



**UNIVERSIDAD DE CANTABRIA**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y PSIQUIATRÍA**



**TESIS DOCTORAL**

**FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES TRATADOS  
CON MEMBRANA DE OXIGENACIÓN EXTRACORPÓREA (ECMO) EN EL  
TRASPLANTE DE PULMÓN**

**Marta López Sánchez**

**Director: Dr. Miguel Ángel González-Gay Mantecón**

**Santander 2017**

TESIS DOCTORAL

D. Miguel Ángel González-Gay Mantecón

Profesor Titular de Medicina del Departamento de Medicina y Psiquiatría de la Universidad de Cantabria y Facultativo Especialista de Área de Reumatología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander.

CERTIFICA:

Que ha dirigido el trabajo titulado: “FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES TRATADOS CON MEMBRANA DE OXIGENACIÓN EXTRACORPÓREA (ECMO) EN EL TRASPLANTE DE PULMÓN”, que ha sido realizado por Dña. MARTA LÓPEZ SÁNCHEZ y que va a ser presentado para optar al grado de Doctor en Medicina.

VºBº El Director de la Tesis

En Santander, a 3 de Abril de 2017

Dr. Miguel Ángel González-Gay Mantecón

*Empezar un camino nuevo cuesta, pero a cada paso que damos nos damos  
cuenta de qué peligroso era quedarnos parados.*

*A mis hijos Hugo y Pablo, por ser los motores de mi vida, mi fuente de motivación.*

*A mis padres y a mis hermanos, por haberme ayudado a llegar hasta aquí.*

*A mi familia, por creer y confiar en mí. A los que ya no están, pero me vieron crecer y han dejado huella imborrable en mi memoria.*

*A todos vosotros, por el tiempo robado.*

*A mis pacientes y a sus familiares, por alentarme cada día.*

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Dr. Miguel Ángel González-Gay Mantecón, director de esta tesis, por confiar en mí, permitirme escribir y haber hecho realidad este proyecto.

A Isabel, por sus enseñanzas, su apoyo, sus principios y por su amistad.

A todos aquellos que me han enseñado y me han motivado a emprender este camino y a mantenerme en él.

A los que, de una manera u otra, han sido un ejemplo para mí y me han inspirado.

A mis pacientes.

# INDICE

<b>1. Abreviaturas</b>	<b>10</b>
<b>2. Lista de figuras y tablas</b>	<b>14</b>
<b>3. Introducción</b>	<b>16-61</b>
3.1. Consideraciones generales	16
3.2. Reseña histórica	23
3.2.1. Historia de la ECMO	24
3.2.2. Historia de la ECMO en el trasplante de pulmón	29
3.3. La membrana de oxigenación extracorpórea	31
3.3.1. Terminología	32
3.3.1.1. Sistemas de soporte respiratorio	32
3.3.1.2. Sistemas de soporte cardiaco y respiratorio	34
3.3.2. El sistema ECMO	35
3.3.2.1. La membrana de oxigenación	35
3.3.2.2. La bomba centrífuga	36
3.3.2.3. Las cánulas y los tubos	36
3.3.2.4. Los circuitos	37
3.3.3. La técnica de implantación: la canulación	38
3.3.4. Indicaciones de la ECMO	39
3.3.4.1. Criterios de entrada en ECMO VV	39
3.3.5. Contraindicaciones de la ECMO	41
3.3.6. Complicaciones de la ECMO	41
3.3.6.1. Complicaciones técnicas	42
3.3.6.2. Complicaciones médicas	43
3.4. El trasplante de pulmón	43
3.4.1. El trasplante de pulmón a nivel mundial	44

3.4.2. El trasplante de pulmón en España	46
3.5. Indicaciones de la ECMO en el trasplante de pulmón	48
3.5.1. Puente al trasplante de pulmón	49
3.5.1.1. Indicaciones de la ECMO	50
3.5.1.2. Contraindicaciones de la ECMO	51
3.5.1.3. Situaciones	51
3.5.1.4. Supervivencia	52
3.5.2. Soporte intraoperatorio	53
3.5.3. DPI y periodo postoperatorio	55
3.5.3.1. Definición	56
3.5.3.2. Incidencia y factores de riesgo	56
3.5.3.3. Clasificación de la DPI	56
3.5.3.4. Indicaciones de la ECMO	57
3.5.3.5. Supervivencia	58
3.6. Importancia de establecer el pronóstico en el paciente crítico	58
3.6.1. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE)	59
3.6.2. Simplified Acute Physiology Score (SAPS)	59
3.6.3. Secuential Organ Failure (SOFA)	59
3.7. Factores asociados a mortalidad en ECMO	60
3.8. Factores asociados a mortalidad en el trasplante de pulmón	61
<b>4. Justificación del estudio</b>	<b>63-64</b>
<b>5. Hipótesis y objetivo</b>	<b>65</b>
5.1. Hipótesis	65
5.2. Objetivo	65
5.2.1. Objetivos generales	65

5.2.2. Objetivos específicos	65
<b>6. Material y Método</b>	<b>66-69</b>
6.1. Pacientes	66
6.2. Criterios de inclusión	66
6.3. Criterios de exclusión	67
6.4. Criterios para la retirada del soporte ECMO	67
6.5. Recogida de datos	68
6.6. Método estadístico	69
<b>7. Resultados</b>	<b>70-88</b>
7.1. Población, mortalidad y uso de la ECMO	70
7.2. Variables demográficas	71
7.3. Indicaciones	71
7.4. Escalas de gravedad preECMO	74
7.5. Antecedentes personales de los pacientes	74
7.6. Medidas de tratamiento antes de iniciar ECMO	75
7.7. Fallos orgánicos preECMO	76
7.8. Variables respiratorias preECMO	77
7.9. Variables hemodinámicas preECMO	79
7.10. Función renal preECMO	81
7.11. Variables bioquímicas sanguíneas preECMO	81
7.12. Variables de función hepática y parámetros de coagulación	83
7.13. Variables relacionadas con la infección preECMO	84
7.14. Variables relacionadas con la estancia hospitalaria	86
7.15. Canulación e instauración de ECMO	86
<b>8. Discusión</b>	<b>89-119</b>
8.1 Variables demográficas preECMO	91

8.2. Enfermedad subyacente	<b>92</b>
8.3. Tipo de indicación de ECMO en el trasplante de pulmón	<b>95</b>
8.4. Escalas de gravedad preECMO	<b>96</b>
8.5. Antecedentes personales de la población a estudio	<b>98</b>
8.5.1. Uso de glucocorticoides preECMO	<b>99</b>
8.5.2. Enfermedad hepática y alteración de las pruebas de función hepática preECMO	<b>100</b>
8.6. Albúmina y proteínas totales preECMO	<b>103</b>
8.7. Medidas de tratamiento antes de iniciar ECMO	<b>104</b>
8.7.1. Uso de epoprostenol preECMO	<b>106</b>
8.7.2. Uso de inotrópicos y vasopresores preECMO	<b>107</b>
8.8. Disfunción ventricular derecha e HTP preECMO	<b>108</b>
8.9. Tipo de ECMO de inicio y complicaciones derivadas de la canulación	<b>110</b>
8.10. Gasto cardiaco preECMO	<b>111</b>
8.11. Variables gasométricas y de VM preECMO	<b>112</b>
8.12. Fallo renal preECMO	<b>117</b>
<b>9. Conclusiones</b>	<b>119-120</b>
<b>10. Bibliografía</b>	<b>121-140</b>
<b>11. Anexos</b>	<b>141-146</b>
ANEXO I: Escala APACHE II	<b>141</b>
ANEXO II: Escala SAPS II	<b>142</b>
ANEXO III: Escala SOFA	<b>143</b>
ANEXO IV: Clasificación del IMC	<b>144</b>
ANEXO V: Escala AKIN	<b>144</b>
ANEXO VI: Producción Científica	<b>145</b>

# 1. ABREVIATURAS

<b>AD:</b>	aurícula derecha
<b>AI:</b>	aurícula izquierda
<b>APACHE II:</b>	escala de valoración fisiológica de la salud aguda y crónica
<b>BCIA:</b>	balón de contrapulsación intraaórtico
<b>BNM:</b>	bloqueantes neuromusculares
<b>BO:</b>	bronquiolitis obliterante
<b>BSA:</b>	área de superficie corporal
<b>BCP:</b>	bypass cardiopulmonar
<b>CEC:</b>	circulación extracorpórea
<b>CPAP:</b>	presión positiva continua en la vía aérea
<b>DP:</b>	decúbito prono
<b>DPI:</b>	disfunción primaria del injerto
<b>ECCO<sub>2</sub>R:</b>	sistemas depuradores de carbónico
<b>ECLA:</b>	soporte pulmonar extracorpóreo
<b>ECLS:</b>	soporte vital extracorpóreo
<b>ECMO:</b>	oxigenación con membrana extracorpórea
<b>ECMOnet score:</b>	escala para predecir mortalidad en gripe A (H1N1) con ECMO veno-venosa
<b>ECMO VV:</b>	oxigenación con membrana extracorpórea veno-venosa
<b>ECMO VA:</b>	oxigenación con membrana extracorpórea veno-arterial
<b>EIP:</b>	enfermedades intersticiales pulmonares
<b>EPID:</b>	enfermedad pulmonar intersticial difusa
<b>EPOC:</b>	enfermedad pulmonar obstructiva crónica
<b>FA:</b>	fosfatasa alcalina

<b>FMO:</b>	fracaso multiórgano
<b>FRA:</b>	fallo renal agudo
<b>FRC:</b>	fallo renal crónico
<b>FPI:</b>	fibrosis pulmonar idiopática
<b>FQ:</b>	fibrosis quística
<b>GC:</b>	gasto cardíaco
<b>GGT:</b>	gamma glutamil transpeptidasa
<b>GOT:</b>	transaminasa glutámico-oxalacética
<b>GPT:</b>	transaminasa glutámico-pirúvica
<b>HTP:</b>	hipertensión pulmonar
<b>HPPP:</b>	hipertensión pulmonar primaria
<b>IC:</b>	índice cardíaco
<b>IMC:</b>	índice de masa corporal
<b>ISLT:</b>	Registro Internacional de la Sociedad de Trasplante Cardíaco y Pulmonar
<b>IV:</b>	intravenoso
<b>LDH:</b>	lactato deshidrogenasa
<b>LFPPV:</b>	ventilación con presión positiva y baja frecuencia
<b>NAVM:</b>	neumonía asociada a ventilación mecánica
<b>NO:</b>	óxido nítrico
<b>NYHA:</b>	escala para la valoración funcional de la insuficiencia cardíaca New York Heart Association
<b>ONT:</b>	Organización Nacional de Trasplantes
<b>PAP:</b>	presión en arteria pulmonar
<b>PCPS:</b>	soporte cardiopulmonar percutáneo
<b>PCP:</b>	presión capilar pulmonar

<b>PCR:</b>	parada cardiorrespiratoria
<b>PCT:</b>	procalcitonina
<b>PRESERVE:</b>	escala para predecir la mortalidad en SDRA grave con ECMO veno-venosa
<b>PVC:</b>	presión venosa central
<b>PECOR:</b>	sistema depurador de carbónico parcial
<b>PEEP:</b>	presión positiva al final de la espiración
<b>Pm:</b>	presión meseta
<b>pmp:</b>	por millón de población
<b>Pp:</b>	presión pico
<b>RASS:</b>	escala de agitación-sedación de Richmond
<b>RESP score:</b>	escala de predicción de la mortalidad en ECMO para insuficiencia respiratoria
<b>RETP:</b>	Registro Español de Trasplante Pulmonar
<b>RVP:</b>	resistencias vasculares pulmonares
<b>RVS:</b>	resistencias vasculares sistémicas
<b>SAPS II score:</b>	escala simplificada de valoración fisiológica
<b>SAVE score:</b>	escala de predicción de supervivencia para ECMO VA
<b>SDRA:</b>	síndrome de distrés respiratorio agudo
<b>SIRS:</b>	síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
<b>SOFA score:</b>	escala de valoración secuencial del fallo orgánico
<b>TAC:</b>	tiempo de coagulación activado
<b>TAM:</b>	tensión arterial media
<b>TAPSE:</b>	desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo
<b>TAS:</b>	tensión arterial sistólica
<b>TCP:</b>	trasplante cardiopulmonar

<b>TCRR:</b>	técnicas continuas de reemplazo renal
<b>TPB:</b>	trasplante de pulmón bilateral
<b>TPU:</b>	trasplante de pulmón unilateral
<b>TTPa:</b>	tiempo de tromboplastina parcial activado
<b>UNOS:</b>	grupo de trabajo para la donación de órganos
<b>VD:</b>	ventrículo derecho
<b>VI:</b>	ventrículo izquierdo
<b>VILI:</b>	lesión pulmonar inducida por ventilación mecánica
<b>VM:</b>	ventilación mecánica
<b>VMNI:</b>	ventilación mecánica no invasiva
<b>Vt:</b>	volumen tidal
<b>WHO:</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>Zn:</b>	zinc

## 2. LISTA DE FIGURAS y TABLAS

### 2.1. Figuras

- Figura 1.** Número de publicaciones halladas en *PubMed* con los términos *MeSH ECMO AND lung transplantation*
- Figura 2.** Sistema ECMO VV
- Figura 3.** Sistema ECCO<sub>2</sub>R AV sin bomba
- Figura 4.** ECMO VA central
- Figura 5.** Configuraciones de ECMO VA periférica
- Figura 6.** Detalle de la membrana, la bomba centrífuga y las cánulas
- Figura 7.** Partes integrantes del sistema ECMO
- Figura 8.** Tipo de infección preECMO en la población a estudio
- Figura 9.** Complicaciones relacionadas con el proceso de canulación

### 2.2. Tablas

- Tabla 1.** Definición de Berlín del SDRA
- Tabla 2.** Indicaciones de ECMO VV y ECMO VA
- Tabla 3.** Resumen de los principales estudios publicados referentes a la ECMO como puente al trasplante de pulmón
- Tabla 4.** Clasificación de la ISHLT para la DPI
- Tabla 5.** Variables demográficas preECMO
- Tabla 6.** Escalas de gravedad preECMO
- Tabla 7.** Antecedentes personales de los pacientes
- Tabla 8.** Medidas de tratamiento antes de iniciar ECMO
- Tabla 9.** Fallos orgánicos preECMO en la población a estudio
- Tabla 10.** Variables gasométricas preECMO
- Tabla 11.** Variables de VM preECMO

- Tabla 12.** Variables hemodinámicas preECMO
- Tabla 13.** Uso de inotrópicos y vasopresores en ECMO
- Tabla 14.** Variables de función renal preECMO
- Tabla 15.** Variables bioquímicas sanguíneas preECMO
- Tabla 16.** Variables bioquímicas de función hepática preECMO
- Tabla 17.** Variables de coagulación y hemograma preECMO
- Tabla 18.** Variables relacionadas con la infección preECMO
- Tabla 19.** Variables relacionadas con la estancia hospitalaria
- Tabla 20.** Aspectos relacionados con la canulación para la instauración de la ECMO

## **3. INTRODUCCIÓN**

### **3.1. Consideraciones generales**

La oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO) es una técnica de soporte vital extracorpóreo, del inglés ECLS (*Extracorporeal Life Support*).

La ELSO (*Extracorporeal Life Support Organization*) define la ECMO como un dispositivo mecánico que suplente la función cardíaca y/o respiratoria cuando fracasa el sistema cardiovascular y/o respiratorio, mientras el órgano se recupera o se trasplanta. La técnica está indicada en pacientes con enfermedad cardíaca y/o respiratoria grave, como terapia de rescate, cuando el riesgo de mortalidad es alto a pesar de un tratamiento convencional óptimo (1).

La técnica, conocida desde los años 70, ha resurgido en los últimos años por los avances tecnológicos que han experimentado los sistemas (2) y por los buenos resultados obtenidos durante la reciente epidemia de la gripe A (H1N1) en el año 2009 (3-7). Los beneficios en la supervivencia, que alcanzaron cifras superiores al 70%, fueron mayores en pacientes jóvenes, con más hipoxemia, con menor duración de ventilación mecánica (VM) antes de iniciar ECMO (< 7 días) y cuando la ECMO se instauró en centros de referencia con amplio conocimiento de la técnica y con personal entrenado (3-7).

No obstante, la supervivencia global a nivel mundial no ha sufrido grandes variaciones en los últimos años. Según los datos del registro internacional ELSO, publicado con fecha de julio de 2016, la supervivencia global es del 58% incluyendo la ECMO como soporte cardíaco, respiratorio, en la parada cardíaca, y en población neonatal, infantil y del adulto (8). Los

mejores resultados se obtienen en la población neonatal con soporte ECMO respiratorio, con cifras de supervivencia al alta hospitalaria que alcanza el 74%, seguida de la ECMO respiratoria pediátrica y del adulto, con supervivencia del 58% en ambos casos. La ECMO para soporte cardiaco en el adulto tiene una supervivencia global del 41%, según los datos del último informe de la ELSO (8).

En el registro internacional ELSO participaron 236 centros de todo el mundo y se registraron 2794 casos en total a fecha julio de 2016. En el año 2015, un total de 7901 pacientes fueron registrados por parte de 310 centros (8).

En el adulto, no disponemos de niveles de evidencia para esta técnica, considerada en la actualidad una terapia de rescate. En la población infantil, la ECMO tiene un grado de recomendación 2C para su uso en el shock séptico refractario y en la insuficiencia respiratoria refractaria asociada a sepsis (9).

Las indicaciones más comunes de la ECMO según la ELSO (1), son las que se describen a continuación:

En el caso de la insuficiencia respiratoria hipoxémica refractaria, aquella con cociente  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$  mmHg a pesar de optimización de los parámetros ventilatorios tales como volumen tidal ( $V_t$ ), presión positiva al final de la espiración (PEEP) y relación inspiración/espiración (I/E). En el caso del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) se recomienda ECMO en pacientes con  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 70$  mmHg lo que corresponde a un SDRA grave según la definición de Berlín (10) que se muestra en la tabla 1. Esta indicación

es la más frecuente, incluyendo todas las etiologías del SDRA, fundamentalmente la neumonía vírica y bacteriana.

**Tabla 1. Definición de Berlín del SDRA**

<b>Tiempo</b>	1 semana con una patología causante o un nuevo deterioro de los síntomas respiratorios
<b>Rx tórax o TC torácico</b>	Opacidades bilaterales, no explicadas por derrame, colapso lobar/pulmonar o nódulos
<b>Origen del edema</b>	Insuficiencia respiratoria no justificada por fallo cardíaco o sobrecarga hídrica. Valoración objetiva (Ej: ecocardiografía) para descartar edema si no existe un factor de riesgo
<b>Oxigenación</b>	<b>Leve:</b> PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> 200-300 mmHg con PEEP o CPAP ≥ 5 cmH <sub>2</sub> O (puede ser aplicado con VMNI)
	<b>Moderado:</b> PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> 100-200 mmHg con PEEP ≥ 5 cmH <sub>2</sub> O
	<b>Grave:</b> PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 100 mmHg con PEEP ≥ 5 cmH <sub>2</sub> O

**PEEP:** presión positiva final al final de la espiración; **CPAP:** presión positiva continua en la vía aérea

Otras indicaciones son la insuficiencia respiratoria hipercápnica de múltiples etiologías con pH arterial < 7.20 y el puente al trasplante de pulmón (TP), teniendo en cuenta que en este contexto la ECMO puede precisarse como soporte respiratorio y/o cardíaco.

En cuanto a las indicaciones de ECMO en el fallo cardiaco, se encuentran: el fallo cardiaco/circulatorio, el shock cardiogénico refractario [índice cardiaco (IC) < 2 l/min/m<sup>2</sup> con hipotensión (TAS < 90 mmHg) a pesar de un adecuado volumen intravascular, inotrópicos a dosis altas y balón de contrapulsación intraaórtico (BCIA)], el embolismo pulmonar masivo, la parada cardiorrespiratoria (PCR), el fracaso en la retirada del bypass cardiopulmonar (BCP) tras cirugía cardiaca y como puente al trasplante cardiaco o a la colocación de un dispositivo de asistencia ventricular.

El TP constituye una opción terapéutica para pacientes con enfermedad pulmonar avanzada, cuando las manifestaciones clínicas empeoran progresivamente a pesar de tratamiento médico o quirúrgico máximo (11). Los candidatos al TP presentan sintomatología para las actividades de la vida diaria y tienen una esperanza de vida limitada en los 2 años siguientes (12). La ausencia de disfunción orgánica o problema médico asociado mejora el pronóstico del TP, por tanto, una adecuada selección de receptores pulmonares es determinante en el resultado del TP.

La escasez de pulmones óptimos para trasplante ha sido y es un problema para este tipo de trasplante. El tiempo de espera en lista de trasplante varía entre los 18 meses en Brasil, 1-2 años en EEUU, y 9 meses en España, con una mortalidad del 20% en lista en EEUU, del 14.7 % en Italia, del 14.1% en Norteamérica y del 4.87% en España, siendo mayor que para el resto de órganos (12,13). El riesgo de muerte por enfermedad pulmonar sin trasplante es > 50% en 2 años; la probabilidad de sobrevivir al menos 90 días tras un TP es > 80%; y la probabilidad de sobrevivir 5 años tras el TP teniendo

en cuenta las comorbilidades, es > del 80% (11). El TP ofrecería una supervivencia a los 5 años superior al 60%, concretamente del 55.5% en el último reporte anual de la OPTN (*Organ Procurement and Transplantation Network*) del año 2015, con una mortalidad en lista de espera del 16.5 fallecidos/100 en lista de espera (14).

La enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID), en particular la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), es la entidad que se acompaña de peor pronóstico entre aquellas que son indicación de TP. Desde el diagnóstico, la supervivencia media es de 2-3 años, y sólo un 20-30% de los pacientes sobreviven > 5 años (15), incrementándose en los últimos años el tiempo en lista de espera de esta enfermedad y de las enfermedades restrictivas, de un 33.8% a un 46.1% (16).

El deterioro de la función pulmonar, con insuficiencia respiratoria progresiva en lista de espera o iniciado el estudio para TP, puede precisar de VM a la espera de un órgano óptimo para trasplante. La VM ha sido la técnica más usada para realizar “un puente al TP”, y que en muchos casos ha supuesto una contraindicación para el mismo. El paciente ventilado está sujeto a lesión pulmonar inducida por VM (VILI), neumonía asociada a VM (NAVM), miopatía y polineuropatía del paciente crítico, imposibilidad para realizar fisioterapia respiratoria y rehabilitación muscular, desarrollo de situaciones todas ellas que aumentan la morbimortalidad y que pueden determinar la exclusión del TP (17).

Desde siempre, el uso de VM pretrasplante ha sido considerada un factor de riesgo de mortalidad para el TP (18). En un estudio publicado en 2011

se concluye que la VM pretrasplante se asocia a una reducción de la supervivencia a corto plazo tras el TP (19).

Además de la VM, “el puente al TP” podemos realizarlo con ECMO. El uso de estos dispositivos tiene por objetivo el mantenimiento del paciente a la espera de recibir un órgano válido. La situación ideal sería aquella en la que el paciente está correctamente evaluado e incluido en lista y donde la colocación de una ECMO como puente al TP está consensuada y se ha valorado el riesgo/beneficio. Este tiempo de espera en ECMO permite dar tiempo a la aparición de un órgano válido para trasplante y al tratamiento de la insuficiencia respiratoria o cardiorrespiratoria (11).

La experiencia inicial con la ECMO y el TP en los años 80 y 90 fue desfavorable debido fundamentalmente a las complicaciones asociadas a la técnica, principalmente las hemorrágicas, y en menor número la hemólisis, la infección y las complicaciones técnicas o mecánicas (18). Los altos niveles de anticoagulación que se utilizaban aumentaban el riesgo de dehiscencia de sutura bronquial además de complicaciones hemorrágicas graves que constituían la primera causa de mortalidad en ECMO.

Para este tipo de pacientes, en los que el dispositivo ECMO se instaura en el periodo preoperatorio (puente al TP), intraoperatorio o postoperatorio, como analizaremos más adelante, los avances tecnológicos de los sistemas y las máquinas han sido claves, fundamentalmente las menores necesidades de anticoagulación por la biocompatibilidad de los sistemas, la larga duración y características de las membranas y la sustitución de bombas de rodillo por bombas centrífugas. Además, el tipo de circuito ha evolucionado también. De

sistemas puramente de soporte cardiaco y respiratorio, se ha evolucionado a más sistemas de soporte respiratorio, con acceso venoso periférico en lugar de central y con acceso venoso único (18, 20).

No obstante, *Bermudez et al.* (21), constató que la mortalidad de los pacientes con puente al TP en ECMO era muy similar a los que sólo recibían VM (74% vs 78%). De la misma manera, *Masson et al.* (22) reportan resultados similares en cuanto a supervivencia entre pacientes con puente al TP con ECMO y VM, frente a los que sólo recibían VM (50% vs 62%). A pesar de estos resultados en trabajos recientes, y teniendo en cuenta los resultados históricos con la ECMO en el TP, el uso de la ECMO como puente es aún controvertido, y la mortalidad postrasplante aumenta en relación al tiempo de soporte en ECMO pretrasplante (11).

Por tanto, además del indudable beneficio de los avances tecnológicos en ECMO en este grupo de pacientes, la ventaja es poder utilizar los dispositivos con el paciente despierto y sin VM. Esta modalidad permite evitar las complicaciones derivadas de la VM, siendo el objetivo de la ECMO mejorar las condiciones físicas preoperatorias del paciente, reduciendo así el número de complicaciones postoperatorias (18, 23).

No instaurar la VM supone también evitar el VILI y no favorecer ni perpetuar el fracaso multiórgano (FMO). En este sentido, la ECMO se utilizaría más para permitir una ventilación protectora que como terapia en insuficiencia respiratoria refractaria. Los sistemas más modernos de soporte respiratorio extracorpóreo, los llamados eliminadores o depuradores de carbónico (ECCO<sub>2</sub>R), permiten realizar una VM protectora o ultraprotectora para reducir el

VILI. Son capaces de depurar CO<sub>2</sub> contribuyendo mínimamente a mejorar la oxigenación (18, 24)

La ECMO ambulatoria se ha usado ya en este grupo de pacientes a la espera de un TP, fundamentalmente en pacientes hipercápnicos con una sola vía venosa de acceso. En el estudio de *Fuehner et al.* (25) en el que se utilizó ECMO como puente al TP en pacientes despiertos, la supervivencia alcanzó el 80%, siendo la supervivencia histórica del 50% en pacientes intubados, facilitando la deambulación y la fisioterapia respiratoria activa durante el soporte extracorpóreo.

### **3.2. Reseña histórica**

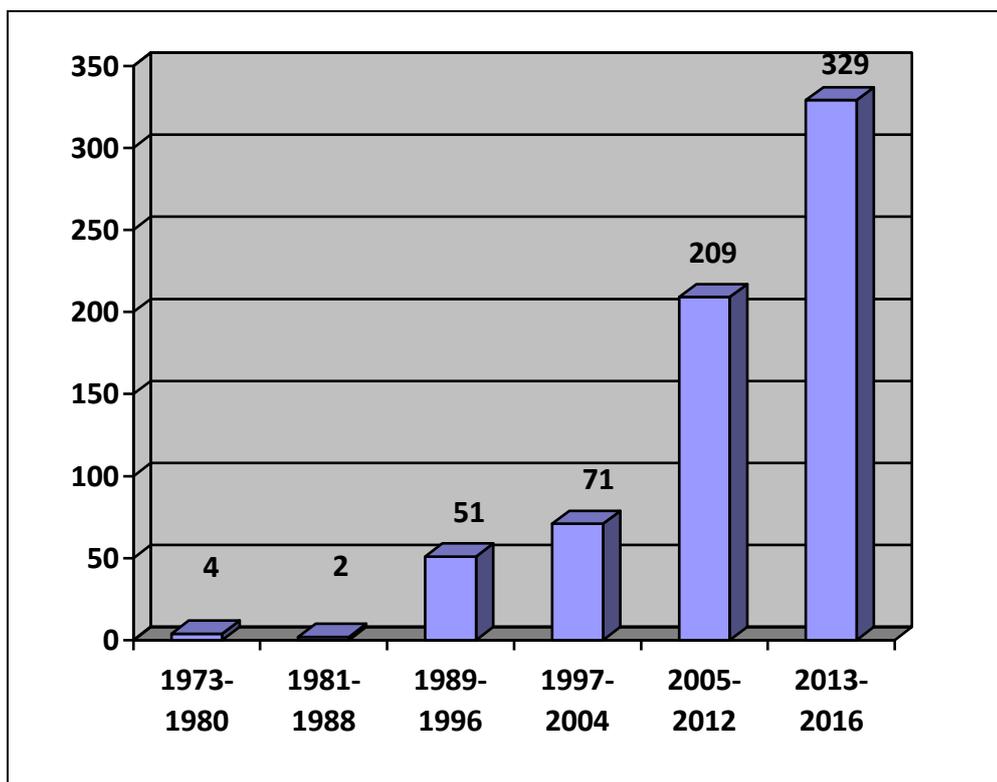
La ECMO no es una técnica que haya nacido en la actualidad, si no que se conoce y se aplica desde los años 70. Los avances tecnológicos de los sistemas (20) y los resultados favorables en la epidemia de la gripe A (H1N1) han sido los responsables del aumento de su uso en los últimos 8 años (3-7).

Según una publicación del año 2015 con población de EEUU, el número de casos ECMO por millón de adultos dados de alta, aumentó un 433% desde 11.4 en el año 2006 hasta 60.9 en el año 2011 ( $p=0.001$ ). También se observó una tendencia a la mejoría en la supervivencia pero ésta no fue estadísticamente significativa ( $p=0.14$ ) (26).

El número de publicaciones en el TP, especialmente como puente al mismo, ha crecido exponencialmente en los últimos años, con un incremento en su uso de un 150% en 24 meses en el año 2011 respecto al periodo 1970-2010 (27). En este sentido, en una búsqueda en *PubMed* realizada en Enero

de 2017, se ha detectado un aumento del número de publicaciones encontradas con los términos *MeSH ECMO AND lung transplantation* desde el año 1989, pero triplicándose a partir del año 2005, con otro ascenso importante entre los años 2013-2016. La distribución en el tiempo de esas publicaciones está reflejada en la figura 1.

**Figura 1. Número de publicaciones hallada en PubMed con los términos *MeSH ECMO AND lung transplantation***



### 3.2.1. Historia de la ECMO

En el año 1885 *Frey y Gruber* desarrollaron el primer dispositivo capaz de oxigenar la sangre de forma extracorpórea. Más tarde, *Gibbon* (28)

desarrolló una máquina corazón-pulmón para poder operar a corazón abierto. Este sistema descrito en el año 1937 permitía exponer la sangre anticoagulada directamente al oxígeno (“oxigenadores de burbuja”). Las frecuentes complicaciones (trombocitopenia, hemólisis y hemorragia) de este sistema permitían su uso solamente durante unas horas. En el año 1956, *Clowes et al.* (29) fabricaron un pulmón artificial que fue el primer “oxigenador de membrana”, ya que permanecían separadas la fase gaseosa y la fase líquida de la sangre. Este dispositivo fue modificándose y mejorando la calidad de los materiales, siendo capaz de mantener un bypass cardiopulmonar durante unas pocas horas.

La primera aplicación clínica exitosa fue en el año 1972 cuando *J. Donald Hill et al.* (30) publicaron el primer caso de un adulto que sobrevivió con la ECMO (membrana de Bramson). Se trataba de un paciente politraumatizado de 24 años con un “pulmón de shock” (SDRA) que permaneció 75 horas en ECMO. Cuatro años más tarde, *Bartlett* (31) reportó el primer caso de un niño a término con síndrome de aspiración de meconio que sobrevivió en ECMO. En el año 1984 se creó el primer registro de ECMO neonatal.

Sólo se han llevado a cabo hasta la fecha dos estudios aleatorizados controlados donde se compara la ECMO versus tratamiento convencional en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria refractaria: el estudio de *Zapol et al.* (32) y el estudio CESAR (33).

En el año 1979 se publican los resultados del estudio multicéntrico de *Zapol et al.* (32), donde se compara la ECMO frente al tratamiento convencional en pacientes adultos con SDRA. Se reclutaron 90 pacientes con

una supervivencia similar en el grupo ECMO respecto al de tratamiento convencional (9.5% vs 8.3%). La explicación a estos resultados fue la no utilización de VM protectora, el uso de sistemas preferentemente veno-arteriales con niveles altos de anticoagulación y los tiempos largos de VM preECMO (9.6 días).

En el año 2009 se publicó el segundo estudio aleatorizado multicéntrico (68 centros), el estudio CESAR (33), desarrollado en Reino Unido, en el que se aleatorizaron los pacientes con SDRA a recibir tratamiento convencional versus ECMO, siendo trasladados a un centro de referencia ECMO (Hospital de Glenfield, Leicester). Se incluyeron 90 pacientes en cada grupo con el resultado de una diferencia significativa en la mortalidad (53% versus 37%;  $p=0.03$ ) favorable al grupo ECMO. El estudio recibió críticas: 22 pacientes aleatorizados que recibieron tratamiento con ECMO finalmente no lo recibieron (fallecieron en el transporte o antes del mismo, mejoraron con tratamiento convencional en el centro de referencia o presentaban contraindicación para la heparina); sólo se utilizó VM protectora en el 70% de los pacientes del grupo de tratamiento convencional, y en el grupo ECMO más pacientes recibieron glucocorticoides. La causa de muerte en estos pacientes fue el FMO en el grupo ECMO y la insuficiencia respiratoria en el grupo de tratamiento convencional.

En el año 1977 *Kolobow et al.* (34) introdujeron el concepto de “lung rest” para referirse a un modo de VM con baja frecuencia respiratoria y bajo Vt con bajas presiones inspiratorias pico (LFPPV: *low-frequency positive-pressure ventilation*). El CO<sub>2</sub> se aclaraba mediante un sistema ECCO<sub>2</sub>R de bajos flujos

(20-30% del GC). Utilizando esta técnica, *Gattinoni et al.* (35) obtuvieron una supervivencia del 49% en el SDRA justificado por la reducción del VILI. En los años sucesivos, muchos centros reportaron una supervivencia del 50% en publicaciones de series de casos.

Estos buenos resultados en Europa determinaron que en USA se reconsiderase la técnica. En el año 1994, *Morris et al.* (36) publicaron los resultados de un estudio aleatorizado que comparaba el tratamiento con LFPPV-ECCO<sub>2</sub>R frente a la VM con presión positiva en pacientes con SDRA. No se encontraron diferencias significativas en la mortalidad (42% en el tratamiento convencional versus 33% en el grupo con LFPPV), aunque la supervivencia global mejoró significativamente respecto al estudio de *Zapol et al.* (32). Tras los resultados, los autores recomendaban no usar ECMO en el tratamiento de los pacientes adultos con SDRA.

En Europa, varias explicaciones se postularon a los resultados del estudio de *Morris et al.* (36). Lo más destacado fue que en el grupo ECMO el modo ventilatorio no fue uniforme en unos pacientes respecto de otros, excediendo la presión pico (Pp) recomendada.

En todos los estudios comentados hasta ahora, el sangrado secundario a anticoagulación completa era la principal complicación y causa de muerte, debido a que los equipos no estaban recubiertos de heparina (técnica de ECMO clásica). En el año 1983 *Larm et al.* (37) desarrollaron una técnica en la que la molécula de heparina se fijaba a todas las superficies del sistema en contacto con la sangre. En el año 1987, *Bindslev et al.* (38) publicaron el primer caso de tratamiento prolongado con este sistema recubierto en un paciente de

44 años con SDRA grave. Desde entonces, la mayoría de los centros europeos importaron este sistema.

En el año 2009 con la epidemia de gripe A (H1N1) se dispararon los casos de SDRA especialmente en pacientes jóvenes. Muchos de ellos desarrollaron hipoxemia refractaria, recibiendo ECMO un alto porcentaje de pacientes. En Italia la organización nacional ECMOnet coordinó 14 centros ECMO con 60 pacientes con una supervivencia del 68% al alta hospitalaria, y del 77% en aquellos pacientes con VM por debajo de 7 días (4). Estas tasas de supervivencia estaban muy por encima de la supervivencia histórica del 50% en el SDRA tratado con ECMO (35). El grupo de Nueva Zelanda y Australia reportó también altas tasas de supervivencia al alta en esta epidemia, del 71% en un grupo de 68 pacientes (5).

En cuanto a los centros de referencia, *Noah et al.* (3) en un grupo de 80 pacientes trasladados a un centro ECMO de Reino Unido (hospital de Glenfield, Leicester), describieron una mortalidad hospitalaria del 27.5%, significativamente inferior a la del grupo que no recibió ECMO. Las críticas a este estudio se focalizaron en la mayor supervivencia debido al tratamiento de estos pacientes en un centro especializado en manejo respiratorio (aplicación de VM protectora, DP, uso óptimo de la PEEP y terapias alternativas como el óxido nítrico) más que al beneficio de la ECMO en sí.

*La Réseau Européen de Recherche en Ventilation Artificielle network* (REVA) en el estudio de *Pham et al.* (39), mostró una mortalidad del 36% en 123 pacientes con gripe A (H1N1) tratados con ECMO, con una mortalidad menor respecto al grupo convencional en el subgrupo ECMO de pacientes más

jóvenes y más gravemente hipoxémicos, aunque en el primer análisis la supervivencia fuera similar en ambos grupos. La presión meseta (Pm) elevada en ECMO se asoció de manera independiente a la mortalidad, reflejándose por primera vez que la VM ultraprotectora en ECMO ( $P_m \leq 25 \text{ cmH}_2\text{O}$ ) puede reducir la mortalidad. Los pacientes que sobrevivieron se evaluaron un año después del alta de la UCI, evidenciándose que tanto los pacientes tratados con ECMO como los que no la recibieron, presentaban alteraciones similares en la capacidad de difusión pulmonar. No obstante, en el grupo tratado con ECMO se encontraron mayores niveles de ansiedad y/o depresión y síntomas de síndrome de estrés postraumático.

Por tanto, se recomienda que aquellos pacientes con SDRA grave sean trasladados a un centro de referencia ECMO siempre que no existan contraindicaciones para dicho traslado. Tras la recepción, un 25% de los pacientes mejorarían sin ECMO, y un 75% de ellos precisarían ECMO. Entre aquellos que requerirían ECMO, la supervivencia sería del 60-70%.

En el caso de la ECMO para soporte cardiaco puro no disponemos de estudios aleatorizados. Se incluiría la PCR, el shock cardiogénico de diferentes etiologías o la imposibilidad para destetar BCP tras cirugía cardiaca, con una supervivencia esperada del 20-50%. En el caso de fallo cardiorrespiratorio, la supervivencia esperada sería del 60-76% al año.

### **3.2.2. Historia de la ECMO en el trasplante de pulmón**

De manera pareja a las reseñas históricas de la ECMO en la insuficiencia respiratoria refractaria, el primer caso de ECMO como puente al

TP fue descrito en el año 1977 por *Vieth et al.* (40). De la misma manera que describieron *Hill et al.* (30), se trataba de un paciente con insuficiencia respiratoria postraumática al que finalmente se le realizó un TP bilateral y que posteriormente falleció a causa de complicaciones infecciosas.

En el año 1982 el grupo de Toronto publicó otro puente al TP en un paciente con una intoxicación por paraquat que permaneció 19 días en ECMO (41). Pudo realizarse un destete del sistema, pero el paciente falleció 3 meses después a causa de complicaciones en la vía aérea.

Estos fracasos iniciales coincidieron con los malos resultados obtenidos con la ECMO como terapia de soporte en el SDRA en los años 70 (32).

En el año 1991 se publica el primer éxito de la ECMO como puente al TP con un dispositivo veno-arterial en 2 pacientes que desarrollaron disfunción primaria del injerto (DPI) (42). Más tarde, el mismo grupo describió un caso con una supervivencia > 12 meses tras la colocación de una ECMO VV en un paciente con un SDRA postraumático.

El aumento en el uso de la ECMO ha trascendido paralelamente a la mejoría en los resultados en este grupo de pacientes, pero además, una mayor experiencia de los grupos se asocia a una mejoría en el pronóstico a corto y largo plazo (18). Varias razones que se exponen a continuación explican el interés creciente de la ECMO en el TP.

Primero, la escasez de órganos para TP y el tiempo prolongado en lista de espera determina la necesidad de terapias de soporte que permitan

reemplazar la función respiratoria en el contexto de una hipoxemia y/o hipercapnia refractaria como puente al TP o en la DPI.

En segundo lugar, el soporte respiratorio que aporta la ECMO permite ventilar de forma protectora minimizando el VILI y por tanto mejora las condiciones clínicas para recibir un TP (21), aunque esta hipótesis nunca ha sido probada (27). Por otro lado, la ECMO permitiría dar soporte durante el episodio agudo y en algunos casos volver a la situación basal (43). Además, la ECMO facilita la aplicación de VM protectora o ultraprotectora en la DPI tras TP.

En tercer lugar, la ECMO está reemplazando al BCP durante la cirugía del TP, como se describe más adelante.

### **3.3. La membrana de oxigenación extracorpórea**

La decisión de colocar una ECMO debe estar basada en cada caso, valorando riesgo/beneficio, debiendo ser utilizada por personal entrenado y conocedor de la técnica. Los familiares/paciente han de recibir información y consentimiento informado antes de su colocación. Debe haber una reversibilidad predecible de las lesiones pulmonares y/o cardíacas y ausencia de limitación terapéutica.

Antes de colocar una ECMO para soporte respiratorio, el uso de terapias escalonadas es obligatorio: VM protectora, uso correcto de la PEEP, medidas de reclutamiento alveolar (si están indicadas, de manera controlada, en fase precoz, si existe experiencia en su uso y debiendo evitar la sobredistensión deletérea de unidades alveolares sanas), óxido nítrico (NO) inhalado y DP.

Correcto manejo de sedo-analgésia con escala RASS (*Richmond Agitation-Sedation Scale*) de -5 inicialmente y limitación de los bloqueantes neuromusculares (BNM) a las primeras 24 horas (si es preciso), adecuación de los balances hídricos y monitorización hemodinámica. Debe utilizarse un *check-list* diario, que en nuestro centro está establecido 1 vez/turno de enfermería.

### **3.3.1. Terminología**

El término ECMO, en general, hace referencia a ambos tipos de soporte, el cardíaco y el respiratorio. El término ECLS (*Extracorporeal Life Support*) engloba también ambos tipos de soporte, refiriéndose a una duración del tratamiento de 1-30 días (tratamiento prolongado pero temporal).

Hablamos de ECMO veno-arterial (ECMO VA) para referirnos a la técnica que suplente la función cardíaca y respiratoria, y ECMO veno-venosa (ECMO VV) a aquella que suplente sólo la función respiratoria. La diferencia entre ambas es la presencia o no de una cánula arterial de entrada al paciente o también llamada de salida del sistema (ECMO VA). Ambas son denominadas técnicas de soporte cardiovascular parcial, ya que suplantando hasta el 75% del gasto cardíaco (GC), para diferenciarlas del soporte cardiorrespiratorio total que es el BCP mediante circulación extracorpórea (CEC) (1).

#### **3.3.1.1. Técnicas de soporte respiratorio**

Englobadas todas bajo el término ECLA (*Extracorporeal Lung Assist*).

- *ECMO VV*: mal llamada en ocasiones técnica de soporte respiratorio completo para el tratamiento de insuficiencia respiratoria refractaria, para diferenciarla de los sistemas depuradores de CO<sub>2</sub> (ECCO<sub>2</sub>R). Puede precisarse reconversión a un

sistema que aporte soporte cardiaco: ECMO VVA. Mejora la oxigenación, depura CO<sub>2</sub> y permite aplicar VM protectora o ultraprotectora para reducir el VILI (44). En la figura 2 se muestra un sistema ECMO VV.

**Figura 2. Sistema ECMO VV**



- *ECCO<sub>2</sub>R* o *sistemas depuradores de CO<sub>2</sub>*: técnica, denominada en ocasiones, de soporte respiratorio parcial, introducida en los años 80. Denominada antiguamente PECOR (*Partial Extracorporeal Carbón Dioxide Removal*). Son sistemas menos invasivos que a diferencia de la ECMO VV poseen membranas de menor superficie y permiten flujos de sangre menores. El circuito puede ser VV o AV. Este sistema permite depurar CO<sub>2</sub>, aplicar VM protectora o ultraprotectora, contribuyendo mínimamente a mejorar la oxigenación, sólo con determinados sistemas (45). En la figura 3 se representa un sistema ECCO<sub>2</sub>R AV sin bomba.

**Figura 3. Sistema ECCO<sub>2</sub>R AV sin bomba**



### **3.3.1.2. Técnicas de soporte cardiaco y respiratorio**

En países asiáticos y Japón a veces denominadas PCPS (*percutaneous cardiopulmonary support*: soporte cardiopulmonar percutáneo).

- *ECMO VA central*: cánula arterial localizada en aorta ascendente. Esta configuración es ideal cuando se asocia insuficiencia respiratoria al fallo cardiaco, permitiendo oxigenar las partes altas del cuerpo (corazón y cerebro).

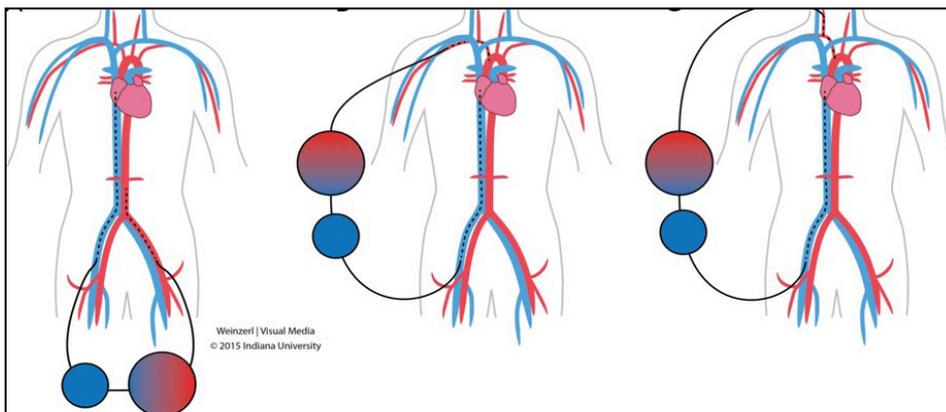
En la figura 4 se muestra una imagen de la ECMO VA central.

**Figura 4. ECMO VA central**



- *ECMO VA periférica*: cánula arterial localizada en arteria iliaca, subclavia o carótida. La canulación de iliaca puede necesitar reconversión a otro circuito (VAV) que permite mejorar la oxigenación en partes altas del cuerpo (corazón y cerebro) cuando se asocia insuficiencia respiratoria (46). En la figura 5 se muestran las distintas configuraciones de la ECMO VA periférica.

**Figura 5. Configuraciones de la ECMO VA periférica**



### 3.3.2. El sistema ECMO

El sistema lo integran: membrana de oxigenación, cánulas y tubos, bomba centrífuga, caudalímetro de O<sub>2</sub>, módulo de temperatura y consola. Todo el sistema va recubierto de albúmina + heparina (biocompatible), por lo que en la actualidad los requerimientos de anticoagulación son menores.

#### 3.3.2.1. La membrana de oxigenación

Existen dos tipos: “Quadrox D” PLS y HLS. Están compuestos de fibras huecas de polimetilpenteno (menos resistencia), con una superficie de intercambio de 1.8 m<sup>2</sup>, que soporta un flujo de sangre de 0.5-7 l/min, con un volumen de cebado de 250 ml. Respecto a los oxigenadores antiguos de silicona, el consumo de plaquetas y proteínas plasmáticas es mucho menor

(44, 20). La duración de estas membranas es larga (14-21) días. En la figura 6 se muestra el detalle de la membrana, la bomba y las cánulas.

**Figura 6. Detalle de la membrana, la bomba centrífuga y las cánulas**



### **3.3.2.2. La bomba centrífuga**

Usamos dos tipos: “Rotafloflow RF 32” y “Rotassist”, ambas centrífugas compuestas de policarbonato que permiten un flujo de 0-10 l/min y 0-5000 revoluciones/minuto. Respecto a las antiguas bombas de rodillo, poseen muy bajo índice de hemólisis, ausencia de fugas y gran duración. No precisa reservorio. “Rotassist” va integrada con la membrana de oxigenación (HLS) en la consola.

### **3.3.2.3. Las cánulas y los tubos**

Son de poliuretano. En nuestro centro utilizamos cánulas de drenaje (entrada al sistema) gruesas, de 21-23 Fr y de retorno al paciente (salida del sistema) de 19-21 Fr. No obstante, para que los flujos sean adecuados (hasta 7

l/min), pueden precisarse cánulas de drenaje más gruesas (25 Fr en vena femoral y 24 Fr en vena yugular interna) (47).

#### **3.3.2.4. Los circuitos**

- *Circuito femoro-yugular:* mediante cánula gruesa de entrada al sistema en vena femoral progresada hasta vena cava inferior y cánula de salida del sistema con sangre oxigenada en vena yugular derecha, abocada a AD. Las cánulas han de estar alejadas unos 13 cm para evitar la recirculación del sistema. Es el sistema de elección porque aporta mayores flujos y permite una mejor movilización del paciente (44).

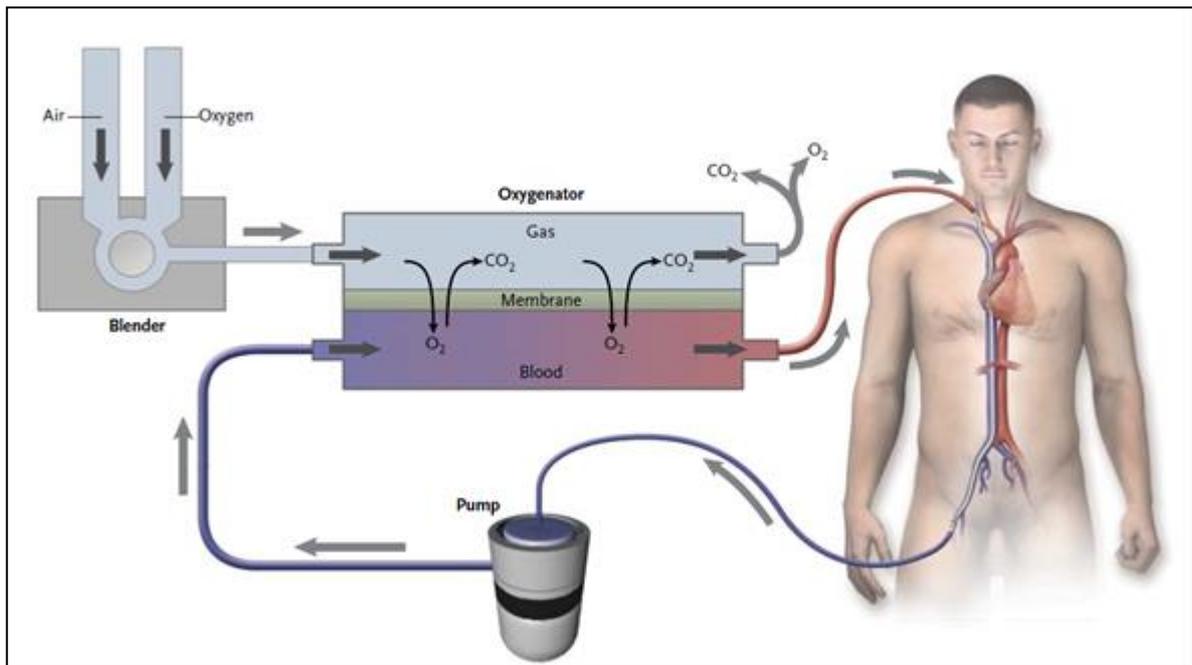
- *Circuito femoro-femoral:* la cánula de entrada y salida del sistema en ambas venas femorales. Es el tipo de circuito más utilizado en nuestro centro.

- *Circuito yugulo-femoral:* la cánula de entrada al sistema en vena yugular y de salida del sistema en vena femoral.

- *Sistema con canulación única:* mediante una sola cánula localizada en vena yugular interna derecha con dos luces, una para drenar y otra para devolver sangre al paciente. Tiene las ventajas de necesitar un solo acceso vascular y que con una colocación adecuada, la recirculación es mínima. Precisa de ecocardiografía o fluoroscopia para su perfecto emplazamiento y se dispone de tamaños 13-31 Fr. El inconveniente es que no permite flujos altos, siendo más idónea en el adulto como cánula de los sistemas ECCO<sub>2</sub>R. Se han descrito complicaciones asociadas a su colocación como rotura de AD (47).

En la figura 7 se muestran las partes integrantes del sistema ECMO.

Figura 7. Partes integrantes del sistema ECMO



### 3.3.3. La técnica de implantación: canulación

Previamente a la canulación el sistema ECMO debe estar purgado, acción que lleva a cabo la enfermera perfusionista en nuestro centro. El purgado se realiza con SSF sin heparina. Además debe administrarse un bolo de anticoagulación con heparina sódica a dosis de 1.5 mg/Kg, seguido de una perfusión continua para mantener un aPTT (tiempo de tromboplastina parcial activado) de 1.5-1.8 (44). El TAC (tiempo de coagulación activado) ha quedado en desuso en nuestro centro, salvo para el manejo de la ECMO dentro del quirófano y para el ajuste de anticoagulación en ECMO durante las primeras horas en UCI. Se recomienda mantener unas cifras de 180-220 segundos.

Existen dos tipos de canulación: la percutánea por técnica de *Seldinger* y la quirúrgica o abierta. Pueden realizarse ambas en UCI o en quirófano.

La técnica percutánea puede ser realizada por el intensivista o el cirujano vascular. Es más rápida, con menor sangrado y el riesgo de infección es menor. La técnica abierta la realiza el cirujano vascular, utilizando generalmente una bolsa de tabaco que favorece la retirada de la cánula posteriormente.

La canulación abierta de la arteria permite exponer el vaso y adecuar el tamaño de la cánula a la luz de la arteria para evitar complicaciones, así como detectar placas de ateroma. No obstante, la canulación arterial puede realizarse también de manera percutánea. La colocación de una cánula de perfusión de la cánula arterial a la arteria femoral superficial permite perfundir la extremidad y evitar isquemia de la misma, debiendo vigilarse la permeabilidad de dicha cánula y evitar su acodamiento (47).

La decanulación puede realizarse en UCI o en quirófano, pudiendo retornarse la sangre del sistema al paciente.

### **3.3.4. Indicaciones de la ECMO**

En la tabla 2 se describen las indicaciones generales para ECMO VV y para ECMO VA (46).

#### **3.3.4.1. Criterios de entrada en ECMO VV**

En la Conferencia de Consenso Europea publicada en el año 2014 se establecieron de forma más precisa los criterios de entrada en ECMO VV (48).

- *Considerar ECMO: PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 50 mmHg con FiO<sub>2</sub> 1 al menos 3 horas, a pesar de VM protectora, incluyendo el uso de DP.*

- *Discutir ECMO*: PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 80 mmHg con FiO<sub>2</sub> 1 durante más de 6 horas, a pesar del uso de VM protectora, incluyendo el uso de DP. Acidosis respiratoria con pH < 7.20 durante más de 6 horas a pesar de soporte ventilatorio óptimo.

No está indicada una ECMO VA en SDRA grave con fallo respiratorio aislado, ya que la disfunción del VD aguda en el contexto de un SDRA mejora en ECMO VV al mejorar la oxigenación en arteria pulmonar y reducirse la vasoconstricción pulmonar hipóxica (44).

**Tabla 2. Indicaciones de ECMO VV y ECMO VA**

<b>ECMO VA</b>	<b>ECMO VV</b>
<b>Shock cardiogénico de cualquier etiología:</b> síndrome coronario agudo, tormenta arrítmica refractaria, sepsis con depresión cardíaca profunda, intoxicaciones, miocarditis, embolismo pulmonar, trauma cardíaco, anafilaxia	<b>SDRA:</b> neumonía vírica o bacteriana, síndromes de aspiración, proteinosis alveolar, patología obstétrica
<b>Puente al trasplante (cardíaco o pulmonar)</b>	Obstrucción de la vía aérea, contusión pulmonar, síndromes de inhalación, fístula broncopleurales
<b>Síndrome postcardiotomía:</b> imposibilidad para retirar bypass cardiopulmonar	<sup>a</sup> TP: puente, soporte intraoperatorio, <sup>b</sup> DPI
<b>Postrasplante cardíaco o pulmonar:</b> <sup>b</sup> DPI	<b>Hiperinsuflación pulmonar:</b> estatus asmático
<sup>c</sup> PCR	Hemorragia pulmonar o hemoptisis masiva
<b>Cardiomiopatía crónica: puente a dispositivo de larga duración o a la decisión</b>	<b>Neonatología:</b> hernia diafragmática congénita, síndrome de aspiración de meconio
<b>Intervenciones percutáneas de alto riesgo</b>	<b>Hipercapnia</b> (pH < 7.20)

<sup>a</sup>TP: trasplante de pulmón; <sup>b</sup>DPI: disfunción primaria del injerto; <sup>c</sup>PCR: parada cardiorrespiratoria

### **3.3.5. Contraindicaciones de la ECMO**

La única contraindicación clásica es la imposibilidad para utilizar tratamiento anticoagulante. En el caso de contraindicación específica para la heparina (trombocitopenia inducida por heparina), disponemos de anticoagulantes alternativos como el argatrobán cuya vida media es corta (49).

La única contraindicación absoluta sería la imposibilidad de recuperación (lesión neurológica grave, enfermedad maligna).

Se consideran contraindicaciones relativas la edad > 65 años, la obesidad y la dificultad para canular.

El riesgo/beneficio del uso de ECMO es desfavorable en las siguientes situaciones: lesiones hemorrágicas o potencialmente hemorrágicas del SNC, coma tras PCR, SDRA con ventilación mecánica > 7 días, inmunosupresión grave, enfermedades malignas, comorbilidades graves, FMO con SOFA > 15 (48).

En el caso de ECMO VA, la IAo severa sería una contraindicación para la técnica. La enfermedad vascular periférica severa con imposibilidad de canulación arterial contraindicaría la ECMO VA periférica (47).

### **3.3.6. Complicaciones de la ECMO**

Las complicaciones de la ECMO son un apartado fundamental. Son muy numerosas y en muchos casos pueden ser fatales. Deben ser detectadas y tratadas con rapidez. Se dividen en complicaciones técnicas o mecánicas y médicas.

Las complicaciones más frecuentes a lo largo de toda la historia de la ECMO son las hemorrágicas, derivadas del uso de anticoagulación sistémica y del consumo de productos de coagulación por la membrana de oxigenación (44). La ECMO en sí misma produce un estado de hipocoagulabilidad e hipercoagulabilidad, generando al mismo tiempo riesgo de hemorragia y trombosis.

Como se ha comentado con anterioridad, los avances técnicos han sido claves para reducir el número de complicaciones, especialmente las hemorrágicas ya que el uso de sistemas bicompatibles permite reducir los niveles de anticoagulación (20).

### **3.3.6.1 Complicaciones técnicas**

También denominadas mecánicas. Son las derivadas del sistema y de la máquina. Incluyen: el fallo del oxigenador, el fallo de la bomba centrífuga, la entrada de aire en circuito, el daño en el reservorio venoso (no utilizado con los sistemas actuales), la ruptura del circuito, el desplazamiento de las cánulas, la recirculación y la coagulación del circuito. El fallo en el oxigenador puede producirse hasta en un 17.5% de los casos y la presencia de trombos en el sistema y el oxigenador hasta en un 30% (50).

Este tipo de complicaciones suelen requerir actuación urgente para recambiar todo el circuito o sólo la membrana de oxigenación. Ante la entrada de aire, trombosis del sistema o parada de bomba deben clamparse ambas cánulas. Son complicaciones que se reducen en frecuencia con la mayor experiencia de los equipos que manejan la ECMO.

### **3.3.6.2. Complicaciones médicas**

La complicación más frecuente en la actualidad es la hemorragia, que tiene lugar en un 30-50% de los casos. La localización más típica es la hemorragia alrededor de las cánulas y en el sitio quirúrgico. Debe monitorizarse el nivel de anticoagulación, suspendiéndose si es necesario durante 24-48 horas. Es fundamental el mantenimiento de plaquetas  $> 80000/\text{mm}^3$ , y pueden administrarse antifibrinolíticos (ácido aminocaproico). El factor VII debe ser usado sólo en casos de hemorragia masiva por el riesgo de trombosis del sistema (50).

Las complicaciones infecciosas tienen lugar en un 3.5-62% de los casos, incluyendo las derivadas del sistema ECMO y las propias del paciente, siendo las bacteriemias y la NAVM las más frecuentes (51).

Otras complicaciones médicas son: las complicaciones vasculares en un 10-20% de los casos (disección vascular, desgarro); las neurológicas (hemorragia cerebral, infarto) que se producen en un 10% de los pacientes; las cardiológicas (taponamiento cardiaco, aturdimiento miocárdico, edema agudo de pulmón, arritmias); las renales, hasta en un 50-75% de los casos, con necesidad de técnicas continuas de reemplazo renal (TCRR) en el 64.2%; las respiratorias (neumotórax, atelectasia, NAVM); digestivas (hemorragia digestiva, ileo); endocrinas, etc. (52).

### **3.4. El trasplante de pulmón**

El TP está indicado en pacientes con neumopatía avanzada sin otras alternativas terapéuticas médicas ni quirúrgicas y con calidad de vida

inaceptable y esperanza de vida limitada, sin enfermedades extrapulmonares graves asociadas ni antecedentes de neoplasia. Habitualmente, estos pacientes candidatos a TP tienen una esperanza de vida limitada a los dos años siguientes con una probabilidad de mortalidad > 50% con una limitación importante para las actividades de la vida diaria. Además, el receptor de TP debería tener una probabilidad de sobrevivir de al menos 90 días tras el TP y mayor del 80% a los 5 años (13). Estrictamente, el momento óptimo para realizar un TP es aquel en que la supervivencia esperada con el TP supera a la de la evolución natural de la enfermedad (54).

### **3.4.1. El trasplante de pulmón a nivel mundial**

En el año 1963, *Hardy* realizó el primer TP en un paciente con carcinoma broncogénico en estadio avanzado que falleció a los 18 meses por fallo renal agudo (FRA) y malnutrición (53). En los 20 años siguientes, se realizaron 40 TP en todo el mundo, pero sólo un paciente fue dado de alta hospitalaria después de 8 meses, falleciendo más tarde por sepsis (54).

Hasta el año 1989, en EEUU, el tipo de TP más frecuente era el cardiopulmonar (TCP). Posteriormente el unipulmonar (TPU) fue el más común, pasando a ser el bipulmonar (TPB) el más utilizado en la actualidad según el registro mundial de la *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISLT) (55). Ocasionalmente se han practicado TP lobares de donante vivo.

Las indicaciones más frecuentes para el TP son: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), las EIP, incluida la FPI, la fibrosis quística (FQ), el enfisema debido a déficit de alfa<sub>1</sub>-antitripsina y la hipertensión pulmonar (HTP).

Estas enfermedades engloban el 85% de las indicaciones a nivel mundial. La EPOC ha sido históricamente la indicación más común, pero en los últimos años las EIP están alcanzando a la EPOC, como causa del 50% de los TP. El resto de indicaciones agrupa enfermedades mucho menos frecuentes como la sarcoidosis, la linfangioleiomatosis y la histiocitosis. En último registro internacional ISHLT publicado en el año 2015, y teniendo en cuenta el periodo enero de 1995 hasta junio de 2014, el diagnóstico más común fue la EPOC (17141 casos, el 35.7%), seguido de las EPID (enfermedades pulmonares intersticiales difusas), con 12886 casos, el 28.2%, englobando estas enfermedades a las EIP y a la FPI (55).

Entre las contraindicaciones absolutas para el TP se encuentran: infección pulmonar o extrapulmonar no controlada, la infección activa por *Mycobacterium tuberculosis*, la enfermedad maligna en los últimos 2 años, el fallo orgánico (cardíaco, hepático, renal, neurológico), la enfermedad coronaria no revascularizable, la diátesis hemorrágica no corregible, la deformidad torácica o espinal con restricción, la obesidad clase II o III con índice de masa corporal (IMC)  $\geq 35 \text{ Kg/m}^2$ , el consumo activo de tabaco, la dependencia a drogas o alcohol y los problemas psicosociales no resueltos. La edad  $> 65$  años está considerada una contraindicación relativa (13).

Respecto al tipo de TP, en aquellas enfermedades con proceso infeccioso como la FQ y las bronquiectasias, se indica el TPB. En el resto de indicaciones, se optaría por el TPU, aunque esto depende de la disponibilidad de donantes y de la experiencia de los distintos grupos de TP. Según el registro ISLT, la supervivencia media del TP a los 5 años es 5.7 años, siendo superior

la del TPB que la del TPU (7 vs 4.5 años). No obstante, esta diferencia puede ser atribuible al tipo de intervención y a las características del receptor (55).

La escasez de órganos para TP, mayor que para otro tipo de trasplante como el renal, el hepático y el cardiaco, ha determinado la importancia del adecuado mantenimiento del donante pulmonar, que ha mejorado en los últimos años. El pulmón es especialmente susceptible a complicaciones potenciales que tienen lugar antes y después de la muerte encefálica, como el traumatismo torácico, la aspiración, el VILI, la neumonía y el edema de pulmón neurogénico (56).

La realización de TPU permite disponer de más órganos para TP, y estaría indicado en aquellos pacientes de más edad y en aquellos que no toleran tiempos largos de anestesia (57).

El mayor incremento en el porcentaje de TP realizados a nivel mundial tuvo lugar en el periodo 1988-1993, aumentando de 89 a 1160 anuales. En la actualidad se realizan unos 2000 TP cada año (55).

### **3.4.2. El trasplante de pulmón en España**

En el año 1990 se realizó el primer TP en nuestro país, en el Hospital Gregorio Marañón de Madrid. En ese mismo año, el Hospital Vall d'Hebron de Barcelona inicia su programa de TP, sucediéndole los hospitales Puerta de Hierro de Madrid en el año 1991, La Fe de Valencia en el año 1991, el hospital Reina Sofía de Córdoba en el año 1997, el hospital Marqués de Valdecilla en el año 1997, el Hospital Ramón y Cajal en el año 1999 y el Hospital Juan Canalejo de La Coruña en el año 1999, incorporándose más tarde el hospital

12 de Octubre de Madrid. En la actualidad, a excepción del hospital Gregorio Marañón, estos son los centros de TP en España (54).

En el año 2006 se crea el Registro Español de TP (RETP), publicándose el primer informe de resultados en el año 2013, correspondiente a la actividad 2006-2010 (58). Desde el año 2007 el RETP participa en el registro ISHLT. En dicho periodo se realizaron 982 TP (951 adultos y 31 niños), con una media de edad del receptor de 48.2 años, siendo de 41.7 años para el donante pulmonar. En cuanto al motivo de trasplante, la EPOC/enfisema fue la principal indicación, seguido de la FP. Entre ambas indicaciones, sumaron el 60% del total. Respecto al tipo de trasplante, el TPB se realizó en el 100% de las FQ. El TPU predominó en los pacientes con FPI, con un aumento de TPB en los últimos dos años. En el caso de la EPOC/enfisema, la distribución fue del 50% para cada tipo de TP (58).

La supervivencia a los 3 meses, al año y a los 3 años fue del 79.9%, del 71.7% y del 60.1% respectivamente. Aquellos pacientes que sobreviven al tercer mes postrasplante, la supervivencia al año es del 89.7% y del 75.2% a los 3 años (58).

Según los datos del Informe de TP de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) del año 2015 (59), en este año se realizaron 294 TP (171 TPB y 123 TPU), con un total de 3781 TP desde el año 1990. La media de TP realizados por los 7 centros autorizados en nuestro país fue de 42, con una tasa de TP de 6.3 por millón de población (pmp), superior a los datos del año 2014 de la Unión Europea (3.6 pmp), y por primera vez por encima de EEUU (6

pmp). En cuanto a la enfermedad de base que motivó el TP, las EIP fueron las más frecuentes (39%), con la FPI a la cabeza, seguida de la EPOC (36%).

Según el mismo informe, en lo que respecta al Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, en el año 2015 se realizaron 48 TP, siendo 32 TPB. El total de TP en nuestro centro desde que se comenzó con el programa fue de 486 (312 TPB). La enfermedad subyacente más frecuente fue el enfisema (39.53%) seguido de las EIP (32.55%).

En cuanto al número de donantes en el año 2015, Cantabria alcanzó la cifra de 73.5 donantes pmp, la segunda cifra más alta en España detrás de La Rioja (78.9 donantes pmp) (59).

### **3.5. Indicaciones de la ECMO en el trasplante de pulmón**

El papel de la ECMO en el TP abarca tres entidades: la ECMO como puente al TP, como soporte intraoperatorio respiratorio y/o cardiaco como sustituta del BCP y en el tratamiento de la DPI. Otras indicaciones en el periodo postoperatorio incluirían la continuación del BCP por imposibilidad de salida del mismo, el rechazo agudo y el SDRA.

El puente a la recuperación daría la opción a la mejoría del cuadro de insuficiencia respiratoria durante el soporte con ECMO, procediendo a la retirada de la VM y a la consideración del TP cuando mejorase episodio agudo. El puente a la decisión sería una opción para aquellos pacientes con deterioro clínico que aún no están incluidos en lista de espera de TP.

### **3.5.1. Puente al trasplante de pulmón**

Constituye la indicación más frecuente. Como se ha comentado anteriormente, el tiempo en lista de espera es de 1-2 años en EEUU (27), y de 6.2 meses en España (54), debido a la falta de donantes pulmonares.

El uso de VM en las fases terminales de la enfermedad pulmonar empeora la lesión pulmonar e induce y agrava el FMO, lo que determina un aumento de mortalidad en estos pacientes, por ello el uso de VM era considerada una contraindicación para el TP (60).

Desde que en el año 1977 se realizara el primer puente al TP con ECMO (40), el uso de la técnica ha crecido exponencialmente. Hace décadas el uso de ECMO previa al TP era considerada también una contraindicación para el mismo debido fundamentalmente a la alta incidencia de dehiscencias bronquiales (61).

El objetivo primario de la ECMO en este tipo de pacientes es dar soporte respiratorio y/o cardiaco hasta la aparición de un donante óptimo, permitiendo al mismo tiempo realizar una estrategia de VM protectora como prevención del VILI (24). Los objetivos secundarios serían la retirada de la VM, manteniendo al paciente despierto permitiendo la realización de fisioterapia respiratoria y rehabilitación muscular así como la deambulacion y el mantenimiento de un adecuado estado nutricional (25).

Aunque algunos grupos establecen un periodo de 4-6 semanas como tiempo máximo de espera en ECMO hasta recibir un TP, no está bien establecido cual es el límite de este periodo (27).

En los últimos años los avances tecnológicos en la técnica han sido claves para el desarrollo de la ECMO en este tipo de pacientes y para la mejoría en los resultados (19, 20, 46, 47). Según los datos obtenidos de la *United Network for Organ Sharing* (UNOS) en el periodo 1987-2013, en este último año casi un 4% de los receptores de TP recibieron ECMO como puente al TP, lo que supone un aumento exponencial desde el año 2009 (62). En una búsqueda bibliográfica en *PubMed* realizada en marzo de 2017, utilizando los términos *MeSH ECMO AND bridge lung transplantation* se han encontrado un total de 225 artículos desde el año 1989, 133 de ellos en los últimos 5 años.

### **3.5.1.1. Indicaciones de la ECMO**

El paciente debe estar incluido en lista de TP o finalizado el estudio. Se precisa la inclusión en Alarma 0 o preferente, con presencia de un solo fallo orgánico (pulmonar) con un segundo fallo incipiente, por ejemplo FRA o fallo ventricular derecho secundario a HTP (63).

Serían candidatos aquellos pacientes con enfermedad pulmonar irreversible, con deterioro clínico determinado por insuficiencia respiratoria hipoxémica ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$  mmHg) y/o hipercápnic (pH < 7.2) refractaria a la VM invasiva o VMNI, así como aquellos que son candidatos a VM por falta de respuesta al tratamiento convencional (por ejemplo, a la oxigenoterapia de alto flujo) (60). En pacientes con VM, debe plantearse ECMO después de fracaso del tratamiento escalonado como se ha expuesto con el SDRA (48).

En el caso de pacientes con FP los criterios serian: pacientes con HTP grave refractaria a vasodilatadores pulmonares o deterioro hemodinámico

debido a fallo ventricular derecho o pacientes en los que el ejercicio induce HTP grave asociada a enfermedad pulmonar avanzada, que presentan deterioro clínico y físico con incapacidad para deambular (18).

Es crucial una correcta selección de pacientes para el éxito de la técnica, el manejo de los mismos en centros de referencia, indicar el soporte adecuado y facilitar la retirada de la VM, incluso evitarla para facilitar la fisioterapia y la deambulación.

### **3.5.1.2. Contraindicaciones de la ECMO**

- *Contraindicaciones absolutas:* el FMO y la sepsis de otro foco distinto al pulmonar. Durante el tratamiento con ECMO, el desarrollo de FMO, la infección no controlada, la hemorragia grave no controlada y la imposibilidad de mejorar el deterioro físico serían situaciones para plantear la retirada del soporte (60)

- *Contraindicaciones relativas:* la bacteriemia, el FRA sin respuesta al tratamiento médico, la enfermedad adquirida o hereditaria de la coagulación (discrasias sanguíneas, trombocitopenia inducida por heparina), la enfermedad neurológica o neuromuscular irreversible, el periodo largo de inmovilización/descompensación (uso de BNM, VM > 5 días) (18, 63).

### **3.5.1.3. Situaciones**

Nos encontraríamos con 3 tipos de candidatos a ECMO: aquellos con insuficiencia respiratoria hipoxémica refractaria y/o hipercápnica con  $\text{pH} > 7.2$  son candidatos a ECMO VV. Los pacientes con fallo cardiaco derecho con HTP moderada-grave, fallo cardiaco izquierdo y fallo cardiaco biventricular son indicación de ECMO VA (60). Los que presentan insuficiencia respiratoria

hipercápnica pura son candidatos a sistemas ECCO<sub>2</sub>R sin VM, preferiblemente con acceso venoso único para facilitar la deambulaci3n y la fisioterapia respiratoria (18, 24).

#### **3.5.1.4. Supervivencia**

Las supervivencias son variables, oscilando entre el 33% al 100% de supervivencia al a1o y del 60-100% a los dos a1os (64). En la tabla 3 se resumen los principales estudios con ECMO para puente al TP, con el porcentaje de 3xito del puente (68-86%) y las supervivencias al a1o y a los 2 a1os.

La duraci3n del puente al TP, el tipo de enfermedad de base que indica el TP, el tipo de soporte ECMO utilizado y la situaci3n cl3nica del paciente son factores que se han analizado como predictores de 3xito o fracaso del puente al TP (64, 18, 20, 21).

En una revisi3n sistemática que incluy3 82 estudios heterog3neos, de los que finalmente 14 se incluyeron en el análisis, se concluy3 que la ECMO como puente al TP es una opci3n válida y una alternativa a la VM invasiva para estos pacientes con una supervivencia aceptable al a1o pero que debe integrarse en un algoritmo de manejo global que abarca una correcta selecci3n de pacientes, el uso o no de VM invasiva con ECMO, la duraci3n del puente y la aparici3n de complicaciones asociadas a la ECMO son factores a tener en cuenta (65).

**Tabla 3. Resumen de los principales estudios publicados referentes a la ECMO como puente al TP**

Autor	Año	Nº de pacientes	Duración ECMO	Tipo de ECMO	Éxito del puente	<sup>a</sup> S 1 año	S 2 años
Bermudez <sup>21</sup>	2011	17	3.2 (1-49) días	VV(9); VA(9)	ND	74%	<sup>e</sup> ND
Fuehner <sup>23</sup>	2011	26	9 (1-45)	VV(14); VA(12)	77%	80%	ND
Hämmäinen <sup>66</sup>	2011	13	18.8±19.2 (1-59)	VV(7); VA(6)	81%	92%	ND
Lang <sup>67</sup>	2012	34	4.5(1-63)	VV(18); VA(14); <sup>b</sup> ECCO <sub>2</sub> R AV(1)	76%	60%	ND
Hoopes <sup>68</sup>	2013	31	11(2-53)	VV (13); VA(9); <sup>c</sup> AP-AI(2); <sup>d</sup> AD-Ao(3)	ND	92%	80%
Crotti <sup>69</sup>	2013	17	1-51	VV, VA	68%	82%VV 29%VA	ND
Inci <sup>64</sup>	2015	26	21(1-81)	VV, VA, ECCO <sub>2</sub> R	86%	68%	53%

<sup>a</sup>S: supervivencia; <sup>b</sup>ECCO<sub>2</sub>R: sistemas depuradores de carbónico; <sup>c</sup>AP-AI: arteria pulmonar-aurícula izquierda; <sup>d</sup>AD-Ao: aurícula derecha-aorta; <sup>e</sup>ND: no disponible.

### 3.5.2. Soporte intraoperatorio

Es difícil de predecir antes de la cirugía la necesidad de BCP. Aunque raramente se precisa para la realización de TP en la EPOC, en las

enfermedades restrictivas como la FP y las EPI se requiere en un 17-41% de los casos. Para determinar su indicación, son más útiles los parámetros hemodinámicos pretrasplante que los relacionados con la oxigenación (70). No obstante, aquellos pacientes que no toleran la ventilación con un solo pulmón durante el procedimiento serían también candidatos al BCP.

Aquellos pacientes con HTP severa y/o afectación del VD tendrán más probabilidades de necesitar BCP, ya que en el momento del clampaje de la arteria pulmonar se produce un aumento en la presión en arteria pulmonar (PAP) con una reducción del IC. Una disminución del IC  $> 1-1.5$  l/min/m<sup>2</sup> indicaría BCP (71).

La presencia de HTP severa, la afectación del VD y la no tolerancia a ventilación unipulmonar son todos signos de enfermedad pulmonar avanzada que pueden determinar la entrada en BCP como soporte intraoperatorio estándar para la realización del TP.

El BCP supone un soporte extracorpóreo total mediante circulación extracorpórea (CEC) que precisa niveles altos de anticoagulación con una alta superficie de material en contacto con la sangre incluyendo un reservorio venoso. Su instauración produce una respuesta inflamatoria intensa con activación plaquetaria, inicio de la cascada y consumo de factores de coagulación. Las células endoteliales y los leucocitos también resultan activados, dando lugar a fuga capilar y edema tisular. El resultado es la aparición de complicaciones como la hemorragia, la vasodilatación y la disfunción miocárdica (73). Además, el uso de BCP durante el TP es un factor de riesgo para el desarrollo de DPI (74).

La ECMO como soporte intraoperatorio durante la realización del TP supone versatilidad y menor complejidad. Respecto al BCP con CEC, la ECMO posee menores requerimientos de anticoagulación (75), menor respuesta inflamatoria, induce menor DPI (72, 75, 76) y reduce la incidencia de fallo renal (72). Estos beneficios son mayores con la ECMO VV que con la ECMO VA.

Por tanto, la ECMO supone una alternativa válida en este campo habiendo reemplazado en la actualidad en muchos centros al BCP (72,77). Posee el beneficio de poder continuarse como soporte postoperatorio fuera de quirófano y la posibilidad de reconversión rápida de los sistemas (de ECMO VA central a periférico y viceversa, de ECMO VA a ECMO VV y viceversa) según la necesidad de apoyo cardiaco o respiratorio o de ambos tipos de soporte.

No obstante, no hay criterios claramente establecidos para indicar ECMO o BCP con CEC en la cirugía del TP. No existen aún estudios comparativos entre ambas técnicas.

### **3.5.3. Disfunción primaria del injerto y periodo postoperatorio**

El uso de la ECMO en la DPI es menos frecuente que en el caso del puente al TP, pero es la indicación más común en el periodo postoperatorio, siendo utilizada en el 5% de los TP (62).

#### **3.5.3.1. Definición**

La DPI representa una lesión pulmonar multifactorial que acontece en las primeras 72 horas tras el TP. Ha sido denominada como lesión por isquemia-reperfusión, disfunción precoz del injerto y edema de reimplantación. Su presentación clínica se caracteriza por hipoxemia grave, edema pulmonar y

opacidades pulmonares bilaterales difusas sin otra causa identificable. El hallazgo anatomopatológico es el daño alveolar difuso.

### **3.5.3.2. Incidencia y factores de riesgo**

Se presenta en un 10-25% de los TP y constituye la principal causa de muerte precoz en el TP, responsable de un aumento de morbilidad tras el mismo y la principal complicación postoperatoria (78).

Los pacientes que sobreviven poseen una mayor duración de VM en UCI, mayor estancia hospitalaria y mayor incidencia de bronquiolitis obliterante (BO) (79).

Se han descrito numerosos factores de riesgo para el desarrollo de la DPI. Entre ellos destacan los factores pretrasplante y postrasplante. Algunos de los factores pretrasplante incluyen el deterioro hemodinámico del donante, las alteraciones endocrinas, la hipotermia, la liberación de mediadores inflamatorios, las alteraciones electrolíticas, el VILI en el pulmón del donante, la lesión por isquemia-reperfusión, la edad avanzada, el sexo femenino, la raza afroamericana y el tabaquismo del donante. Como factores postrasplante están la sobrecarga hídrica, el VILI, la neumonía, la politrasfusión como inductor de lesión pulmonar (TRALI). En cuanto al receptor, la HTP y la FP aumentan el riesgo de DPI, así como el uso de BCP (79).

### **3.5.3.3. Clasificación de la disfunción primaria del injerto**

En la tabla 4 se muestra la clasificación recomendada por la ISHLT para la gradación de la DPI (80). El cálculo se realiza al ingreso en UCI (T0), a las

12 (T12), 24 (T24), 48 (T48) y 72 (T72) horas. El grado 3 a las 72 horas asocia el peor pronóstico, con una mortalidad a los 30 días del 50% (78).

**Tabla 4. Clasificación de la ISHLT para la DPI**

Estadio	Cociente PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	Rx tórax
0	>300	normal
1	>300	Infiltrados bilaterales
2	200-300	Infiltrados bilaterales
3	<200	Infiltrados bilaterales

#### **3.5.3.4. Indicaciones de la ECMO en la disfunción primaria del injerto**

La función de la ECMO en esta entidad es dar soporte respiratorio hasta la mejoría de la función pulmonar. La instauración de la ECMO debe ser precoz, idealmente en las primeras 24 horas de la presentación, siempre tras la aplicación de una terapia escalonada que incluye la VM protectora con uso adecuado de la PEEP y el NO para evitar o reducir el VILI en el pulmón implantado, además del balance hídrico negativo (81).

Es preferible la ECMO VV respecto a la ECMO VA salvo que se asocie compromiso hemodinámico, debido a que la ECMO VV acarrea menos complicaciones que la ECMO VA, como la hemorragia y el accidente vascular cerebral (44, 50, 52).

Los criterios gasométricos para la entrada en ECMO están peor establecidas que para el SDRA (48), indicándose ECMO en la DPI estadio 3 que fracasa al tratamiento escalonado incluido el NO, especialmente en aquellos pacientes que presentan HTP (79).

### **3.5.3.5. Supervivencia**

En un registro con 151 pacientes tratados con ECMO por DPI, el 42% de los pacientes sobrevivieron al alta hospitalaria (82). En un estudio con 28 pacientes que recibieron ECMO las supervivencias a los 30 días, al año y a los 5 años fueron del 82%, 64% y 49% respectivamente, superiores a los resultados de estudios previos, teniendo en cuenta que la supervivencia a los 30 días de la DPI sin ECMO es del 63% (83).

Por tanto, los avances en la técnica han mejorado la supervivencia. La función pulmonar es peor para aquellos pacientes que han requerido ECMO frente a los que no la han recibido (83).

### **3.6. Importancia de establecer el pronóstico en el paciente crítico**

Hace más de 25 años se empezaron a desarrollar las escalas de gravedad en el paciente crítico. No fueron diseñadas para establecer un pronóstico individual, sino para establecer el riesgo de muerte en determinados grupos de pacientes y definir el grado de disfunción orgánica. Se utilizan también en ensayos clínicos tanto para comparar poblaciones como para identificar pacientes para su inclusión en los mismos. Conocer el pronóstico es fundamental también para planificar los tratamientos. Permiten además realizar una valoración del desempeño en la UCI conociendo la mortalidad esperada

para un determinado grupo de pacientes o fallo orgánico y así mejorar la evaluación de la calidad (84).

A continuación se describen las escalas de gravedad más utilizadas en el paciente crítico: el APACHE II, el SAPS II y el SOFA.

### **3.6.1. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE)**

Fue desarrollado en 1981 como escala APACHE, aunque ha ido sufriendo modificaciones hasta convertirse en el APACHE II (85), siendo la escala más usada a nivel mundial. Tiene en cuenta 12 variables fisiológicas, de las que se recoge el peor valor en las primeras 24 horas de ingreso en UCI. Su puntuación máxima es 71.

En el ANEXO I figura la escala APACHE II.

### **3.6.2. Simplified Acute Physiology Score (SAPS)**

Fue desarrollado en Francia en 1984 y modificado hasta convertirse en SAPS II (86) con un modelo de regresión logística. Incluye 17 variables, 12 fisiológicas, la edad, el tipo de admisión y 3 variables relacionadas con la enfermedad de base. Al igual que el APACHE II, recoge los peores valores de las variables en las primeras 24 horas de ingreso en UCI. Puntuación 0-163.

En el ANEXO II figura la escala SAPS II.

### **3.6.3. Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)**

Fue desarrollada en el año 1994 en una Conferencia de Consenso (87). Valora 6 sistemas (respiratorio, cardiovascular, renal, hepático, SNC y coagulación). Otorga una puntuación de 0-4 (más alta puntuación, peor

función). Recoge el peor valor de cada día y en el sistema cardiovascular tienen en cuenta las dosis de vasopresores. La puntuación varía de 0-24.

Ha sido validada para pacientes médicos y quirúrgicos. Un SOFA > 15 se correlaciona con una mortalidad >90%, y su cálculo diario es útil para predecir la mortalidad.

En el ANEXO III figura la escala SOFA.

### **3.7. Factores asociados a mortalidad en ECMO**

Es prioritario seleccionar de manera correcta a los pacientes susceptibles de ser tratados con ECMO. Primero, porque el uso de la ECMO requiere un alto nivel especialización en cuanto a personal, infraestructura y formación (48). Segundo, porque su uso supone un incremento del coste por paciente (26). Tercero, porque es una técnica compleja que no está exenta de complicaciones que en muchos casos determinan la muerte del paciente (44, 50, 51, 52).

Durante la epidemia de gripe A (H1N1) del año 2009, el traslado a centros de referencia ECMO mejoró el pronóstico de pacientes con SDRA grave (3-7).

Puesto que la indicación más común para la técnica es el SDRA, en los últimos años se han desarrollado varias escalas pronósticas. La mayoría de ellas considera parámetros preECMO, con el fin de seleccionar los candidatos más adecuados para la técnica.

La escala ECMOnet fue desarrollada en Italia en el año 2012 con pacientes con SDRA por gripe A (H1N1) (88). Evalúa el papel y el momento de iniciación de soporte con ECMO VV en insuficiencia respiratoria aguda.

La escala PRESERVE (*Predicting death for severe ARDS on VV ECMO*), desarrollada en el año 2013, ayuda a seleccionar candidatos a ECMO VV en pacientes con SDRA grave (89).

La escala RESP (*Respiratory Extracorporeal Membrane Oxygenation Survival Prediction*), desarrollada en el año 2014 permite predecir la supervivencia en pacientes con ECMO por insuficiencia respiratoria, si bien considera ECMO VV y ECMO VA. Clasifica en 5 clases según el riesgo de muerte teniendo en cuenta parámetros preECMO (90)

La escala SAPS II (86) ha sido utilizada también en pacientes con ECMO. La escala APACHE II ha sido utilizada como predictor de mortalidad en pacientes con implantación de ECMO VV o ECMO VA en el servicio de urgencias (91) y en pacientes con shock séptico (92) con un punto de corte de  $\leq 80$  puntos indicativo de mejor pronóstico.

### **3.8. Factores asociados a mortalidad en el TP**

Múltiples factores pretrasplante se han asociado a mortalidad en el TP. El sexo masculino y la edad del receptor, el tipo de enfermedad que motiva el TP (la HTPP asocia la mayor mortalidad a los 3 meses, la EPOC la más baja, con un 9%), el uso de glucocorticoides, el retrasplante, la comorbilidad del receptor (estancia en UCI, uso de VM pretrasplante, FRA y necesidad de diálisis, bajo GC, baja capacidad vital forzada), DM e HTA en el donante, mal

emparejamiento para citomegalovirus (donante +, receptor -), tiempos prolongados de isquemia. Asimismo, un bajo número de TP por centro se asocia a un aumento de mortalidad (55).

En definitiva, ya se han analizado factores pronósticos para ECMO en el SDRA y ya están descritos también los factores pronósticos en pacientes sometidos a TP. Es necesario aún identificar factores pronósticos para la ECMO en el TP, previos a su colocación, que ayuden en la toma de decisiones y mejoren los resultados en este grupo de pacientes, donde el papel de la ECMO ha crecido en los últimos años y donde la evolución de los sistemas permitirá mejorar la supervivencia.

## **4. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

En los últimos años el uso de la ECMO ha crecido exponencialmente con casi 8000 pacientes en el año 2015 en todo el mundo según el registro ELSO. La indicación más común continúa siendo el SDRA, causado fundamentalmente por la neumonía vírica o bacteriana. Los avances tecnológicos de los sistemas ECMO han sido claves para el éxito de la técnica, que en definitiva han dado lugar a una reducción drástica en el número de complicaciones, especialmente las hemorrágicas.

A lo largo del año 2015 se han realizado en todo el mundo un total de 3700 TP, 294 en España y 48 en la comunidad de Cantabria. Si bien nuestra tasa de donación es alta, la disponibilidad de órganos pulmonares para trasplante es más baja que para el resto de órganos.

El avance de la enfermedad pulmonar con irreversibilidad de la misma y la prolongación del tiempo en lista de espera determina que la mortalidad en lista de espera sea un problema en este tipo de pacientes. Por ello, poder ofertar un sistema que reemplace al pulmón hasta la aparición de un órgano válido es fundamental.

En los últimos años hemos asistido a un aumento exponencial en el número de puentes al TP con ECMO. En el caso del soporte intraoperatorio, en muchos centros esta técnica ha reemplazado ya al BCP. En la DPI, y también en el soporte, la reducción drástica de las complicaciones hemorrágicas ha sido clave para su éxito por tratarse además de pacientes quirúrgicos.

No obstante, la correcta selección de los pacientes candidatos a ECMO es de extrema importancia, ya que es una técnica compleja desde el punto de vista técnico y asistencial, con un elevado gasto asociado y sujeta a complicaciones que pueden determinar la muerte del paciente. Por tanto, disponer de factores de riesgo asociados a mortalidad antes de su implantación es muy importante. Existen varios factores de mortalidad y escalas pronósticas para la ECMO en el SDRA. No obstante, en el caso de la ECMO en el TP existe algún factor pronóstico aislado (no siempre antes de implantar el dispositivo) pero no existe ninguna escala específica.

En una búsqueda bibliográfica realizada en enero de 2017 en la base *Medline* utilizando los términos *MeSH ECMO AND lung transplantation AND adults*, se han hallado un total de 404 artículos. Cuando se limita la búsqueda añadiendo el término *mortality risk factor*, se encuentran 64 artículos, que se reducen a 3 cuando se añade el término *preECMO mortality risk factor*.

Por tanto, la detección de esos factores de riesgo de mortalidad antes de implantar la ECMO va a ser de utilidad en la selección de candidatos, en la mejoría de los resultados (supervivencia), en la formación de los equipos y para la adecuación del gasto sanitario.

## **5. HIPÓTESIS Y OBJETIVO**

### **5.1. Hipótesis**

La ECMO es una técnica compleja que permite suplantar la función respiratoria y/o cardiaca en pacientes con enfermedad pulmonar irreversible hasta la realización de un TP, dar soporte intraoperatorio para la realización del mismo, y tratar las complicaciones postoperatorias, en especial la DPI.

La detección de factores de riesgo asociados a mortalidad antes de instaurar el dispositivo ECMO permite seleccionar de manera adecuada a los pacientes susceptibles y mejorar los resultados.

### **5.2. Objetivos generales**

Identificar factores de riesgo de mortalidad antes de la instauración de ECMO en pacientes a la espera de TP, para la realización del mismo y en la DPI.

### **5.3. Objetivos específicos**

- Analizar si todas las variables recogidas antes de la instauración de ECMO, tanto demográficas, clínicas y relacionadas con enfermedad subyacente, tipo de indicación de ECMO y tipo de soporte, se relacionan con la mortalidad.
- Estudiar la mortalidad de los pacientes sometidos a TP con uso de ECMO y establecer cuál es el porcentaje de uso de ECMO en el TP en nuestro centro.

## **6. MATERIAL Y MÉTODO**

### **6.1. Pacientes**

En el presente trabajo se han incluido todos los pacientes ingresados en la UCI General Sala B del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander (hospital de tercer nivel), que han recibido ECMO bien como puente al TP, como soporte intraoperatorio cardíaco y/o respiratorio y en la DPI.

El periodo de estudio comprendió desde junio de 2009 hasta diciembre de 2016.

Se trata de un estudio observacional, descriptivo y unicéntrico para determinar los factores asociados a mortalidad preECMO en pacientes tratados con ECMO sometidos a TP.

### **6.2. Criterios de inclusión**

Pacientes adultos que precisan ECMO en las tres situaciones descritas y presentan insuficiencia respiratoria refractaria y/o fallo cardíaco.

- Pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica refractaria con  $PaO_2/FiO_2 < 100$  mmHg a pesar del uso de VM protectora con  $V_t < 6$  ml/Kg para limitación de  $P_m < 30$  cmH<sub>2</sub>O y al menos un cambio a DP salvo que esta maniobra estuviese contraindicada. Se considera también el uso de NO inhalado en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria así como la administración de BNM. En este caso se indica ECMO VV. Si existe fallo cardíaco asociado al respiratorio se indica ECMO VA.

- Pacientes con insuficiencia respiratoria hipercápnica con  $\text{pH} < 7.2$  con/sin insuficiencia respiratoria hipoxémica. En este caso se indica ECMO VV.
- Pacientes con fallo cardiaco izquierdo y/o derecho. HTP moderada-severa refractaria a vasodilatadores pulmonares con deterioro hemodinámico secundario a fallo ventricular derecho. La función cardiaca es evaluada mediante ecocardiografía antes de la implantación de la ECMO. La PAP se mide mediante catéter de Swan-Ganz y se clasifica en leve con presión sistólica en arteria pulmonar (PSAP) 35-40 mmHg; moderada con PSAP 40-60 mmHg y grave con PSAP  $> 60$  mmHg. En este caso se indica ECMO VA.

### **6.3. Criterios de exclusión**

- Contraindicaciones para la anticoagulación.
- Fallo de 3 o más órganos, y en cualquier caso SOFA  $> 15$  puntos.
- VM  $> 7$  días.
- Sepsis con foco distinto al pulmonar.
- Enfermedad neuromuscular avanzada.

### **6.4. Criterios para la retirada del soporte ECMO**

- Desarrollo FMO en ECMO.
- Infección no controlada en ECMO.

- Hemorragia significativa durante ECMO o presentación de complicaciones durante la misma que contraindiquen el TP.

## **6.5. Recogida de datos preECMO**

**6.5.1 Variables demográficas:** edad, sexo, peso, altura, índice de masa corporal (IMC), superficie corporal (BSA). La clasificación del IMC se muestra en el ANEXO IV.

**6.5.2. Escalas de gravedad:** APACHE II (ANEXO I), SAPS II (ANEXO II), SOFA (ANEXO III)

**6.5.3. Variables relacionadas con la indicación:** enfermedad subyacente que motiva el TP, indicación que motiva la ECMO (puente, soporte intraoperatorio, DPI).

**6.5.4. Variables relacionadas con la ECMO:** tipo de indicación (cardiaca, respiratoria, mixta); indicación respiratoria (hipoxémica, hipercápnica, mixta), indicación cardiaca, presencia de HTP, tipo de ECMO de inicio (VV, VA central, VA periférico), complicaciones en la canulación.

**6.5.5. Variables relacionadas con antecedentes personales:** HTA, DM, cardiopatía isquémica, oxigenoterapia crónica domiciliaria (OCD), IRC, uso de glucocorticoides, enfermedad neurológica, enfermedad hepática.

**6.5.6. Variables relacionadas con otros tratamientos preECMO:** Pm < 30 cmH<sub>2</sub>O, DP, NO inhalado, vasodilatadores pulmonares (iloprost inhalado, sildenafil, bosentán, epoprostenol IV), BNM, perfusión de bicarbonato.

**6.5.7. Variables relacionadas con el fallo orgánico:** renal, respiratorio, cardiovascular, coagulación, neurológico, hepático.

**6.5.8. Variables analíticas respiratorias:** mediante GSA o radiómetro.

**6.5.9. Variables hemodinámicas:** GC, PVC, PCP, SatvO<sub>2</sub> central, TAM, TAPSE, uso de vasopresores (adrenalina, noradrenalina) e inotrópicos (milrinona, dobutamina, dopamina).

**6.5.10. Variables analíticas bioquímicas:** bilirrubina, GOT, GPT, GGT, FA, LDH, albúmina, prealbúmina, transferrina, Zn, proteínas totales, colesterol, actividad de protrombina, TTPa, fibrinógeno, plaquetas, hematocrito, hemoglobina, lactato.

**6.5.11. Variables relacionadas con el fallo renal:** urea, creatinina y escala AKIN (*Acute Kidney Injury Network*) que se muestra en el ANEXO V.

**6.5.12. Variables relacionadas con la infección:** presencia de infección preECMO, leucocitos/mm<sup>3</sup>, proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT).

## **6.6. Método estadístico**

Se efectuó un análisis descriptivo, observacional y unicéntrico. Las variables continuas se describieron con la media y la desviación estándar (SD); las variables categóricas en porcentajes. La comparación de las medias se realizó mediante el test t de *Student* para dos colas. La comparación de proporciones se efectuó mediante el test Chi-Cuadrado o el test exacto de *Fisher*. El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa 14/SE (Stata Corp., College Station, Tx, EEUU).

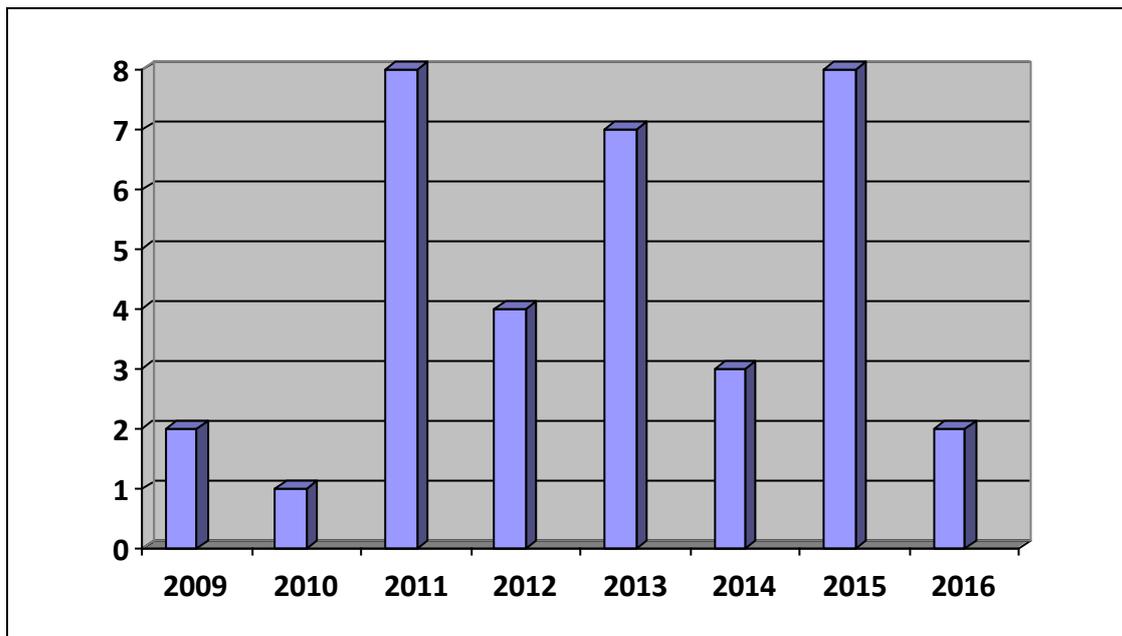
## 7. RESULTADOS

### 7.1. Población, mortalidad y uso de la ECMO

Se incluyeron 35 pacientes, todos ellos ingresados en la UCI General sala B del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, con una mortalidad en UCI del 42.85% (15 pacientes) y uso de ECMO en el 11.18% de los TP.

En la figura 4 se muestra la distribución de pacientes con ECMO por año durante el periodo 2009-2016. En el año 2016 se realizaron 39 TP en nuestro centro, con uso de ECMO en 2 pacientes (5.12%); en el año 2015 48 TP con ECMO en 8 pacientes (16.66%); en el año 2014 36 TP (8.33%); en el año 2013 49 TP (14.28%); en el año 2012 34 TP (11.76%); en el año 2011 44 TP (18.18%); en el año 2010 30 TP (3.33%) y en el año 2009 33 TP (6.06%).

**Figura 4. Distribución de los pacientes con ECMO por años**



## 7.2. Variables demográficas

Las variables demográficas de los pacientes figuran en la tabla 5. Todos los valores se expresan como media y desviación estándar.

La media de edad en la muestra fue de 49.57±13.14 años, con un 65.71% de hombres (23 pacientes) y un 34.29% de mujeres (12 pacientes).

**Tabla 5. Variables demográficas preECMO**

Variable	Vivos (n=20)	Muertos(n=15)	P
Edad	46.45±13.42	53.73±11.93	0.105
Sexo femenino	6/12 (50%)	6/12 (50%)	0.537
Peso (kg)	68.39±15.29	67.06±13.74	0.793
<sup>1</sup> BSA (m <sup>2</sup> )	1.43±5.18	2.25±7.29	0.700
<sup>2</sup> IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	23.61±7.48	23.21±7.73	0.882

<sup>1</sup>BSA: área de superficie corporal: <sup>2</sup>IMC: índice de masa corporal

## 7.3. Indicaciones

### 7.3.1. Indicaciones de TP según enfermedad subyacente

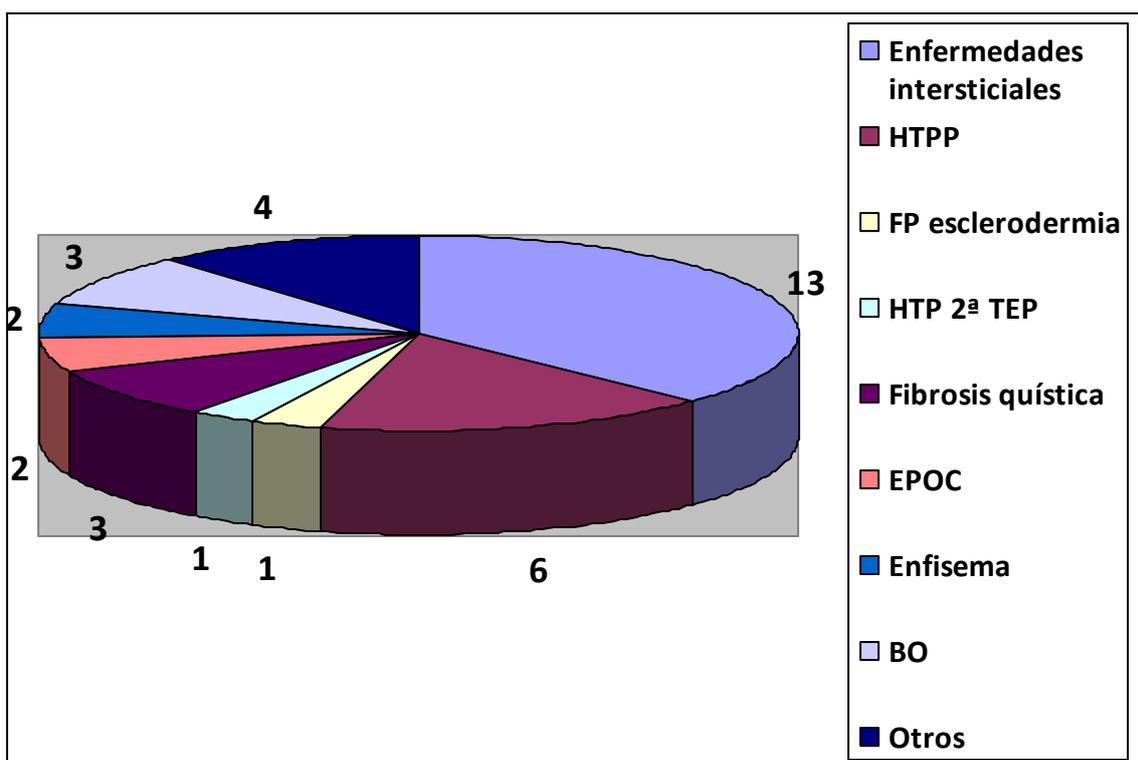
La principal indicación de TP fueron las enfermedades intersticiales pulmonares (EIP) en el 37.14% (13 pacientes), siendo la FPI la más frecuente con un 31.42% (11 pacientes); HTPP en el 17.14% (6 pacientes) y otras enfermedades en el 45.71% (16 pacientes). En este tercer grupo, la FQ fue

## Resultados

indicación en el 8.57% (3 pacientes) y la BO en el 8.57% (3 pacientes). La EPOC (2 pacientes) y el enfisema (2 pacientes), con un 5.71 % de los casos cada una. La histiocitosis X (1 paciente), la neumoconiosis mixta de carbón y sílice (1 paciente), la vasculitis necrotizante pulmonar (1 paciente) y las bronquiectasias colonizadas por *Pseudomonas aeruginosa* (1 paciente), indicación en el 2.85% de los casos cada una. En la figura 5 se muestran las enfermedades subyacentes.

Se compararon los 3 grupos: EIP, HTPP y otras enfermedades sin que se observaran diferencias estadísticamente significativas en cuanto a mortalidad (53.84%; 33.33%; 37.5%;  $p=0.591$ ).

**Figura 5. Enfermedades subyacentes por las que se indica el TP**



### **7.3.2. Indicaciones de ECMO en el TP**

Según las 3 indicaciones descritas en el apartado Material y Método. En el 20% (7 pacientes) la ECMO se utilizó como puente al TP, en el 54.28% (19 pacientes) como soporte intraoperatorio y en el 25.71% (9 pacientes) la indicación fue la DPI. Se compararon los 3 grupos sin objetivarse diferencias estadísticamente significativas en cuanto a mortalidad: muertos en puente 57.14% (4/7); soporte intraoperatorio 26.31% (5/19); DPI 66.66% (6/9);  $p=0.091$ .

### **7.3.3. Tipo de indicación de ECMO**

El motivo de colocación de ECMO se estableció en 3 grupos: cardiaco, respiratorio y mixto (cardiaco y respiratorio). Se indicó ECMO para soporte cardiaco en el 37.14% de los casos (13 pacientes), para soporte respiratorio en el 37.14% (13 pacientes) y para soporte mixto en el 25.71% (9 pacientes). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a mortalidad comparando los 3 grupos (cardiaco 3/13; respiratorio 8/13; mixto 4/9),  $p=0.140$ .

Dentro del tipo respiratorio, no hubo diferencias significativas en cuanto a mortalidad en la insuficiencia respiratoria hipercápnica (1/1), la insuficiencia respiratoria hipoxémica (6/11) y la insuficiencia respiratoria global (4/9). El porcentaje de mortalidad en cada grupo fue del 100%, 54.55% y 44.44% respectivamente;  $p=1.000$ .

#### 7.4. Escalas de gravedad

En la tabla 6 se muestran las escalas de gravedad utilizadas, el APACHE II (Anexo I), el SAPS II (Anexo II) y la escala SOFA (Anexo III). No se observaron diferencias estadísticamente significativas ente vivos y muertos en cuanto a puntuación de las escalas.

La media del APACHE II en la muestra fue de  $19.85 \pm 7.73$  puntos, la del SAPS II  $37.57 \pm 13.36$  puntos y la del SOFA  $7.11 \pm 3.02$  puntos.

**Tabla 6. Escalas de gravedad preECMO**

Variable	Vivos	Muertos	P
APACHE II	$18.3 \pm 8.72$	$21.93 \pm 5.82$	0.172
SAPS II	$34.5 \pm 14.36$	$41.66 \pm 11.06$	0.117
SOFA	$6.8 \pm 2.78$	$7.53 \pm 3.37$	0.486

#### 7.4. Antecedentes personales de los pacientes

En la tabla 7 se muestran los antecedentes personales de los pacientes a estudio. El uso de glucocorticoides fue más frecuente entre los fallecidos que entre los vivos de manera significativa (53.33% vs 20%;  $p=0.040$ ). Respecto a la presencia de enfermedad hepática, ésta fue más frecuente entre los vivos que entre los fallecidos con significación estadística (45% vs 13.33%;  $p=0.046$ ).

Tabla 7. Antecedentes personales de los pacientes.

Variable	Vivos	Muertos	P
DM	2/20	1/15	0.610
HTA	3/20	0/15	0.174
Cardiopatía isquémica	2/20	1/15	0.610
<sup>1</sup> OCD	12/20	6/15	0.241
<sup>2</sup> IRC	1/20	0/15	0.571
Enfermedad hepática	9/20 (45%)	2/15 (13.33%)	0.046
Glucocorticoides	4/20 (20%)	8/15 (53.33%)	0.040
Enfermedad neurológica	0	0	

<sup>1</sup>OCD: oxigenoterapia crónica domiciliaria; <sup>2</sup>IRC: insuficiencia renal crónica

### 7.6. Medidas de tratamiento antes de iniciar ECMO

Se resumen en la tabla 8. Se observan diferencias estadísticamente significativas entre supervivientes y fallecidos en cuanto al uso de epoprostenol IV, utilizado en el 35% de los pacientes que sobreviven y en el 0% de los pacientes fallecidos;  $p=0.012$ , sin observarse diferencias significativas en el resto de tratamientos utilizados.

Tabla 8. Medidas de tratamiento antes de iniciar ECMO

Variable	Vivos	Muertos	P
<sup>1</sup> Pm<30 cmH <sub>2</sub> O	2/20	3/15	0.360
Decúbito prono	1/20	0/15	0.571
<sup>2</sup> NO inhalado	9/20	7/15	0.596
Iloprost inhalado	6/20	5/15	0.560
Epoprostenol IV	7/20 (35%)	0/15 (0%)	0.012
Bosentán	6/20	1/15	0.098
Sildenafil	5/20	1/15	0.167
<sup>3</sup> BNM	6/20	5/15	0.560
Perfusión bicarbonato	4/20	3/15	0.660

<sup>1</sup>Pm: presión meseta; <sup>2</sup>NO: óxido nítrico; <sup>3</sup>BNM: bloqueantes neuromusculares

### 7.7. Fallos orgánicos preECMO

En la tabla 9 se muestran los fallos orgánicos de la población a estudio. La media de nº de fallos orgánicos en la muestra fue de  $2.08 \pm 0.81$  siendo los más frecuentes el respiratorio y el cardiovascular, estando presentes ambos en el 90% de los supervivientes y en el 86.66% de los fallecidos.

**Tabla 9. Fallos orgánicos en la población a estudio definidos según la escala SOFA**

Variable	Vivos	Muertos	P
Nº de fallos orgánicos/paciente	2.05±0.75	2.13±0.91	0.770
Fallo respiratorio	18/20	13/15	0.581
Fallo coagulación	3/20	4/15	0.393
Fallo hepático	1/20	0/15	0.571
Fallo cardiovascular	18/20	13/15	0.581
Fallo <sup>1</sup> SNC	1/20	2/15	0.390
Fallo renal	0/20	1/15	0.429

<sup>1</sup>SNC: sistema nervioso central

### 7.8. Variables respiratorias preECMO

Los valores gasométricos fueron extraídos mediante radiómetro arterial antes de la colocación de ECMO. Se incluyó el lactato arterial (mg/dl). Los resultados se muestran en la tabla 10. No se encontró significación estadística entre supervivientes y fallecidos.

En cuanto a los parámetros de VM, que se detallan en la tabla 11, ninguna de las variables mostró relación estadísticamente significativa con la mortalidad.

Tabla 10. Variables gasométricas preECMO

Variable	Vivos	Muertos	P
pH arterial	7.33±0.11	7.28±0.09	0.196
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	48.11±21.57	64.90±25.32	0.052
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	77.65±31.51	80.03±25.83	0.823
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	127.92±74.10	112.80±126.66	0.691
Bicarbonato (mEq/l)	23.66±7.87	27.23±7.16	0.207
Exceso de bases	0.74±7.57	1.48±6.81	0.784
Lactato (mg/dl)	13.76±18.54	18.76±10.47	0.391

Tabla 11. Variables de VM preECMO

Variable	Vivos	Muertos	P
VM preECMO	8/20 (40%)	8/15 (53.33%)	0.330
<sup>1</sup> PEEP	4.66±1.93	5.75±3.19	0.404
<sup>2</sup> Vt	475±92.58	469±44.77	0.895
Horas de VM preECMO	19.55±44.39	27.33±43.24	0.607

<sup>1</sup>PEEP: presión positiva al final de la espiración; <sup>2</sup>Vt: volumen tidal

### **7.9. Variables hemodinámicas preECMO**

Se utilizó el catéter de *Swan-Ganz* para el cálculo de los diferentes parámetros hemodinámicos y para la extracción de muestras sanguíneas. En la tabla 12 se muestran las variables hemodinámicas de la población a estudio. El GC fue significativamente inferior en supervivientes respecto a fallecidos ( $3.89\pm 1.47$  vs  $6.02\pm 1.97$ ;  $p=0.012$ ).

En cuanto a los parámetros hemodinámicos PVC, TAM,  $\text{SatvO}_2$  central y PCP, no se observaron diferencias significativas.

El valor del parámetro ecocardiográfico TAPSE (desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo) no mostró diferencias significativas entre supervivientes y fallecidos.

La HTP, siguiendo la clasificación descrita en el apartado Material y Método, no mostró significación estadística. Fallecieron el 23.53% de los pacientes con HTAP grave (4/17), el 54.54% de los pacientes con HTAP moderada (6/11), el 66.67% de los pacientes con HTAP leve (2/3) y el 75% de los pacientes sin HTAP (3/4);  $p=0.123$ .

Respecto al uso de vasopresores e inotrópicos, cuyos resultados se muestran en la tabla 13, tampoco hubo diferencias significativas. No obstante, el uso de milrinona fue más frecuente entre supervivientes que entre fallecidos (50% vs 20%;  $p=0.07$ ).

Tabla 12. Variables hemodinámicas preECMO

Variable	Vivos	Muertos	P
<sup>1</sup> GC (l/min)	3.89±1.47	6.02±1.97	0.012
<sup>2</sup> PVC (mmHg)	14.88±5.95	10.64±6.42	0.062
TAM (mmHg)	76.05±16.49	71.78±16.58	0.474
SatvO <sub>2</sub> central %	67.88±9.28	67.15±16.10	0.877
<sup>3</sup> PCP (mmHg)	13.4±2.60	12.16±3.12	0.501
<sup>4</sup> TAPSE (mm)	18.33±6.74	22±3.36	0.332

<sup>1</sup>GC: gasto cardiaco; <sup>2</sup>PVC: presión venosa central; <sup>3</sup>PCP: presión capilar pulmonar; <sup>4</sup>TAPSE: desplazamiento sistólico del anillo tricuspídeo

Tabla 13. Uso de vasopresores e inotrópicos preECMO

Variable	Vivos	Muertos	P
Noradrenalina	14/20	12/15	0.394
Adrenalina	5/20	4/15	0.606
Dopamina	0/20	2/15	0.176
Dobutamina	6/20	6/15	0.397
Milrinona	10/20 (50%)	3/15 (20%)	0.070

### 7.10. Función renal preECMO

En la tabla 14 se muestran las variables relacionadas con el fallo renal. El 95% de los pacientes vivos y el 93.33% de los que fallecieron presentaban grado I de la escala AKIN, pero ningún paciente presentaba grado II o III. Sólo un paciente presentaba FRA preECMO y, tal y como figura en la tabla 9, sólo un paciente presentaba IRC antes de instaurar la ECMO.

**Tabla 14. Variables de función renal preECMO**

Variable	Vivos	Muertos	P
Urea (mg/dl)	44.85±18.54	45.06±30.45	0.979
Creatinina (mg/dl)	0.84±0.29	0.79±0.33	0.688
<sup>1</sup> AKIN I	19/20	14/15	0.681
FRA	0/20	1/15	0.429

<sup>1</sup>AKIN I: *Acute Kidney Injury Network* grado I

### 7.11. Variables bioquímicas sanguíneas preECMO

En la tabla 15 se detallan las variables bioquímicas y nutricionales, incluido el zinc, el colesterol y los triglicéridos. Sólo los niveles de albúmina y proteínas totales muestran diferencias estadísticamente significativas entre supervivientes y fallecidos. La albúmina presenta niveles más altos en supervivientes respecto a fallecidos (3.35±0.75 vs 2.71±1.0; p=0.04). Para las

proteínas totales se objetivan niveles más altos en supervivientes que en fallecidos ( $6.04 \pm 1.25$  versus  $5 \pm 1.41$ ;  $p=0.04$ ).

**Tabla 15. Variables bioquímicas preECMO**

Variable	Vivos	Muertos	P
Albúmina (g/dl)	$3.35 \pm 0.75$	$2.71 \pm 1.01$	0.040
Prealbúmina (mg/dl)	$13.90 \pm 4.53$	$14.89 \pm 10.50$	0.757
Transferrina (mg/dl)	$197.75 \pm 59.20$	$160.92 \pm 103.89$	0.289
Proteínas totales (g/dl)	$6.04 \pm 1.25$	$5 \pm 1.41$	0.040
Colesterol (mg/dl)	$139.68 \pm 46.39$	$134 \pm 66.22$	0.807
HDL-Colesterol (mg/dl)	$31.6 \pm 6.30$	$24.37 \pm 13.41$	0.288
LDL-Colesterol (mg/dl)	$55 \pm 12.38$	$104.55 \pm 14.22$	0.465
Triglicéridos (mg/dl)	$86 \pm 48.74$	$111.25 \pm 62.54$	0.404
<sup>1</sup> Zn (mEq/L)	$56.08 \pm 18.36$	$48.5 \pm 31.54$	0.471

<sup>1</sup>Zn: zinc

### 7.12. Variables bioquímicas sanguíneas de función hepática y parámetros de coagulación preECMO

En la tabla 16 se muestran las variables bioquímicas de función hepática, sin que ninguna de ellas se asocie de manera significativa con la mortalidad.

En la tabla 17 figuran los parámetros de coagulación, hemoglobina y hematocrito preECMO, todos ellos sin significación estadística.

**Tabla 16. Variables bioquímicas de función hepática preECMO**

Variable	Vivos	Muertos	P
<sup>1</sup> GOT (U/L)	54.65±109.51	22.2±6.48	0.261
<sup>2</sup> GGT (U/L)	67.2±81.76	57.13±59.70	0.689
<sup>3</sup> GPT (U/L)	44.35±59.23	37.6±47.17	0.718
<sup>4</sup> FA (U/L)	78±69.82	105.93±94.79	0.322
<sup>5</sup> LDH (U/L)	267.10±91.97	325.33±149.66	0.172
Bilirrubina total (mg/dl)	1.03±0.73	0.60±0.45	0.050

<sup>1</sup>GOT: transaminasa glutámico-oxalacética; <sup>2</sup>GGT: gamma glutamil transpeptidasa; <sup>3</sup>GPT: transaminasa glutámico-pirúvica; <sup>4</sup>FA: fosfatasa alcalina; <sup>5</sup>LDH: lactato deshidrogenasa

Tabla 17. Variables de coagulación y hemograma preECMO

Variable	Vivos	Muertos	P
A. de protrombina (%)	73±14.32	79±18.58	0.270
<sup>1</sup> TTPa (segundos)	1.13±0.17	3.11±7.16	0.235
Fibrinógeno (mg/dl)	489±111.39	512±282.33	0.747
Plaquetas/mm <sup>3</sup>	224760±117452	223333±125748	0.972
Hemoglobina (g/dl)	12.43±2.73	11.62±3.03	0.418
Hematocrito (%)	38.19±7.89	36.04±10.57	0.459

<sup>1</sup>TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado

### 7.12. Variables relacionadas con la infección preECMO

En la tabla 18 se muestran las variables relacionadas con la infección en la población a estudio, sin que ninguna variable muestre diferencias estadísticamente significativas entre supervivientes y fallecidos.

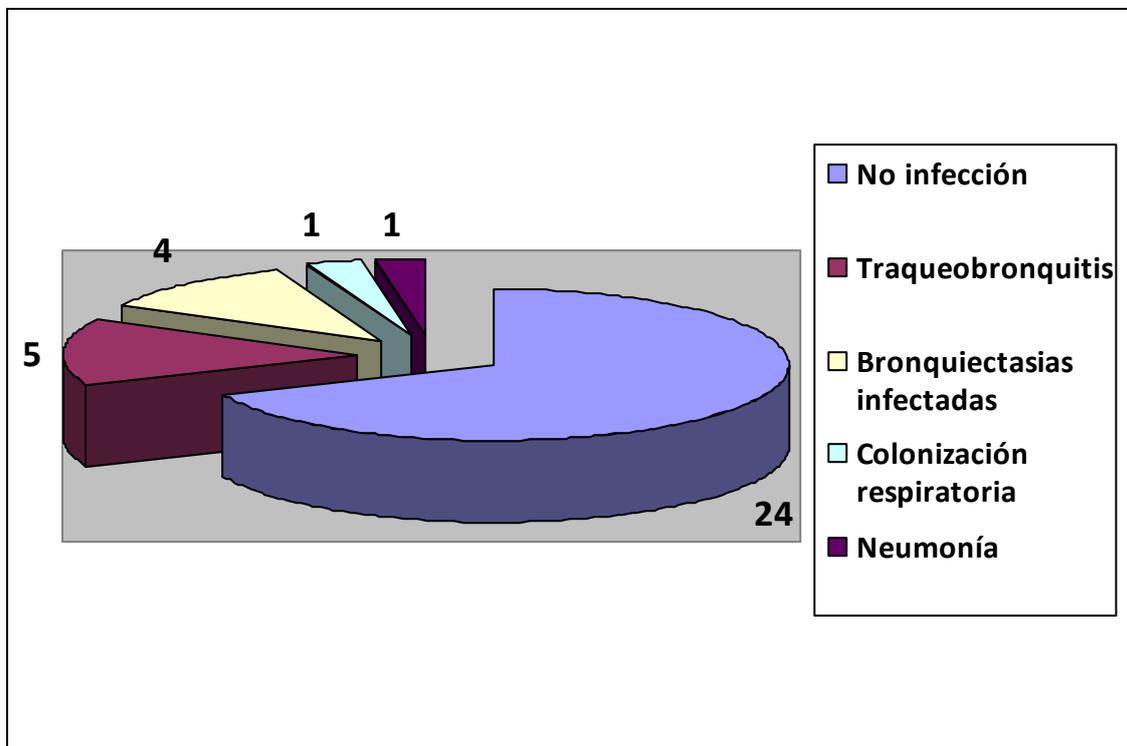
En la figura 8 se muestra el tipo de infección preECMO que presenta la población a estudio. La mayoría de los pacientes no presentaban infección (68.57%), presentando traqueobronquitis el 14.28% de los pacientes y bronquiectasias infectadas el 11.42%.

Tabla 18. Variables relacionadas con la infección preECMO

Variable	Vivos	Muertos	P
<sup>1</sup> PCR (mg/dl)	5.94±5.18	8.54±11.13	0.373
<sup>2</sup> PCT (ng/ml)	4.57±15.18	2.20±4.03	0.604
Leucocitos/mm <sup>3</sup>	10660±3367	14333±7537	0.060

<sup>1</sup>PCR: proteína C reactiva; <sup>2</sup>PCT: procalcitonina

Figura 8. Tipo de infección preECMO en la población a estudio



**7.13. Variables relacionadas con la estancia hospitalaria**

En la tabla 19 se muestran las variables relacionadas con la estancia hospitalaria, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre supervivientes y fallecidos en cuanto a días de estancia hospitalaria ni días de estancia en UCI antes de instaurar la ECMO.

**Tabla 19. Variables relacionadas con la estancia hospitalaria**

Variable	Vivos	Muertos	P
Hospital preECMO (días)	12.4±17.86	6±5.47	0.190
UCI preECMO (días)	2.65±6.36	1.73±2.78	0.606

**7.14. Canulación e instauración de ECMO**

El tipo de ECMO de inicio fue VA central en el 8.57% de los casos (3 pacientes), VA periférico en el 54.28% (19 pacientes) y VV en el 37.14% (13 pacientes). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a mortalidad respecto al tipo de soporte (VA central 0% de mortalidad, VA periférico 22.85% y VV 20%; p=0.397).

El tipo de circuito ECMO fue AD-aorta en el 8.57% de los casos (3 pacientes), femoro-femoral en el 80% de los casos (28 pacientes) y femoro-yugular en el 11.42% de los casos (4 pacientes), sin observarse diferencias

estadísticamente significativas en cuanto a mortalidad (AD-aorta 0%, femoro-femoral 37.14%, femoro-yugular 5.71%;  $p=0.382$ ).

En cuanto al lugar de canulación, se realizó en quirófano en el 77.14% de los casos (27 pacientes) y en UCI en el 22.85% (8 pacientes). Se produjeron complicaciones en el proceso de canulación en el 22.85% de los casos.

Respecto a las complicaciones durante el proceso de canulación, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre supervivientes y fallecidos (20% vs 26.66%;  $p=0.481$ ). Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas cuando se comparó el uso de ECMO tras el BCP con CEC en supervivientes respecto a fallecidos (5% vs 20%;  $p=0.200$ ).

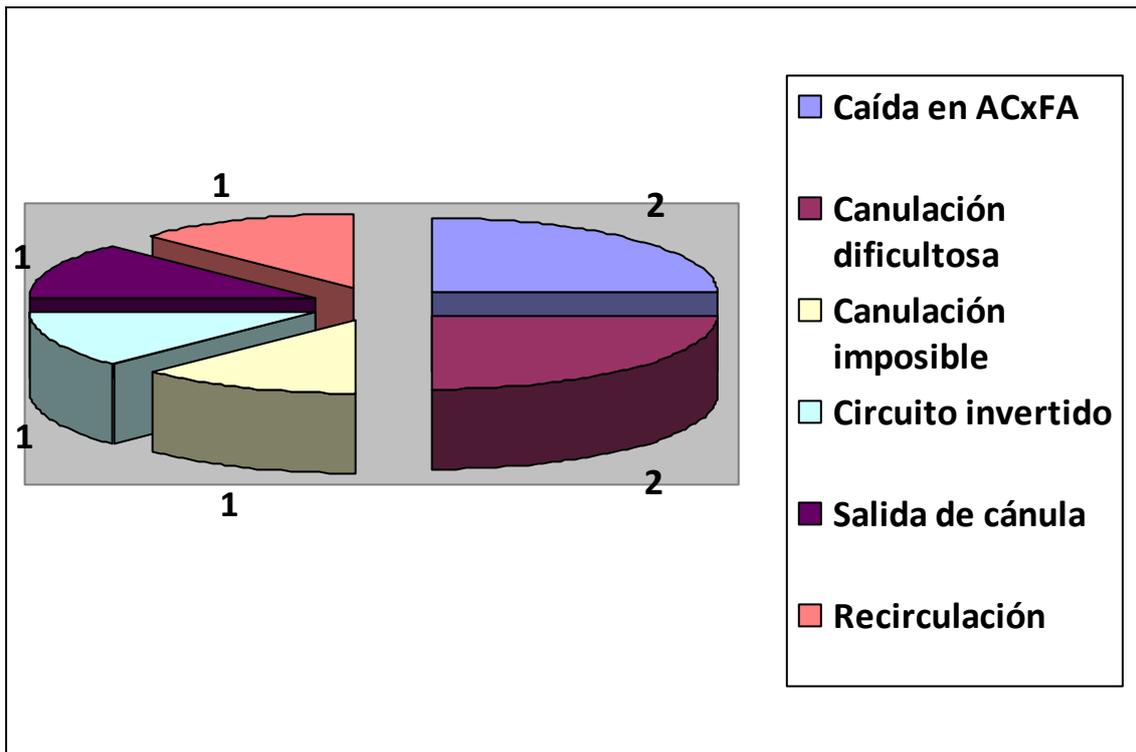
En la tabla 20 se muestran los aspectos relacionados con la el proceso de canulación.

En la figura 9 se detallan el tipo de complicaciones relacionadas con el proceso de canulación.

**Tabla 20. Aspectos relacionados con la canulación para la instauración de ECMO**

Variable	Vivos	Muertos	P
Complicaciones canulación	4/20 (20%)	4/15 (26.66%)	0.481
Reconversión inmediata	3/20 (15%)	2/15 (13.33%)	0.640
ECMO postCEC	1/20 (5%)	3/15 (20%)	0.200

Figura 9. Complicaciones relacionadas con el proceso de canulación



## **8. DISCUSIÓN**

En el presente trabajo se trata de identificar variables tanto cuantitativas como categóricas asociadas a mortalidad antes de la instauración de ECMO en pacientes que van a ser trasplantados o que ya han recibido un TP. Identificar estas variables es de utilidad para predecir el resultado en estos enfermos y para indicar la técnica ECMO en pacientes bien seleccionados, ya que se trata de una técnica de elevado coste (26, 33) y sujeta a complicaciones (50, 52), especialmente las hemorrágicas por tratarse de pacientes quirúrgicos.

En los últimos años, múltiples factores se han relacionado con la mortalidad en ECMO, no sólo preECMO, sino también una vez que la ECMO se ha iniciado, especialmente en los 3 primeros días del soporte. El SDRA ha sido la entidad más frecuentemente estudiada, por lo que a lo largo del estudio se utilizarán estas referencias para la discusión en la población a estudio.

En lo que respecta a la ECMO en el TP, se han estudiado pocos factores de riesgo de mortalidad preECMO en pacientes con puente al TP, como las variables demográficas (edad), los parámetros respiratorios ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  preECMO,  $\text{PaCO}_2$  preECMO) y la duración del soporte ECMO previo al TP (93).

La mayor parte de los estudios relacionados con la ECMO en el TP van dirigidos al puente, donde la duración del puente en ECMO y la estrategia utilizada para el mismo han sido las variables más frecuentemente estudiadas (21, 25, 64, 66, 67, 68, 69). Suelen ser grupos heterogéneos en cuanto a la enfermedad subyacente y al tipo de soporte ECMO durante el puente.

Existe beneficio en la supervivencia de estos pacientes cuando son manejados en centros especializados y con elevado volumen de casos, al igual que ocurre con el SDRA (3, 94).

En pacientes con SDRA se han desarrollado escalas de gravedad, la mayoría con ECMO VV analizando variables preECMO. No existe ninguna escala específica para la ECMO en el TP.

La escala PRESERVE analiza 140 pacientes con SDRA tratados con ECMO en UCIs francesas entre los años 2008-2012 (89). Esta escala utiliza las variables edad, IMC, inmunosupresión, escala SOFA, VM > 6 días, uso de DP, PEEP y Pm, con diferentes puntuaciones asignadas. La escala ECMOnet validada con 60 pacientes con SDRA secundario a gripe A (H1N1) usa la estancia hospitalaria preECMO, la bilirrubina, la creatinina, el valor del hematocrito y la TAM (88). La escala RESP analiza también variables preECMO en una población con SDRA del registro internacional ELSO con 2355 pacientes con insuficiencia respiratoria aguda entre los años 2000-2012 (90). Tiene en cuenta variables como la edad, la inmunosupresión, el uso de VM preECMO, el diagnóstico de la enfermedad subyacente pulmonar, la afectación del SNC, la presencia de infección no pulmonar, el uso de BNM, NO, infusión de bicarbonato, PCR preECMO, PaCO<sub>2</sub> y Pp. El SAPS II (86) (ANEXO II), escala ampliamente utilizada en el paciente crítico, ha sido validado para predecir la mortalidad en pacientes con fallo cardíaco y/o respiratorio que reciben ECMO en los servicios de urgencias (91) así como en aquellos pacientes que son tratados con ECMO por shock séptico (92).

En cuanto a la ECMO VA, se ha diseñado la escala SAVE (95). Esta escala utiliza las variables preECMO diagnóstico de la enfermedad cardiaca, edad, variables cardiacas, variables respiratorias, variables de fallo renal, fallo hepático y del SNC. Se utilizaron 3846 pacientes con shock cardiogénico refractario tratados con ECMO VA durante al año 2013 del registro internacional ELSO y fue validado en una población australiana con 161 pacientes.

### **8.1 Variables demográficas preECMO**

La edad mayor de 65 años constituye en la actualidad una contraindicación relativa para la instauración de ECMO (48). En la muestra, la edad media fue de  $49.57 \pm 13.14$  años, menor en supervivientes que en fallecidos, pero no estadísticamente significativa ( $46.45 \pm 13.42$  vs  $53.73 \pm 11.93$ ;  $p= 0.105$ ). Esta variable demográfica no ha mostrado relación estadísticamente significativa con la mortalidad en este estudio, sin embargo está considerada como variable dependiente de la mortalidad con puntuación específica en varias de las escalas descritas con diferentes puntos de corte (89, 90, 95, 96).

El IMC (ANEXO IV), es una variable que se ha valorado como factor de riesgo de mortalidad en las distintas escalas ECMO anteriormente descritas (88, 89, 90), pero sólo en la escala PRESERVE (89) se incluye con puntuación específica el valor de IMC  $> 30 \text{ Kg/m}^2$  otorgándole un valor de -2, teniendo en cuenta que a mayor puntuación global de la escala mayor probabilidad de fallecer a los 6 meses tras el alta de UCI.

En pacientes con TP sin ECMO, el IMC bajo no ha tenido impacto en la mortalidad (97). En un estudio retrospectivo con 11411 pacientes con TP del registro UNOS (*The United Network for Organ Sharing*), el riesgo de muerte se incrementó en pacientes con bajo peso, sobrepeso y obesidad respecto a los pacientes con peso normal, sin embargo este efecto ya no fue significativo cuando se excluyeron las muertes en el primer año (98). En cuanto a la obesidad, en las guías para la selección de receptores para TP del año 2015 (11), la obesidad clase I (IMC 30-34.9 Kg/m<sup>2</sup>) es una contraindicación relativa para el TP y la clase II o III (IMC  $\geq$  35 Kg/m<sup>2</sup>) es una contraindicación absoluta.

En el caso de TP y ECMO esta relación entre el IMC y la mortalidad no ha sido estudiada. En nuestro trabajo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre supervivientes y fallecidos en UCI en cuanto al IMC, siendo la única serie reportada al respecto (99). La media de IMC de nuestra población fue de 23.45 $\pm$ 7.47 Kg/m<sup>2</sup>.

El área de superficie corporal (BSA) es otra variable que también ha sido tomada en cuenta para el diseño de escalas de gravedad en pacientes con SDRA (88), no mostrando tampoco relación con la mortalidad.

En el caso del presente estudio, con TP y ECMO, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre supervivientes y fallecidos en UCI en cuanto al BSA, ni en cuanto al peso.

### **8.2 Enfermedad subyacente**

En esta serie de TP y ECMO, la principal indicación de TP fueron las EIP en el 37.14% (13 pacientes), siendo mayoritaria la FPI en 11 casos (31.42%).

Este hallazgo es congruente con el ascenso de las EIP como enfermedad subyacente que motiva el TP en España (59), que en el año 2015 constituyeron la principal indicación de TP (41%), seguidas de la EPOC/enfisema (36%) y de la FQ (31%).

En nuestra muestra, la HTPP fue la segunda causa de TP, con un 17.4% de los casos (6 pacientes). La FQ fue indicación en el 8.57% (3 pacientes).

Además, y como se ha comentado en el apartado de introducción, las EIP están superando a la EPOC en cuanto a número de indicaciones para TP también a nivel mundial, constituyendo el 61.7% de todos los TP en el año 2014, siendo la FPI la enfermedad más frecuente dentro del grupo de EIP (100). En el registro internacional ISHLT (enero de 1995-junio de 2014), la EPOC continuaba estando a la cabeza en cuanto a indicación, constituyendo el 35.7% de los TP en ese periodo, seguida de las EIP (55).

En nuestra serie, se compararon los 3 grupos: EIP, HTPP y otras enfermedades sin que se observaran diferencias estadísticamente significativas en cuanto a mortalidad ( $p=0.591$ ).

Sabemos que las EIP, y en particular la FPI, asocia el peor pronóstico dentro de las enfermedades que motivan el TP, con una esperanza de vida de 2-3 años desde el diagnóstico de la enfermedad. Ahí radica la importancia de ser valorados precozmente para la realización del TP (13).

En lo que respecta al pronóstico una vez realizado el TP, la enfermedad de base puede condicionar peor pronóstico por el mayor porcentaje de complicaciones postoperatorias asociadas, como la DPI. En este caso, las EIP

poseen una menor supervivencia a los 10 años respecto al resto de enfermedades y la HTPP (segundo grupo en frecuencia en nuestro estudio), que posee una menor supervivencia al año pero una supervivencia a los 10 años que se iguala con la de la FQ y el déficit de alfa 1-antitripsina (55).

En cuanto al uso de ECMO en el TP, en el caso de las EIP, la ECMO constituye una opción para estos pacientes con insuficiencia respiratoria aguda como puente al TP, pero no es capaz de mejorar el pronóstico de aquellos pacientes a los que no se realiza finalmente TP (101).

Analizando los diversos estudios con series de casos donde la ECMO se utiliza como puente al TP, podemos observar que la distribución de las enfermedades que motivan el TP en estos grupos es heterogénea y ninguna enfermedad en particular está asociada a menor mortalidad (21, 64, 66, 67, 68, 69). Este resultado es congruente con el presente trabajo, donde no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a mortalidad en los grupos de enfermedades subyacentes analizadas.

No obstante, el uso de la ECMO en pacientes despiertos (sin VM) en el estudio de *Fuehner et al.* tiene una supervivencia del 80% a los 6 meses, siendo la FQ con hipercapnia la enfermedad más frecuentemente tratada con este tipo de abordaje (25). Otros autores inciden en que la aplicación de ECMO VV ambulatoria en pacientes con FQ con insuficiencia respiratoria hipercápica permite hacer un puente al TP evitando los efectos deletéreos de la VM (18).

En nuestro trabajo, de los 35 pacientes, sólo 3 pacientes presentaban FQ (8.57%), uno de los cuales fue manejado con ECMO sin VM pero con VMNI.

### **8.3 Tipo de indicación de ECMO en el trasplante de pulmón**

En lo que respecta al tipo de indicación de ECMO en el TP, es decir, en el puente al TP, en el soporte intraoperatorio y la DPI, en el presente estudio no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a mortalidad entre los tres grupos ya que la muestra es pequeña y se trata de entidades bien distintas. No obstante, fallecen menos pacientes en el grupo de soporte intraoperatorio, con un 26.31% de mortalidad (5/19), que en el grupo del puente un 57.14% (4/7) y en la DPI un 66.66% (6/9), lo que podría estar influenciado por la menor duración de la ECMO en el soporte intraoperatorio, limitándose en este caso el tiempo en ECMO aproximadamente al tiempo quirúrgico (variable no analizada en el estudio).

En el puente al TP las supervivencias del mismo varían mucho de unos grupos a otros, oscilando entre un 29-92% (66, 69), con un éxito del puente del 68-86% (21, 25, 64, 66, 67, 68, 69). La explicación es la heterogeneidad de las series en cuanto a la enfermedad que motiva el TP, el tipo de soporte ECMO (VV, VA, ECCO<sub>2</sub>R) y gran variabilidad de pacientes (ambulatorios no intubados y despiertos o ingresados intubados y sedados).

No disponemos de publicaciones que hagan referencia al soporte intraoperatorio en cuanto a mortalidad. En el caso de la DPI, la mortalidad al alta hospitalaria es del 42% (82), pudiendo alcanzarse una supervivencia

mayor, de hasta un 50-80% cuando la ECMO se indica con precocidad (en las primeras 24 horas) y tras tratamiento escalonado (79).

En lo que respecta al tipo de soporte ECMO y su influencia en la mortalidad, de los 3 grupos de este estudio (cardíaco, respiratorio y mixto) se observó un menor número de fallecimientos en el grupo cardíaco ya que la mayor parte de indicaciones en este grupo fueron para soporte intraoperatorio. Sin embargo, la menor frecuencia de fallecimientos en el grupo cardíaco no alcanzó diferencias estadísticamente significativas.

Tampoco hay diferencias significativas en mortalidad en cuanto al tipo respiratorio (insuficiencia respiratoria hipercápnica, insuficiencia respiratoria hipoxémica e insuficiencia respiratoria mixta). Sólo tuvimos un paciente con insuficiencia respiratoria hipercápnica pura en la presente serie, lo que impidió realizar una valoración de la mortalidad de la misma.

#### **8.4 Escalas de gravedad preECMO**

Como se ha comentado en el apartado introducción las escalas de gravedad que se han utilizado en el estudio son el APACHE II (85), el SAPSII (86) y el SOFA (87), que figuran en los ANEXOS I, II y III respectivamente. Todas ellas fueron calculadas preECMO.

En el presente estudio, ningún valor numérico nos permitió discriminar entre pacientes vivos y aquellos que fallecieron en ninguna de las 3 escalas, si bien la puntuación es más alta en todas las escalas en el grupo de pacientes fallecidos respecto al grupo de supervivientes.

Hasta la fecha, ninguna de estas escalas había sido utilizada de manera exclusiva para predecir los resultados de la ECMO en el TP. Tampoco han sido aplicadas en este contexto de TP y ECMO las escalas utilizadas en el SDRA que han sido comentadas anteriormente, como la escala ECMOnet (88), la escala PRESERVE (89) o la escala RESP score (90), ni la escala SAVE para ECMO VA (95).

*Weig et al.* (93) en un trabajo retrospectivo con 26 pacientes con ECMO como puente al TP, observaron que la escala SOFA preECMO fue más alta en los pacientes que fallecieron respecto a los que sobrevivieron (13 vs 9;  $p=0.015$ ). *Cheng et al.* (102) describieron en un estudio retrospectivo con 116 pacientes, que una escala SOFA > 9 puntos constituía una variable predictora independiente de mortalidad hospitalaria en pacientes adultos con ECMO VV. En la escala de gravedad PRESERVE (89), una puntuación SOFA > 12 puntos constituye un parámetro que asigna puntuación en la escala. En nuestro estudio la media de la escala SOFA fue más baja que en los trabajos anteriormente citados tanto en pacientes vivos ( $6.8\pm 2.78$ ) como en aquellos que fallecieron ( $7.53\pm 3.37$ ).

En el estudio de *Kim et al.* (91), con 65 pacientes que recibieron ECMO en el servicio de urgencias, una escala SAPS II > 80 puntos se correlacionó con una menor supervivencia a los 28 días y 60 meses en aquellos pacientes en que la ECMO VA se indicó en la PCR. Este punto de corte tan alto es debido a que se trataba de pacientes muy graves. En el presente trabajo, los valores de SAPS II fueron más bajos por el menor nivel de gravedad (SAPS II medio  $37.57\pm 13.36$ ), con la particularidad de que la mayoría de los pacientes

que recibieron ECMO como soporte intraoperatorio ingresaron procedentes de domicilio.

En una publicación reciente retrospectiva con 38 pacientes con SDRA, *Xiu et al.* (103) se encontraron diferencias en cuanto a la puntuación de APACHE II calculado al ingreso en UCI, entre supervivientes y fallecidos ( $19.4 \pm 3.2$  vs  $22.18 \pm 3.49$ ;  $p < 0.05$ ). En nuestra serie no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la puntuación de APACHE II entre supervivientes y fallecidos ( $18.3 \pm 8.72$  vs  $21.93 \pm 5.82$ ;  $p = 0.172$ ), con una media de la muestra de  $19.85 \pm 7.73$ , puntuación media que es inferior a la del estudio de *Xiu et al.* ( $21.34 \pm 3.98$ ), con una mortalidad en UCI del 47.36% (103), siendo la de nuestro estudio del 42.85%.

### 8.5 Antecedentes personales de la población a estudio

En el TP se han descrito enfermedades o comorbilidades que afectan negativamente al pronóstico del TP, como es el caso de la obesidad ( $IMC \geq 30$   $Kg/m^2$ ) que ha sido discutida en apartados anteriores. Sin embargo, estas comorbilidades se han estudiado muy poco en el caso del TP y ECMO.

La DM en el receptor de TP se asocia a un incremento de la mortalidad. En un estudio retrospectivo con 386 pacientes, la DM se asoció a un aumento significativo del riesgo de muerte en receptores de TP, falleciendo el 52% de los pacientes, de los cuales el 64% tenía DM (104). En el presente estudio con TP y ECMO no se ha encontrado diferencia estadísticamente significativa entre supervivientes y fallecidos en cuanto a presencia de DM en el receptor y

mortalidad en UCI. Necesitaríamos un seguimiento de los pacientes a lo largo de los años para ver si la DM afecta a la mortalidad tardía.

La presencia de cardiopatía isquémica tampoco se ha relacionado con la mortalidad en UCI en este estudio, aunque la enfermedad coronaria es una contraindicación relativa para el TP (11). El uso oxigenoterapia crónica domiciliaria (OCD) o la presencia de IRC tampoco han mostrado relación con la mortalidad en nuestra serie, aunque están descritos como factores de riesgo independientes de mortalidad al año y a los 5 años postrasplante (55).

### **8.5.1. Uso de glucocorticoides preECMO**

Años atrás, el uso de glucocorticoides en el periodo perioperatorio estaba contraindicado por la alta incidencia de dehiscencia en la sutura bronquial, pero en la actualidad su uso no contraindica la realización de un TP. No obstante, su uso crónico antes del TP es un factor de riesgo de mortalidad al primer año postrasplante (55).

En este estudio, el uso de glucocorticoides pretrasplante para tratamiento de la enfermedad de base, fue mayor entre fallecidos que entre supervivientes de manera significativa (53.33% vs 20%;  $p=0.04$ ). Este hallazgo sería congruente con la literatura, donde el estado de inmunosupresión preECMO afecta negativamente a la mortalidad de estos pacientes. La inmunosupresión con recuento de neutrófilos  $< 400/\text{mm}^3$  constituye una contraindicación para el uso de ECMO (48).

En el año 2013, *Pham et al.* (39), en una cohorte con 123 pacientes con gripe A H1N1 tratados con ECMO, describieron una mayor mortalidad asociada

al uso de glucocorticoides. La escala de gravedad PRESERVE (89), que establece el riesgo de mortalidad en pacientes tratados con ECMO VV, utiliza la inmunosupresión (incluido el uso de glucocorticoides) como uno de los parámetros de la escala. De la misma manera, la inmunosupresión preECMO está incluida en la escala RESP (90) para predecir la supervivencia en pacientes en ECMO con insuficiencia respiratoria aguda grave. En el año 2014 *Enger et al.* (96), y en el año 2016 *Cheng et al.* (103) establecieron que el estado de inmunosupresión preECMO es un factor de riesgo de mortalidad.

En el año 2017 *Chiu et al.* (105) en un estudio con 158 pacientes con SDRA, concluyeron que la inmunosupresión preECMO (presencia de enfermedades hematológicas, tumores sólidos, trasplante de órgano sólido, uso de glucocorticoides o inmunosupresores e infección por VIH) se relacionó de manera significativa con la mortalidad en UCI.

### **8.5.2. Enfermedad hepática y alteración en las pruebas de función hepática preECMO**

La presencia de enfermedad hepática preECMO como factor de riesgo de mortalidad casi no ha sido estudiada. Entre las múltiples complicaciones derivadas de la ECMO están descritas las alteraciones en las pruebas de función hepática e incluso el fallo hepático fulminante (50, 52).

Sabemos que la alteración de la función hepática constituye un factor de riesgo independiente de mortalidad en el paciente crítico, especialmente en aquellos con fallo cardíaco (106).

En el presente estudio, la enfermedad hepática estuvo presente en 11 pacientes y fue más frecuente en supervivientes que en fallecidos (45% vs 13.33%;  $p=0.046$ ). Las enfermedades hepáticas asociadas fueron la esteatosis hepática (2 pacientes), hepatitis B (1), hepatitis C (1), déficit de alfa 1-antitripsina (1), enfermedad de Gilbert (2), trasplante hepático (1), hígado de estasis (1), toxicidad hepática por atorvastatina (1) y hemangioma hepático con colesterosis (1).

Analizando el estudio bioquímico hepático preECMO, sólo la cifra de bilirrubina mostró diferencias entre supervivientes y fallecidos, con cifras más altas en supervivientes pero la diferencia no fue estadísticamente significativa ( $1.03\pm 0.73$  vs  $0.60\pm 0.45$ ;  $p=0.05$ ), congruente con la mayor presencia de enfermedad hepática en supervivientes.

Revisando la literatura, la presencia de fallo hepático, definido como elevación de la transaminasa glutámico-pirúvica (GPT) o transaminasa glutámico-oxalacética (GOT)  $> 70$  UI/L o elevación de la bilirrubina  $> 1.92$  mg/dl) es un parámetro con puntuación específica en la escala SAVE para ECMO VA (95). En la población a estudio sólo un paciente presentó fallo hepático según la escala SOFA. En la escala ECMOnet (88) la cifra de bilirrubina a partir de niveles bajos ( $> 0.15$  mg/dl) es un factor que otorga puntuación en la escala.

En el estudio prospectivo de *Enger et al.* (96) con 304 pacientes para predecir la mortalidad en pacientes adultos con fallo respiratorio grave en ECMO VV, sólo la GOT se elevaba más en pacientes fallecidos respecto a supervivientes (122 vs 78;  $p=0.005$ ).

Sólo el estudio de *Roth et al.* (107) con 240 pacientes en ECMO VA tras cirugía cardíaca demuestra que la elevación de la fosfatasa alcalina (FA) y la bilirrubina preECMO podrían ser predictores de la mortalidad a los 30 días y a largo plazo. En este estudio la edad media de los pacientes fue de 65 años, con enfermedad cardíaca y una media de SOFA de 12 puntos (rango 10-14). Tras 72 horas de instauración de la ECMO, 35 pacientes (15%) desarrollaron hepatitis isquémica, aunque no se encontró asociación entre el desarrollo de hepatitis isquémica y la alteración de las pruebas de función hepática. Por tanto, es posible que la alteración en los niveles de FA y la bilirrubina preECMO fueran ya reflejo de la afectación hepática en el contexto de la enfermedad cardíaca que se acentuó una vez instaurada la ECMO VA con la presencia de inestabilidad hemodinámica. Es decir, la alteración en las cifras de FA y bilirrubina no parecía debida a enfermedad hepática primaria si no consecuencia de la enfermedad cardíaca.

Podemos concluir que en pacientes con TP la presencia de enfermedad hepática controlada, aún con elevación de las cifras de bilirrubina, no contraindica la colocación de ECMO y no se asocia a un aumento de mortalidad en UCI. Como se ha descrito, sólo el trabajo de *Roth et al.* (105) estudió la correlación entre la alteración de las pruebas de función hepática preECMO y la mortalidad en ECMO, pero tiene la limitación de estar centrado en pacientes con ECMO VA en el postoperatorio de cirugía cardíaca.

Sólo un estudio con TP y ECMO analiza las cifras de bilirrubina, pero éstas son determinadas durante el soporte ECMO en el puente al TP y no en el momento preECMO (93).

### **8.6. Albúmina y proteínas totales preECMO**

Se ha sugerido que los niveles de albúmina podrían ser un factor predictivo de mortalidad en el paciente crítico, estando reducidos de manera habitual en pacientes con DM, IRC y EPOC avanzada (108).

Prácticamente no ha sido estudiada la asociación entre niveles bajos de albúmina preECMO y riesgo de mortalidad. En el trabajo que exponemos, los niveles de albúmina fueron significativamente más altos entre pacientes supervivientes que entre fallecidos ( $3.35 \pm 0.75$  vs  $2.71 \pm 1.0$ ;  $p=0.04$ ). En el estudio de *Roth et al.* (107), las cifras de albúmina preECMO eran también más bajas en los pacientes que fallecieron ( $p=0.028$ ).

No existe ningún trabajo con determinación de proteínas totales preECMO. En nuestro estudio, la cifra de proteínas totales fue significativamente más alta en pacientes supervivientes que en fallecidos ( $6.04 \pm 1.25$  vs  $5 \pm 1.41$ ;  $p=0.04$ ).

Desconocemos de qué manera puede influir (porque no existen datos previos al respecto) el descenso en los niveles de albúmina y/o proteínas totales en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) que tiene lugar en algunos pacientes tras la implantación de la ECMO, y que no es objeto de este estudio. Este síndrome, que es más frecuente en neonatos y niños pequeños, se caracteriza por una reacción inflamatoria compleja muy similar a la que observamos en el SIRS secundario a la sepsis.

El contacto inmediato de la sangre con todo el sistema ECMO activa varias cascadas de coagulación e inflamación. Los niveles de citocinas

proinflamatorias aumentan, y junto con la activación del complemento se produce una activación leucocitaria. La puesta en marcha de la cascada inflamatoria determina una lesión endotelial, alteración en la microcirculación y fallo orgánico (109).

Las complicaciones debidas a la respuesta inflamatoria aparecen en las primeras horas tras la instauración de la ECMO y pueden persistir durante días. Desde el punto de vista clínico este síndrome se caracteriza por hipotensión, oliguria, reducción de la distensibilidad pulmonar, anasarca por gran pérdida de volumen intravascular al espacio intersticial (lo que determina la necesidad de reanimación con líquidos) y disfunción hepática (110). La reducción en las cifras de albúmina y de proteínas totales podría influir en la salida de líquido intravascular al espacio extravascular por reducción de la presión oncótica.

La aparición de nuevos sistemas ECMO biocompatibles con recubrimiento de heparina y albúmina y membranas de polimetilpenteno han reducido esta respuesta inflamatoria (18, 20) que también se produce en pacientes que reciben CEC pero con diferencias entre los dos tipos de respuesta (109).

### **8.7. Medidas de tratamiento antes de iniciar ECMO**

La realización de tratamiento escalonado antes de iniciar ECMO es prioritario en pacientes con insuficiencia respiratoria. El uso de VM protectora con  $P_m < 30 \text{ cmH}_2\text{O}$  y al menos un cambio a DP es requisito obligado, siempre que no exista contraindicación (48). En pacientes con inestabilidad hemodinámica y/o en el periodo postoperatorio inmediato esta maniobra de DP

puede estar contraindicada. La hemorragia torácica con inestabilidad hemodinámica es una situación habitual en este tipo de pacientes, especialmente en aquellos con DPI.

Respecto a todas las medidas de tratamiento preECMO analizadas, sólo el uso de VM protectora (111) y la utilización de DP ha mostrado una reducción de la mortalidad en pacientes con SDRA (112). En pacientes con SDRA y ECMO el uso de DP preECMO tiene un efecto protector (89, 90).

En cuanto al uso de BNM, el uso de cisatracurio en las 48 primeras horas del SDRA ha mostrado beneficio en la mortalidad en un metaanálisis reciente (113), y administrados preECMO su efecto ha sido también protector (89, 90). En el caso del TP (en el puente al mismo o en el periodo postrasplante), el uso de BNM, especialmente de manera prolongada, determina una mayor incidencia de polineuropatía y miopatía del paciente crítico, con prolongación en el tiempo de destete de VM y aumento de la estancia en UCI. No obstante, la presencia de polineuropatía y miopatía en pacientes a la espera de TP, no constituye una contraindicación absoluta para la colocación de ECMO, pero debe valorarse el riesgo/beneficio (18).

En el presente estudio, ni el uso de BNM preECMO ni ninguna de las medidas de tratamiento preECMO analizadas ( $P_m < 30$  cmH<sub>2</sub>O, DP, perfusión de bicarbonato, NO inhalado, iloprost inhalado, bosentán, sildenafil) mostró diferencias significativas entre pacientes que sobrevivieron y pacientes que fallecieron, salvo el tratamiento con epoprostenol IV (35% vs 0%;  $p=0.012$ ).

### **8.7.1. Uso de epoprostenol preECMO**

El epoprostenol IV es un análogo de la prostaciclina que fue aprobada en el año 1995 en EEUU y más tarde en Europa. Este fármaco para el tratamiento de la HTP mejora la tolerancia al ejercicio, los parámetros hemodinámicos y la clínica derivada de la HTP, habiendo demostrado una reducción de la mortalidad en pacientes con HTP (114).

Según las guías de la Sociedad Europea de Cardiología y de la Sociedad Europea de Respiratorio del año 2015, el epoprostenol estaría indicado con nivel de evidencia A (clase I) como monoterapia en los pacientes con HTP con WHO (*World Health Organization*) grupo 1 con clase funcional III o IV y podría considerarse (clase IIa) en terapia combinada junto con el bosentán o junto con el bosentán y el sildenafil, basado en un nivel de evidencia C (115).

Este fármaco mejora la tolerancia al ejercicio en pacientes con HTPP e HTP asociada a otras enfermedades como las conectivopatías en pacientes con clase funcional NYHA (*New York Heart Association*) III-IV (117).

La molécula es un análogo sintético de la prostaciclina (prostaglandina I<sub>2</sub>) que es un metabolito del ácido araquidónico producido predominantemente por las células endoteliales actuando en la vasculatura local como vasodilatador potente, inhibidor de la agregación plaquetaria y la formación de trombos, además de poseer efectos antiproliferativos y antiinflamatorios. Su uso IV produce un efecto inmediato vasodilatador tanto a nivel de la vasculatura pulmonar con descenso de las resistencias vasculares pulmonares (RVP) como

a nivel sistémico. La vida media del epoprostenol es corta (3-6 minutos) por lo que necesita ser administrado de manera continua a dosis de 2 ng/Kg/min hasta una dosis máxima de 40 ng/Kg/min (116).

Puede utilizarse en monoterapia o asociado a otros fármacos como el bosentán (antagonista del receptor de endotelina) a dosis de 62.5 mg dos veces al día con una mayor reducción de las RVP en terapia combinada (36.3% vs 22.6%). La combinación de epoprostenol con sildenafilo (inhibidor de la fosfodiesterasa-5) a dosis de 20 mg tres veces al día hasta 80 mg tres veces al día mejora la tolerancia al ejercicio y el perfil hemodinámico respecto a la monoterapia con epoprostenol IV (116).

En el presente estudio, el uso de epoprostenol IV preECMO ha podido tener un efecto en la reducción de la PAP que podría ser sumatorio al efecto de la propia ECMO. Una vez iniciado el soporte extracorpóreo se produce una mejoría en la oxigenación de la arteria pulmonar que determina una reducción de la vasoconstricción pulmonar hipóxica y consecuentemente una reducción de la PAP con una mejoría de la función del VD, potenciada también por la reducción en la PaCO<sub>2</sub> tras el inicio de la ECMO (44). No obstante, la mayor parte de los pacientes que recibieron epoprostenol IV en nuestra serie eran pacientes con ECMO como soporte intraoperatorio por la presencia de HTP con menor duración del soporte ECMO.

### **8.7.2. Uso de inotrópicos y vasopresores preECMO**

Los pacientes con HTP tienen también un GC disminuido debido al aumento de la postcarga del VD. La retirada de la medicación vasodilatadora,

una infección intercurrente o una arritmia, puede dar lugar a una descompensación con reducción del GC. El tratamiento debe ir dirigido a la reducir la precarga del VD con diuréticos y/o ultrafiltración y a reducir la postcarga del VD (120). En cuanto al mantenimiento de la TA sistémica, pueden utilizarse distintos tipos de vasopresores y/o inotrópicos como la dopamina, la noradrenalina, la adrenalina, la vasopresina o la milrinona.

En el presente estudio, no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto al uso de dopamina, noradrenalina, adrenalina, dobutamina y milrinona entre pacientes supervivientes y fallecidos, pero hubo más uso de milrinona entre pacientes supervivientes que entre pacientes fallecidos sin alcanzar significación estadística (50% vs 20%,  $p=0.07$ ).

La milrinona es un potente inhibidor de la fosfodiesterasa III que aumenta los niveles de AMPc y posee un efecto inotrópico positivo y vasodilatador. Produce un aumento del GC y suele precisar la adición de un vasopresor con actividad alfa-adrenérgica (120).

### **8.8. Disfunción ventricular derecha e HTP preECMO**

La presencia de dilatación del VD preECMO fue un factor predictor independiente de mortalidad en UCI en el trabajo de *Lazzeri et al.* (117). Se trataba de 74 pacientes con SDRA grave con ECMO VV con una mortalidad en UCI del 41.8%. Un total de 21 pacientes (28.4%) presentaban un TAPSE < 16 mm como indicador de función del VD. El TAPSE (desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo) se mide con ecocardiografía en modo M, siendo una medida de la distancia que recorre el anillo tricuspídeo durante la sístole a

lo largo del plano longitudinal. Se ha establecido un valor  $< 16$  mm como anormal e indicador de disfunción del VD (118).

En el caso de la ECMO en el TP, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre supervivientes y fallecidos en cuanto al TAPSE ( $18.33 \pm 6.74$  vs  $22 \pm 3.36$ ;  $p=0.332$ ), y no existe ningún estudio publicado que lo relacione.

En pacientes con HTP, un TAPSE bajo es indicador de mal pronóstico. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia cardiaca y reducción de la fracción de eyección del VI el TAPSE puede estar disminuido en ausencia de afectación del VD, por tanto debemos utilizarlo con cautela (118).

La presencia de HTP moderada-severa y/o presencia de fallo cardiaco derecho y/o izquierdo obliga a la colocación de ECMO VA. En nuestra cohorte la mayor parte (el 88.57%) de los pacientes presentaban HTP. La mortalidad en pacientes con HTP leve, moderada y grave fue del 66.6%, del 54.5% y del 23.5% respectivamente, sin que se observaran diferencias estadísticamente significativas entre pacientes supervivientes y fallecidos ( $p=0.235$ ).

Es muy importante tener en cuenta que la HTP y la afectación secundaria del VD, bien sea fallo leve, moderado o grave con dilatación ventricular comienza a normalizarse de manera inmediata una vez realizado el TP. En determinados pacientes con dependencia de inotrópicos para la disfunción del VD y/o la afectación concomitante del VI habría que considerar el TCP (119), aunque el pronóstico es peor que para el TP.

La HTP, como se ha comentado anteriormente, se asocia a mayor mortalidad en los 3 primeros meses tras el TP (55). No obstante, en una publicación reciente de *Salman et al.* (120) con 38 pacientes con HTP grave, el uso de la ECMO en el periodo intraoperatorio y con continuación en el postoperatorio para la realización del TP no se asoció con un riesgo aumentado de mortalidad en UCI. Además se observó que el mantenimiento de la ECMO VA postoperatoria al menos 5 días permitía el remodelado del VD y la recuperación de la función del VI en los primeros días tras el TP.

### **8.9 Tipo de ECMO de inicio y complicaciones derivadas de la canulación**

En nuestro trabajo tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a mortalidad respecto al tipo de ECMO de inicio (ECMO VA central, ECMO VA periférico o ECMO VV), aunque ningún paciente con ECMO VA central falleció.

En la literatura existente la mortalidad en ECMO VA es mayor que en ECMO VV (8, 62) debido a que la ECMO VV permite una canulación más fácil, menor riesgo de sangrado, menor incidencia de ACV (accidente cerebrovascular), menos complicaciones isquémicas en extremidades, menores requerimientos de anticoagulación y menor incidencia de FRA debido al mantenimiento del flujo pulsátil en ECMO VV, entre otros (121). Es posible que en nuestra serie una menor duración del soporte con ECMO VA respecto al ECMO VV haya influido en los resultados del estudio, aunque esta hipótesis no ha sido estudiada.

Si analizamos las complicaciones durante la canulación, las diferencias entre pacientes supervivientes y fallecidos de nuestra serie tampoco fueron significativas (20% vs 26.66%;  $p=0.481$ ), siendo canulados en quirófano la mayoría de los pacientes (77.14%).

Respecto al uso de ECMO como continuación de la CEC, en nuestro estudio sólo en 4 pacientes la ECMO se instauró tras el BCP con CEC por lo que no podemos sacar conclusiones al respecto.

### **8.10. Gasto cardiaco preECMO**

En lo que respecta al fallo ventricular izquierdo, en el presente estudio si hubo diferencias estadísticamente significativas entre supervivientes y fallecidos en cuanto al valor del GC ( $3.89\pm 1.47$  vs  $6.02\pm 1.97$ ;  $p=0.012$ ), con valores más elevados en pacientes fallecidos.

Los pacientes con HTP crónica presentan hipertrofia ventricular derecha, aumento de la presión en AD, alteración en el llenado auricular y secundariamente reducción del GC con disminución de la tolerancia al ejercicio. Además, el desplazamiento del tabique interventricular en los pacientes con dilatación del VD reduce también la función del VI y el GC (122).

En cambio en nuestra serie partimos de GC elevado previo al soporte con ECMO con una media en la muestra de  $4.74\pm 1.95$ , siendo los valores normales  $2.6-3.4$  L/min/m<sup>2</sup>.

Una posible explicación a este resultado sería que la presencia de un GC elevado supone un problema añadido en ECMO. Aquellos pacientes con GC alto por presentar SIRS o cualquier otra situación hipermetabólica, son de

más difícil manejo cuando se instaura la ECMO ya que puede suponer una falta de eficacia de la membrana de oxigenación si el GC del paciente supera la capacidad de la membrana (5 L/min). En el caso del shock séptico, un perfil hemodinámico con GC elevado y bajas resistencias vasculares sistémicas (RVS) empeora el pronóstico tanto en ECMO VV como en ECMO VA (123). El descenso de las RVS que suele acompañar a situaciones de alto GC determina una mayor necesidad de aminas vasopresoras.

En una publicación reciente con 70 TP sin uso de ECMO, *Pérez-Terán et al.* (124) hallan una mayor incidencia de DPI en aquellos pacientes que muestran una mejor función del VD pretrasplante, estimada por un mayor IC ( $3.5 \pm 0.8$  vs  $2.6 \pm 0.7$  l/min/m<sup>2</sup>) y otros parámetros ecocardiográficos. El hiperaflujo pulmonar que sufren los pacientes con mayor IC pretrasplante determinaría una mayor incidencia de DPI en estos pacientes.

### 8.11. Variables gasométricas y de VM preECMO

Multitud de estudios han establecido relación de las variables gasométricas preECMO con el pronóstico, especialmente la PaO<sub>2</sub>, la PaCO<sub>2</sub> y el cociente PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>. En nuestro estudio, ninguna de las variables gasométricas ni los niveles de lactato sérico mostraron diferencias significativas entre pacientes supervivientes y fallecidos.

En pacientes más hipoxémicos, observamos una PaO<sub>2</sub> y un cociente PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> más bajos, lo que se ha relacionado en múltiples trabajos como un factor asociado a mayor mortalidad en ECMO (3, 4, 5, 33, 39, 44, 50). No obstante, en varias de las escalas descritas para predecir la mortalidad el

cociente  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  como indicador de hipoxemia no resultó ser un factor predictivo independiente de mortalidad (89, 90, 96, 102), tampoco en el presente trabajo. Es posible que el pequeño tamaño de la muestra y la mezcla de pacientes con indicación respiratoria y cardíaca para ECMO haya podido afectar a los resultados de nuestro estudio.

El único dato a resaltar dentro de las variables gasométricas es un nivel de  $\text{PaCO}_2$  más elevado en nuestros pacientes fallecidos sin alcanzarse significación estadística ( $48.11 \pm 21.57$  vs  $64.90 \pm 25.32$ ;  $p=0.052$ ). La variable  $\text{PaCO}_2$  preECMO como factor de riesgo de mortalidad ha sido estudiada en pacientes con SDRA (88, 90, 96, 102). La escala RESP score la valida como factor de riesgo de mortalidad preECMO asignándole puntuación específica con un valor  $\geq 75$  mmHg. En pacientes con ECMO y puente al TP la presencia de hipercapnia no se asoció a mayor mortalidad en un estudio reciente, probablemente debido a que la enfermedad predominante era la FQ, donde la hipercapnia puede ser manejada con ECMO o dispositivos ECCO<sub>2</sub>R sin uso de VM (96).

La elevación de la  $\text{PaCO}_2$  preECMO de nuestro estudio se debe fundamentalmente a la evolución de la propia enfermedad de base, que mayoritariamente es la FPI, representando estadios finales de la enfermedad. No hubo diferencias significativas en cuanto a los valores del pH entre pacientes supervivientes y fallecidos.

En un estudio reciente publicado por *Nin et al.* (125) con 1899 pacientes donde se realiza un análisis secundario de 3 estudios prospectivos con pacientes con SDRA en 927 UCIs, se concluye que la hipercapnia grave

( $\text{PaCO}_2 \geq 50$  mmHg) se asocia a mayor número de complicaciones en UCI, mayor fallo orgánico y peor pronóstico. Observaron que estos niveles de  $\text{PaCO}_2$  se asociaron a un aumento del riesgo de la mortalidad en UCI [odds ratio (OR) 1.93, 95% intervalo de confianza (IC) 1.32-2.81;  $p=0.001$ ]. Por tanto, la  $\text{PaCO}_2 \geq 50$  mmHg se asocia de manera independiente a la mortalidad en UCI.

No podemos extrapolar los datos de este estudio de pacientes con SDRA a la población de nuestro estudio, pero sabemos que la hipercapnia tiene efectos deletéreos a nivel hemodinámico como el empeoramiento de la vasoconstricción pulmonar hipóxica a nivel pulmonar, elevación de la PAP y deterioro de la función ventricular derecha (126), con mayores efectos deletéreos en pacientes con HTP ya existente como es el caso de muchos pacientes en la población a estudio.

La VM constituía hace décadas una contraindicación para el TP, al igual que la ECMO. Posteriormente, el mayor conocimiento del VILI y el uso de VM con estrategias protectoras han mejorado los resultados. El uso de una VM con altos  $V_t$  y altas presiones perpetúa el FMO y aumenta la incidencia de NAVM (18, 23, 24). Obviar la VM con el empleo de la ECMO es la “situación ideal” ya que esta situación permite reducir las complicaciones asociadas a la misma (18, 23). Los resultados son mejores cuando utilizamos la ECMO en pacientes sin VM, lo que permite realizar fisioterapia y evitar las complicaciones derivadas del uso del respirador (25). En nuestro trabajo sólo dos pacientes recibieron ECMO como puente al TP sin VM, en uno de los casos el paciente recibió VMNI en combinación con ECMO VV con éxito del puente, pero falleciendo tras

el TP. En el otro caso el puente se realizó con ECMO VA periférico, siendo un puente exitoso, con destete de la ECMO, permitiendo al paciente ser dado de alta de UCI.

El uso de VM previa al TP se ha asociado a un descenso en la supervivencia tras el TP. En los primeros 6 meses, aquellos pacientes que han recibido VM antes del TP tienen el doble de mortalidad en comparación con los que no han sido ventilados. Este resultado no afecta a los pacientes cuya indicación de TP es la FQ (19). El uso de VM pretrasplante está considerada como factor de riesgo independiente de mortalidad durante el primer año y los 5 años posteriores al TP (55).

En la población a estudio, el uso de VM preECMO, y en la mayoría de los casos pretrasplante, no ha mostrado diferencias significativas entre supervivientes y fallecidos (40% vs 53.33%;  $p=0.330$ ), probablemente por el pequeño tamaño muestral y porque muchos de los pacientes incluidos en el estudio recibieron ECMO como soporte intraoperatorio con ausencia de VM preECMO.

En pacientes con SDRA se han estudiado múltiples variables relacionadas con la VM. Una de las variables más frecuentemente utilizadas ha sido la duración de VM preECMO (89, 90, 96, 102, 103), encontrándose significación estadística para duración > 4 días (102), > 7 días (90) y > 6 días (89). En general, se admite que una duración de VM  $\geq 7$  días contraindica el uso de ECMO (48). Los días de hospitalización preECMO han sido estudiados también en pacientes con SDRA (96, 102) encontrándose significación

estadística con duración de 2 días vs 12 días,  $p < 0.001$  (102) y 5 días vs 10 días;  $p=0.023$  (96) en supervivientes respecto a fallecidos respectivamente.

No disponemos de estudios de este tipo en el caso de la ECMO y el TP. En la población a estudio no se han observado diferencias significativas entre supervivientes y fallecidos en cuanto a horas de VM preECMO, días de hospitalización preECMO y días de estancia en UCI preECMO.

### **8.12. Fallo renal preECMO**

La presencia de FRA en el paciente crítico antes de iniciar la ECMO puede ser debido a múltiples causas como la sepsis, el GC bajo, la administración de contrastes IV y agentes nefrotóxicos entre otros. El FRA forma parte del FMO, y factores como la sobrecarga hídrica y el fallo cardiaco congestivo contribuyen a agravar su pronóstico (127).

Es conocido que la presencia de FRA empeora el pronóstico de los pacientes sometidos a TP. El uso de diálisis y la elevación de la creatinina sérica antes del TP es un factor de riesgo de mortalidad al año y a los 5 años (55).

En cuanto a la ECMO, la mayor parte de los estudios en FRA van dirigidos al desarrollo de éste en el periodo intraECMO, que puede alcanzar una incidencia del 75-85% por mecanismos fisiopatológicos diversos (52, 127). Muchos estudios van también dirigidos al empleo de terapias continuas de reemplazo renal (TCRR) durante el soporte ECMO, que se requieren en hasta un 50-64.2% (52, 127) de los pacientes, con resultados contradictorios en cuanto a mortalidad (127, 128).

En el caso de la ECMO y el TP no existen estudios que analicen la presencia de FRA preECMO como factor de riesgo de mortalidad.

En el estudio de *Cheng et al.* (102) para pacientes con SDRA y ECMO VV fue analizada la presencia de FRC preECMO. Estos autores no observaron asociación significativa con aumento de mortalidad. En la escala ECMOnet para pacientes con SDRA por Gripe A (H1N1), la cifra de creatinina si se asoció de forma significativa con la mortalidad, teniendo puntuación específica en la escala con valores  $\geq 0.5$  mg/dl (88).

En el presente estudio, no hemos obtenido diferencias estadísticamente significativas entre supervivientes y fallecidos en cuanto a las cifras de urea ( $44.85 \pm 18.54$  vs  $45.06 \pm 30.45$ ;  $p=0.979$ ) y creatinina ( $0.84 \pm 0.29$  vs  $0.79 \pm 0.33$ ,  $p=0.688$ ).

Calculamos también la escala AKIN preECMO. Esta escala, descrita en al Anexo V, fue publicada en el año 2007 y realizada por consenso entre nefrólogos e intensivistas fundamentalmente (129). Tiene en cuenta las cifras de creatinina, la diuresis horaria y el empleo de TCRR. Se definen 3 grados, el grado I es de riesgo, mientras que los grados II y III hacen referencia a lesión y fallo respectivamente. Esta escala permite realizar una estratificación del FRA con implicación en el pronóstico.

En el presente estudio, el 94.28% de los pacientes (33 pacientes) estaban en riesgo de desarrollar FRA (grado I AKIN) en el momento de instaurar la ECMO, con una distribución que no resultó ser significativa entre pacientes supervivientes y fallecidos (95% vs 93.33%;  $p=0.681$ ). Sólo un

paciente, que posteriormente falleció, presentaba FRA establecido. Ninguno de los pacientes precisó TCRR preECMO.

Las posibles limitaciones de nuestro estudio son el número de casos (n=35) y la diferenciación dentro de la cohorte de tres grupos de pacientes dentro de entidades bien diferenciadas: el puente al TP, el soporte intraoperatorio y la disfunción primaria del injerto.

## **9. CONCLUSIONES**

- En los pacientes con ECMO y TP, ninguna de las variables demográficas estudiadas ha mostrado relación estadísticamente significativa con la mortalidad.
- Ningún tipo de las enfermedades subyacentes que motivaron el TP ha mostrado relación estadísticamente significativa con la mortalidad, siendo la FPI las más frecuente.
- El tipo de indicación más frecuente de ECMO en el TP fue el soporte intraoperatorio, seguido de la DPI y del puente al TP. Aunque la mayor supervivencia se observó en el soporte intraoperatorio, las diferencias no fueron estadísticamente significativas.
- El uso de glucocorticoides preECMO fue más frecuente en los pacientes que fallecieron respecto a los supervivientes, de manera significativa.
- La presencia de enfermedad hepática controlada fue significativamente más frecuente en los pacientes que sobrevivieron, por lo que su presencia no debería contraindicar la instauración de ECMO.
- Se observó una diferencia estadísticamente significativa en los niveles de albúmina y proteínas totales preECMO, siendo más bajos en los pacientes que fallecieron.
- El uso de epoprostenol IV preECMO fue significativamente mayor en pacientes supervivientes que en fallecidos, aunque la presencia de HTP no se relacionó con una mayor mortalidad.

## **Conclusiones**

- EL gasto cardiaco preECMO fue significativamente más alto en los pacientes fallecidos.
- Ninguna variable gasométrica preECMO se asoció de manera significativa con la mortalidad. La PaCO<sub>2</sub> preECMO fue más alta en pacientes fallecidos sin alcanzar significación estadística.
- Las estancias hospitalaria y en UCI preECMO así como la duración de la VM preECMO no mostró relación significativa con la mortalidad.
- El uso de ECMO en el TP en nuestro centro fue del 11.18%.
- La mortalidad en UCI fue del 42.85%. El grupo de ECMO para soporte intraoperatorio mostró la mortalidad más baja, un 26.31%.

## **10. BIBLIOGRAFÍA**

1. Extracorporeal Life Support Organization. ELSO Guidelines for Cardiopulmonary Extracorporeal Life Support. Extracorporeal Life Support Organization, Version 1.3 November 2013 Ann Arbor, MI, USA. <http://www.elsonet.org>. (Consultado en diciembre 2016).
2. Rehder KJ, Turner DA, Bonadonna D, Walczak RJ, Rudder RJ, Cheifetz IM. Technological advances in extracorporeal membrane oxygenation for respiratory failure. *Expert Rev Respir Med*. 2012; 6:377-384.
3. Noah MA, Peek GJ, Finney SJ, Griffiths MJ, Harrison DA, Grieve R, Sadique MZ, Sekhon JS, McAuley DF, Firmin RK, Harvey C, Cordingley JJ, Price S, Vuylsteke A, Jenkins DP, Noble DW, Bloomfield R, Walsh TS, Perkins GD, Menon D, Taylor BL, Rowan KM. Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A (H1N1). *JAMA* 2011; 306: 1659–1668.
4. Patroniti N, Zangrillo A, Pappalardo F, Peris A, Cianchi G, Braschi A, Lotti GA, Arcadipane A, Panarello G, Ranieri VM, Terragni P, Antonelli M, Gattinoni L, Oleari F, Pesenti A. The Italian ECMO network experience during the 2009 influenza A (H1N1) pandemic: preparation for severe respiratory emergency outbreaks. *Intensive Care Medicine* 2011; 37:1447-57.
5. The Australia and new Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators. Davies A, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A (H1N1) acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2009; 302:1888-1895.

6. Nair P, Davies AR, Beca J, Bellomo R, Ellwood D, Forrest P, Jackson A, Pye R, Seppelt I, Sullivan E, Webb S. Extracorporeal membrane oxygenation for severe ARDS in pregnant and postpartum women during the 2009 H1N1 pandemic. *Intensive Care Medicine* 2011; 37:648-654.
7. Roch A, Lepaul-Ercole R, Grisoli D, Bessereau J, Brissy O, Castanier M, Dizier S, Forel JM, Guervilly C, Gariboldi V, Collart F, Michelet P, Perrin G, Charrel R, Papazian L. Extracorporeal membrane oxygenation for severe influenza A (H1N1) acute respiratory distress syndrome: a prospective observational comparative study. *Intensive Care Med* 2010, 36:1899-1905.
8. Extracorporeal Life Support Organization. Annual international registry July 2016. <https://www.else.org/Registry/Statistics/InternationalSummary.aspx> (consultado en diciembre de 2016).
9. Carcillo J, Choong K. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2009; 37:666–688.
10. Ranieri M, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome. The Berlin definition. *JAMA* 2012; 307:2526-2533. doi:10.1001/jama.2012.5669.
11. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, Lederer DJ, Mulligan MJ, Patterson GA, Singer LG, Snell GI, Verleden GM, Zamora MR, Glanville AR. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014-an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34:1-15.

12. Valapour M, Skeans MA, Smith JM, Edwards LB, Cherikh WS, Uccellini K, Israni AK, Snyder JJ, Kasiske BL. OPTN/SRTR 2015 annual data report: Lung. *Am J Transplant* 2017 Suppl 1:357-424.
13. Nathan SD. Lung transplantation: disease-specific considerations for referral. *Chest* 2005; 127:1006-1016.
14. Shigemura N, Horai T, Bhama JK, D’Cunha J, Zaldonis D, Toyoda Y, Pilewski JM, Luketich JD, Bermudez CA. Lung transplantation with lungs from older donors: recipient and surgical factors affect outcomes. *Transplantation* 2014; 98:903-908.
15. Raghu G, Collard HR, Egan JJ; ATS Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:788-824.
16. Kristin D Kistler, Nalysnyc L, Rotella Ph, Esser D. Lung transplantation in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review of the literature. *BMC Pulm Med* 2014; 14:139-144.
17. Gottlieb J, Warnecke G, Hadem J, Dierich M, Wiesner O, Fuhner T, Strueber M, Haverich A, Welte T. Outcome of critically ill lung transplant candidates on invasive respiratory support. *Intensive Care Med* 2012; 38:968-975.
18. Díaz-Guzmán E, Hoopes CW, Zwischenberger JB. The evolution of extracorporeal life support as a bridge to lung transplantation. *ASAIO J* 2013; 59:3-10.

19. Singer JP, Blanc PD, Hoopes C, Golden JA, Koff JL, Leard LE, Cheng S, Chen H. The impact of pre-transplant mechanical ventilation on short and long-term survival after lung transplantation. *Am J Transplant* 2011; 11:2197-2204.
20. Rehder KJ, Turner DA, Bonadonna D, Walczak RJ, Rudder RJ, Cheifetz IM. Technological advances in extracorporeal membrane oxygenation. *Expert Rev Respir Med* 2012; 6:377-384.
21. Bermudez CA, Rocha RV, Zaldonis D, Bhama JK, Crespo MM, Shigemura N, Pilewski JM, Sappington PL, Boujoukos AJ, Toyoda Y. Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplant: midterm outcomes. *Ann Thorac Surg* 2011, 92:1226–1231.
22. Mason DP, Thuita L, Nowicki ER, Murthy SC, Pettersson GB, Blackstone EH. Should lung transplantation be performed for patients on mechanical respiratory support? The US experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010, 139:765–773.
23. Turner DA, Cheifetz IM, Rehder KJ, Williford WL, Bonadonna D, Banuelos SJ, Peterson-Carmichael S, Lin SS, Davis RD, Zaas D. Active rehabilitation and physical therapy during extracorporeal membrane oxygenation while awaiting lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 39:2593-2598.
24. Bartosik W, Egan JJ, Wood AE. The Novalung® interventional lung assist as bridge to lung transplantation for self-ventilating patients - initial experience. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011; 13:198-200.
25. Fuehner T, Kuehn C, Hadem J, Wiesner O, Gottlieb J, Tudorache I, Olsson KM, Greer M, Sommer W, Welte T, Haverich A, Hoeper MM, Warnecke G. Extracorporeal membrane oxygenation in awake patients as bridge to lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185:763-768.

26. Sauer CM, Yuh D, Bonde P. Extracorporeal membrane oxygenation use has increased by 433% in adults in the United States from 2006 to 2011. *ASAIO J* 2015; 61:31-6.
27. Del Sorbo L, Ranieri VM, Keshavjee S. Extracorporeal Membrane Oxygenation as “Bridge” to Lung Transplantation: What Remains in Order to Make It Standard of Care?. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185:699-702.
28. Gibbon JH. Artificial maintenance of circulation during experimental occlusion of pulmonary artery. *Arch Surg* 1937; 34:1105-1131.
29. Clowes GH, Hopkins AL, Neville WE. An artificial lung dependent upon diffusion of oxygen and carbon dioxide through plastic membranes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1956; 32:630-637.
30. Hill JD, O’Brien TG, Murray JJ, et al. Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung. *N Engl J Med* 1972; 286:629-634.
31. Bartlett RH, Gazzaniga AB, Jefferies MR, Huxtable RF, Haiduc NJ, Fong SW. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) cardiopulmonary support in infancy. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1976; 22:80-93
32. Zapol WM, Snider MT, Hill JD, Fallat RJ, Bartlett RH, Edmunds LH, Morris AH, Peirce EC 2<sup>nd</sup>, Thomas AN, Proctor HJ, Drinker PA, Pratt PC, Bagniewski A, Miller RG Jr. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. *JAMA* 1979; 242; 2193-2196.
33. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R; CESAR Trial Collaboration. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal

- membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicenter randomized controlled trial. *Lancet* 2009 374, 1351-1363.
34. Kolobow T, Gattinoni L, Tomlinson T, Pierce JE. Control of artificial breathing using an extracorporeal membrane lung. *Anesthesiology* 1977; 46:138-141.
  35. Gattinoni L, Pesenti A, Mascheroni D, Marcolin R, Fumagalli R, Rossi F, Lapichino G, Romagnoli G, Uziel L, Agostini A. Low-frequency positive pressure ventilation with extracorporeal CO<sub>2</sub> removal in severe acute respiratory failure. *JAMA* 1986; 256:881-886.
  36. Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL, Clemmer TP, Orme JF, Weaver LK, Dean NC, Thomas F, East TD, Pace NL, Suchyta MR, Beck E, Bombino M, Sittig DF, Böhm S, Hoffmann B, Becks H, Butler S, Pearl J, Rasmusson B. Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO<sub>2</sub> removal for adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:295-305.
  37. Larm O, Larsson R, Olsson P. A new thrombogenic surface prepared by selective covalent binding of heparin via a modified reducing terminal residue. *Biomater Med Device Artif Organs* 1983; 2:161-173.
  38. Bindlesv L, Eklund J, Norlander O, Swedenborg J, Olsson P, Nilsson E, Larm O, Gouda I, Maimberg A, Scholander E. Treatment of acute respiratory failure by extracorporeal carbon dioxide elimination performed with a surface heparinized artificial lung. *Anesthesiology* 1987; 67:117-120.
  39. Pham T, Combes A, Rozé H, Chevret S, Mercat A, Roch A; REVA Research Network. Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic influenza A (H1N1)-induced acute respiratory distress syndrome: a cohort study and propensity-matched analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187:276-285.

40. Vieth FJ. Lung transplantation. *Transplant Proc* 1977; 9:203-208.
41. The Toronto Lung Transplant Group. Sequential bilateral lung transplantation for paraquat poisoning. A case report. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89:734-742.
42. Jurmann MJ, Haverich A, Demertzis S, Schaefers HJ, Wagner TO, Borst HG. Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991; 5:94-97.
43. Javidfar J, Brodie D, Iribarne A, Jurado J, LaVelle M, Brenner K, Arcasoy S, Sonnett J, Bachetta M. Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation and recovery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 144:716-721.
44. MacLaren G, Combes A, Bartlett RH. Contemporary extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory failure: life support in the new era. *Intensive Care Med* 2012; 38:210-220.
45. Cove ME, MacLaren G, Federspiel WJ, Kellum JA. Bench to bedside review: extracorporeal carbon dioxide removal, past present and future. *Crit Care* 2012; 16:232. Doi: 10.1186/cc11356.
46. Makdisi G, Wang I-Wen. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) review of a lifesaving technology. *J Thorac Dis* 2015; 7:E166-E176.
47. Reeb J, Olland A, Renaud S, Lejay A, Santelmo N, Massard G, Falcoz PE. Vascular access for extracorporeal life support: tips and tricks. *J Thorac Dis* 2016; 8 (Suppl 4):S353-S363.
48. Richard C, Argaud L, Blet A, Boulain T, Contentin L, Dechartres A, Dejode JM, Donetti L, Fartoukh M, Fletcher D, Kuteifan K, Lasocki S, Liet JM, Lukaszewicz

- AC, Mal H, Maury E, Osman D, Outin H, Richard JC, Schneider F, Tamion F. Extracorporeal life support for patients with acute respiratory distress syndrome: report of a Consensus Conference. *Annals of Intensive Care Medicine* 2014; 4:15-30.
49. Cornell T, Wyrick P, Fleming G, Pasko D, Han Y, Custer J, Haft J, Annich G. A case series describing the use of argatroban in patients on extracorporeal circulation. *ASAIO J* 2007; 53:460-465.
50. Brodie E, Bacchetta M. Extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in adults. *N Engl J Med* 2011; 365:1905-1914.
51. Haneke F, Schildhauer TA, Schlebes AD, Strauch JT, Swol J. Infections and Extracorporeal Membrane Oxygenation: Incidence, Therapy, and Outcome. *ASAIO J* 2016; 62:80-86.
52. Hemmila MR, Rowe SA, Boules TN, Miskulin J, McGillicuddy JW, Schuerer DJ, Haft JW, Swaniker F, Arbabi S, Hirschi RB, Bartlett RH. Extracorporeal life support for severe acute respiratory distress syndrome in adults. *Ann Surg* 2004; 240:595-605.
53. Hardy JD, Webb WR, Dalton ML Jr, Walker GR Jr. Lung homotransplantations in man. *JAMA* 1963; 186:1065-1074.
54. Salvatierra A y Grupo de Trasplante Pulmonar Reina Sofía de Córdoba. *Arch Bronconeumol* 2004; 40 (Supl 6):41-48.
55. Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Goldfarb SB, Levvey BJ, Lund LH, Meiser B, Rossano JW, Stehlik J. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second official

- adult lung and heart-lung transplantation report-2015: focus theme: early graft failure. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34:1264-1277.
56. De Perrot M, Liu M, Waddell TK, Keshavjee S. Ischemia-reperfusion-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:490-511.
57. Low DE, Trulock EP, Kaiser LR, Pasque MK, Ettinger NA, Dresler C, Cooper JD. Morbidity, mortality, and early results of single versus bilateral lung transplantation for emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103: 1119-1126.
58. Coll E, Santos F, Ussetti P, Canela M, Borro JM, De La Torre M, Varela A, Zurbano F, Mons R, Morales P, Pastor J, Salvatierra A, de Pablo A, Gámez P, Moreno A, Solé J, Román A. Registro Español de Trasplante Pulmonar: primer informe de resultados. *Arch Bronconeumol* 2013; 49:70-78.
59. Memoria de Actividad de la ONT 2015. Apartado 6: Trasplante Pulmonar.
60. Cypel M, Keshavjee S. Extracorporeal life support as a bridge to lung transplantation. *Clin Chest Med* 2011; 32:245-251.
61. Jurmann MJ, Haverich A, Demertzis S, Schaeffers HJ, Zahner HH, Endrigkeit KD, Wahlers T, Cremer J, Borst HG. Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991; 5:94-97.
62. Gulack BC, Hirji SA, Hartwig MG. Bridge to lung transplantation and rescue post-transplant: the expanding role of extracorporeal membrane oxygenation. *J Thorac Dis* 2014; 8:1070-1079.
63. Javidfar J, Baccheta M. Bridge to lung transplantation with extracorporeal membrane oxygenation support. *Curr Opin Organ Transplant* 2012; 17:496-502.

64. Inci I, Klinzing S, Schneiter D, Schuepbach RA, Kestenhoiz P, Hillinger S, Benden C, Maggiorini M, Weder W. Outcome of extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation: an institutional experience and literature review. *Transplantation* 2015; 8:1667-1671.
65. Chiumello D, Coppola S, Froio S, Colombo A, Del Sorbo L. Extracorporeal life support as bridge to lung transplantation: a systematic review. *Crit Care* 2015; 19:19. doi: 10.1186/s13054-014-0686-7.
66. Hämmäinen P, Schersten H, Lemström K, Riise GC, Kukkonen S, Swärd K, Sipponen J, Silverborn M, Dellgren G. Usefulness of extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation: a descriptive study. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30:103-107.
67. Lang G, Taghavi S, Aigner C, Rényi-Vámos F, Jaksch P, Augustin V, Nagayama K, Ghanim B, Klepetko W. Primary lung transplantation after bridge with extracorporeal membrane oxygenation: a plea for a shift in our paradigms for indications. *Transplantation* 2012; 93:729-736.
68. Hoopes CW, Kukreja J, Golden J, Davenport DL, Díaz-Guzmán E, Zwischenberger JB. Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to pulmonary transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 145:862-868.
69. Crotti S, Iotti GA, Lissoni A, Belliato M, Zanierato M, Chierichetti M, Di Meo G, Meloni F, Pappalettera M, Nosotti M, Santambrogio L, Viganò M, Braschi A, Gattinoni L. Organ allocation waiting time during extracorporeal bridge to lung transplant affects outcomes. *Chest* 2013; 144:1018-1025.
70. Triantafillou AN, Pasque MK, Huddleston CB, Pond GC, Cerza RF, Forstot RM, Cooper JD, Patterson GA, Lappas DG. Predictors, frequency, and indications

- for cardiopulmonary bypass during lung transplantation in adults. *Ann Thorac Surg* 1994; 57:1248-1251.
71. De Hoyos A, Demajo W, Snell G, Miller J, Winton T, Maurer JR, Patterson GA. Preoperative prediction for the use of cardiopulmonary bypass in lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106:787-795.
72. Bermudez C, Shiose A, Esper S, Shigemura N, D’Cunha J, Bhama JK, Richards TJ, Arlia P, Crespo MM, Pilewski JM. Outcomes of intraoperative venoarterial extracorporeal membrane oxygenation versus cardiopulmonary bypass during lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 2014; 98:1936-1942.
73. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest* 1997; 112:676-692.
74. Diamond JM, Lee JC, Kawut SM; Lung Transplant Outcomes Group. Clinical risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187:527-534.
75. Lingfeng XU, Xin LI, Meiyin XU, Chengxin GAO, Jinhong ZHU, Bingyang J. Perioperative use of ECMO during double lung transplantation. *ASAIO J* 2009; 55:255–258.
76. Xu LF, Li X, Guo Z, Xu MY, Gao CX, Zhu JH, Ji BY. Extracorporeal membrane oxygenation during double-lung transplantation: single center experience. *Chin Med J (Engl)* 2010; 123:269-273.
77. Ius F, Sommer W, Tudorache I, Avsar M, Siemeni T, Salman J, Molitoris U, Gras C, Juettner B, Puntingam J, Optenhoefel J, Greer M, Schwerk N, Gottlieb J, Welte T, Hoeper MM, Haverich A, Kuehn C, Warnecke G. Five-year

- experience with intraoperative extracorporeal membrane oxygenation in lung transplantation: indications and midterm outcomes. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35: 49-58.
78. Christie JD, Kotloff RM, Ahya VN, Tino G, Pochettino A, Gaughan C, DeMissie E, Kimmel SE. The effect of primary graft dysfunction on survival after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:1312-1316.
79. Altun GT, Arslantass MK, Cinel I. Primary graft dysfunction after lung transplantation. *Turk J Anaesth Reanim* 2015; 43:418-423.
80. Christie JD, Carby M, Bag R, Corris P, Hertz M, Weill D; ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction. Report of the ISHLT Working Group on primary lung graft dysfunction part II: definition. A consensus statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24:1454-1459.
81. Bermudez C, Adusumilli PS, McCurry KR, Zaldonis D, Crespo MM, Pilewski JM, Toyoda Y. Extracorporeal membrane oxygenation for primary graft dysfunction after lung transplantation: long term survival. *Ann Thorac Surg* 2009; 87:854-860.
82. Fischer S, Bohn D, Rycus P, Pierre AF, de Perrot M, Waddell T, Waddell TK, Keshaviee S. Extracorporeal membrane oxygenation for primary graft dysfunction after lung transplantation: analysis of the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) Registry. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26:472-477.
83. Hartwig MG, Walczak R, Lin SS, Davis RD. Improved survival but marginal allograft function in patients treated with extracorporeal membrane oxygenation after lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 2012; 93:366-371.

84. Vincent JL, Moreno R. Clinical review: scoring systems in the critically ill. *Crit Care* 2010; 14:207. doi : 10.1186/cc8204.
85. Knaus WA, Wagner DP, Draper DA, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13:818-829.
86. Le Gall J-R, Lemeshow S, Saulnier F. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993; 270:2957-2963.
87. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willats S, de Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-related problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996; 22:707-710.
88. Pappalardo F, Pieri M, Greco T, Patroniti N, Pesenti A, Arcadipane A, Ranieri VM, Gattinoni L, Landoni G, Holzgraefe B, Beutel G, Zangrillo A; Italian ECMOnet. Predicting mortality risk in patients undergoing venovenous ECMO for ARDS due to influenza A (H1N1) pneumonia: the ECMOnet score. *Intensive Care Med* 2013; 39:275-281.
89. Schmidt M, Zogheib E, Rozé H, Repesse X, Lebreton G, Luyt CE, Trouillet JL, Bréchet N, Nieszkowska A, Dupont H, Outtara A, Leprince P, Chastre J, Combes A. 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; 39:1704-1713.
90. Schmidt M, Bailey M, Sheldrake J, Hodgson C, Aubron C, Rycus PT, Scheinkestel C, Pellegrino V, Bellomo R, Pilcher D. Predicting survival after

- extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189:1374-1382.
91. Kim KI, Lee HS, Kim HS, Ha SO, Lee WY, Park SJ, Lee SH, Lee TH, Seo JY, Choi HH, Park KT, Han SJ, Hong KS, Hwang SM, Lee JJ. The pre-ECMO simplified acute physiology score II as a predictor for mortality in patients with initiation ECMO support at the emergency department for acute circulatory and/or respiratory failure: a retrospective study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2015; 23: 59. doi: 10.1186/s13049-015-0135-x.
  92. Choi MJ, Ha SO, Kim HS, Park S, Han SJ, Lee SH. The simplified acute physiology score II as a predictor of mortality in patients who underwent extracorporeal membrane oxygenation for septic shock. *Ann Thorac Surg* 2017; 103: 1246-1253.
  93. Weig T, Irlbeck M, Frey L, Zwibler B, Winter H, Preissler G, Schramm R, Neurohr C, Dolch ME. Parameters associated with short - and midterm survival in bridging to lung transplantation with extracorporeal membrane oxygenation. *Clin Transplant* 2013; 27: E563-E570.
  94. Hayanga JW, Lira A, Aboagye JK, Hayanga HK, D'Cunha J. Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation: what lessons might we learn from volume and expertise?. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016; 22:406-410.
  95. Schmidt M, Burrell A, Roberts L, Bailey M, Sheldrake J, Rycus PT, Hodgson C, Scheinkestel C, Cooper JD, Thiagarajan RR, Brodie D, Pellegrino V, Pilcher D. Predicting survival after ECMO for refractory cardiogenic shock: the survival after veno-arterial-ECMO (SAVE)-score. *European Heart Journal* 2015; 36:2246-2256.

96. Enger TB, Philipp A, Videm V, Lubnow M, Wahba A, Fischer M, Schmid C, Bein T, Müller T. 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:R67. doi: 10.1186/cc13824.
97. Bhama JK, Zaldonis D, Shigemura N, Horai T, Tabata S, Bonde P, sareyyupoglu B, Pilewski JM, Crespo M, Johnson BA, George P, Gilbert S, Bermudez CA, Zenati MA. Impact of body mass index on survival following lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29:S140-141.
98. Allen JG, Arnaoutakis GJ, Weiss ES, Merlo CA, Conte JV, Shah AS. The impact of recipient body mass index on survival after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29:1026-1033.
99. López M, González-Gay MA, LLorca FJ, Rubio MI. Prealbumin level and body mass index before ECMO initiation as prognostic factors in patients with lung transplantation. *Intensive Care Medicine Experimental* 2016; 4 (Suppl 1):27.
100. Valapour M, Skeans MA, Smith JM, Edwards LB, Cherikh WS, Callahan ER, Israni AK, Snyder JJ, Kasiske BL. OPTN/SRTR 2015 Annual Data Report: Lung. *Am J Transplant* 2016; 16 (Suppl 2):141-168.
101. Trudzinski FC, Kaestner F, Schäfers HJ, Fähndrich S, Seiler F, Böhmer P, Linn O, Kaiser R, Haake H, Langer F, Bals R, Wilkens H, Lepper PM. Outcome of patients with interstitial lung disease treated with extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193:527-533.
102. Cheng YT, Wu MY, Chang YS, Huang CC, Ling PJ. Developing a simple preinterventional score to predict hospital mortality in adult venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95:30-36.

103. Liu X, Xu Y, Zhang R, Huang Y, He W, Sang L, Chen S, Nong L, Li X, Mao P, Li Y. Survival predictors for severe ARDS patients treated with extracorporeal membrane oxygenation: a retrospective study in China. *Plos ONE* 2016; 11: e0158061. doi:10.1371/journal.pone.0158061.
104. Hackman KL, Bailey MJ, Snell GI, Bach LA. Diabetes is a major risk factor for mortality after lung transplantation. *Am J Transpl* 2014; 14:438-445.
105. Chiu LC, Hu HC, Hung CY, Chang CH, Tsai FC, Yang CT, Huang CC, Wu HP, Kao KC. Dynamic driving pressure associated mortality in acute respiratory distress syndrome with extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Intensive Care Med* 2017; 7:12-21.
106. Koch A, Horn A, Duckers H, Yagmur E, Sanson E, Bruensing J. Increased liver stiffness denotes hepatic dysfunction and mortality in critically ill non-cirrhotic patients at a medical ICU. *Crit Care* 2011; 15:R266. doi: 10.1186/cc10543.
107. Roth C, Schrutka L, Binder C, Kriechbaumer L, Heinz G, Lang IM, Maurer G, Koinig H, Steinlechner B, Niessner A, Distelmaier K, Goliash G. Liver function predicts survival in patients undergoing extracorporeal membrane oxygenation following cardiovascular surgery. *Crit Care* 2016; 20:57. doi: 10.1186/s13054-016-1242-4.
108. Nicholson JP, Wolmarans MR, Park GR. The role of albumin in critical illness. *Br J Anaesth* 2000; 85:599-610.
109. Millar JE, Fanning JP, McDonald CI, McAuley DF, Fraser JF. The inflammatory response to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a review of the pathophysiology. *Crit Care* 2016; 20:387. doi: 10.1186/s13054-016-1570-4.

110. McLlWain B, Timpa J, Kurundkar AR, Holt DW, Kelly DR, Hartman Y, Neel ML, Karnatak RK, Schelonka RL, Anantharamaiah GM, Killingsworth CR, Maheshwari A. Plasma Concentrations of Inflammatory Cytokines Rise Rapidly during ECMO-related SIRS due to the Release of Pre-formed Stores in the Intestine. *Lab Invest* 2010; 90:128-139.
111. Network ARDS: ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress síndrome. The acute respiratory distress syndrome network. *N Engl J Med* 2000; 342:1301-1308.
112. Sud S, Fiedrich JO, Taccone P, Polli F, Adhikari NK, Latini R, Pesenti A, Guérin C, Mancebo J, Curley MA, Fernandez R, Chan MC, Beuret P, Voggenreiter G, Sud M, Tognoni G, Gattinoni L. Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2010; 36:585-99.
113. Alhazzani W, Alshahrani M, Jaeschke R, Forel JM, Papazian L, Sevransky J, Meade MO. Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 2013, 17:R43. doi: 10.1186/cc12557.
114. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, Rich S, Barst RJ, Barrett PS, Kral KM, Jöbsis MM, Loyd JE, Murali S, Frost A, Girgis R, Bourge RC, Ralph DD, Elliott CG, Hill NS, Langleben D, Schilz RJ, McLaughlin VV, Robbins IM, Groves BM, Shapiro S, Medsger TA. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to scleroderma spectrum disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 132:425-434.

115. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S4, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2015; 46:903-975.
116. Sitbon O, Vonk Noordegraaf A. Epoprostenol and pulmonary arterial hypertension: 20 years of clinical experience. *Eur Respir Rev* 2017; 26. Pii: 160055. doi: 10.1183/1600617.0055-2016.
117. Lazzeri C, Cianchi G, Bonizzoli M, Batacchi S, Terenzi P, Bernardo P, Valente S, Gensini GF, Peris A. Right ventricle dilation as a prognostic factor in refractory ARDS requiring VV-ECMO. *Minerva Anestesiol* 2016; 82:1043-1049.
118. López N, Escobar CI, López F, Durango L, Fernández R, Franco G. Función longitudinal del ventrículo derecho estimada por el desplazamiento sistólico del anillo tricúspide (TAPSE) en 557 pacientes sanos. *Revista Colombiana de Cardiología* 2012; 19:281-286.
119. Toyoda Y, Toyoda Ya. Heart-lung transplantation: adult indications and outcomes. *J Thorac Dis* 2014; 6:1138-1142.
120. Salman J, Ius F, Sommer W, Siemeni T, Kuehn C, Avsar M, Boethig D, Molitoris U, Bara C, Gottlieb J, Welte T, Haverich A, Hoeper MM, Warnecke G, Tudorache I. Mid-term outcomes with postoperatively extended intraoperative

- extracorporeal membrane oxygenation for severe pulmonary hypertension. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017; doi: 10.1093/ejcts/ezx047.
121. Bartolomé SD, Torres F. Severe pulmonary arterial hypertension: stratification of medical therapies, mechanical support, and lung transplantation. *Heart Fail Rev* 2016; 21:347-356.
122. Pinsky MR. The right ventricle: interaction with the pulmonary circulation. *Crit Care* 2016; 20:266. Doi: 10.1186/s13054-016-1440-0.
123. Bréchet N, Luyt CE, Schmidt M, Leprince P, Trouillet, Léger P, Pavie A, Chastre J, Combes A. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support for refractory cardiovascular dysfunction during severe bacterial septic shock. *Crit Care Med* 2013; 41:1616-1626.
124. Pérez-Terán P, Roca O, Rodríguez-Palomares J, Ruiz-Rodríguez JC, Zapatero A, Gea J, Serra J, Evangelista A, Masclans JR. Prospective validation of right ventricular role in primary graft dysfunction after lung transplantation. *Eur Respir J* 2016; 48:1732-1742.
125. Nin N, Muriel A, Peñuelas O, Brochard L, Lorente JA, Ferguson ND, Raymondos K, Ríos F, Violi DA, Thille AW, González M, Villagomez AJ, Hurtado J, Davies AR, Du B, Maggiore SM, Soto L, D'Empaire G, Matamis D, Abroug F, Moreno RP, Soares MA, Arabi Y, Sandi F, Jibaja M, Amin P, Koh Y, Kuiper MA, Bülow HH, Zeggwagh AA, Anzueto A, Sznajder JI, Esteban A; VENTILA Group. Severe hypercapnia and outcome of mechanically ventilated patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2017; 43:200-208.

126. Morimont P, Batchinsky A, Lambermont B. Update on the role of extracorporeal CO<sub>2</sub> removal as an adjunct to mechanical ventilation in ARDS. *Crit Care* 2015; 16; 19:117. doi: 10.1186/s13054-015-0799-7.
127. Chen YC, Tsai FC, Fang JT, Yang CW. Acute kidney injury in adults receiving extracorporeal membrane oxygenation. *J Formos Med Assoc* 2014; 113:778-785.
128. Haneya A, Díez C, Philipp A, Bein T, Mueller T, Schmid C, Lubnow M. Impact of acute kidney injury on outcome in patients with severe acute respiratory failure receiving extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Med* 2015; 43:1898-1906.
129. Metha RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A; Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11:R31.

## 11. ANEXOS

ANEXO I: Escala de gravedad APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*)

	4	3	2	1	0	1	2	3	4
<sup>a</sup> T <sub>a</sub> (°C)	≥41	39-40.9		38.5-39.5	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤29.9
<sup>b</sup> TAM	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
<sup>c</sup> FC	≥180	160-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
<sup>d</sup> DA-a O <sub>2</sub>	≥500	350-499	200-349		<200				
pH	≥7,7	7.6-7.69		7.7-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
<sup>e</sup> Na	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110
<sup>f</sup> K	>7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		≤2.5
<sup>g</sup> Cr	≥3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6		
<sup>h</sup> Hto	≥60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20
<sup>i</sup> Leu	≥40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1

Al cómputo total de las variables se suma: **Edad:** ≤44 (0 puntos); 45-54 (2); 55-64 (3); 65-74 (5); ≥75 (6) + **Enfermedad crónica:** cirugía programada (2); cirugía urgente o ingreso médico (5) + 15 – ECG

<sup>a</sup>T<sub>a</sub>: temperatura; <sup>b</sup>TAM: tensión arterial media; <sup>c</sup>FC: frecuencia cardíaca; <sup>d</sup>DA-aO<sub>2</sub>: gradiente alveolo arterial de oxígeno (mmHg); <sup>e</sup>Na: sodio sérico (mMol/L); <sup>f</sup>K: potasio sérico (mMol/L); <sup>g</sup>Cr: creatinina sérica (mg/dl); x 2 si hubiera fallo renal agudo; <sup>h</sup>Hto: hematocrito (%); <sup>i</sup>Leu: leucocitos x 1000/mm<sup>3</sup>

ANEXO II: Escala SAPS II (*Simplified Acute Physiologic Score*)

Variable	Valor									
<sup>a</sup> FC			<40 (11)	40-69 (2)	70-119 (0)	120-159 (4)	≥160 (7)			
<sup>b</sup> TAS			<70 (13)	70-99 (5)	100-199 (0)	≥200 (2)				
<sup>c</sup> T <sup>a</sup> (°C)					<39°C (0)	>39°C (3)				
<sup>d</sup> PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	<100 (11)	100-199 (9)	>200 (6)							
Diuresis (ml)		<500 (11)	>500 (4)		>1000 (0)					
Urea (mg/dl)					<28 (0)	28-83 (6)	≥84 (10)			
Leucocitos (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )				<1 (12)	1-20 (0)	>20 (3)				
K				<3 (3)	3-4.9 (0)	>5 (3)				
Na				<125 (5)	125-144 (0)	≥145 (1)				
Bicarbonat			<15 (6)	15-19 (3)	>20 (0)					
Bilirrubina					<4 (0)	4-5.9 (4)	≥6 (9)			
<sup>e</sup> ECG	<6 (26)	6-8 (13)	9-10 (7)	11-13 (5)	14-15 (0)					
Edad					< 40 (0)	40-59 (7)	60-69 (12)	70-74 (15)	75-79 (16)	≥80 (18)
Enf. crónica						Cáncer Metastásico (9)	Cáncer Hematológico (10)	SIDA (17)		
Tipo admisión					Cirugía programada (0)	Médica (6)	Cirugía urgente (8)			

<sup>a</sup>FC: frecuencia cardiaca; <sup>b</sup>TAS: tensión arterial sistólica; <sup>c</sup>T<sup>a</sup>: temperatura;

<sup>d</sup>ECG: Escala de Coma de Glasgow

**ANEXO III: Escala de gravedad SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) para la evaluación del fallo orgánico secuencial**

Grado SOFA	0	1	2	3	4
<b>Respiración</b>					
<sup>a</sup> PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)	>400	<400	<300	<200	<100
SatO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>		221-301	142-220	67-141	<67
<b>Coagulación</b>					
Plaquetas <sub>(10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>)</sub>	>150	<150	<100	<50	<20
<b>Hígado</b>					
Bilirrubina (mg/dl)	<1.2	1.2-1.9	2-5.9	6-11.9	>12
<b><sup>b</sup>Cardiovascular</b>					
Hipotensión	No hipotensión	<sup>h</sup> TAM<70	<sup>c</sup> DA≤5 o <sup>d</sup> DB	DA>5 o <sup>e</sup> NA≤0.1	DA>15 o NA>0.1
<b>SNC</b>					
<sup>f</sup> ECG	15	13-14	10-12	6-9	<6
<b>Renal</b>					
<sup>g</sup> Cr(mg/dl) o flujo urinario (ml/día)	<1.2	1.2-1.9	2-3.4	3.5-4.9 o <500	>5 o <200

<sup>a</sup>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: relación utilizada preferentemente. Si no está disponible usar SaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>; <sup>b</sup>Cardiovascular: medicamentos vasoactivos administrados al menos 1 hora; <sup>c</sup>DA: dopamina; <sup>d</sup>DB: dobutamina; <sup>e</sup>NA: noradrenalina; <sup>f</sup>ECG: Escala de Coma de Glasgow; <sup>g</sup>Cr: creatinina; <sup>h</sup>TAM: tensión arterial media

**ANEXO IV: Clasificación del Índice de Masa Corporal (IMC)**

Clasificación del peso	Valor del IMC (Kg/m <sup>2</sup> )
Bajo peso	< 18.5 Kg/m <sup>2</sup>
Peso normal	18.5-24.9 Kg/m <sup>2</sup>
Sobrepeso	25-29.9 Kg/m <sup>2</sup>
Obesidad Clase I	30-34.9 Kg/m <sup>2</sup>
Obesidad Clase II	35-39.9 Kg/m <sup>2</sup>
Obesidad Clase III	≥ 40 Kg/m <sup>2</sup>

**ANEXO V: Escala AKIN (*Acute Kidney Injury Network*) para el fallo renal**

Grado AKIN	<sup>a</sup> Cr sérica (mg/dl)	Diuresis
I	Cr ≥0.3 mg/dl o aumento 1.5-2 veces la basal	<0.5 ml/Kg/h durante 6 h
II	Aumento de Cr >2-3 veces la basal	<0.5 ml/Kg/h durante 12 horas
III	Aumento de Cr >3 veces la basal o Cr >4 mg/dl con aumento de 0.5 mg/dl o necesidad de <sup>b</sup> TCRR	<0.3 ml/Kg/h durante 24 h o anuria al menos 12 h o necesidad de TCRR

<sup>a</sup>Cr: creatinina; <sup>b</sup>TCRR: técnicas continuas de reemplazo renal

## **ANEXO VI: Producción Científica**

### **Comunicaciones a Congresos Nacionales**

1. López Sánchez M, Rubio López MI, Quesada Suescun A, Burón Mediavilla FJ, Rodríguez Borregán JC, Fernández Ferreira A. Complicaciones técnicas de la ECMO en el trasplante de pulmón. L Congreso Nacional de la SEMICYUC. San Sebastián, 14-17 de junio de 2015.
2. López Sánchez M, Rubio López M<sup>al</sup>, Quesada Suescun A, Rodríguez Borregán JC, Burón Mediavilla FJ, Fernández Ferreira Aida. Terapias de reemplazo renal y ECMO en el trasplante de pulmón. L Congreso Nacional de la SEMICYUC. San Sebastián, 14-17 de junio de 2015.
3. López Sánchez M. ECMO veno-arterial como puente al trasplante de pulmón en paciente despierto. Marta López Sánchez. 38<sup>a</sup> reunión de la Sociedad Norte de Medicina Intensiva. HUA-Santiago, 19 de Noviembre de 2015.
4. López Sánchez M, González-Gay MA, LLorca Díaz FJ, Rubio López MI. Tipo de ECMO de inicio y presencia de HTP preECMO como factor pronóstico de mortalidad en el trasplante de pulmón. Comunicación aceptada en el LII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias. Madrid, junio de 2017.

**Comunicaciones a Congresos Internacionales**

1. M. López Sánchez, M<sup>a</sup>. I. Rubio López, J.C. Rodríguez Borregán, C. González Fernández, F.J. Burón Mediavilla, F. Ortiz Melón, A. Quesada Suescun. Extracorporeal membrane oxygenation in lung transplantation on our first twelve cases. 25th Annual Congress of the European Society of Intensive Care Medicine. Lisboa, 13-17 de Octubre de 2012.
2. M. López Sánchez, M.I. Rubio López, J.C. Rodríguez Borregán, C. González Fernández, F.J. Burón Mediavilla, M. Cordero Vallejo, J.A. Sarralde Aguayo. Mechanical complications of extracorporeal membrane oxygenation. 26th Annual Congress of the European Society of Intensive Care Medicine, Paris, 5-9 de Octubre de 2013.
3. López M, González-Gay MA, LLorca FJ, Rubio MI. Prealbumin level and body mass index before ECMO initiation as prognostic factors in patients with lung transplantation. Intensive Care Medicine Experimental 2016; 4 (Suppl 1):27.

