

## Comentario editorial

## ECMO-VA y descarga ventricular. ¿Una estrategia que puede marcar la diferencia o solo un rayo de esperanza?



## VA-ECMO and ventricular unloading. A game-changer or just a glimmer of hope?

Aitor Uribarri<sup>a,b,c,\*</sup>, Eduard Ródenas-Alesina<sup>a,b,c</sup> e Ignacio Ferreira-González<sup>a,b,c</sup><sup>a</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España<sup>b</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España<sup>c</sup> Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Barcelona, España

## Historia del artículo:

Recibido el 4 de noviembre de 2024

Aceptado el 5 de noviembre de 2024

On-line el 14 de noviembre de 2024

El uso de la asistencia circulatoria mediante oxigenador extracorpóreo de membrana venoarterial (ECMO-VA) para los pacientes en *shock* cardiogénico (SC) ha aumentado considerablemente en la última década. Sin embargo, hasta la fecha no existe evidencia científica robusta que demuestre un incremento en la supervivencia<sup>1,2</sup>. Es importante señalar que el ECMO-VA no es un dispositivo de asistencia ventricular y que la asistencia circulatoria que ofrece puede aumentar la resistencia vascular periférica, lo que dificulta el vaciado adecuado del ventrículo izquierdo (VI). Esta situación aumenta las presiones de llenado de las cavidades izquierdas, lo que puede desencadenar isquemia coronaria, congestión pulmonar y trombosis intracavitarias. Para mitigar estos efectos, se han desarrollado diversas estrategias orientadas a descargar las cavidades izquierdas, combinables entre sí, que incluyen el uso de fármacos inotrópicos y diuréticos, así como diferentes métodos mecánicos que emplean otros dispositivos de asistencia circulatoria mecánica (ACM)<sup>3</sup>. No obstante, las interacciones entre el sistema cardiovascular del paciente, el ECMO-VA y un dispositivo adicional de descarga son complejas, multifactoriales y dinámicas. Numerosos estudios observacionales indican un posible beneficio en la supervivencia cuando se utiliza una estrategia de descarga con dispositivos de ACM en pacientes con ECMO-VA<sup>4</sup>. Un análisis del registro ELSO, que incluyó a cerca de 13.000 pacientes, informó de que aproximadamente el 25% de los casos de ECMO-VA utilizaban una estrategia de descarga con un dispositivo de ACM<sup>5</sup>. A pesar de que sufrieron un mayor número de complicaciones, estos pacientes mostraron una mejor supervivencia hospitalaria (el 56,6 frente al 59,3%;  $p = 0,006$ ). Es importante destacar que la reducción absoluta de la mortalidad no superó el 3%, y este porcentaje no mejoró tras realizar un emparejamiento por puntuación de propensión. Esto significa que, de cada 30 pacientes a quienes se implanta un dispositivo de ACM

para facilitar la descarga, se salvaría 1 vida, pero se expondría a 29 pacientes a complicaciones sin mejorar su supervivencia.

Tras los resultados neutros observados en el estudio ECLS-SHOCK, se han planteado diversas hipótesis que intentan explicar los resultados. Una de las principales es que solo el 5,8% de los pacientes del grupo con ECMO-VA recibió una descarga activa<sup>6</sup>. Estas críticas han cobrado aún más relevancia tras la publicación de los resultados del estudio DanGer, que evaluó el uso de un dispositivo de asistencia ventricular percutáneo (DAVp) tipo Impella CP (Abiomed, Estados Unidos) en pacientes con SC e infarto agudo de miocardio (IAM), que logró reducir la mortalidad (el 58,5% en el grupo de control frente al 45,8% en el grupo de Impella;  $p = 0,04$ )<sup>7</sup>. Estos hallazgos indicarían un mayor potencial de recuperación cardiaca con dispositivos que descargan el VI directamente.

Hay en curso 3 ensayos clínicos están evaluando si descargar a los pacientes con ECMO-VA mejora los resultados. El UNLOAD ECMO (NCT05577195) y el REVERSE (NCT03431467) analizan el uso de Impella CP para reducir la mortalidad y mejorar la recuperación miocárdica, mientras que el ANCHOR (NCT04184635) compara el ECMO-VA con balón de contrapulsación intraaórtico (BCIAo) frente al tratamiento óptimo en SC e IAM, buscando superar las limitaciones del ECMO-VA.

Muchos autores defienden que el beneficio de la descarga no depende solo del método, sino también del momento en que se realiza. En esta línea, varios estudios observacionales han mostrado que una descarga temprana puede mejorar el pronóstico. Schrage et al. mostraron que el implante de DAVp menos de 2 h tras el inicio del ECMO-VA se asoció con una reducción ajustada del 36% del riesgo relativo de mortalidad a 30 días en comparación con la descarga tardía<sup>8</sup>. Existen varios mecanismos que podrían explicar estos hallazgos. Por un lado, modelos animales han mostrado que la descarga temprana puede activar señales cardioprotectoras y reducir el nivel de apoptosis en el contexto de un IAM<sup>9</sup>. Por otro, la descarga puede favorecer el flujo coronario y reduce el daño por reperfusión mejorando el tamaño del infarto<sup>10</sup>. Aunque estos hallazgos podrían llevar a pensar en la necesidad obligada de una descarga precoz, es importante señalar que existen 2 ensayos

## VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2024.09.010>

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [auribarrig@gmail.com](mailto:auribarrig@gmail.com) (A. Uribarri).✉ [@auribarri](mailto:@auribarri)<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2024.11.006>

0300-8932/© 2024 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

aleatorizados que evaluaron esta cuestión utilizando una canulación transeptal, y no documentaron impacto alguno en la mortalidad a 30 días<sup>11,12</sup>.

### DESCARGA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO: ¿UNA VENTAJA EN EL TRASPLANTE?

La asistencia con ECMO-VA como tratamiento estabilizador a la espera de un trasplante cardíaco (TxC), conocido como «puente a trasplante», también ha experimentado un crecimiento similar en el mundo, aunque en nuestro país ha permanecido estable<sup>13</sup>. Un factor fundamental que ha podido contribuir a ello son los resultados menos favorables comunicados por el grupo español al comparar el ECMO-VA con otros dispositivos de ACM<sup>14</sup>.

En un reciente artículo publicado en *Revista Española de Cardiología*, Enríquez-Vázquez et al. presentan un análisis retrospectivo de 16 centros españoles con TxC, en el que se evaluó a 245 pacientes que recibieron un TxC asistidos con ECMO-VA entre 2010 y 2020<sup>15</sup>. El análisis se centró en comparar a los pacientes que recibieron una estrategia de descarga mecánica del VI (54,3%) con aquellos que solo recibieron ECMO-VA. La canulación predominante en ambos grupos fue femoral (81,2%) y la estrategia de descarga más utilizada fue el BCIAo (84,2%), seguido de la canulación ventricular apical (9%). Sorprendentemente, solo se utilizaron DAVp en 2 pacientes. El objetivo principal fue evaluar la mortalidad al año del TxC, mientras que los objetivos secundarios fueron la incidencia de disfunción primaria del injerto (DPI) y otras complicaciones como hemorragia o infecciones. La supervivencia a 1 año tras el TxC fue del 74,4% en el grupo con descarga frente al 59,8% en el grupo sin descarga ( $p = 0,025$ ). Tras un análisis multivariante, se observó que la descarga se asoció con una reducción de la mortalidad a 1 año (*hazard ratio* ajustada = 0,50; intervalo de confianza del 95%, 0,32–0,78;  $p = 0,003$ ), sin diferencia entre el uso de BCIAo u otros dispositivos.

En primer lugar, queremos felicitar a los autores el esfuerzo realizado para probar una hipótesis con gran importancia clínica y todavía sin respuesta. No obstante, consideramos que una reducción del 15% en la mortalidad al año es un valor llamativamente elevado y que contrasta con trabajos previos de manera significativa. En un análisis reciente del registro UNOS, se incluyó a 624 pacientes que recibieron un TxC asistidos con ECMO-VA entre 2018 y 2023; de ellos, 240 (38,5%) contaban con una estrategia de descarga (106 con Impella y 134 con BCIAo). La supervivencia fue comparable (el 88,0% con ECMO solo frente al 90,4%;  $p = 0,92$ ), sin diferencias en el análisis multivariado ni en función del dispositivo empleado<sup>16</sup>. Las diferencias entre los resultados de ambos registros son evidentes. Una posible explicación podría ser la mayor experiencia y el mejor abordaje de estos pacientes en la cohorte de la UNOS, lo cual se refuerza por el hecho de que se trata de una cohorte más reciente. Esta tendencia también es visible en el estudio de Enríquez-Vázquez et al., quienes comunicaron una mejoría cercana al 20% en la supervivencia del grupo de ECMO y descarga al comparar los periodos 2017–2020 con 2010–2014, y una mejoría del 10% en el grupo sin descarga<sup>15</sup>. Por lo tanto, se observa una curva de aprendizaje nacional en el tratamiento de estos pacientes que posiblemente no se ha logrado captar con los métodos de ajuste empleados en el artículo.

Como en cualquier estudio retrospectivo, los aspectos metodológicos son clave a la hora de interpretar los resultados. A pesar de que los análisis de regresión pueden mitigar ciertos problemas relacionados con el desequilibrio de variables clave entre grupos, en el estudio se presentan 2 poblaciones diferentes: el grupo que recibe descarga del VI sugiere un perfil de SC relacionado con el

IAM (VI más pequeños, menos dispositivos y arritmias previas, más ventilación mecánica y parada cardíaca), mientras que el grupo que recibe ECMO-VA aislado sugiere un SC más relacionado con progresión de la insuficiencia cardíaca. En este contexto, es poco probable que un análisis multivariante logre controlar todas las diferencias, y tal vez un análisis con puntuación de propensión o ponderación de probabilidad inversa de recibir la descarga del VI hubiese podido ajustar mejor las diferencias entre grupos. Igualmente, la decisión sobre el implante de una descarga del VI a menudo viene dictada por protocolos asistenciales o prácticas locales que no se consideran en el análisis, por lo que la heterogeneidad entre centros debería haberse incorporado con un modelo de efectos mixtos, dado que no sería implausible que los centros de mayor volumen emplearan descargas del VI en mayor frecuencia, lo que podría justificar en parte las diferencias observadas.

Los autores argumentan que la diferencia en mortalidad al año en el grupo de descarga del VI se podría deber a una mejoría de la hemodinámica y la situación clínica del paciente. Sin embargo, si así fuera, debería verse una diferencia en supervivencia más temprana ( $p = 0,134$  para diferencias a 30 días) o una mayor tasa de DPI, que tampoco es significativa. Resulta difícil pensar que la ventaja que pueda conferir la descarga del VI en pacientes con ECMO-VA, que en otros registros se estima mucho más marginal, sea en esta población tan influyente que modifique la supervivencia más allá de los 30 días sin modificar las tasas de DPI, cuando este es el principal factor de riesgo de mortalidad precoz tras el TxC. Se desconoce la causa del fallecimiento de los pacientes, lo cual habría sido deseable para arrojar luz sobre la plausibilidad de que la reducción en mortalidad observada se deba realmente a una mejoría hemodinámica.

Otra consideración fundamental es el momento que los autores escogen para iniciar el seguimiento. El inicio del seguimiento parte del momento del TxC, por lo que consideramos que, para evaluar el impacto de la descarga del VI, se debería haber ajustado, igual que se contempla el tiempo de isquemia, por la presencia de DPI, una situación catastrófica que se conoce en las primeras 24 h del TxC. Tampoco se han incluido en el ajuste otros factores relacionados con la DPI, como la canulación precoz del ECMO-VA o la canulación periférica del ECMO-VA, que el mismo grupo ha definido como asociados con menor mortalidad posoperatoria<sup>17</sup>.

El hecho de que el seguimiento se inicie en el momento del TxC y no en el de la canulación del ECMO-VA deja al clínico sin resolver la pregunta fundamental que los autores del estudio pretenden responder: conocer si se debe combinar o no con una descarga del VI al ECMO-VA para lograr un incremento de la supervivencia. Consideramos que la pregunta queda por resolver, esencialmente porque se desconoce el porcentaje de pacientes de cada grupo que fallecen antes de su inclusión en lista de espera y el porcentaje de pacientes que fallecen estando en lista. En este sentido, estudios con mayor tamaño muestral han descrito que añadir descargas del VI podrían mejorar la supervivencia, pero con el coste de incrementar las complicaciones, por lo que no sería improbable que, en el grupo que recibe descarga del VI, estas complicaciones impidieran a los pacientes llegar a ser incluidos en lista de TxC en mayor medida que en el grupo que recibe ECMO-VA solo. Incluso, en el sentido opuesto, dada la baja tasa de pacientes asistidos con DAVp junto con ECMO-VA en el registro ( $n = 2$ ), podría ser que el uso de DAVp con ECMO-VA hubiese llevado a que fueran posibles la descanulación del ECMO-VA y una mayor tasa de recuperación. En cualquier caso, el análisis planteado por los autores elimina del estudio a los pacientes que no llegan al TxC o que lo reciben desde un DAVp, por lo que no es descartable la presencia de un sesgo de selección significativo que impide responder a la pregunta que plantea.

En conclusión, los resultados de este análisis del registro nacional deben interpretarse con cautela. Consideramos que el estudio no solo compara intervenciones, sino también poblaciones diferentes; además, presenta una hipótesis biológica de partida poco plausible debido al mínimo efecto hemodinámico del BCIAo, y se basa en una muestra con probable sesgo de selección. Sin embargo, como ya se ha mencionado, hay que felicitar a los autores por el esfuerzo realizado para evaluar una pregunta de enorme interés y difícil respuesta, por lo que esperamos que este estudio incremente el interés y abra la puerta a futuros trabajos que evalúen la hipótesis de la descarga del VI como estrategia para mejorar la supervivencia de los pacientes con SC en los que se evalúa la posibilidad de TxC.

## FINANCIACIÓN

No se ha utilizado ninguna fuente de financiación para la realización de este manuscrito.

## CONFLICTO DE INTERESES

A. Uribarri ha recibido honorarios por participar en conferencias de expertos patrocinadas por Johnson & Johnson. I. Ferreira-González ha recibido honorarios por participar en conferencias de expertos patrocinadas por Biotronik. E. Ródenas-Alesina no tiene conflictos de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- Zeymer U, Freund A, Hochadel M, et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in patients with infarct-related cardiogenic shock: an individual patient data meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2023;402:1338–1346.
- Heuts S, Ubben JFH, Kawczynski MJ, et al. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation versus standard treatment for refractory out-of-hospital cardiac arrest: a Bayesian meta-analysis. *Crit Care*. 2024;28:217.
- Ezad SM, Ryan M, Donker DW, et al. Unloading the Left Ventricle in Venoarterial ECMO: In Whom. *When and How?* *Circulation*. 2023;147:1237–1250.
- Russo JJ, Aleksova N, Pitcher I, et al. Left Ventricular Unloading During Extracorporeal Membrane Oxygenation in Patients with Cardiogenic Shock. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:654–662.
- Grandin EW, Nunez JI, Willar B, et al. Mechanical Left Ventricular Unloading in Patients Undergoing Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79:1239–1250.
- Thiele H, Zeymer U, Akin I, et al. Extracorporeal Life Support in Infarct-Related Cardiogenic Shock. *N Engl J Med*. 2023;389:1286–1297.
- Møller JE, Engstrøm T, Jensen LO, et al. Microaxial Flow Pump or Standard Care in Infarct-Related Cardiogenic Shock. *N Engl J Med*. 2024;390:1382–1393.
- Schrage B, Sundermeyer J, Blankenberg S, et al. Timing of Active Left Ventricular Unloading in Patients on Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation Therapy. *JACC Heart Fail*. 2023;11:321–330.
- Everett KD, Swain L, Reyelt L, et al. Transvalvular Unloading Mitigates Ventricular Injury Due to Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation in Acute Myocardial Infarction. *JACC Basic Transl Sci*. 2023;8:769–780.
- Esposito ML, Zhang Y, Qiao X, et al. Left Ventricular Unloading Before Reperfusion Promotes Functional Recovery After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:501–514.
- Park H, Yang JH, Ahn J, et al. Early left atrial venting versus conventional treatment for left ventricular decompression during venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support: The EVOLVE-ECMO randomized clinical trial. *Eur J Heart Fail*. 2023;25:2037–2046.
- Kim MC, Lim Y, Lee SH, et al. Early Left Ventricular Unloading or Conventional Approach After Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation: The EARLY-UNLOAD Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2023;148:1570–1581.
- González-Vilchez F, Hernández-Pérez F, Almenar-Bonet L, et al. Spanish heart transplant registry 34th official report of the Heart Failure Association of the Spanish Society of Cardiology. *Rev Esp Cardiol*. 2023;76:901–909.
- Barge-Caballero E, González-Vilchez F, Almenar-Bonet L, et al. Temporal trends in the use and outcomes of temporary mechanical circulatory support as a bridge to cardiac transplantation in Spain Final report of the ASIS-TC study. *J Heart Lung Transplant*. 2023;42:488–502.
- Enríquez-Vázquez D, Barge-Caballero E, González-Vilchez F, et al. Impact of left ventricular unloading on postheart transplantation outcomes in patients bridged with VA-ECMO. *Rev Esp Cardiol*. 2024. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2024.09.005>.
- Gregory V, Okumura K, Isath A, et al. Impact of Left Ventricular Unloading on Outcome of Heart Transplant Bridging With Extracorporeal Membrane Oxygenation Support in New Allocation Policy. *J Am Heart Assoc*. 2024;13:e033590.
- Olivella A, Almenar-Bonet L, González-Vilchez F, et al. Mechanical circulatory support in severe primary graft dysfunction: Peripheral cannulation but not earlier implantation improves survival in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2023;42:1101–1111.