



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

## Artículo especial

## Oxigenación con membrana extracorpórea en el paciente COVID-19: resultados del Registro Español ECMO-COVID de la Sociedad Española de Cirugía Cardiovascular y Endovascular



Mario Castaño<sup>a,\*</sup>, Fabrizio Sbraga<sup>b</sup>, Enrique Pérez de la Sota<sup>c</sup>, José M. Arribas<sup>d</sup>, M. Luisa Cámara<sup>e</sup>, Roberto Voces<sup>f</sup>, Alicia Donado<sup>g,h</sup>, Elena Sandoval<sup>i</sup>, Carlos A. Morales<sup>j</sup>, José M. González-Santos<sup>k</sup>, Miguel Barquero-Alemán<sup>l</sup>, Delfina Fletcher-San Felu<sup>m</sup>, Jorge Rodríguez-Roda<sup>n</sup>, Daniel Molina<sup>o</sup>, André Bellido<sup>p</sup>, Carlota Vigil-Escalera<sup>q</sup>, M. Ángeles Tena<sup>r</sup>, Guillermo Reyes<sup>s</sup>, Félix Gómez<sup>t</sup>, Jorge Rivas<sup>u</sup>, Audelio Guevara<sup>v</sup>, Manel Tauron<sup>w</sup>, José Miguel Borrego<sup>x</sup>, Laura Castillo<sup>a</sup>, Albert Miralles<sup>b</sup>, Sergio Cánovas<sup>d</sup>, Elisabet Berastegui<sup>e</sup>, José I. Aramendi<sup>f</sup>, Gonzalo Aldámiz<sup>g,h</sup>, Robert Pruna<sup>i</sup>, Jacobo Silva<sup>j</sup>, José I. Sáez de Ibarra<sup>m</sup>, Juan J. Legarra<sup>o</sup>, Carlos Ballester<sup>p</sup>, Rafael Rodríguez-Lecoq<sup>q</sup>, Tomás Daroca<sup>x</sup> y Federico Paredes<sup>r,y</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Cirugía Cardíaca, Hospital Universitario de León, León, España

<sup>b</sup> Servicio de Cirugía Cardíaca, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, España

<sup>c</sup> Servicio de Cirugía Cardíaca, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

<sup>d</sup> Servicio de Cirugía Cardiovascular, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

<sup>e</sup> Servicio de Cirugía Cardíaca, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España

<sup>f</sup> Servicio de Cirugía Cardíaca, Hospital de Cruces, Barakaldo, España

<sup>g</sup> Servicio de Cirugía Cardíaca, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

<sup>h</sup> Servicio de Cirugía Cardíaca, Hospital Universitario Rey Juan Carlos, Móstoles, España

<sup>i</sup> Servicio de Cirugía Cardiovascular, Hospital Universitari Clinic de Barcelona, Barcelona, España

<sup>j</sup> Servicio de Cirugía Cardíaca, Hospital Universitario Central de Asturias -Área de Gestión Clínica del Corazón, Oviedo, España

<sup>k</sup> Servicio de Cirugía Cardíaca, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca, España

<sup>l</sup> Servicio de Cirugía Cardiovascular, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

<sup>m</sup> Servicio de Cirugía Cardíaca, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España

<sup>n</sup> Servicio de Cirugía Cardíaca, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

<sup>o</sup> Servicio de Cirugía Cardíaca, Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, España

<sup>p</sup> Servicio de Cirugía Cardíaca, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

<sup>q</sup> Servicio de Cirugía Cardíaca, Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona, España

<sup>r</sup> Servicio de Cirugía Cardíaca, Hospital Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España

<sup>s</sup> Servicio de Cirugía Cardíaca, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

<sup>t</sup> Servicio de Cirugía Cardíaca, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, España

<sup>u</sup> Servicio de Cirugía Cardíaca, Hospital Universitario Quirónsalud Madrid, Pozuelo de Alarcón, España

<sup>v</sup> Servicio de Cirugía Cardíaca, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

<sup>w</sup> Servicio de Cirugía Cardíaca, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

<sup>x</sup> Servicio de Cirugía Cardíaca, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España

<sup>y</sup> Servicio de Cirugía Cardíaca, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 9 de diciembre de 2021

Aceptado el 14 de enero de 2022

On-line el 1 de febrero de 2022

## Palabras clave:

Oxigenación con membrana extracorpórea

ECMO

COVID-19

Insuficiencia cardíaca

Insuficiencia respiratoria

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** La oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO) ha resultado ser una opción terapéutica en los pacientes con insuficiencia respiratoria o cardíaca severa por COVID-19. Las indicaciones y manejo de estos pacientes están aún por determinar. Nuestro objetivo es evaluar los resultados de la terapia ECMO en pacientes con COVID-19 incluidos en un registro prospectivo e intentar optimizar los resultados.

**Métodos:** En marzo de 2020 se inició un registro multicéntrico anónimo prospectivo de pacientes con COVID-19 tratados mediante ECMO veno-arterial (V-A) o veno-venosa (V-V). Se registraron las variables clínicas, analíticas y respiratorias preimplante, datos de implante y evolución de la terapia. El evento primario fue la mortalidad hospitalaria de cualquier causa y los eventos secundarios fueron la recuperación funcional y el evento combinado de recuperación funcional y mortalidad de cualquier causa a partir de los 3 meses de seguimiento tras el alta.

**Resultados:** Se analizó a un total de 365 pacientes procedentes de 25 hospitales, 347 V-V y 18 V-A (edad media de 52,7 y 49,4 años, respectivamente). Los pacientes con ECMO V-V fueron más obesos, presentaban menos fracaso orgánico diferente al pulmonar y precisaron menos terapia inotrópica previa al implante. El 33,3% y el 34,9% de los pacientes con ECMO V-A y V-V, respectivamente, fueron dados de alta del hospital ( $p=NS$ ) y la mortalidad fue similar, del 56,2% y 50,9% de los casos respectivamente, la inmensa mayoría durante la ECMO y sobre todo por fracaso multiorgánico. El 14,0% (51 pacientes)

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mcastanor@saludcastillayleon.es](mailto:mcastanor@saludcastillayleon.es) (M. Castaño).

permanecían ingresados. El seguimiento medio fue de  $196 \pm 101,7$  días. En el análisis multivariante, resultaron protectores de evento primario en pacientes con ECMO V-V el peso corporal (OR 0,967; IC 95%: 0,95-0,99;  $p=0,004$ ) y la procedencia del propio hospital (OR 0,48; IC 95%: 0,27-0,88;  $p=0,018$ ), mientras que la edad (OR 1,063; IC 95%: 1,005-1,12;  $p=0,032$ ), la hipertensión arterial (3,593; IC 95%: 1,06-12,19;  $p=0,04$ ) y las complicaciones en ECMO globales (2,44; IC 95%: 0,27-0,88;  $p=0,019$ ), digestivas (OR 4,23; IC 95%: 1,27-14,07;  $p=0,019$ ) y neurológicas (OR 4,66; IC 95%: 1,39-15,62;  $p=0,013$ ) fueron predictores independientes de mortalidad. El único predictor independiente de aparición de los eventos secundarios resultó el momento de seguimiento del paciente.

**Conclusiones:** La terapia con ECMO permite supervivencias hospitalarias hasta del 50% en pacientes con COVID-19 grave. La edad, la hipertensión arterial y las complicaciones en ECMO son los predictores de mortalidad hospitalaria en pacientes con ECMO V-V. Un mayor peso corporal y la procedencia del propio hospital son factores protectores. La recuperación funcional solo se ve influida por el tiempo de seguimiento transcurrido tras el alta. La estandarización de los criterios de implante y manejo del paciente con COVID grave mejoraría los resultados y la futura investigación clínica.

© 2022 Sociedad Española de Cirugía Cardiovascular y Endovascular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Extracorporeal membrane oxygenation in COVID-19 patients: Results of the ECMO-COVID Registry of the Spanish Society of Cardiovascular and Endovascular Surgery

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Extracorporeal membrane oxygenation  
ECMO  
COVID-19  
Heart failure  
Respiratory failure

**Background and aim:** COVID-19 patients with severe heart or respiratory failure are potential candidates for extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). Indications and management of these patients are unclear. Our aim is to describe the results of a prospective registry of COVID-19 patients treated with ECMO.

**Methods:** An anonymous prospective registry of COVID-19 patients treated with veno-arterial (V-A) or veno-venous (V-V) ECMO was created on march 2020. Clinical, analytical and respiratory preimplantation variables, implantation data and post-implantation course data were recorded. The primary endpoint was all cause in-hospital mortality. Secondary events were functional recovery and the combined endpoint of mortality and functional recovery in patients followed at least 3 months after discharge.

**Results:** Three hundred and sixty-six patients from 25 hospitals were analyzed, 347 V-V ECMO and 18 V-A ECMO patients (mean age 52.7 and 49.5 years respectively). Patients with V-V ECMO were more obese, had less frequently organ damage other than respiratory failure and needed less inotropic support; Thirty three percent of V-A ECMO and 34.9% of V-A ECMO were discharged ( $P=NS$ ). Hospital mortality was non-significantly different, 56.2% versus 50.9% respectively, mainly during ECMO therapy and mostly due to multiorgan failure. Other 51 patients (14%) remained admitted. Mean follow-up was  $196 \pm 101.7$  days (95%CI: 170.8-221.6). After logistic regression, body weight (OR 0.967, 95%CI: 0.95-0.99,  $P=0.004$ ) and ECMO implantation in the own centre (OR 0.48, 95%CI: 0.27-0.88,  $P=0.018$ ) were protective for hospital mortality. Age (OR 1.063, 95%CI: 1.005-1.12,  $P=0.032$ ), arterial hypertension (3.593, 95%CI: 1.06-12.19,  $P=0.04$ ) and global (2.44, 95%CI: 0.27-0.88,  $P=0.019$ ), digestive (OR 4.23, 95%CI: 1.27-14.07,  $P=0.019$ ) and neurological (OR 4.66, 95%CI: 1.39-15.62,  $P=0.013$ ) complications during ECMO therapy were independent predictors of primary endpoint occurrence. Only the post-discharge day at follow-up was independent predictor of both secondary endpoints occurrence.

**Conclusions:** Hospital survival of severely ill COVID-19 patients treated with ECMO is near 50%. Age, arterial hypertension and ECMO complications are predictors of hospital mortality, and body weight and implantation in the own centre are protective. Functional recovery is only predicted by the follow-up time after discharge. A more homogeneous management of these patients is warranted for clinical results and future research optimization.

© 2022 Sociedad Española de Cirugía Cardiovascular y Endovascular. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró en enero de 2020 la enfermedad causada por el coronavirus-2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) como pandemia, tras haberse detectado los primeros casos en la provincia de Wuhan (China), en octubre de 2019 como cuadros de neumonía atípica severa<sup>1</sup>. Desde entonces, la enfermedad causada por este germen (*coronavirus disease 2019*, COVID-19) ha afectado hasta septiembre de 2021 a más de 233 millones de personas y ha causado más de 4,7 millones de muertos<sup>2</sup>.

La mayoría de los casos de COVID-19 cursan asintomáticos o con clínica leve<sup>1</sup>, pero entre el 15 y el 30% de los pacientes que

desarrollan neumonía radiológica sufren insuficiencia respiratoria severa<sup>3</sup> y el 5-12% desarrollan síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA)<sup>4</sup>. En un porcentaje elevado de estos casos la hipoxemia se hace refractaria al tratamiento médico agresivo convencional, incluida la oxigenación con altos flujos, la ventilación mecánica protectora y la pronación<sup>5</sup>. La mortalidad del SDRA provocado por COVID-19 ronda el 40%, similar a lo que se ha reportado por otras causas<sup>6,7</sup>.

En pacientes con hipoxemia o hipercapnia refractarias por enfermedades diferentes a la COVID-19 se ha considerado que la oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO) podría mejorar el pronóstico de los pacientes con SARS<sup>8</sup>. Aunque los datos aún no son claros<sup>8-11</sup>, la evidencia más reciente indica un beneficio de

la ECMO, sobre todo cuando se realiza una correcta selección de pacientes. Durante la pandemia por SARS-CoV-2 se ha indicado que la terapia ECMO en pacientes con COVID-19 grave con fracaso respiratorio o circulatorio podría tener unos beneficios similares y se ha aconsejado su utilización<sup>12,13</sup>. Sin embargo, las peculiaridades de esta enfermedad, con una activación exagerada de la respuesta inflamatoria y de la coagulación, unidas a la escasez de recursos y al colapso del sistema sanitario inherentes a la situación de pandemia hace que se deban seleccionar correctamente las indicaciones para optimizar los resultados y ofrecer la terapia a aquellos pacientes con más probabilidades de sobrevivir<sup>13</sup>.

Por ello, durante la primera ola de la enfermedad y en el contexto de la gran incertidumbre generada por los resultados preliminares de estos dispositivos en este tipo de enfermos<sup>5,14–16</sup>, desde la Sociedad Española de Cirugía Cardiovascular y Endovascular (SECCE) se propuso generar un registro de pacientes con COVID-19 tratados mediante terapia ECMO con el objetivo de evaluar sus resultados e intentar optimizar sus indicaciones, contraindicaciones y manejo.

## Métodos

En marzo de 2020 se contactó con todos los servicios españoles de cirugía cardiovascular a través de la SECCE y su Grupo de Trabajo de Asistencia Circulatoria y Trasplante Cardíaco (GRUTAT) para iniciar un registro prospectivo y anónimo de pacientes tratados con ECMO veno-venosa (V-V) o veno-arterial (V-A) por enfermedad cardíaca, respiratoria o mixta inducida por COVID-19. Para ello, se elaboró una base de datos (*Registro ECMO-COVID de la SECCE*) con acceso restringido a los responsables del registro en cada hospital. Las variables iniciales fueron similares a las propuestas por el registro ECMO-COVID de la *Extracorporeal Life Support Organization* (ELSO) y se promovió la introducción de los datos en ambos registros mediante la elaboración de hojas de cálculo compatibles. Las variables incluían datos preprocedimiento y de indicación, así como parámetros, complicaciones y resultados de la terapia ECMO. Las variables se definieron según las *ELSO Registry Data Definitions*<sup>17</sup>. Posteriormente, según evolucionó la evidencia científica disponible, se implementaron nuevos campos para su cumplimentación retrospectiva y prospectiva, incluidas variables de seguimiento clínico para los pacientes dados de alta.

Las indicaciones de implante y emancipación de ECMO, las técnicas de canulación/explante y el manejo de los parámetros hemodinámicos y respiratorios durante y tras el implante fueron los establecidos por los protocolos de cada centro, incluidas la anticoagulación, ventilación mecánica protectora y manejo de las complicaciones de la ECMO. Se analizaron las características demográficas, clínicas y analíticas preimplante, los tratamientos preimplante, la evolución de la terapia y sus complicaciones. Las complicaciones de cada sistema se consideraron de manera global (isquémicas y hemorrágicas; en las pulmonares, también neumotórax). El listado completo de variables finalmente incluidas, estatus final y destino de los pacientes tras el alta hospitalaria está reflejado en el [anexo 1](#). Los pacientes fallecidos durante el implante fueron considerados como «muerte en ECMO».

El seguimiento clínico se realizó mediante contacto telefónico con el paciente o el médico responsable de su cuidado una vez transcurridos 90 días del alta hospitalaria. Las variables de seguimiento están reflejadas en el [anexo 1](#). El estatus funcional siguió la escala propuesta por la Universidad de Leiden, que lo clasifica en 5 grupos según la existencia de síntomas residuales atribuibles a la enfermedad, el grado de limitación funcional y la presencia de dependencia (grado 0, «ausencia de limitación funcional», grado 1 «limitación funcional despreciable», grado 2 «limitación funcional leve», grado 3 «limitación funcional moderada» y grado 4 «limitación funcional severa»)<sup>18</sup>.

El evento primario fue la mortalidad hospitalaria de cualquier causa durante el ingreso hospitalario. Los eventos secundarios fueron la limitación funcional en el seguimiento a más 90 días y el evento combinado de muerte o limitación funcional. La «limitación funcional» en ambos casos se definió como una clase funcional de la NYHA > II/IV o un estatus funcional según la escala de Leiden > 2 (moderada o severa). Se analizó el impacto en los eventos primarios y secundarios de las variables analizadas únicamente en los pacientes tratados mediante ECMO V-V, dado el escaso número de pacientes con ECMO V-A.

Debido al carácter multicéntrico del estudio, a la urgencia en iniciar la recopilación de datos y en empezar a extraer conclusiones, no fue remitido para aprobación por los comités de ética de los centros implicados. El estudio cumplió con el código de ética de la Declaración de Helsinki de la *World Medical Association*. El consentimiento informado del paciente no se requirió para la recopilación de las variables demográficas, clínicas, de procedimiento y resultados hospitalarios, dado el carácter observacional del estudio, sin capacidad para alterar las características y evolución de los pacientes y, sobre todo, el carácter urgente y habitualmente de rescate de la terapia ECMO. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado para autorizar el contacto telefónico de seguimiento y la recopilación, registro y análisis de las variables.

## Análisis estadístico

La normalidad de la distribución de las variables continuas fue comprobada con el test de Kolmogorov-Smirnov. Las variables con distribución normal se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar (intervalo de confianza al 95% [IC 95%] de la media) y se analizaron mediante la prueba t de Student. Las variables con distribución no normal se expresaron como mediana (rango intercuartil, RIQ) y se analizaron con la prueba U de Mann-Whitney. Las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentajes y se analizaron mediante el test de  $\chi^2$  o el test de Fisher, según los resultados de las frecuencias esperadas de las tablas de contingencia. Se utilizó el método de Bonferroni para el ajuste en caso de comparaciones múltiples. Todas las variables demográficas, preimplante y de evolución de la terapia ECMO fueron analizadas mediante modelos de regresión lineal univariante según la ocurrencia de los eventos primario y secundario. Tras ello, todas las variables con valores de *p* significativos en el análisis univariante y aquellas con valores de *p* menores de 0,2 consideradas clínicamente relevantes fueron incluidas en modelos de regresión logística binaria mediante método por pasos hacia delante y hacia atrás, usando como criterio el test de razón de verosimilitud y valorando los modelos según los resultados de la *R*<sup>2</sup> de Nagelkerke y la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow. Se utilizaron las áreas bajo la curva ROC para determinar el valor predictivo de las variables cuantitativas significativamente relacionadas con la aparición de eventos y se determinaron los valores de corte que proporcionaron la máxima sensibilidad y especificidad.

Todos los análisis estadísticos se hicieron con el paquete informático SPSS (IBM SPSS Statistics for Mac, Versión 20.0, Armonk, NY, EE. UU.).

## Resultados

Desde el 5 de marzo de 2020 hasta el 16 de mayo de 2021 se incluyeron en el Registro 373 pacientes procedentes de 25 hospitales (rango 1–56 casos). Ocho registros fueron excluidos por tener incompletas variables fundamentales, por lo que la muestra final englobó a 365 pacientes. En 4 centros la experiencia acumulada fue mayor de 30 casos y en ellos fueron tratados 183 pacientes (50,1% del total). Un hospital solo reportó los casos de la primera oleada

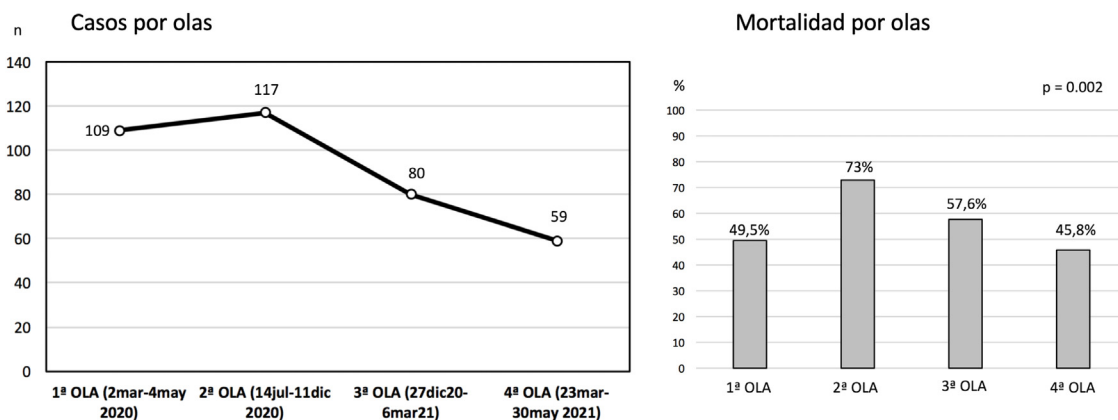


Figura 1. Número de implantes y distribución de mortalidad por olas.

Tabla 1 Características clínicas preimplante de ECMO

	V-V		V-A		p
	n		n		
Edad (años)	346	52,7 ± 9,6 (51,7-53,7)	18	49,4 ± 10,3 (44,3-54,5)	NS
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	286	32,0 ± 6,1 (31,3-32,7)	18	28,7 ± 6,4 (25,5-31,9)	0,006
Peso (kg)	304	90 (80-105)	18	79 (69,5-85,8)	0,006
Sexo (varón)	347	77,8	18	72,2	NS
EPOC (%)	347	7,5	18	11,1	NS
DM (%)	347	15	18	16,7	NS
Enfermedad CV previa (%)	347	7,5	18	5,6	NS
Insuficiencia renal (%)	347	4,9	18	5,6	NS
Diálisis preimplante	347	1,7	18	0	NS
HTA (%)	347	36,9	18	16,7	0,08
Tabaquismo (%)	347	17,1	18	5,6	NS
Obesidad (%)	347	53,4	18	16,7	0,002
IOT previa (%)	347	100	18	100	NS
IOT pre-ECMO (d)	347	5 (2-9)	18	3 (0-8,5)	NS
Traqueostomía (%)	347	54,7	18	18,8	0,005
Traqueostomía pre-ECMO (%)	347	7,5	18	5,6	NS
Prono previo (%)	347	92,8	18	55,6	<0,001
Fallo orgánico no pulmonar previo	347	8,1	18	52,9	<0,001
Medicación previa (%)					
Antivirales (%)	347	48,1	18	66,7	NS
Antibióticos (%)	347	94,5	18	88,9	NS
Inótropos (%)	347	17,1	18	66,7	<0,001
Vasopresores (%)	347	61,6	18	77,8	NS
Parámetros pre-ECMO					
pO <sub>2</sub> (mmHg)	265	70 (61,5-84,5)	7	70 (58,5-106)	NS
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	248	56 (47-68,75)	7	58 (38-88)	NS
pH	245	7,32 (7,28-7,4)	7	7,24 (7,21-7,38)	NS
Ácido láctico (mmol/L)	236	1,6 (1,2-2,2)	8	2,2 (1,42-4,75)	NS
FiO <sub>2</sub> (cmH <sub>2</sub> O)	259	1 (1-1)	7	1 (0,75-1)	NS
PEEP (cmH <sub>2</sub> O)	218	12 (10-14)	6	12 (10-16)	NS
Ppico respirador	139	30 (25-32)	3	26 (-)	NS
PCR (mg/dl)	214	14,9 (31,17-34,45)	7	30,9 (9,34-43,4)	NS
Ferritina (ng/ml)	101	1.198 (838-1.981)	3	1.586 (-)	NS
Dímero D (µg/L)	178	202,5 (987,5-5.130)	8	2.460 (616,5-11611)	NS
Linfocitos (por mm <sup>3</sup> )	233	420 (110-870)	8	400 (125-925)	NS
Procalcitonina (ng/ml)	162	0,265 (00,11-0,72)	3	0,63 (-)	NS
Sweep (L/min)	180	4 (3-5)	6	4,5 (2,88-5,5)	NS

Media ± desviación típica (intervalo de confianza de la media al 95%); mediana (rango intercuartil).

CV: cardiovascular; DM: diabetes mellitus; ECMO: oxigenación con membrana extracorpórea; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FiO<sub>2</sub>: fracción inspirada de O<sub>2</sub>; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; IOT: intubación orotraqueal; NS: no significativa; PEEP: presión positiva telespiratoria; Ppico: presión pico.

(n = 16). La distribución de los casos y la mortalidad hospitalaria global por olas se detallan en la figura 1.

De los 365 pacientes, en 347 (95,1%) se implantó inicialmente una ECMO V-V y en 18 (4,9%) una ECMO V-A. Las características preimplante se muestran en la tabla 1. Los pacientes con ECMO V-V fueron más frecuentemente obesos (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>), presentaban menos fracaso orgánico diferente al pulmonar, precisaron menos terapia inotrópica previa al implante y se trataron con más

frecuencia con terapia pronó previa. Las indicaciones de implante de ECMO se detallan en la figura 2 y los detalles del implante y la evolución de la terapia en la tabla 2. El empleo de terapias adyuvantes durante la asistencia fue anecdótica. En el 3,5% de las ECMO V-V y el 16,7% de las ECMO V-A se precisó un cambio de configuración (p < 0,001), sobre todo por fracaso cardíaco y pulmonar intercurrentes, respectivamente. El 3,6% (13/365) de los pacientes no se anticoagularon durante la terapia y el 6,8% (25/365) se anti-

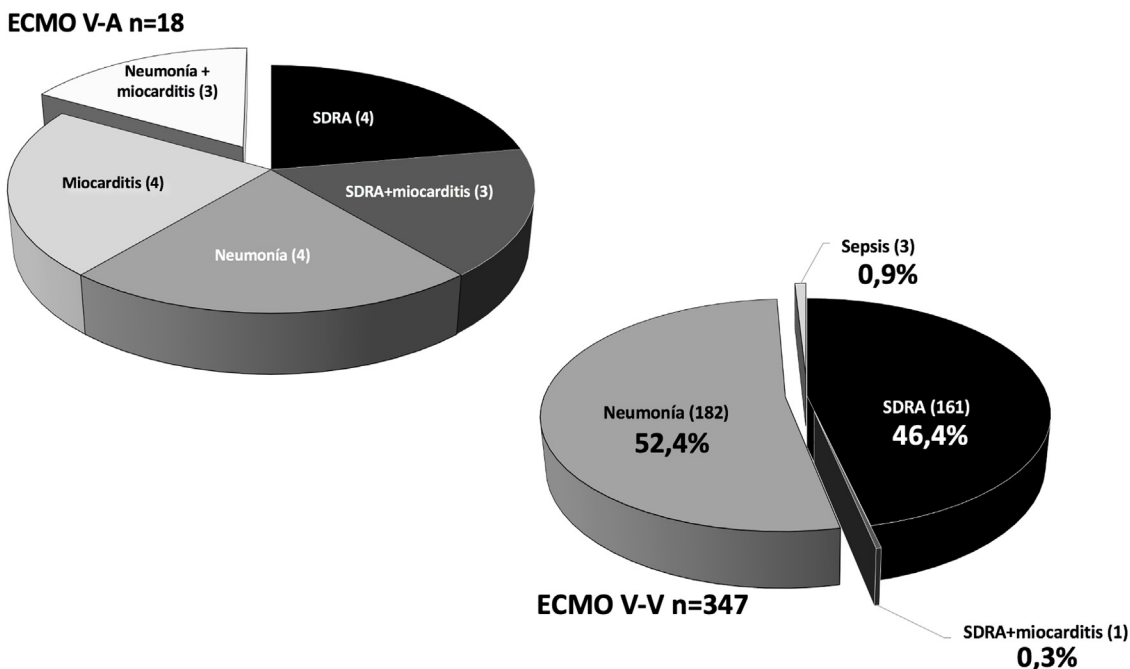


Figura 2. Indicaciones de implante de ECMO veno-arterial y veno-venosa.

SDRA: síndrome de distrés respiratorio del adulto.

Tabla 2  
Implante y evolución de ECMO

Accesos	V-V		V-A		p
	n		n		
Femoyugular (%)	347	87	18	0	NS
Femofemoral (%)	347	12,1	18	94,4	NS
Femoroaxilar (%)	347	0,3	18	5,6	NS
Yugular-doble luz (%)	347	0,3	18	0	NS
Terapias adyuvantes					
Plasmaféresis	336	5,7	15	6,7	NS
Hemadsorción	337	5	15	0	NS
Leucoféresis	336	0	15	0	NS
MARS	312	0,3	15	0	NS
Max ECMO pump flow (L/min)	308	4,5 (4-5)	16	4,2 (3,6-5,0)	NS
Cambios en configuración de ECMO (%)	334	3,5	15	26,7	<0,001
Complicaciones en ECMO	337	60,2	17	70,6	NS
Diálisis (%)	333	20,7	17	35,3	NS
Complicaciones neurológicas (%)	336	8,9	17	23,5	0,047
Complicaciones pulmonares (%)	337	35	17	17,6	NS
Complicaciones digestivas (%)	333	9,6	17	29,4	0,01
Días totales ECMO	321	15 (8-28)	17	3 (0-7,5)	<0,0001
Weaning ECMO (%)	327	52	17	47,1	NS
Días en UCI	311	32 (19-50)	17	11 (5,5-20)	<0,0001
Días de hospital	301	39 (25-60)	17	13 (9-27,5)	<0,0001

Media ± desviación típica (intervalo de confianza de la media al 95%); mediana (rango intercuartil).

ECMO: oxigenación con membrana extracorpórea; MARS: sistema de adsorción molecular recirculante; NS: no significativa; UCI: unidad de cuidados intensivos; V-A: veno-arterial; V-VA: veno-venoarterial; VV-A: venovenoso-arterial.

coagularon con análogos de la hirudina (bivalirudina o argatrobán, 20 y 5 pacientes, respectivamente). El tipo de anticoagulación no influyó de manera significativa en la mortalidad hospitalaria. Las modalidades finales de configuración se expresan en la tabla 3.

El estatus de los pacientes en el momento del cierre de la inclusión se puede observar en la tabla 4. El 33,3% y el 34,9% de los pacientes con ECMO V-A y V-V, respectivamente, habían sido dados de alta del hospital y el 56,2% y el 50,9% de los casos V-A y V-V habían fallecido, la inmensa mayoría durante la ECMO. De los pacientes dados de alta, un caso precisó trasplante pulmonar tras 122 días en ECMO por insuficiencia respiratoria severa refractaria. Fue dado de alta a los 86 días del trasplante. Las causas de muerte durante

la terapia se describen en la tabla 5, con el fracaso multiorgánico como la causa de mortalidad más frecuente en ambos subgrupos.

Para el análisis de los eventos primario y secundario se incluyeron los pacientes implantados hasta el 1 de abril de 2021, dado que una proporción significativa de pacientes implantados posteriormente a esa fecha (31/45, 68,9%) aún continuaban ingresados en el hospital al cierre del estudio (19 en ECMO, 9 vivos en UCI tras emancipación de ECMO y 3 en planta tras alta de UCI). Antes del 1 de abril de 2021, los pacientes en esa situación provisional eran tan solo del 6,3% (20/320) y fueron considerados «perdidos» durante el análisis, por lo que la muestra final para el análisis de predictores de mortalidad hospitalaria fue de 300 pacientes, 16 V-A y 284 V-V.



**Tabla 6**  
Análisis univariante de mortalidad en pacientes con ECMO V-V. Variables preimplante

	Supervivientes	Fallecimientos	p
Edad (años)	49,4 ± 10,5 (47,5-51,4)	55,35 ± 8,2 (54,1-56,6)	<0,0001
Edad > 40 años (%)	80,7	94,7	<0,0001
Edad > 50 años (%)	49,1	73,5	<0,0001
Edad > 60 años (%)	13,2	28,2	0,003
Sexo (varón, %)	77,2	80	0,57
EPOC (%)	7,9	7,6	0,94
Diabetes mellitus (%)	14,9	13,5	0,74
Enfermedad cardiovascular previa (%)	4,4	10	0,08
Diálisis preimplante (%)	0,9	2,9	0,4
HTA (%)	28,9	40,6	0,045
Tabaquismo (%)	21,1	14,8	0,17
Peso (kg)	91,5 (80-108)	85 (76,9-100)	0,004
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	32,1 ± 6,1 (30,9-33,2)	30,9 ± 5,7 (29,9-31,9)	0,15
Obesidad (%)	55,4	44,6	0,08
Obesidad mórbida (%)	6,3	10,6	0,23
Días de IOT pre-ECMO (d)	5 (2-8)	6 (3-11)	0,027
IOT pre-ECMO > 5 d (%)	39,5	50,9	0,06
IOT pre-ECMO > 7 d (%)	31,6	44,4	0,03
IOT pre-ECMO > 10 d (%)	15,8	26	0,04
Traqueostomía pre-ECMO (%)	6,1	10	0,25
Prono previo (%)	90,4	94,6	0,17
Fallo orgánico no pulmonar previo (%)	5,3	10,8	0,1
Origen del paciente (propio hospital, %)	54,8	43,3	0,07
Experiencia del centro (>30 casos, %)	47,4	50,6	0,6
	Supervivientes	Fallecimientos	p
<b>Medicaciones</b>			
Antivirales (%)	59,6	47,1	0,04
Antibióticos (%)	95,6	95,3	0,9
Inótropos (%)	12,3	21,9	0,04
Vasopresores (%)	54,4	66,5	0,04
pO <sub>2</sub> (mmHg)	70 (60-85)	72 (63-86)	0,74
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	56 (47-67,75)	55,5 (45-69,5)	0,9
pH	7,3 (7,29-7,4)	7,3 (7,28-7,4)	0,9
Ácido láctico (mmol/L)	1,6 (1,1-2,3)	1,7 (1,2-2,25)	0,9
FiO <sub>2</sub> (cmH <sub>2</sub> O)	1 (1-1)	1 (0,9-1)	0,14
PEEP (cmH <sub>2</sub> O)	12 (10,25-14)	12 (10-14)	0,07
Presión pico respirador (cmH <sub>2</sub> O)	30 (25-32)	30 (25-31)	0,62
<b>Parámetros analíticos</b>			
PCR (mg/dl)	13,3 (3,1-31)	19 (3-40)	0,45
Ferritina (ng/ml)	1.190 (800,25-1.828)	1.157 (869-1.140)	0,69
D-Dímero (μg/L)	1.958 (1.016-7.600)	2.080 (1.049-5.174,75)	0,64
Linfocitos (por mm <sup>3</sup> )	370 (98,5-847,5)	420 (100-855)	0,67
Procalcitonina (ng/ml)	0,15 (0,08-0,62)	0,39 (0,135-0,845)	0,004
Sweep (L/min)	4 (3-4,9)	4 (3,5-5,0)	0,23

Media ± desviación típica (intervalo de confianza de la media al 95%); mediana (rango intercuartil).

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FiO<sub>2</sub>: fracción inspirada de O<sub>2</sub>; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; IOT: intubación orotraqueal; PEEP: presión positiva telespiratoria; Ppico: presión pico.

**Tabla 7**  
Análisis univariante de mortalidad en pacientes con ECMO V-V. Variables intraimplante y postimplante

	Supervivientes	Fallecimientos	p
Terapias adyuvantes (%)	9,3	5,5	0,24
Cambios de configuración de ECMO (%)	2,7	8	0,07
Complicaciones en ECMO	50	72,6	<0,0001
Diálisis (%)	14	25,9	0,02
Complicaciones neurológicas (%)	3,5	14,2	0,003
Complicaciones pulmonares (%)	29,8	40,8	0,06
Complicaciones digestivas (%)	4,4	14,4	0,007
Flujo máximo de ECMO (L/min)	4,4 (3,8-5)	4,4 (4-5)	0,9
Días totales de ECMO	13 (8-20,25)	17 (7-29,75)	0,23
Días en UCI	42,5 (23,75-58,25)	25,5 (18-44)	<0,0001
Días de hospital	57 (32,5-87)	31 (21-46)	<0,0001

Media ± desviación típica (intervalo de confianza de la media al 95%); mediana (rango intercuartil).

UCI: unidad de cuidados intensivos.

miento en el grupo global de pacientes con ECMO V-V se llevó a cabo en una población de estudio de 249 pacientes. Entre ellos, 11 pacientes se consideraron perdidos por faltarles alguna de las variables necesarias de seguimiento, con una población final de 238 pacientes. De ellos, 178 presentaron el evento secundario combinado (74,8%). En la [tabla 10](#) se pueden observar los predictores de aparición del evento tras el análisis univariante y multivariante. De nuevo, el tiempo desde el alta hospitalaria hasta el seguimiento clínico fue significativamente menor en los pacientes fallecidos o con peor clase funcional (141,9 ± 66,5 versus 214,8 ± 105,43 días; p = 0,003).

Cuando se analizaron los predictores de presentar mal estado funcional o dependencia tras el alta, los pacientes con clase funcional > II/IV de la NYHA o con limitación grado > 2 fueron similares en cuanto a edad, sexo, IMC, duración de la terapia ECMO/IOT preoperatoria, comorbilidades (incluidas la obesidad, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC], el tabaquismo o la traqueostomía durante el ingreso) y complicaciones durante la ECMO. Sin embargo, los pacientes con peor estado funcional durante el seguimiento habían estado significativamente más días en UCI, no así en



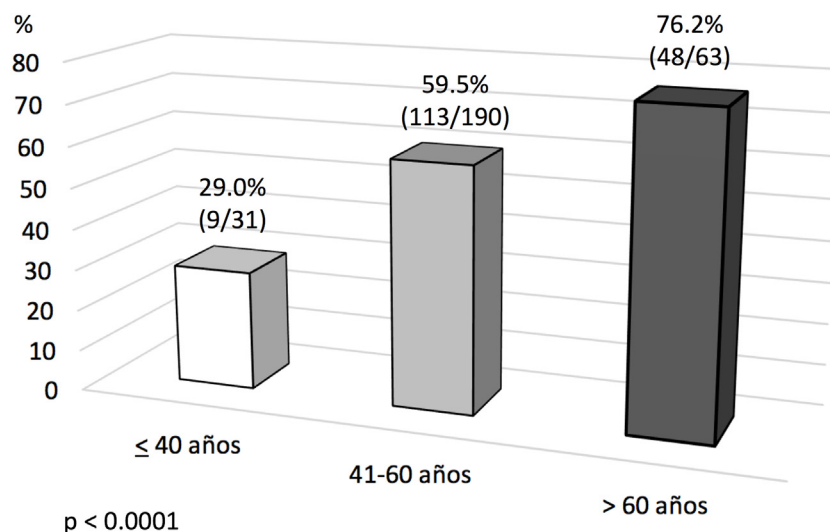


Figura 3. Mortalidad hospitalaria por grupos de edad.

Tabla 8

Comparación de pacientes tratados en centros con mayor (> 30 casos) o menos (< 30 casos) experiencia acumulada

	Centros con ≤ 30 casos	Centros con > 30 casos	p
EPOC (%)	2,8	12,9	0,001
Enfermedad cardiovascular previa (%)	11,1	45,3	0,031
Antivirales (%)	63,9	40	<0,0001
Antibióticos (%)	97,9	92,9	0,04
Inótropos (%)	27,1	8,6	<0,0001
Vasopresores (%)	67,4	55,7	0,045
Ácido láctico (mmol/L)	1,85 (1,2-2,6)	1,6 (1,2-2,1)	0,02
Cambio en configuración de ECMO	8,9	2,9	0,035
Origen del paciente (propio hospital, %)	65,8	33,6	<0,0001

Media ± desviación típica (intervalo de confianza de la media al 95%); mediana (rango intercuartil).

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Tabla 9

Análisis multivariante de mortalidad en pacientes con ECMO V-V

	Coef. B	Odds ratio (IC 95%)	p
Edad	0,061	1,063 (1,005-1,12)	0,032
Peso	-0,033	0,967 (0,95-0,99)	0,004
Hipertensión arterial	1,279	3,593 (1,06-12,19)	0,04
Tabaquismo	-0,822	0,44 (0,19-1,01)	0,052
Complicaciones en ECMO	0,894	2,44 (1,32-4,51)	0,004
Complicaciones digestivas en ECMO	1,443	4,23 (1,27-14,07)	0,019
Complicaciones neurológicas en ECMO	1,539	4,66 (1,39-15,62)	0,013
Origen en el propio hospital	-0,727	0,48 (0,27-0,88)	0,018

el hospital, y para ellos, de nuevo, había transcurrido menos tiempo desde el alta hospitalaria hasta el seguimiento clínico. En el análisis multivariante, de nuevo solo los días transcurridos del alta al seguimiento resultaron predictores de limitación o mala clase funcional (OR 0,99; IC 95%: 0,98-0,99; p = 0,03).

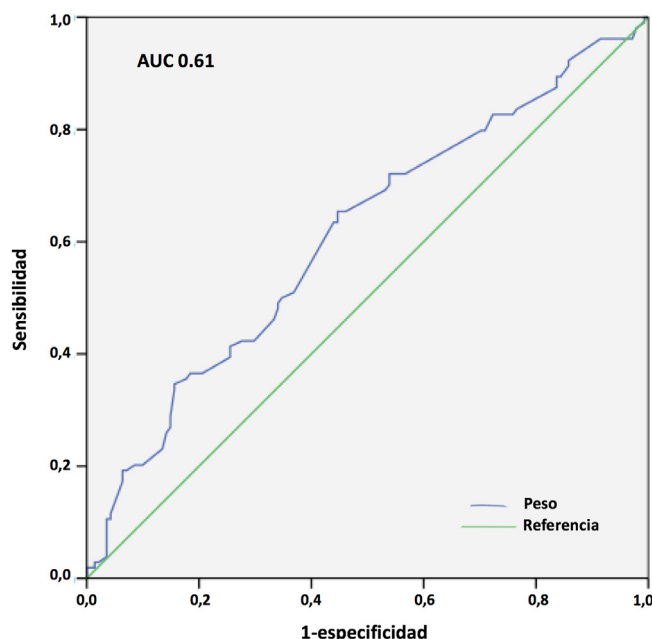


Figura 4. Curva ROC del peso corporal. AUC: área bajo la curva.

### Discusión

Los principales hallazgos del análisis de los resultados del Registro ECMO-COVID de la SECCE son que la mortalidad hospitalaria de los pacientes diagnosticados de COVID-19 y tratados con ECMO V-A y V-V ha sido del 56,2 y el 50,9%, respectivamente y que la aparición de mortalidad hospitalaria en pacientes con ECMO VV se ha visto influida por el peso corporal y la procedencia del propio hospital como factores protectores y la edad, la HTA y las complicaciones en ECMO como predictores independientes de mortalidad. Además, solo el momento de seguimiento se ha mostrado como factor independiente de aparición de los eventos secundarios.

Los beneficios de la ECMO durante el SDRA por causas diferentes a COVID-19 siguen en debate, aunque la evidencia disponible indica un beneficio respecto al manejo conservador. En estudios clásicos, los resultados de estos dispositivos en pacientes con SDRA habían sido desalentadores, con mortalidades entre el 60 y el 90%<sup>19,20</sup>. Posteriormente, en un metaanálisis en el que se analizaron 7 estudios

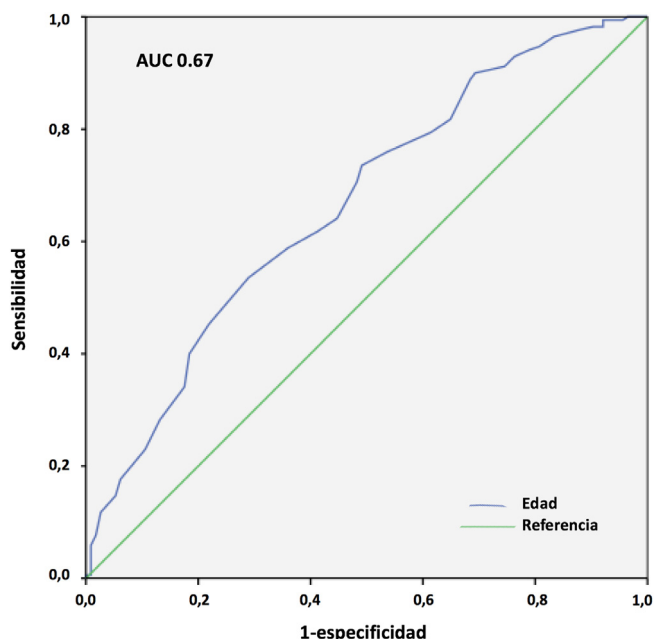


Figura 5. Curva ROC de la edad. AUC: área bajo la curva.

(2 aleatorizados, CESAR<sup>9</sup>, EOLIA<sup>10</sup> y 5 estudios observacionales) con un total de 867 pacientes<sup>11</sup> se observó que, comparada con la ventilación mecánica aislada, la ECMO reducía la mortalidad a 30, 60 y 90 días (RR 0,74; IC 95%: 0,59-0,93;  $p=0,01$ ;  $I^2=0\%$ , de calidad moderada), con una incidencia de eventos adversos similar.

Tras estos resultados, la necesidad de tratar pacientes extremadamente graves durante la pandemia de COVID-19 indujo a que tanto la OMS como otras organizaciones internacionales y la opinión de expertos recomendaran el implante de ECMO para tratamiento de la insuficiencia respiratoria o circulatoria severas en este contexto<sup>12,13</sup>.

La experiencia inicial de ECMO en pacientes con COVID-19 fue también desalentadora, con mortalidades superiores al 80%<sup>5,14,15</sup>. El aumento de la mortalidad, asociado a la linfopenia y a los incrementos de IL-6 en estos pacientes, condujeron a sospechar que esta terapia pudiera ser incluso dañina debido a la gran alteración inmunológica e inflamatoria que produce<sup>16</sup>.

Después se han señalado mejores resultados. Schmidt et al.<sup>12</sup> reportaron una mortalidad estimada a 60 días del 31% (IC 95%:

22-42%) tras SDRA severo tratado con ECMO en una experiencia de 83 pacientes jóvenes con mediana de edad de 49 años (RIQ: 41-56 años). El Registro de la Sociedad Italiana de Cirugía Cardíaca analizó los datos de 71 pacientes tratados con ECMO V-V (94%) o V-A (6%) en 12 hospitales<sup>21</sup>, con una supervivencia hospitalaria del 36,6% (n=26). Por su parte, la ELSO, en su reporte en tiempo real<sup>22</sup> a 2 de octubre de 2021, reportó más de 9.430 casos confirmados de COVID-19 con ECMO con más de 7.750 casos con ECMO indicada al menos en los 90 días previos. La mortalidad hospitalaria ronda el 48%, con 913 pacientes en soporte ECMO activo. En nuestro Registro, la mortalidad hospitalaria global ha sido al cierre del 51,2% (187/365), 56,2% en los casos V-A y 50,9% en los casos V-V. La inmensa mayoría de los fallecimientos se producen durante la terapia (90,9% en caso de V-A y 84,1% en V-V), por lo que la cifra final de mortalidad puede variar cuando se analice el desenlace definitivo de esos pacientes.

La mortalidad en la segunda ola fue significativamente superior a la del resto, lo que coincide con los hallazgos del último reporte del gran registro de la ELSO, con más de 4.800 pacientes, en el que la mortalidad a 90 días fue de 36,9% (IC 95%: 34,1-39,7) cuando la ECMO se implantó antes del 1 de mayo de 2020 y del 51,9% (50,0-53,8) tras esa fecha. A pesar de que el perfil de riesgo de los pacientes fue similar entre ambos grupos<sup>23</sup>, las características y tratamientos preimplante indican que fueron pacientes con fenotipos de COVID-19 más agresivos. En una experiencia nacional, Riera et al. han comunicado también mayor mortalidad en la segunda ola<sup>24</sup>. Los autores achacan esta diferencia a una mayor edad, mayores comorbilidades, a menor porcentaje de pacientes tratados en centros con experiencia > 30 casos y a mayor tasa de sobreinfecciones asociadas. En nuestra experiencia los pacientes de la segunda ola fueron efectivamente más mayores que los del resto de las olas y con mayor morbilidad (más HTA, insuficiencia renal y mayor necesidad de vasopresores), por lo que también pudo influir una relajación en las indicaciones debido a los resultados obtenidos en la primera, mucho mejores que los obtenidos con las primeras experiencias clínicas. Sin embargo, no fueron tratados con más frecuencia en centros con experiencia ni pertenecían al grupo de pacientes trasladados de centro para su tratamiento (tabla 11).

Los pacientes con ECMO V-V estuvieron significativamente más días en terapia ECMO y presentaron estancias más prolongadas en UCI y en el hospital de forma global. La afectación miocárdica y tromboembolia pulmonar aguda masivas por COVID-19, a pesar de que son letales más precozmente, se resuelven de manera también más temprana que las complicaciones pulmonares propias de los pacientes con ECMO V-V (SDRA y neumonía bilateral).

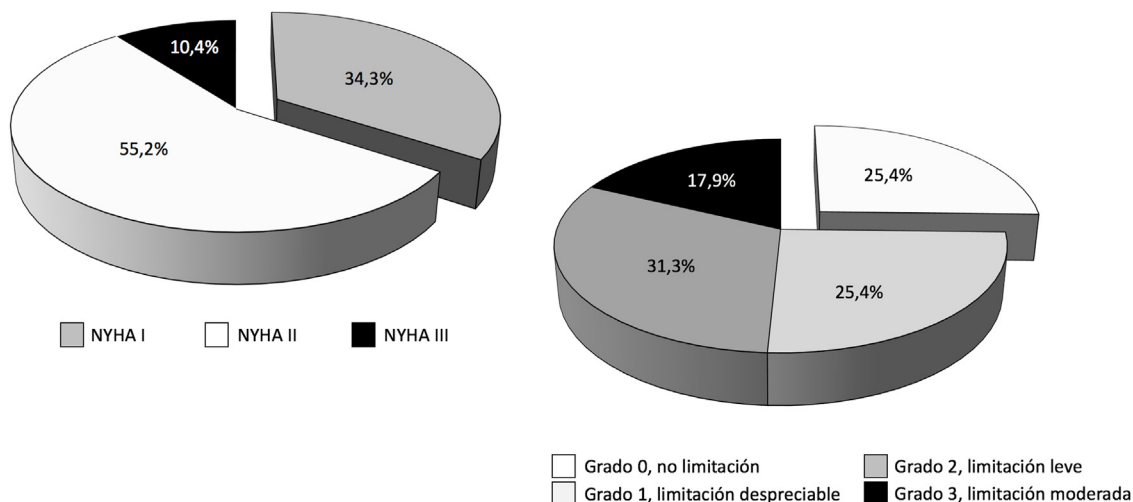


Figura 6. Distribución de la clase funcional y la limitación funcional en el seguimiento.

**Tabla 10**

Evento secundario combinado (mortalidad y clase funcional/dependencia): análisis univariante y multivariante de factores predictores

Análisis univariante	Supervivientes sin limitación	Fallecimiento o con limitación	p
Edad (años)	49,3 ± 9,7 (46,6-52,0)	55,2 ± 8,2 (54-56,45)	<0,0001
Edad > 40 años (%)	80,8	94,4	0,002
Edad > 50 años (%)	48,1	71,9	0,001
Peso (kg)	95 (80-110)	85 (76,85-100)	0,019*
Tabaquismo (%)	34,6	15,8	0,003*
Días de IOT pre-ECMO (d)	4 (2-6,75)	5 (3-10,5)	0,009
IOT pre-ECMO > 5 d (%)	30,8	49,7	0,016
IOT pre-ECMO > 7 d (%)	25	42,9	0,02
IOT pre-ECMO > 10 d (%)	5,8	24,9	0,003
Origen del paciente (propio hospital, %)	64,7	42,7	0,006*
Antivirales (%)	67,3	48,9	0,019*
Dímero D (µg/L)	4050 (1719-10800)	2041 (1049-5039)	0,015*
Procalcitonina (ng/ml)	0,15 (0,07-0,45)	0,36 (0,12-0,88)	0,002
Complicaciones en ECMO	51,9	71	0,01
Diálisis (%)	13,5	25,9	0,062
Complicaciones neurológicas (%)	3,8	13,6	0,052
Complicaciones pulmonares (%)	36,5	37,3	0,9
Complicaciones digestivas (%)	3,8	14,3	0,041
Días en UCI	40 (22,5-57)	27,5 (18-45)	0,042*
Días de hospital	54,5 (31,75-80,75)	32 (22-49)	<0,0001*
Días de seguimiento tras el alta (d)	214 ± 105 (184,2-245,5)	141 ± 9 (105-178,7)	0,014
Análisis multivariante	Coef. B	Odds ratio (IC 95%)	p
Días de seguimiento tras el alta	-0,011	0,988 (0,979-0,998)	0,015

IOT: intubación orotraqueal; UCI: unidad de cuidados intensivos.

La IOT prolongada previa al implante de ECMO es un frecuente predictor de mortalidad en estos pacientes<sup>25,26</sup>. En nuestro Registro, tal y como se observa en otras experiencias<sup>27</sup>, la duración de la IOT pre-ECMO no resultó factor independiente de mortalidad en pacientes con ECMO V-V. Aunque en el análisis univariante, la mortalidad fue más frecuente en pacientes intubados más de 7 y 10 días previos, y por encima de 5 días la significación fue limítrofe, en el análisis multivariante las diferencias no fueron significativas. Por su parte, en nuestra experiencia la edad resultó el factor predictor de mortalidad más consistente, con diferencias significativas entre grupos y de manera similar a lo observado en la mayoría de las series<sup>21,25,27-29</sup>. El 19,7% de nuestros pacientes eran mayores de 60 años. La mortalidad resultó del 43,7% versus 65,3% para los menores y mayores de 47 años, respectivamente ( $p = 0,001$ ). La discriminación de la curva ROC fue pobre ( $AUC = 0,67$ ).

Las diferencias en edad y tiempos de IOT con otras experiencias pueden explicar las diferencias de mortalidad. En el registro LIFEGARDS, que recogió los datos de 350 pacientes con SDRA no COVID-19 tratados con ECMO V-V, la edad media fue de  $47 \pm 17$  años y la mediana de días entre la IOT y el inicio de la ECMO fue realmente baja (2 días, RIQ: 0-5 días)<sup>25</sup>. La supervivencia a 6 meses fue del 61%. En el análisis multivariante, la edad avanzada (OR por cada año adicional 1,03; IC 95%: 1,02-1,05;  $p < 0,001$ ) y el retraso en el inicio de ECMO desde la IOT (OR por cada día de retraso 1,08; IC 95%: 1,03-1,14;  $p = 0,004$ ) fueron factores independientes de mortalidad. Schmidt et al.<sup>12</sup> reportaron una mortalidad estimada a 60 días del 31% (IC 95%: 22-42%) tras SDRA severo por COVID-19 tratado con ECMO en una experiencia de 83 pacientes jóvenes con mediana de edad de 49 años (RIQ: 41-56) y con una mediana de IOT previa a la terapia de 4 días (RIQ: 3-6). En nuestro Registro, las variables concernientes al estado ventilatorio previo al implante de ECMO, fundamentales en los resultados de recuperación pulmonar tras ECMO V-V, se recogieron de manera retrospectiva y, por último, se dispuso de datos de presión pico y PEEP del respirador previas en un 38,0% (108/284) y 60,6% (172/284) de los pacientes con ECMO V-V, respectivamente. Es probable que esto nos haya impedido valorar de forma adecuada su impacto en la mortalidad y puede haber interactuado negativamente para encontrar diferencias significativas en el análisis multivariante en cuanto a la significación de los tiempos de IOT previos. Además, las medianas de presiones pico de los

**Tabla 11**

Comparación de las poblaciones de las diferentes olas durante la pandemia

	Olas 1, 3, 4	Ola 2	p
Edad (años)	51,5 ± 10,2 (49,8-53,1)	53,8 ± 8,5 (51,8-55,7)	0,03
Sexo (masculino)	75,0	82,9	0,091
Enfermedad cardiovascular previa (%)	5,6	11,1	0,063
Insuficiencia renal previa (%)	3,2	8,5	0,028
HTA (%)	31,5	45,3	0,01
Obesidad (IMC ≥ 30) (%)	55,1	44,0	0,048
Vasopresores (%)	58,9	68,8	0,046
Complicaciones de ECMO (%)	57,6	67,2	0,08
Complicaciones neurológicas (%)	7,6	13,8	0,064
Centros > 30 casos (%)	48,8	53	0,45
Origen propio hospital (%)	52,1	54,4	0,7

HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal.

subgrupos de pacientes supervivientes y fallecidos fueron de 30 cmH<sub>2</sub>O, consistentemente superiores a las de otras series que han reportado excelentes resultados<sup>25</sup>, por lo que quizá nuestra selección de pacientes a ese respecto haya sido menos exigente. Todo ello indica que la edad, los tiempos de IOT previos y las presiones del ventilador se deben tener en cuenta en el momento de indicar la ECMO, porque así se pueden optimizar de forma significativa los resultados.

Se ha demostrado de manera consistente que los pacientes con COVID-19 presentan significativamente más prevalencia tanto de enfermedad cardiovascular como de HTA<sup>7</sup>, relacionando esta última con morbimortalidad de los pacientes con COVID-19<sup>30,31</sup>. En los pacientes tratados mediante ECMO este hallazgo no ha sido tan constante<sup>27</sup>. Sin embargo, la HTA aumenta la expresión de ECA2, molécula que puede favorecer la disfunción endotelial, la protrombosis y la hiperinflamación durante la COVID-19<sup>32</sup> y, por tanto, incrementar su gravedad.

En nuestra serie, las complicaciones durante la ECMO predijeron la mortalidad hospitalaria de manera consistente, tanto consideradas de forma global como cuando se analizaron los subgrupos de complicaciones digestivas y neurológicas. Los pacientes con COVID-19 tienen un estado protrombótico que predispone a presentar

eventos trombóticos arteriales y venosos<sup>33-35</sup>. En los pacientes tratados con ECMO V-V, la incidencia de TVP es todavía más elevada, pudiendo llegar al 85% de los pacientes monitorizados con ecografía. De igual modo, las complicaciones hemorrágicas en los pacientes con COVID-19 son elevadas debido a la activación de la fibrinólisis, al consumo de factores de la coagulación y a la aparición de coagulación intravascular diseminada<sup>4,36,37</sup>, que empeoran el pronóstico.

El tabaquismo mostró una significación limítrofe como factor protector de mortalidad en nuestros pacientes. Aunque el hábito tabáquico se ha relacionado con un incremento de la incidencia y de la severidad de los síntomas de COVID-19, la respuesta inflamatoria en esta enfermedad está, en parte, mediada por una disfunción de la vía colinérgica antiinflamatoria. La nicotina estimula esta vía mediante la activación de receptores colinérgicos nicotínicos ( $\alpha 7nAChR$ )<sup>38</sup> y se ha postulado que podría reducir la respuesta inflamatoria y la gravedad de COVID-19 debido a una atenuación de la tormenta de citocinas y a una regulación de la reacción inflamatoria alveolar pulmonar a través de la modulación de la respuesta neuroendocrina local<sup>39</sup>. Suzuki et al. han observado en un análisis de la mortalidad a 30 días de 341.166 pacientes que el tabaquismo activo previno la mortalidad en personas infectadas por COVID-19 (aRR ajustado 0,81; IC 95%: 0,66-0,989)<sup>30</sup>. En la población de pacientes críticos con necesidad de ECMO en los que la reacción inflamatoria es exacerbada por la fisiología del propio dispositivo, la nicotina podría desempeñar un papel en la regulación de la reacción inflamatoria sistémica y pulmonar.

En nuestro estudio, el incremento de peso resultó claramente protector para la mortalidad hospitalaria. La mortalidad fue del 54,1 versus 68,4% para los pacientes con más y menos de 88 kg, respectivamente ( $p=0,016$ ), aunque la discriminación de la curva ROC fue, de nuevo, pobre (AUC=0,61). En un reciente metaanálisis de 22 estudios observacionales con 1.896 pacientes tratados mediante ECMO V-V y V-A por COVID-19, se observó que el incremento del IMC era un factor protector de mortalidad (OR 0,997; IC 95%: 0,956-0,999;  $p=0,04$ )<sup>27</sup>. Estas observaciones no se han confirmado, sin embargo, en otros estudios y metaanálisis<sup>31</sup>. En cualquier caso, es muy conocida la «paradoja» de la obesidad, en la que los pacientes con IMC leve o moderadamente aumentado tienen menor mortalidad en UCI que los pacientes con normopeso, y se han reportado hallazgos similares en pacientes con sepsis<sup>40</sup>, insuficiencia cardíaca o cardiopatía isquémica<sup>41</sup>, entre otros. Varias de las condiciones asociadas a la obesidad y que se postula que favorecen esa «protección» podrían contribuir a una menor morbimortalidad durante la ECMO por COVID-19, como son unas mayores reservas energéticas, el precondicionamiento inflamatorio, un perfil inmunológico antiinflamatorio o el incremento de la síntesis adrenal de esteroides<sup>42</sup>. Nuestro estudio señala que los pacientes más mayores y con más deterioro ponderal previo son los que pueden presentar peor pronóstico cuando precisan ECMO en este contexto.

La mortalidad de los pacientes trasladados desde centros de referencia ha sido mayor en nuestra serie que los pacientes implantados en el propio centro. El tratamiento con ECMO en este subgrupo de pacientes supone un consumo importante de recursos<sup>26</sup>, especialmente reducidos durante la pandemia. Esto hace que se haya promulgado que el uso de ECMO en pacientes COVID-19 debe efectuarse en centros con experiencia en el manejo de estos dispositivos para optimizar los resultados<sup>1,12,43,44</sup>. En una serie retrospectiva multicéntrica e internacional, el tratamiento en centros con experiencia acumulada > 30 casos entre la primera y la segunda ola fue predictor de mortalidad hospitalaria<sup>24</sup>. En nuestro caso, los pacientes tratados en centros con mayor experiencia (definida como > 30 casos entre las 4 olas) presentaban con más frecuencia EPOC y más enfermedad cardiovascular previa, pero precisaron menos antibióticos, antivirales, inotrópicos y vasoconstrictores previos. Además, presentaron menor ácido láctico

en el momento del implante y precisaron menos cambios de configuración de ECMO. La mortalidad de los pacientes con ECMO V-V en estos centros no difirió de la de hospitales con menor volumen, aunque, debido a las diferencias poblacionales, a todo lo que supone un traslado interhospitalario y a la heterogeneidad de la selección y manejo de los pacientes entre centros, es muy difícil sacar conclusiones.

A este respecto, Lebreton et al.<sup>45</sup> describen una experiencia regional francesa con 302 pacientes en la que se centralizaron los implantes por equipos limitados y se homogeneizó la selección y el manejo periprocedimiento. Entre las contraindicaciones caben destacar la edad mayor de 70 años y una IOT mayor de 10 días. Sin embargo, no se hicieron restricciones respecto a las presiones del respirador. Las presiones meseta medias fueron similares a las presiones pico de nuestros pacientes (30 cmH<sub>2</sub>O) y casi idénticas también entre los pacientes supervivientes y fallecidos. La supervivencia a 90 días fue del 46%, similar a la de nuestro Registro, pero con una mayor supervivencia en centros con mayor experiencia (OR 2,98; IC 95%: 1,46-6,04;  $p=0,0026$ ) y sin diferencias entre los pacientes trasladados y los tratados en el propio centro.

Existen muy pocas experiencias con seguimiento a medio plazo de estos enfermos. Biancari et al.<sup>46</sup> reportaron una mortalidad hospitalaria del 53% y, también de manera similar a nuestra serie, todos los pacientes dados de alta sobrevivieron a un seguimiento de 6 meses. En cuanto a la recuperación funcional, en otras causas de SDRA tratadas en UCI, casi un tercio de los pacientes continúan sin incorporarse a su puesto laboral al año del alta<sup>47</sup>. Los déficits que presentan a largo plazo son tanto motores como cognitivos y emocionales. En los supervivientes de la COVID-19 estas afectaciones son probablemente más intensas que en otras enfermedades debido a que el carácter contagioso de la enfermedad genera una limitación de los cuidados, con reducción significativa de cambios posturales, precocidad y sesiones de fisioterapia, etc., además del aislamiento social y familiar impuesto. En una pequeña serie de 23 pacientes jóvenes con mediana de edad de 47 años, de los 14 pacientes supervivientes al año de seguimiento solo 6 habían recobrado la vida laboral<sup>48</sup>. Según el Cuestionario de Discapacidad de la OMS de la Escala de Rankin, el 75% de los pacientes presentaban discapacidad. Además, el 40% mostraba signos de depresión y el 60%, de ansiedad. De todos estos estudios se infiere que, aunque la ECMO puede ser eficaz para mejorar la mortalidad de estos pacientes, necesitan un importante soporte de rehabilitación funcional y psicológica posterior que, en el mejor de los casos, debe ser prolongado. A este respecto se ha iniciado un proyecto encaminado a promover la recuperación de este tipo de pacientes (ORACLE, *Outcomes and Recovery After COVID-19 Leading to ECMO*)<sup>49</sup>.

En nuestra serie, tras  $196 \pm 101,7$  días de seguimiento, el 100% de los pacientes con ECMO V-V a los que se hizo seguimiento clínico estaban vivos en el momento del contacto telefónico, el 89,6% de los pacientes se encontraban en clase funcional I-II/IV de la NYHA y el 82,1% presentaban limitaciones nulas, despreciables o leves para las actividades diarias, según la escala de Leiden. Lamentablemente solo se realizó seguimiento más allá de los 3 meses al 59,6% del total de los pacientes dados de alta, por lo que es difícil extraer conclusiones hasta que se complete el seguimiento en toda la serie. Entre los pacientes supervivientes, los predictores con peor resultado funcional fueron los días en UCI y un menor tiempo desde el alta hospitalaria al seguimiento clínico, sin diferencias en otras características, incluidas las complicaciones durante la ECMO. La mayor estancia en UCI supone una evolución más complicada con un mayor riesgo de polineuropatía, sarcopenia, secuelas pulmonares, etc., que inducen una peor evolución. En el análisis multivariante, solo los días transcurridos desde el alta al seguimiento resultaron predictores de limitación o mala clase funcional. En los modelos de regresión, la inclusión de la variable del momento del seguimiento neutralizaba de manera consistente la capacidad

de la edad para predecir la aparición de evento secundario y los efectos protectores del peso corporal y del origen del paciente en el propio hospital frente a su aparición. Este hallazgo es un indicativo claro de la lentitud de la recuperación funcional de estos pacientes, con largas estancias en UCI, largos periodos de pronó, traqueostomía, frecuentes secuelas pulmonares, dificultades para su soporte psicológico, social y familiar, etc.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. El carácter observacional no aleatorizado respecto a un grupo control de tratamiento médico óptimo frente a ECMO nos impide extraer conclusiones en cuanto al beneficio de esta terapia en pacientes con COVID-19 severo. La mayoría de los datos se recopilaron de manera prospectiva, pero algunas variables se recogieron retrospectivamente, según evolucionó la evidencia científica. Esto ha hecho que se haya producido una pérdida de casos importante en algunas determinaciones, sobre todo en variables analíticas y respiratorias pre-ECMO, lo que impide extraer conclusiones al respecto. El carácter multicéntrico aporta gran extrapolabilidad a los resultados. Sin embargo, la variabilidad de las indicaciones, contraindicaciones y manejo de los pacientes, establecidos según la experiencia y protocolos de cada centro, supone un importante sesgo en la valoración de los resultados y en su potencial comparación con otras experiencias. Por otro lado, aunque incluye a pacientes de 25 hospitales, no podemos estar seguros de que represente correctamente a toda la población ECMO-COVID española, máxime cuando nuestra muestra procede sobre todo de centros en los que el implante lo realizan cirujanos cardiovasculares. El seguimiento de los pacientes ha sido limitado al 80,0% de los pacientes que habían cumplido los 3 meses tras el alta, lo que supone, además, el 59,6% del total de los pacientes dados de alta, lo cual puede inducir un sesgo para la interpretación de los resultados del evento secundario. Además, un porcentaje no desdeñable de los pacientes todavía estaban ingresados en el momento del análisis. Para definir más exactamente la evolución a medio y largo plazo de estos pacientes se precisa completar un seguimiento adicional, que se va a realizar al año del cierre de la inclusión de pacientes.

## Conclusiones

En nuestra experiencia la terapia ECMO proporciona supervivencias hospitalarias favorables, cercanas al 50% en pacientes gravemente enfermos por COVID-19. La edad, la HTA y las complicaciones en ECMO, tanto globales como digestivas y neurológicas consideradas de forma individual, son los predictores de mortalidad en pacientes con ECMO V-V, mientras que un mayor peso corporal y la procedencia del propio hospital son factores protectores. El deterioro funcional tras el alta hospitalaria solo se ve influida de manera independiente por el tiempo de seguimiento transcurrido tras el alta, lo que indica una lenta recuperación. Es necesario implementar equipos multidisciplinares de cuidados tras el alta hospitalaria de estos pacientes, dada la multifocalidad de las causas de su deterioro funcional.

La optimización clínica de los resultados y la investigación futura requieren unificar las indicaciones, contraindicaciones y el manejo de estos pacientes. Completar el seguimiento al año de toda la serie nos va a permitir definir mejor nuestros resultados.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

## Anexo 1. Variables recogidas en el registro ECMO-COVID de la Sociedad Española de Cirugía Cardiovascular y Endovascular

Centro código  
 Fecha de nacimiento  
 Edad (años)  
 Peso (kg)  
 Índice de masa corporal (kg/m<sup>2</sup>)  
 Obesidad IMC > 30 (sí, no)  
 EPOC (sí, no) Uso prolongado de broncodilatadores o corticosteroides por enfermedad pulmonar crónica  
 Diabetes (sí, no) Diagnóstico de diabetes mellitus previo al implante  
 Enfermedad cardiovascular (sí, no) Enfermedad cardiaca estructural concomitante o cardiopatía isquémica o insuficiencia cardiaca con o sin fracción de eyección reducida previa concomitante  
 Insuficiencia renal (sí, no) Aclaramiento de creatinina menor de 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>  
 Diálisis preimplante (sí, no)  
 Hipertensión arterial (sí, no)  
 Tabaquismo (sí, no)  
 Sexo (masculino, femenino, desconocido)  
 Raza (desconocida, asiática, negra, hispana, blanca)  
 Intubación orotraqueal (IOT) (sí, no)  
 Fecha de intubación  
 Días de IOT pre-ECMO  
 Traqueostomía (sí, no)  
 Fecha de traqueostomía  
 Terapia médica pre-ECMO (sí, no) (antibióticos o antivirales o inótropos o vasopresores)  
 Antibióticos (sí, no)  
 Antivirales (sí, no)  
 Inótropos (sí, no)  
 Vasopresores (sí, no)  
 Pronado pre-ECMO (sí, no)  
 Fecha de inicio de pronado  
 pO<sub>2</sub> pre-ECMO (mmHg)  
 pCO<sub>2</sub> pre-ECMO (mmHg)  
 pH pre-ECMO  
 Láctico pre-ECMO (mmol/L)  
 FiO<sub>2</sub> pre-ECMO  
 PEEP pre-ECMO (cmH<sub>2</sub>O)  
 P pico ventilador pre-ECMO (cmH<sub>2</sub>O)  
 PCR (mg/dl) preimplante  
 Ferritina (ng/ml) preimplante  
 Dímero-D (mcg/l) preimplante  
 Linfocitos/mm<sup>3</sup> preimplante  
 Procalcitonina (ng/ml) preimplante  
 Sweep (L/min) al implante  
 Tipo de ECMO (V-V, V-A)  
 Fecha de implante ECMO  
 Accesos ECMO (femorofemoral, femoyugular, yugular-femoral, yugular doble luz, femoroaxilar, central)  
 Perfusión distal de miembro inferior (sí, no)  
 Venteo de VI (sí, no)  
 Tipo de venteo de VI (describir)  
 Indicación ECMO (SDRA)  
 Fallo orgánico no pulmonar preimplante (cardiaco, renal, hepático) (sí, no) SECCE  
 Terapia coadyuvante con plasmaféresis (sí, no)  
 Terapia coadyuvante con Cytosorb (sí, no)  
 Terapia coadyuvante con leucoféresis (sí, no)  
 Terapia coadyuvante con MARS (sí, no)  
 Cambio de configuración de ECMO (sí, no)  
 Fecha de cambio de configuración de ECMO  
 Configuración de ECMO tras cambio de configuración (sí, no)

Indicación de cambio de configuración de ECMO  
 Anticoagulación (heparina, bivalirudina, argatrobán, no anticoagulación, otros)  
 Máximo flujo de ECMO pump flow (L/min)  
 Complicaciones en ECMO (sí, no)  
 Fracaso renal (diálisis) (sí, no)  
 Complicación neurológica (sí, no) (hemorrágica, isquémica)  
 Complicación pulmonar (neumotórax/sangrado/TEP) (sí, no)  
 Complicación digestiva (isquemia/sangrado) (sí, no)  
 Desconexión de ECMO (sí, no)  
 Fecha de desconexión de ECMO  
 Muerte en ECMO (sí, no)  
 Fecha de muerte en ECMO  
 Causa de muerte en ECMO (parada cardiaca, fracaso respiratorio, shock séptico, lesión neurológica, fracaso multiorgánico, otros)  
 Días en UCI  
 Días de hospital  
 Alta vivo de hospital (sí, no)  
 Origen del paciente (propio hospital, hospital de referencia)  
 Fecha de alta del hospital  
 Destino del paciente  
 Fecha de seguimiento (>3 meses tras el alta)  
 Estatus (>3 meses tras el alta) (vivo, muerto)  
 Clase funcional de NYHA (>3 meses tras el alta)  
 Estado de dependencia / funcional (>3 meses tras el alta) (grado 0, «ausencia de limitación funcional», grado 1 «limitación funcional despreciable», Grado 2 «limitación funcional leve», Grado 3 «limitación funcional moderada», Grado 4 «limitación funcional severa»)  
 Estatus actual (muerte en ECMO, muerte tras desconexión ECMO, vivo en ECMO, vivo tras desconexión ECMO, vivo alta de UCI, vivo alta del hospital)

## Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.circv.2022.01.007](https://doi.org/10.1016/j.circv.2022.01.007).

## Bibliografía

- Kichloo A, Kumar A, Amir R, Aljadah M, Farooqi N, Albosta M, et al. Utilization of extracorporeal membrane oxygenation during the COVID-19 pandemic. *World J Crit Care Med.* 2021;10:1–11.
- WHO. World Health Organization. COVID-19 situation report. 2019, <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus->
- MacLaren G, Fisher D, Brodie D. Preparing for the most critically ill patients with COVID-19: The potential role of extracorporeal membrane oxygenation. *JAMA.* 2020;323:1245–6.
- Tabatabai A, Gheim MH, Kaczorowski DJ, Shah A, Dave S, Haase DJ, et al. Mortality risk assessment in Covid-19 veno-venous extracorporeal membrane Oxygenation. *Ann Thorac Surg.* 2021.
- Yang X, Cai S, Luo Y, Zhu F, Hu M, Zhao Y, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for coronavirus disease 2019-induced acute respiratory distress syndrome: A multicenter descriptive study. *Crit Care Med.* 2020;48:1289–95.
- Shekar K, Slutsky AS, Brodie D. ECMO for severe ARDS associated with COVID-19: Now we know we can, but should we? *Lancet Respir Med.* 2020;8:1066–8.
- Akhtar W, Olusanya O, Baladia MM, Young H, Shah S. SARS-CoV-2 and ECMO: Early results and experience. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020:1–8.
- Goligher EC, Tomlinson G, Hajage D, Wijeyesundera DN, Fan E, Jüni P, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome and posterior probability of mortality benefit in a *post hoc* Bayesian analysis of a randomized clinical trial. *JAMA.* 2018;320:2251–9.
- Peek GJ, Elbourne D, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, et al. Randomised controlled trial and parallel economic evaluation of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR). *Health Technol Assess.* 2010;14:1–46.
- Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, Guerville C, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2018;378:1965–75.
- Zhu Y, Zhang M, Zhang R, Ye X, Wei J. Extracorporeal membrane oxygenation versus mechanical ventilation alone in adults with severe acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract.* 2021; e14046.
- Schmidt M, Hajage D, Lebreton G, Monsel A, Voiriot G, Levy D, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome associated with COVID-19: A retrospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2020;8:1121–31.
- Shekar K, Badulak J, Peek G, Boeken U, Dalton HJ, Arora L, et al. Extracorporeal life support organization coronavirus disease 2019 interim guidelines: A consensus document from an international group of interdisciplinary extracorporeal membrane oxygenation providers. *ASAIO J.* 2020;66:707–21.
- Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;46:846–8.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan China: A retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1054–62.
- Henry BM. COVID-19 ECMO, and lymphopenia: A word of caution. *Lancet Respir Med.* 2020;8:e24.
- Badulak J, Antonini MV, Stead CM, Shekerdemian L, Raman L, Paden ML, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: Updated 2021 Guidelines from the Extracorporeal Life Support Organization. *ASAIO J.* 2021;67:485–95.
- Klok FA, Boon G, Barco S, Endres M, Geelhoed JJM, Knauss S, et al. The post-COVID-19 functional status scale: A tool to measure functional status over time after COVID-19. *Eur Respir J.* 2020;56.
- Zapol WM, Snider MT, Hill JD, Fallat RJ, Bartlett RH, Edmunds LH, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. *JAMA.* 1979;242:2193–6.
- Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL, Clemmer TP, Orme JF Jr, Weaver LK, et al. Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO2 removal for adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149:295–305.
- Loforte A, Di Mauro M, Pellegrini C, Monterosso C, Pelenghi S, Degani A, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19 respiratory distress syndrome: An Italian Society for Cardiac Surgery Report. *ASAIO J.* 2021.
- ELSO (European Life Support Organization) [consultado 21 Feb 2021]. Disponible en: <https://www.elseo.org/Registry/FullCOVID19RegistryDashboard.aspx>.
- Barbaro RP, MacLaren G, Boonstra PS, Combes A, Agerstrand C, Annich G, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: Evolving outcomes from the international Extracorporeal Life Support Organization Registry. *Lancet.* 2021.
- Riera J, Roncon-Albuquerque R Jr, Fuset MP, Alcántara S, Blanco-Schweizer P. Increased mortality in patients with COVID-19 receiving extracorporeal respiratory support during the second wave of the pandemic. *Intensive Care Med.* 2021;1–4.
- Schmidt M, Pham T, Arcadipane A, Agerstrand C, Ohshimo S, Pellegrino V, et al. Mechanical ventilation management during extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome in an international multicenter prospective cohort. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200:1002–12.
- Zochios V, Brodie D, Charlesworth M, Parhar KK. Delivering extracorporeal membrane oxygenation for patients with COVID-19: What, who, when and how? *Anaesthesia.* 2020;75:997–1001.
- Ramanathan K, Shekar K, Ling RR, Barbaro RP, Wong SN, Tan CS, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2021;25:211.
- Haiduc AA, Alom S, Melamed N, Harky A. Role of extracorporeal membrane oxygenation in COVID-19: A systematic review. *J Card Surg.* 2020;35:2679–87.
- Marullo AG, Cavarretta E, Biondi Zoccai G, Mancone M, Peruzzi M, Piscioneri F, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for critically ill patients with coronavirus-associated disease 2019: An updated perspective of the European experience. *Minerva Cardioangiol.* 2020;68:368–72.
- Suzuki A, Efrid JT, Redding T St, Thompson AD Jr, Press AM, Williams CD, et al. COVID-19-associated mortality in US veterans with and without SARS-CoV-2 infection. *Int J Environ Res Public Health.* 2021:18.
- Taylor EH, Marson EJ, Elhadi M, Macleod KD, Yu YC, Davids R, et al. Factors associated with mortality in patients with COVID-19 admitted to intensive care: A systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia.* 2021;76:1224–32.
- Pathangey G, Fadadu PP, Hospodar AR, Abbas AE. Angiotensin-converting enzyme 2 and COVID-19: Patients, comorbidities, and therapies. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2021;320:L301–30.
- Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: A multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020;46:1089–98.
- Smolarz A, McCarthy P, Shmookler A, Badhwar V, Hayanga AJ, Sakhujia A. Utilization of thromboelastogram and inflammatory markers in the management of hypercoagulable state in patients with COVID-19 requiring ECMO support. *Case Rep Crit Care.* 2021;2021:8824531.
- Beys C, Huette P, Abou-Arab O, Berna P, Mahjoub Y. Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19-associated severe acute respiratory distress syndrome and risk of thrombosis. *Br J Anaesth.* 2020;125:e260–2.
- Parzy G, Daviet F, Puech B, Sylvestre A, Guerville C, Porto A, et al. Venous thromboembolism events following venovenous extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 based on CT scans. *Crit Care Med.* 2020;48:e971–5.
- Guo Z, Sun L, Li B, Tian R, Zhang X, Zhang Z, et al. Anticoagulation management in severe coronavirus disease 2019 patients on extracorporeal membrane oxygenation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020.
- Tindle HA, Newhouse PA, Freiberg MS. Beyond smoking cessation: Investigating medicinal nicotine to prevent and treat COVID-19. *Nicotine Tob Res.* 2020;22:1669–70.

39. Gauthier AG, Lin M, Wu J, Kennedy TP, Daley LA, Ashby CR Jr, et al. From nicotine to the cholinergic anti-inflammatory reflex: Can nicotine alleviate the dysregulated inflammation in COVID-19? *J Immunotoxicol.* 2021;18:23–9.
40. Pepper DJ, Demirkale CY, Sun J, Rhee C, Fram D, Eichacker P, et al. Does obesity protect against death in sepsis? A retrospective cohort study of 55,038 adult patients. *Crit Care Med.* 2019;47:643–50.
41. Donataggio MP, Vanzo A, Bosello O. Obesity paradox and heart failure. *Eat Weight Disord.* 2021;26:1697–707.
42. Karampela I, Chrysanthopoulou E, Christodoulatos GS, Dalamaga M. Is there an obesity paradox in critical illness? Epidemiologic and metabolic considerations. *Curr Obes Rep.* 2020;9:231–44.
43. Barbaro RP, MacLaren G, Boonstra PS, Iwashyna TJ, Slutsky AS, Fan E, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: An international cohort study of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *Lancet.* 2020;396:1071–8.
44. Agerstrand C, Dubois R, Takeda K, Uriel N, Lemaitre P, Fried J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for coronavirus disease 2019: Crisis standards of care. *ASAIO J.* 2021;67:245–9.
45. Lebreton G, Schmidt M, Ponnaiah M, Folliguet T, Para M, Guihaire J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation network organisation and clinical outcomes during the COVID-19 pandemic in Greater Paris France: A multicentre cohort study. *Lancet Respir Med.* 2021;9:851–62.
46. Biancari F, Mariscalco G, Dalén M, Settembre N, Welp H, Perrotti A, et al. Six-month survival after extracorporeal membrane oxygenation for severe COVID-19. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2021;35:1999–2006.
47. Kamdar BB, Suri R, Suchyta MR, Digrande KF, Sherwood KD, Colantuoni E, et al. Return to work after critical illness: A systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2020;75:17–27.
48. Rajajee V, Fung CM, Seagly KS, Park PK, Raghavendran K, Machado-Aranda DA, et al. One-year functional cognitive, and psychological outcomes following the use of extracorporeal membrane oxygenation in coronavirus disease 2019: A prospective study. *Crit Care Explor.* 2021;3:e0537.
49. Mayer KP, Jolley SE, Etchill EW, Fakhri S, Hoffman J, Sevin CM, et al. Long-term recovery of survivors of coronavirus disease (COVID-19) treated with extracorporeal membrane oxygenation: The next imperative. *JTCVS Open.* 2021;5:163–8.