO (mmol/l)	2,4 ± 1,6	2,7 ± 1,8	1,9 ± 0,9	ns

Nota: SAPS-II=Simplified Acute Physiology Score II, APACHE II= Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, SOFA= Acute Organ System Failure, PRESERVE= escala para el riesgo de mortalidad después de la terapia ECMO-VV en SDRA, PRESERVE modificado= PRESERVE score con exclusión de la variable IMC>30kg/m², RESP-Score= (Respiratory ECMO Survival Prediction) Score.

En cuanto a las complicaciones detectadas durante el ingreso, se observa una incidencia acumulada de complicaciones infecciosas (**Tabla 6**) y de complicaciones hemorrágicas muy similares en ambos grupos (**Tabla 7**).

Tabla 6.		Complicaciones infecciosas durante el ingreso					
	Total (n=27)		Vivo (n=18)		Fallecido (n=9)		P
INFECCION_MR	8	29,6%	5	27,8%	3	33,3%	ns
COLONIZACION_MR	9	33,3%	6	33,3%	3	33,3%	ns
NAVVM	16	59,3%	10	55,6%	6	66,7%	ns
BACTERIEMIA	12	44,4%	9	50,0%	3	33,3%	ns
ITU	6	22,2%	4	22,2%	2	22,2%	ns
INFECCION_OPORTUNISTA	7	25,9%	3	16,7%	4	44,4%	ns
OTRA_INFECCION	1	3,7%	1	5,6%	0	0,0%	ns

Nota: MR=Multirresistente, NAVVM= neumonía asociada a ventilación mecánica, ITU= infección del tracto urinario.

Tabla 7		Complicaciones Hemorrágicas					
Complicaciones hemorrágicas	Total (n=27)		Vivo (n=18)		Fallecido (n=9)		P
	14	51,9%	8	44,4%	6	66,7%	ns
TIMI hemorrágico							ns
-Mayor	2	14,3%	1	12,5%	1	16,7%	
-Menor	3	21,4%	1	12,5%	2	33,3%	
-Mínimo	9	64,3%	6	75,0%	3	50,0%	
GUSTO							ns
-Mayor	2	14,3%	1	12,5%	1	16,7%	
-Moderado	3	21,4%	1	12,5%	2	33,3%	
-Leve	9	64,3%	6	75,0%	3	50,0%	

Nota: TIMI: Sangrado Mayor= Hemorragia intracranial, caída Hb>5 g/dl, caída del hematocrito >15%. Sangrado menor= Caída de Hb 3g/dl, caída del hematocrito 10%. Sangrado mínimo= Cualquier signo clínico (o imagen) de hemorragia asociado a una caída de Hb<3 g/dl o caída del hematocrito del 9%. Escala hemorrágica GUSTO: Sangrado mayor= cualquier hemorragia intracranial o sangrado que ocasione deterioro hemodinámico y requiera una intervención. Sangrado moderado= requiere transfusión pero no produce deterioro hemodinámico. Sangrado leve= No cumple los criterios ni de mayor ni de moderado.

Otras complicaciones registradas como el fracaso renal con necesidad de terapia de reemplazo renal durante el ingreso, se registró con una frecuencia total del 18,5%.

2. Resultados obtenidos por estadística inferencial

Para analizar los objetivos principales y secundarios hemos realizado el correspondiente análisis estadístico univariable en primer lugar, y posteriormente multivariable. Se ha tenido en cuenta como resultado final el exitus y se han obtenido de este modo los siguientes resultados:

2.1 Características basales de los pacientes (Tabla 1)

Respecto a las características basales de la muestra, en el análisis univariante no se observaron diferencias significativas en las variables analizadas, a excepción de la edad ($47,2 \pm 10,3$ vs. $57,3 \pm 9,7$; $p=0,02$).

2.2 Tratamientos aplicados durante la estancia en la UCI (Tabla 3)

Analizando los tratamientos aplicados, no se encontraron diferencias en la aplicación de medidas de reclutamiento pulmonar (decúbito prono), ni en las medidas de soporte farmacológicas necesarias en el manejo hemodinámico y respiratorio de los pacientes.

2.3 Datos analíticos de función orgánica pre-ECMO (Tabla 4)

Advertimos que ninguna de las variables analíticas pre-instauración terapia ECMO-VV a estudio presentó diferencias entre los grupos.

2.4 Escalas pronósticas de gravedad y escalas predictoras de supervivencia (Tabla 5)

En cuanto a los estimadores pronósticos de gravedad y supervivencia, no se observaron diferencias significativas entre los grupos, a excepción de las escalas PRESERVE ($2,0 \pm 1,8$ vs. $3,9 \pm 2,2$; $p=0,025$), y el PRESERVE modificado ($2,7 \pm 1,5$ vs. $3,5 \pm 2$; $p=0,007$), donde mayores puntuaciones en ambas escalas se asociaron a un aumento de la mortalidad.

2.5 Complicaciones registradas durante su ingreso en la UCI (Tabla 6 y 7)

Las complicaciones infecciosas y hemorrágicas halladas durante el ingreso son numerosas con una elevada frecuencia, pero muy similares en ambos grupos.

La incidencia acumulada de fracaso renal con necesidad de terapia de reemplazo renal durante el ingreso fue elevada, con unas tasas superiores no significativas en los fallecidos ($16,7\%$ vs. $22,2\%$; $p= 1,0$).

2.6 Tiempos relacionados con la terapia ECMO-VV (Tabla 8)

Al analizar los tiempos relacionados con el momento de inicio de la terapia ECMO-VV, no se observa diferencias significativas en relación con el tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas, estancia en el hospital, tiempo de ventilación mecánica pre-ECMO, ni con la duración de aplicación de la terapia ECMO. En cambio, si se observa una asociación significativa entre el tiempo desde el ingreso del paciente en el hospital ($8,5 \pm 4,3$ vs. $13,3 \pm 7,2$; $p=0,038$) o en la UCI ($5,4 \pm 3,1$ vs. $10,2 \pm 6,1$; $p=0,012$) y el momento de inicio de la terapia ECMO, siendo éste, más corto en los pacientes que sobreviven.

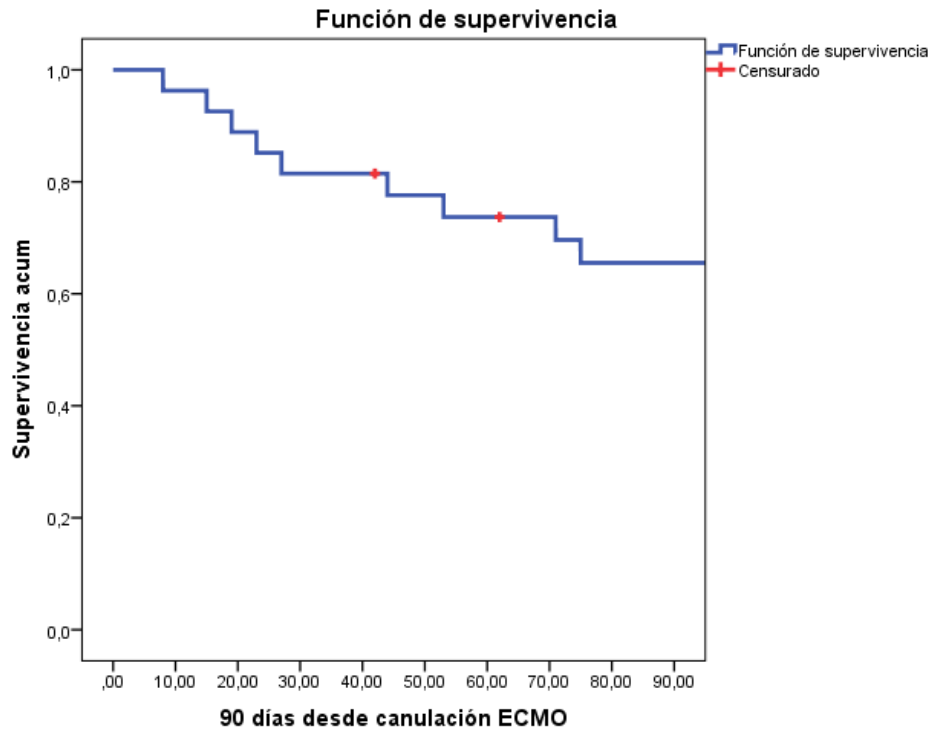
Tabla 8		Tiempos relacionados con la terapia ECMO.		
ECMO	Total (n=27)	Vivo (n=18)	Fallecido (n=9)	P
T-Síntomas-Hosp ¹	$4,6 \pm 3,0$	$4,4 \pm 3,3$	$4,9 \pm 2,4$	ns
T-Hosp-UCI ²	$3,0 \pm 3,2$	$3,4 \pm 3,7$	$3,1 \pm 3,4$	ns
T-VM preECMO ³	$5,4 \pm 3,3$	$5,2 \pm 3,1$	$6,0 \pm 3,4$	ns
T-Síntomas-Canulación ⁴	$14,6 \pm 6,9$	$13,2 \pm 5,3$	$18,2 \pm 8,8$	ns
T-Ingreso-Hosp-ECMO ⁵	$9,8 \pm 5,7$	$8,5 \pm 4,3$	$13,3 \pm 7,2$	0,038
T-Ingreso-UCI-ECMO ⁶	$7,1 \pm 4,9$	$5,4 \pm 3,1$	$10,2 \pm 6,1$	0,012
T-ECMO ⁷	$28,2 \pm 21,1$	$24,9 \pm 21$	$34,0 \pm 21,1$	ns

Nota: Tiempos en días (T) desde inicio síntomas al ingreso en el hospital (1), días de hospitalización previo ingreso en UCI (2), ventilación mecánica preECMO (3), síntomas, ingreso hospital o ingreso en UCI e implante del ECMO (4,5,6) y tiempo que permanece implantado el dispositivo (7).

2.7 Análisis de supervivencia (Figura 2)

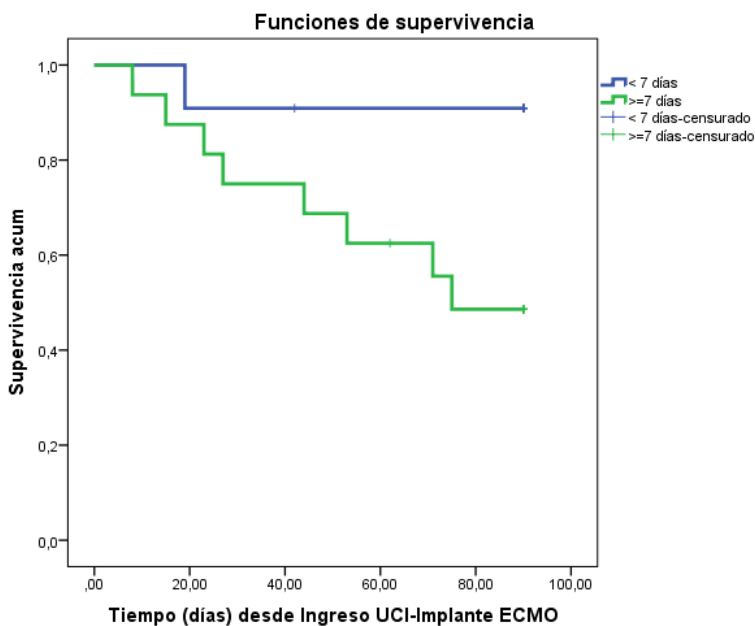
El seguimiento a los 90 días tras el inicio de la terapia ECMO se realizó en el 100% de los pacientes, con una mortalidad global a los 90 días del 33,3%.

Figura 2. Estimación Curva de supervivencia.



Presentando mayor mortalidad el grupo de pacientes que se inicia el soporte respiratorio ECMO-VV a partir del sexto día de ingreso en UCI (9,1 % vs. 50 %; log-rank test $p=0,042$) **Figura 3.**

Figura 3. Curva de supervivencia por grupos en función de los días de inicio de la terapia ECMO-VV tras el ingreso en UCI.



En el análisis multivariable aplicando el modelo de regresión de Cox, el IMC (HR 1,13; IC95% 1,02-1,25; p= 0,023), la escala pronóstica PRESERVE (HR 2,52; IC95% 1,33-4,77; p= 0,004) y el tiempo transcurrido desde el ingreso en UCI hasta el inicio de la asistencia ECMO-VV (HR 1,26; IC95% 1,08-1,47; p= 0,003) se asociaron con mayor mortalidad. Sin embargo, ni la edad, ni la neumonía COVID como causa de insuficiencia respiratoria demostró influencia en la mortalidad (**Tabla 9**).

Tabla 9	B	ET	Wald	GI	Sig.	HR	IC 95%	
							Inferior	Superior
IMC	,119	,052	5,203	1	,023	1,126	1,017	1,248
PRESERVE Score	,925	,325	8,095	1	,004	2,522	1,334	4,770
T.IngresoUCI-ECMO	,233	,078	8,947	1	,003	1,262	1,084	1,470

Nota: T.ingresoUCI-ECMO= tiempo transcurrido desde el ingreso en UCI hasta el inicio de la asistencia ECMO-VV

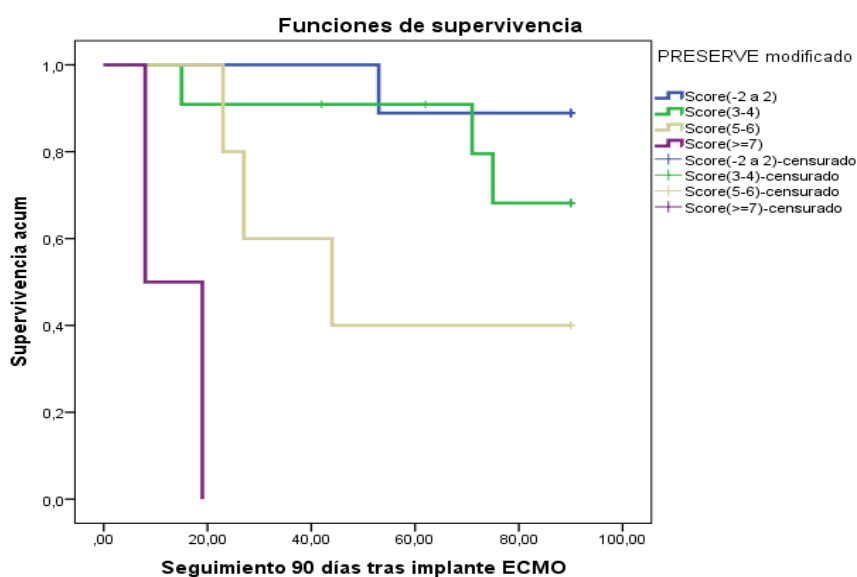
Dado que el IMC es una variable que puede influir de forma negativa en la mortalidad en nuestra serie, se decide recalculer el PRESERVE Score, incluyéndolo con factor no protector (PRESERVE modificado).

Al realizar el análisis multivariable aplicando el modelo de regresión de Cox con esta modificación observamos que la escala pronóstica PRESERVE modificada (HR 2,47; IC95% 1,45-4,2; p= 0,001) y el tiempo transcurrido desde el ingreso en UCI hasta el inicio de la asistencia (HR 1,30; IC95% 1,11-1,54; p= 0,001), pero no la edad, ni el COVID como causa de enfermedad, ni el IMC se asociaron con mayor mortalidad (**Tabla 10**).

Tabla 10	B	ET	Wald	Gf	Sig.	HR	HR	
							Inferior	Superior
T.ingresoUCI_ECMO	,266	,083	10,162	1	,001	1,305	1,108	1,537
PRESERVEm	,903	,272	11,055	1	,001	2,467	1,449	4,201

Nota: T.ingresoUCI_ECMO= tiempo transcurrido desde el ingreso en UCI hasta el inicio de la asistencia ECMO-VV. PRESERVEm= Score PRESERVE modificada

En la distribución de los pacientes en grupos acorde a los criterios del Score PRESERVE modificado, observamos una mayor mortalidad a mayor puntuación en el Score PRESERVE modificado (Figura 4, tabla 11).

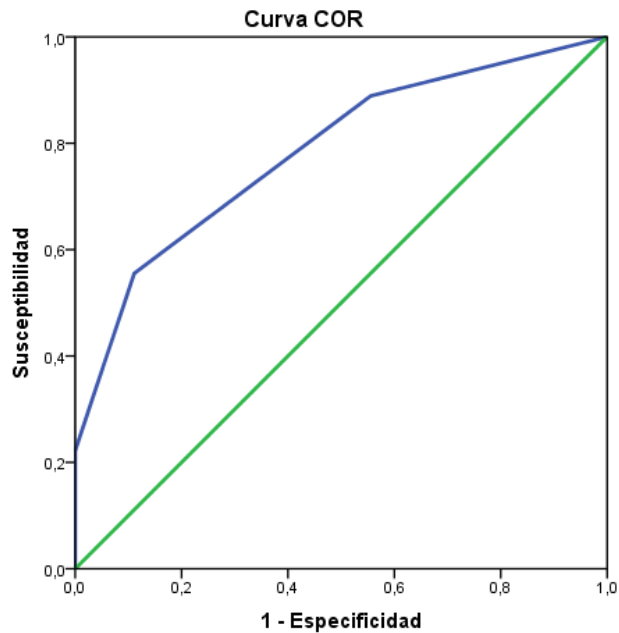


	Chi-2	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	27,429	3	,000

Tabla 11						
Grupos PRESERVE-Score	Total (n=27)	Vivo (n=18)		Fallecido (n=9)		
Score(-2 a 2)	9	33,3%	8	44,4%	1	11,1%
Score(3-4)	11	40,7%	8	44,4%	3	33,3%
Score(5-6)	5	18,5%	2	11,1%	3	33,3%
Score(>=7)	2	7,4%	0	0,0%	2	22,2%

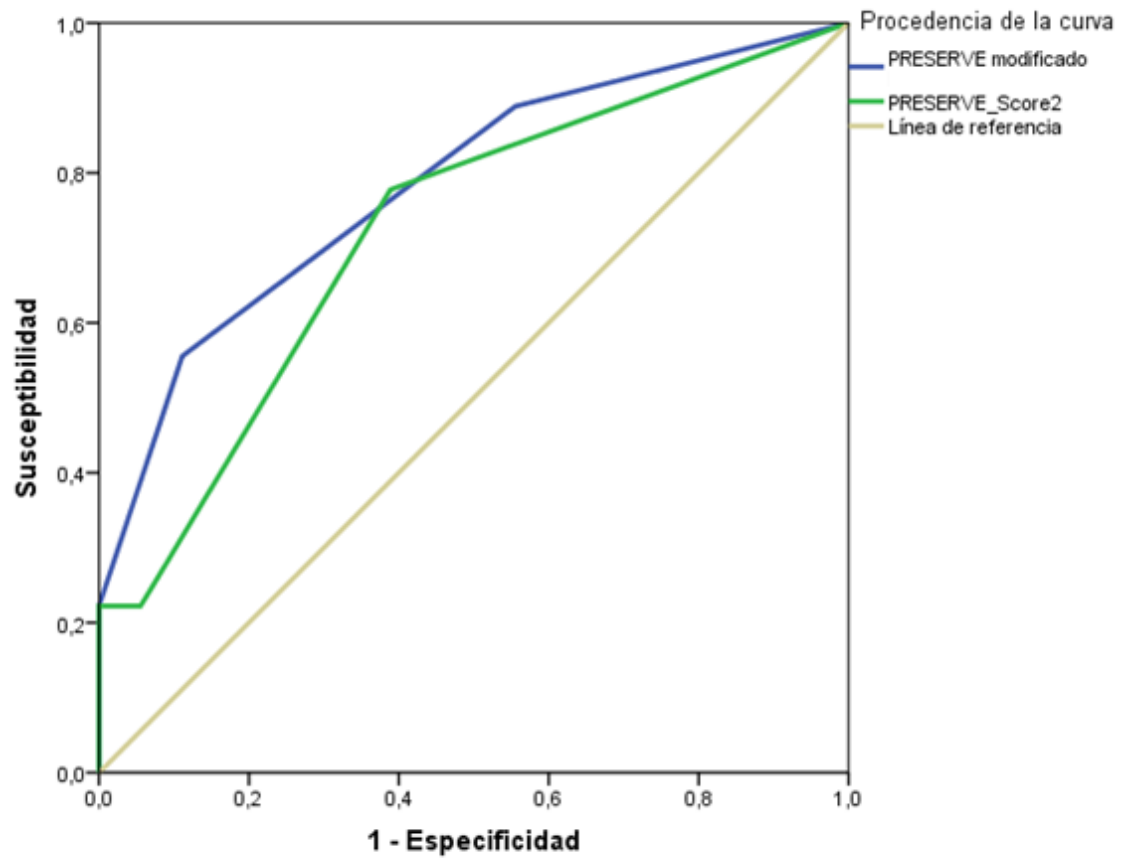
Así mismo, hallamos que el Score PRESERVE modificado discrimina de forma significativa los supervivientes de los no supervivientes con un área bajo la curva (AUC) de 0,78 (95% IC 0,59 a 0,98, $p=0,018$). **Figura 5**

Figura 5. Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para el Score PRESERVE modificado.



Todo esto, con un AUC superior a la estimada en nuestra serie comparada tras estimar el Score PRESERVE original 0,72 (95% IC 0,51 a 0,93, $p=0,064$). **Figura 6**

Figura 6. Curva ROC comparada



DISCUSIÓN

La pandemia causada por el SARS-CoV 2, así como otros brotes epidémicos, y el SDRA grave que puede provocar, es un problema de salud que ha causado y sigue causando una gran mortalidad en todo el mundo (14,15). A pesar de las diferentes intervenciones de soporte vital administradas en la UCI, como la ventilación mecánica, la mortalidad en este tipo de pacientes sigue siendo inaceptablemente alta (16).

El apoyo con el ECMO-VV se ha venido usando como una estrategia terapéutica para pacientes con enfermedad por SARS-CoV 2 y SDRA (17), pero hasta la fecha no existen datos concluyentes con respecto a su uso en la pandemia por COVID-19 (18,19), asociándose en las primeras fases de la pandemia con una supervivencia menor, en comparación con los pacientes tratados con ECMO-VV por otras causas de insuficiencia respiratoria aguda (20). Resultados que han podido estar influenciados por la falta de homogeneidad en la población analizada y en el manejo clínico instaurado (tratamiento con corticoides, retraso en el inicio de la ventilación mecánica invasiva, etc.) (21).

El soporte extracorpóreo ha surgido como una intervención prometedora que permite suplir parcial o completamente la función respiratoria, proporcionando “tiempo” a que otras opciones terapéuticas permitan la curación y regeneración del daño pulmonar (22).

Las mejoras en la tecnología han hecho que la terapia ECMO sea más segura y sencilla en su manejo, lo que permite la posibilidad de una aplicación más generalizada en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda. Sin embargo, los datos sugieren que una cierta laxitud de los criterios de indicación de ECMO-VV, como pudo ocurrir durante la segunda ola del COVID-19 resultó en un mayor fracaso de este soporte (23) y en vista a estos resultados la solución para conseguir el éxito parece estar relacionada con una adecuada selección de los pacientes.

Múltiples estudios han evaluado el efecto de la ECMO sobre la mortalidad en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda grave. Varios estudios observacionales y ensayos clínicos no controlados de pacientes con insuficiencia respiratoria aguda grave informaron de tasas de supervivencia del 50 al 71% entre los pacientes que recibieron ECMO en comparación con las tasas de control históricas. Después de dos ensayos aleatorios de ECMO mal diseñados en la década de 1970, dos importantes ensayos aleatorios y un análisis “*propensity score matched*” han demostrado el beneficio del traslado temprano a un centro de ECMO en pacientes con SDRA grave (6–8). Sin embargo, los estudios se han visto obstaculizados por la heterogeneidad de las estrategias de ventilación en el brazo de tratamiento convencional y por el significativo

paso de las terapias convencionales a la ECMO. La supervivencia ha ido aumentando de manera directamente proporcional a la experiencia en el manejo de esta terapia y a la creación de guías y protocolos más rigurosos para la selección de pacientes candidatos como es el caso de nuestro centro.

La supervivencia en nuestra serie es del 66,7% a los 90 días desde el inicio de la terapia ECMO-VV, lo cual refleja una mortalidad del 33,3%. Pudiendo afirmar que nuestros resultados se encuentran dentro de los estándares de referencia comunicados por la ELSO.

Como hallazgo relevante del presente estudio debemos destacar la influencia que tiene el tiempo de ingreso en la UCI previo al implante del ECMO-VV en la supervivencia de los pacientes. Acompañándose de una mayor supervivencia a menor tiempo desde el ingreso en UCI y la instauración de la terapia ECMO (HR 1,305; IC95% 1,108-1,537; $p=0,001$). Presentando mayor mortalidad el grupo de pacientes que se inicia el soporte respiratorio ECMO-VV a partir del sexto día de ingreso en UCI (9,1 % vs. 50 %; *log-rank test* $p= 0,042$).

No se encontró asociación en cuanto a supervivencia con el tiempo de ventilación mecánica invasiva previa al inicio de la terapia ECMO-VV, dado que una vez instaurado el soporte ventilatorio invasivo la decisión de instaurar la terapia ECMO se realizó de forma precoz ($5,2 \pm 3,1$ vs. $6,0 \pm 3,4$; $p= ns$), adecuándonos a las recomendaciones de la ELSO. Recientemente, Riera J y cols. (24) refuerzan esta idea.

Aunque a todos los pacientes de nuestra serie fueron sometidos a ventilación protectora hasta el implante del ECMO-VV, no en todos se hizo una intubación precoz en UCI. Sometiéndose el grupo de pacientes con mayor mortalidad a periodos de oxigenoterapia de alto flujo más prolongados.

La reciente descripción del daño pulmonar autoinfligido (P-SILI) en respiración espontánea (25,26), podría justificar nuestro hallazgo; de este modo cabría preguntarse si se pueden equiparar los días de ingreso en UCI libres de ventilación mecánica (pudiendo asociar P-SILI) con los días de ventilación mecánica (pudiendo asociar VILI).

En este sentido, han sido publicados recientemente estudios (27,28) que se centran en la influencia que tienen en la supervivencia la precocidad tanto de la intubación como del implante del ECMO. Las actuales líneas de investigación en este campo se centran en dichos aspectos y en las características de la ventilación mecánica en UCI antes y durante la terapia ECMO (29).

Nuestros datos refuerzan la idea que la terapia ECMO beneficia a aquellos que no responden a los cuidados convencionales y que la ECMO debe utilizarse en una fase temprana del curso y no como terapia de rescate.

No hemos podido demostrar diferencias significativas en la supervivencia relacionadas con determinados parámetros analíticos (valores de bilirrubina, creatinina y lactato previos al inicio del ECMO), pudiendo estar justificada por la homogeneidad de la muestra analizada, predominando el daño monorgánico pulmonar (11,13). No encontrando, por tanto, diferencias en el manejo terapéutico establecido. Todos los pacientes fueron sometidos a medidas de ventilación protectora, evitando la sobredistensión y el reclutamiento insuficiente, precisando sedorelajación neuromuscular y medidas de reclutamiento pulmonar (ventilación en pronó).

A pesar de una distribución similar de las complicaciones infecciosas tanto en los pacientes que sobreviven como en aquellos que fallecen, consideramos relevante comentar su elevada frecuencia en los afectados de infección por SARS-COV 2. Estudios previos han concluido que las infecciones de estos pacientes guardan una relación estrecha con la duración de la estancia hospitalaria y la duración del soporte ECMO-VV (30), por lo que cabría preguntarse si es la larga estancia en la UCI y/o en soporte ECMO los que propician este hallazgo, o si por el contrario, la infección por SARS-COV 2 es un factor de riesgo para las complicaciones infecciosas. Para arrojar evidencia en este sentido deberían plantearse estudios posteriores.

El último informe anual emitido por del Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en servicios de Medicina Intensiva (ENVIN-HELICS), informa de un aumento de las infecciones en comparación a los periodos pre-pandémicos. Incremento que podría estar en relación con el aumento de la carga asistencial durante la pandemia. Por otra parte, podría justificarse por una presumible relación etiopatogénica de las sobreinfecciones en los pacientes afectados de SARS-CoV2. Como se ha comentado previamente, este hecho se refleja en nuestra muestra, donde casi el 60% de los pacientes sufrían neumonía COVID.

Las complicaciones hemorrágicas durante la terapia ECMO-VV son comunes y tienen un impacto significativo en los resultados de los pacientes, estimándose que los trastornos de la coagulación en pacientes adultos con ECMO alcanzan el 33 % (31). Pese a no haber encontrado diferencias en esta variable, hemos percibido una elevada incidencia de complicaciones hemorrágicas en nuestros pacientes, siendo mayor en valor absoluto en aquellos que fallecen. Las recomendaciones sobre la anticoagulación de estos pacientes varían ampliamente (32). La ELSO propone una guía completa para el uso y el control de la anticoagulación durante ECMO-VV. Sin embargo, esta guía no concluye que una modalidad de anticoagulación sea superior a

otras dada la falta de evidencia en este punto. Dada la incertidumbre, los distintos centros habituados en terapia ECMO suelen disponer de su propio protocolo, generando de este modo resultados dispares.

La indicación de la aplicación de la terapia ECMO más frecuente ha sido la infección respiratoria de origen vírico (74,1%), siendo la infección respiratoria por SARS-Cov2 (59,3%) la causa más frecuente. En nuestra serie, ni la indicación clínica de ECMO-VV ni la condición de padecer SARS-Cov2 versus no padecerlo ha demostrado diferencias entre los grupos en términos de supervivencia. Si bien es cierto, algunos estudios mostraron una alta mortalidad en la experiencia inicial del uso de ECMO-VV en neumonía por COVID-19, lo que llevó a algunos grupos a cuestionar la utilidad de este dispositivo en pacientes COVID-19 (20,23,33). Sin embargo, trabajos posteriores han reseñado datos más alentadores, con resultados comparables en cuanto a supervivencia a los de la pandemia por el virus influenza (34), o al SDRA en general (35,36).

En resumen, podemos afirmar que el uso de ECMO-VV como terapia para el SDRA y por lo tanto, para el tratamiento de este síndrome causado por el SARS-CoV-2, está respaldado por resultados favorables en ensayos clínicos (6) y en cohortes retrospectivas (37), además de otros estudios observacionales de menor evidencia científica sin encontrar un peor pronóstico de los últimos. En nuestro estudio hemos podido reproducir tales resultados.

Los hallazgos de este trabajo señalan a la escala PRESERVE modificada como una herramienta que calculada previamente al implante del ECMO puede predecir la supervivencia de nuestros pacientes con mayor discriminación que el PRESERVE clásico. No obstante, este último también muestra significancia estadística en nuestra muestra, asociándose mayores puntuaciones de ambas escalas a mayor mortalidad.

La escala PRESERVE fue descrita en 2013 por Schmidt y cols. (9), estando determinada por ocho factores (**tabla 12**), con una puntuación que oscila entre -2 y 14 puntos. Informaron que los pacientes con una puntuación menor o igual a 2 puntos presentan una supervivencia del 97% a los 6 meses, frente a aquellos con 7 puntos o más, que tienen una supervivencia del 16% ($p<0,001$).

Tabla 12 ESCALA PRESERVE		
Parámetro		Puntos
Edad	<45	0
	45-55	2
	>55	3
IMC	>30Kg/m ²	-2
Inmunodepresión ¹		2
Ventilación mecánica	>6 días	1
Escala SOFA	>12	1
No maniobra PRONO preECMO		1
PEEP	<10	1
Presión inspiratoria pico ²	>35	1

Nota: IMC=Índice de masa corporal, PEEP=presión positiva al final de la espiración, 1= definido por presencia de enfermedad maligna, trasplante de órgano sólido, altas dosis o tratamiento crónico con corticoides y/o inmunosupresores, infección VIH, 2= o una presión meseta >30cmh₂O.

Estos hallazgos fueron validados poco después por Klinzing y Cols. , al igual que la escala RESP-Score en una muestra de 51 pacientes en un centro hospitalario. En nuestra muestra no hemos podido demostrar asociación estadística del RESP-Score con el pronóstico.

En relación a la escala PRESERVE, en la tabla 12 se observa que valores > 30 Kg/m² en el IMC restan dos puntos en el valor de la escala, de modo que este parámetro se comporta como un factor protector. Así se interpreta que los pacientes con sobrepeso u obesidad podrían presentar mayor supervivencia.

La “paradoja” de la implicación pronóstica que tiene la obesidad en el paciente con distrés severo sometido a ventilación mecánica y potencialmente a ECMO-VV radica en cómo interfiere dicha condición en el daño pulmonar inducido por la ventilación mecánica (VILI). Cuando se transgrede la ventilación protectora por un exceso de presión meseta o por un exceso de *driving pressure*, se produce el conocido VILI con sus implicaciones negativas en el pronóstico. Por el contrario, en un paciente obeso, dichos excesos de presión podrían disiparse hacia el diafragma y el paquete abdominal, en lugar de transmitirse al parénquima pulmonar produciendo el consiguiente VILI. De este modo, la obesidad podría jugar accidentalmente un papel protector en la patogénesis del VILI en los pacientes sometidos a ventilación no protectora.

Sin embargo, en las series de pacientes que se ha pretendido mantener una ventilación protectora, la obesidad es un factor de mal pronóstico por múltiples causas. A nivel pulmonar propicia la formación de atelectasias, aumenta el espacio muerto y exige un incremento del volumen/minuto (38,39). Anatómicamente dificulta la terapia en decúbito prono así como la canulación periférica del ECMO (40). Por último, a nivel sistémico conlleva una situación de

inflamación crónica con circulación de radicales libres, además de lo conocido sobre la asociación de la obesidad a otras enfermedades sistémicas como la arterioesclerosis (41).

Considerándose la obesidad como un factor de mal pronóstico en los pacientes con SDRA que requieren ECMO-VV (42).

En este sentido, hemos podido corroborar en el análisis multivariante que los pacientes de nuestra muestra presentan un aumento de la mortalidad con valores más elevados de IMC (HR 1.126; IC95% 1.017-1,248; p= 0,023).

Por ello hemos construido la escala PRESERVE modificada: en ella, se ha incluido el IMC como factor no protector (+ 2ptos) junto con el resto de ítems. La puntuación obtenida con esta nueva escala además de relacionarse significativamente con la supervivencia de nuestros pacientes (HR 2,467; IC95% 1,449-4,201; p= 0,001), mejora el poder discriminativo que ya tenía la escala PRESERVE clásica en nuestra muestra. Así, puede observarse un aumento del AUC del PRESERVE modificado con respecto al PRESERVE original descrito por Schmidt y cols (AUC 0,78 vs. 0,72) (9).

En nuestro centro se emplean criterios muy estrictos y rigurosos para indicar el implante de ECMO-VV en un paciente con SDRA, siendo un criterio de exclusión la imposibilidad de mantener una ventilación mecánica protectora, a diferencia de otras series donde se han reclutado pacientes con tiempo de ventilación mecánica no protectora durante más de seis días (3,6,43).

Con respecto al RESP score, la minuciosa selección de pacientes candidatos a ECMO-VV que llevamos a cabo en nuestro centro podría justificar por qué este score no ha sido una buena herramienta pronóstica. En el RESP score se tienen en cuenta factores de los pacientes que quedan muy lejos de la realidad de nuestra población. Es decir, algunos factores que valora el RESP score, en nuestro centro constituyen en sí una contraindicación formal para el implante de un dispositivo ECMO. Entre ellos destacan el antecedente de paro cardiaco, la disfunción del sistema nervioso central, la sepsis no respiratoria o la inmunosupresión severa (12) (**tabla 13**). En este sentido consideramos que las poblaciones donde se ha validado este estimador no son comparables a la nuestra.

Tabla 13 Resp Score		Puntos	
Parámetro pre-ECMO			
Edad	18-49años	0	
	50-59años	-2	
	>/= 60años	-3	
Immunodeficiencia		-2	
Grupo diagnóstico	Neumonía vírica	3	
	Neumonía bacteriana	3	
	Asma	11	
	Trauma o quemados	3	
	Neumonía por aspiración	5	
	Otros respiratorios agudos	1	
	No respiratorio o l.resp crónica	0	
	Ventilación mecánica pre-ECMO	<48horas	3
		48horas-7días	1
>7días		0	
Trastorno del sistema nervioso central		-7	
Infección aguda asociada (no pulmonar)		-3	
Uso de bloqueantes neuromusculares		1	
Uso de óxido nítrico		-1	
Uso de infusión de bicarbonato		-2	
Parada cardiorrespiratoria pre-ECMO		-2	
Presión arterial de CO2 (mmHg)	<75cm	0	
	>/= 75	-1	
Presión pico inspiratoria (cmH ₂ O)	<42cm	0	
	>/= 42	-1	

Nota: De 6-15 puntos: Riesgo de clase I con supervivencia del 92%, 3-5 puntos: Riesgo de clase II con supervivencia del 76%, -1 a 2 puntos: Riesgo de clase III con supervivencia del 57%, -2 a -5 puntos: Riesgo de clase IV con supervivencia del 33%, -6 a -22 puntos: Riesgo de clase V con supervivencia del 18%.

LIMITACIONES

A pesar que la serie de pacientes presentada es muy representativa de nuestra realidad, el escaso número de pacientes y su carácter unicéntrico son las principales limitaciones de nuestro estudio, así como no incluir en el análisis otras variables que podrían contribuir en el pronóstico de los pacientes sometidos a ECMO-VV informadas por otros autores(21). Entre estas variables destacan el calibre de las cánulas empleadas, la presencia de coinfección respiratoria sobre la neumonía COVID en el momento de la canulación y otros parámetros de la ventilación mecánica, destacando la frecuencia respiratoria pautada previamente al inicio de la terapia ECMO.

CONCLUSIONES


El ECMO-VV se ha convertido en una terapia con extensas posibilidades de mejorar los resultados en el tratamiento del SDRA que no responde al tratamiento convencional.

Nuestros resultados, coincidentes con otros autores, refuerzan la evidencia de que una adecuada optimización en las medidas convencionales como base del tratamiento de los pacientes con SDRA grave, el traslado a un centro con posibilidad de implantación y experiencia en su uso, junto con una adecuada selección de pacientes y del momento de su implantación son los puntos claves en la mejora de la supervivencia.

Independientemente de la etiología que causa del SDRA grave, un IMC elevado, una puntuación en la escala PRESERVE elevada y una demora en su implantación, son factores que se asocian a un incremento en la mortalidad.

ANEXOS

Anexo 1: Dictamen favorable CEICA

 <p>GOBIERNO DE ARAGON Departamento de Sanidad</p>	<p>Informe Dictamen Favorable Trabajos académicos C.P. - C.I. PI21/508 26 de enero de 2022</p>
<p>Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)</p>	
<p>CERTIFICA</p>	
<p>1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 26/01/2022, Acta Nº 02/2022 ha evaluado la propuesta del Trabajo:</p>	
<p>Título: Covid-19 y oxigenación por membrana extracorpórea: supervivencia y experiencia en Aragón</p>	
<p>Alumna: Jessica Giménez Lecina Tutores: Agustín Carlos Nebra Puertas y Pablo Ruiz de Gopegui</p>	
<p>Versión protocolo: 19/01/2022</p>	
<p>2º. Considera que</p> <ul style="list-style-type: none">- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.- El Tutor/Director garantiza la confidencialidad de la información, la obtención de los permisos necesarios para el uso de los datos, el adecuado tratamiento de los datos en cumplimiento de la legislación vigente y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.	
<p>3º. Por lo que este CEIC emite DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto siempre que a la alumna se le cedan los datos pseudonimizados.</p>	
<p>Lo que firmo en Zaragoza</p> <p>GONZALEZ HINJOS MARIA DNI 03857456B</p> <p>Firmado digitalmente por GONZALEZ HINJOS MARIA - DNI 03857456B Fecha: 2022.01.27 11:42:03 +01'00'</p> <p>María González Hinjos Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)</p>	

BIBLIOGRAFÍA

1. Guglin M, Zucker MJ, Bazan VM, Bozkurt B, El Banayosy A, Estep JD, et al. Venoarterial ECMO for Adults: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(6):698–716.
2. Kilic A, Shukrallah BN, Kilic A, Whitson BA. Initiation and management of adult venoarterial extracorporeal life support. *Ann Transl Med*. 2017;5(4):2–7.
3. Peek GJ, Clemens F, Elbourne D, Firmin R, Hardy P, Hibbert C, et al. CESAR: Conventional ventilatory support vs extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure. *BMC Health Serv Res*. 2006;6:1–13.
4. Fan E, Gattinoni L, Combes A, Schmidt M, Peek G, Brodie D, et al. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory failure: A clinical review from an international group of experts. *Intensive Care Med*. 2016;42(5):712–24.
5. Kusumawardhani N, Dewi IP, Dharmadjati BB. Extracorporeal membrane oxygenation used in acute respiratory distress syndrome with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Saudi Hear Assoc*. 2021;33(2):177–85.
6. Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, Guervilly C, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378(21):1965–75.
7. Dorman T. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Yearb Crit Care Med*. 2011;2011:13–5.
8. Noah MA, Peek GJ, Cth F, Finney SJ, Griffiths MJ, Harrison DA, et al. Referral to an Extracorporeal. 2011;306(15):1659–68.
9. Schmidt M, Zogheib E, Rozé H, Repesse X, Lebreton G, Luyt CE, et al. The PRESERVE mortality risk score and analysis of long-term outcomes after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2013;39(10):1704–13.
10. Extracorporeal Life Support Organization. General Guidelines for all ECLS Cases. Extracorporeal Life Support Organ [Internet]. 2017;(August):1–26. Available from: <https://www.elseo.org/Resources/Guidelines.aspx>

11. Pappalardo F, Pieri M, Greco T, Patroniti N, Pesenti A, Arcadipane A, et al. Predicting mortality risk in patients undergoing venovenous ECMO for ARDS due to influenza A (H1N1) pneumonia: The ECMOnet score. *Intensive Care Med.* 2013;39(2):275–81.
12. Schmidt M, Bailey M, Sheldrake J, Hodgson C, Aubron C, Rycus PT, et al. Predicting survival after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory failure: The Respiratory Extracorporeal Membrane Oxygenation Survival Prediction (RESP) score. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(11):1374–82.
13. Enger TB, Philipp A, Videm V, Lubnow M, Wahba A, Fischer M, et al. Prediction of mortality in adult patients with severe acute lung failure receiving veno-venous extracorporeal membrane oxygenation: A prospective observational study. *Crit Care.* 2014;18(2).
14. Xiaochen Li, Shuyun Xu, Muqing Yu, Ke Wang, Yu Tao, Ying Zhou, Jing Shi, MD, Min Zhou, Bo Wu, Zhenyu Yang, Cong Zhang, Junqing Yue, Zhiguo Zhang, Harald Renz, Xiansheng Liu, Jungang Xie, Min Xie and JZ. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy clin immunol.* 2020;146(1):110–4.
15. Ahmadi ZH, Jahangirifard A, Farzanegan B, Tabarsi P, Abtahian Z, Abedini A, et al. Extracorporeal membrane oxygenation and COVID-19: The causes of failure. *J Card Surg.* 2020;35(10):2838–43.
16. 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.* 2020;26:1–10.
17. Lorusso R, Combes A, Lo Coco V, De Piero ME, Belohlavek J. ECMO for COVID-19 patients in Europe and Israel. *Intensive Care Med.* 2021;47(3):344–8.
18. Akhtar W, Olusanya O, Baladia MM, Young H, Shah S. SARS-CoV-2 and ECMO: early results and experience. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;37(1):53–60.
19. Hartman ME, Hernandez RA, Patel K, Wagner TE, Trinh T, Lipke AB, et al. COVID-19 Respiratory failure: Targeting inflammation on VV-ECMO support. *ASAIO J.* 2020;66(6):603–6.
20. Henry BM, Lippi G. Poor survival with extracorporeal membrane oxygenation in acute

respiratory distress syndrome (ARDS) due to coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pooled analysis of early reports. *J Crit Care* [Internet]. 2020;58:27–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.011>

21. Riera Jordi, Blandino Aaron, Fortuna Phillip, Bonilla Camilo, Albacete Carlos, Vaz Ana, Millán Pablo, Ricart Pilar, Boado Maria R de GP. Risk factors for mortality in patients with COVID-19 needing extracorporeal respiratory support : An observational , multicenter cohort study including 319 patients . *Eur Respir J*. 2021;58(6):DOI: 10.1183/13993003.02463-2021.
22. Lango R, Szkulmowski Z, Maciejewski D, Sosnowski A, Kusza K. Revised protocol of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) therapy in severe ARDS. Recommendations of the Veno-venous ECMO Expert Panel appointed in February 2016 by the national consultant on anesthesiology and intensive care. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2017;49(2):88–99.
23. Riera J, Roncon-Albuquerque R, Fuset MP, Alcántara S, Blanco-Schweizer P, Riera J, et al. Increased mortality in patients with COVID-19 receiving extracorporeal respiratory support during the second wave of the pandemic. *Intensive Care Med*. 2021;c:19–22.
24. Riera J, Vaz A, Blanco-Schweizer P, Alcántara S, Fuset MP, Fortuna P, et al. Extracorporeal Respiratory Support During the First and Second Waves of the COVID-19 Pandemic in Spain and Portugal: An Observational, Multicenter, Cohort Study Including 334 Patients. *SSRN Electron J*. 2021;(6).
25. Grieco DL, Maggiore SM, Roca O, Spinelli E, Patel BK, Thille AW, et al. Non-invasive ventilatory support and high-flow nasal oxygen as first-line treatment of acute hypoxemic respiratory failure and ARDS. *Intensive Care Med* [Internet]. 2021;47(8):851–66. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06459-2>
26. Spinelli E, Mauri T, Beitler JR, Pesenti A, Brodie D. Respiratory drive in the acute respiratory distress syndrome: pathophysiology, monitoring, and therapeutic interventions. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020;46(4):606–18. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05942-6>
27. Taylor EH, Marson EJ, Elhadi M, Macleod KDM, Yu YC, Davids R, et al. Factors associated with mortality in patients with COVID-19 admitted to intensive care: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia*. 2021;76(9):1224–32.

28. Combes A, Peek GJ, Hajage D, Hardy P, Abrams D, Schmidt M, et al. ECMO for severe ARDS: systematic review and individual patient data meta-analysis. *Intensive Care Med* [Internet]. 2021;46(11):2048–57. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06248-3>
29. Abrams D, Schmidt M, Pham T, Beitler JR, Fan E, Goligher EC, et al. Mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome during extracorporeal life support research and practice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(5):514–25.
30. Sun G, Li B, Lan H, Wang J, Lu L, Feng X. Factores de riesgo de las infecciones nosocomiales en pacientes que reciben oxigenación por membrana extracorpórea. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2017;149(10):423–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2017.03.038>
31. Chlebowski MM, Baltagi S, Carlson M, Levy JH, Spinella PC. Chlebowski2020_Article_ClinicalControversiesInAnticoa-1. 2020;1–12.
32. Bembea MM, Annich G, Rycus P, Oldenburg G, Berkowitz I, Pronovost P. Variability in anticoagulation management of patients on extracorporeal membrane oxygenation: An international survey. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14(2):1–15.
33. Falcoz PE, Monnier A, Puyraveau M, Perrier S, Ludes PO, Olland A, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for critically ill patients with COVID-19-related acute respiratory distress syndrome: Worth the effort? *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(3):460–3.
34. Garfield B, Bianchi P, Arachchillage D, Hartley P, Naruka V, Shroff D, et al. Six Month Mortality in Patients with COVID-19 and Non-COVID-19 Viral Pneumonitis Managed with Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation. Vol. 67, *ASAIO Journal*. 2021. 982–988 p.
35. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2016;315(8):788–800.
36. Urner M, Barnett AG, Bassi GL, Brodie D, Dalton HJ, Ferguson ND, et al. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation in patients with acute covid-19 associated respiratory failure: Comparative effectiveness study. *BMJ*. 2022;1–9.

37. Barbaro RP, MacLaren G, Boonstra PS, Iwashyna TJ, Slutsky AS, Fan E, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: an international cohort study of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *Lancet*. 2020;396(10257):1071–8.
38. Grieco DL, Chen L, Brochard L. Transpulmonary pressure: Importance and limits. *Ann Transl Med*. 2017;5(14):1–10.
39. De Jong A, Wrigge H, Hedenstierna G, Gattinoni L, Chiumello D, Frat JP, et al. How to ventilate obese patients in the ICU. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020;46(12):2423–35. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06286-x>
40. Guérin C, Reignier J, Richard J-C, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone Positioning in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(23):2159–68.
41. Tall AR, Yvan-Charvet L. Cholesterol Metabolism and Immunity HHS Public Access Author manuscript. *Nat Rev Immunol*. 2014;15(2):104–16.
42. Tonna JE, Abrams D, Brodie D, Greenwood JC, Rubio Mateo-Sidron JA, Usman A, et al. Management of Adult Patients Supported with Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation (VV ECMO): Guideline from the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). *ASAIO J*. 2021;601–10.
43. Klinzing S, Wenger U, Steiger P, Starck CT, Wilhelm M, Schuepbach RA, et al. External validation of scores proposed for estimation of survival probability of patients with severe adult respiratory distress syndrome undergoing extracorporeal membrane oxygenation therapy : a retrospective study. 2015;1–10.