

COMENTARIOS A ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN

ECMO: Comentario del ensayo EOLIA sobre el uso de la membrana de oxigenación extracorpórea en el síndrome de distrés respiratorio agudo

ECMO: Commentary of the EOLIA trial on the use of Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome

Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome Combes A., Hajage D., Capellier G., Demoule A., Lavoué S., Guervilly C., et al. N Engl J Med. 2018;378(21):1965-75, doi: 10.1056/NEJMoa1800385.

Resumen

ANTECEDENTES: La eficacia de la oxigenación por membrana extracorpórea venosa (ECMO) en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) sigue siendo controvertida.

MÉTODOS: En un ensayo clínico internacional, EOLIA, se asignaron al azar a los pacientes con SDRA muy grave, según lo indicado por uno de los tres criterios (una relación entre la presión parcial de oxígeno arterial (Pao₂) y la fracción de oxígeno inspirado (Fio₂) de menos de 50 mm Hg durante más de 3 horas; una Pao₂:Fio₂ de menos de 80 mm Hg durante más de 6 horas; o un pH en sangre arterial de menos de 7,25 con una presión parcial de dióxido de carbono arterial de al menos 60 mm Hg durante más de 6 horas) para recibir ECMO venoso inmediato (grupo ECMO) o tratamiento convencional continuado (grupo control). El paso a ECMO, para los pacientes en el grupo control, fue posible si tenían hipoxemia refractaria. El objetivo primario fue la mortalidad a los 60 días.

RESULTADOS: A los 60 días, 44 de 124 pacientes (35%) del grupo ECMO y 57 de 125 (46%) del grupo control habían fallecido (riesgo relativo: 0,76; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,55 a 1,04; p=0,09). El paso a ECMO ocurrió una media (±SD) de 6,5 ± 9,7 días después de la asignación al azar en 35 pacientes (28%)

en el grupo control, 20 de estos pacientes (57%) fallecieron. La frecuencia de las complicaciones no difirió significativamente entre los grupos, excepto que hubo más eventos hemorrágicos que condujeron a la transfusión en el grupo de ECMO que en el grupo control (46% vs. 28% de los pacientes; diferencia de riesgo absoluta, 18 puntos porcentuales; IC del 95%: 6 a 30), así como más casos de trombocitopenia grave (27% versus 16%; diferencia de riesgo absoluta, 11 puntos porcentuales; IC del 95%: 0 a 21) y menos casos de accidente cerebrovascular isquémico (en ningún paciente versus 5%; diferencia de riesgo absoluta, -5 puntos porcentuales; IC del 95%: -10 a -2).

CONCLUSIONES: Entre los pacientes con SDRA muy grave, la mortalidad a los 60 días no fue significativamente menor con ECMO que con una estrategia de ventilación mecánica convencional que incluyó ECMO como tratamiento de rescate. (Financiado por la Dirección de la Recherche Clinique et du Développement y el Ministerio de Salud francés; EOLIA ClinicalTrials.gov, NCT0147070703).

Comentario del estudio

Los sistemas de oxigenación de membrana extracorpórea (ECMO) se utilizan principalmente en tres indicaciones: mantenimiento de los órganos abdominales en donantes, soporte cardiocirculatorio y como terapia de rescate en el soporte respiratorio. El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) a pesar de la adecuación de la ventilación mecánica y del resto de los cuidados en las Unidades de Cuidados Intensivos, puede llevar a la hipoxia y consecuentemente a la muerte. Los mecanismos por los que esta técnica puede disminuir la mortalidad son principalmente corregir la hipoxia letal y permitir realizar una ventilación protectora que disminuya el daño asociado a la ventilación mecánica. Sin embargo, es una técnica no exenta de complicaciones y, a pesar de mejorar el intercambio gaseoso, puede producir hemorragias, infecciones y embolias, entre otras.

Desde su introducción en la práctica clínica se han reducido las complicaciones a la vez que se ha producido una

mejora en el manejo del SDRA y por tanto el de su pronóstico. El uso del ECMO aumentó a raíz del estudio CESAR¹, donde un protocolo que incluía referir pacientes a centros donde se usaba ECMO disminuía la mortalidad, y de la publicación de datos retrospectivos durante la pandemia de influenza A serotipo H1N1. A pesar de estos resultados favorables, la evidencia científica sigue siendo discutida: estudios sin grupo control, no todos los pacientes del grupo "ECMO" recibían dicha terapia en el ensayo CESAR, diferentes criterios de inclusión y diferentes protocolos de manejo.

El objetivo principal del ensayo EOLIA fue valorar si el uso precoz del ECMO reducía la mortalidad en el SDRA grave comparado frente al grupo control. Los pacientes en el grupo "ECMO" se canulaban percutáneamente tras la aleatorización. Dentro del grupo control se permitía el uso del ECMO si el paciente mantenía una SatO₂ < 80% durante 6 horas, después del inicio con todas las medidas adicionales disponibles, y si el médico tratante pensaba que el fracaso multiorgánico no era irreversible y el ECMO podía cambiar el resultado. El manejo general en ambos grupos estaba protocolizado y seguía las recomendaciones habituales del SDRA que incluía el uso de ventilación mecánica protectora, del decúbito prono y la relajación neuromuscular. El estudio fue finalizado por futilidad con 249 pacientes aleatorizados. La mortalidad observada fue un 11% menor en el grupo del ECMO (35% vs 46%), sin alcanzar la significación estadística.

Comentario crítico

Cabe resaltar que este estudio no analizaba realmente el beneficio aislado del ECMO, dado que se permitía su uso como terapia de rescate en el grupo control; se puede decir que analiza dos protocolos de manejo que pueden usar el ECMO; el 28% de los pacientes del grupo control recibieron ECMO como terapia de rescate. Este subgrupo de pacientes al momento de la aleatorización tenía menor complianza, mayor presión de distensión y mayor extensión de los infiltrados y su mortalidad fue mayor que la de los pacientes del grupo control que no recibieron ECMO (57% vs 41%) y que la de los pacientes del grupo ECMO (57% vs 35%). Aunque hubiera sido interesante, porque podría indicar en que pacientes habría que usar el ECMO precozmente, en el estudio no se comparó la mortalidad del subgrupo de pacientes del grupo control que recibieron finalmente ECMO, con la de los pacientes del grupo ECMO con similar gravedad.

El estudio fue detenido prematuramente, disminuyendo la potencia del mismo. Es justificable éticamente detener un estudio que se prevé que no va a ser positivo, ya que se expone a los pacientes a una intervención innecesaria, pero esta decisión ha sido motivo de debate, por estar en el límite de la significación estadística y la existencia de posibles confusores, como el cross-over ya mencionado.

Para valorar el efecto aislado del ECMO sobre la supervivencia, se presentaron dos subanálisis: (1) Fallecimiento de pacientes del grupo ECMO y fallecimiento de pacientes control o paso a ECMO. El evento ocurría un 58% en el grupo control frente a un 35% en el grupo ECMO, con un riesgo relativo (RR) de 0,62 (95% CI: 0,47 to 0,82). Estos

resultados son difíciles de interpretar teniendo en cuenta que los criterios preestablecidos para el rescate con ECMO tenían un componente subjetivo. (2) "rank-preserving structural-failure time model (RPSFM)". Se asume que el tratamiento aumenta la supervivencia dependiendo del tiempo que esté aplicado este tratamiento y se recalcula la supervivencia del grupo control como si no se hubiera aplicado nunca el tratamiento. Este análisis obtiene como resultado un hazard ratio para mortalidad a los 60 días de 0,51, que no alcanza la significación estadística (95% CI: 0,24 a 1,02). Además de no ser significativo, este modelo no tiene en cuenta que el beneficio puede variar dependiendo de cuando se aplique el tratamiento.

Dado que la velocidad de reclutamiento fue baja, 249 pacientes en 6 años, es poco probable que se realice próximamente un ensayo de tal complejidad para reevaluar el uso del ECMO en el SDRA. Por lo tanto, es importante extraer la mayor información posible de los datos disponibles, y por ese motivo Ewan C. Goligher et al. han publicado un análisis bayesiano post hoc del ensayo.²

Análisis bayesiano.

El ensayo EOLIA concluyó que con el ECMO se no reducía la mortalidad. En contraste a esto, utilizando los mismos datos, Goligher et al² consiguen demostrar que el ECMO sí disminuye la mortalidad. ¿Cómo es posible que los mismos datos con dos análisis tengan resultados diferentes? Si ha aportado información este ensayo, ¿en qué situación debemos usar el ECMO?

Para entender el análisis bayesiano primero un recordatorio inicial del análisis frecuentista. Incluye los análisis más habituales, como el análisis con Chi-cuadrado o la T de Student, centrándose en valorar si las diferencias entre dos grupos (intervención y control) pueden deberse al azar. Normalmente se concluye que si la probabilidad (p) es menor de 0,05 el azar no justifica las diferencias y la intervención afecta al resultado.³

El análisis bayesiano combina información previa, que puede ser un combinado de opiniones subjetivas y metaanálisis de ensayos previos, con nuevos datos. Calcula una probabilidad, de forma directa, de que una conclusión sea cierta. A diferencia de los análisis frecuentistas da como resultado una probabilidad, no solo resultados positivos o negativos.

Utilizando las herramientas descritas, se calcularon diferentes probabilidades: que el ECMO provocara alguna mejora en la supervivencia (RR < 1), que la Reducción Absoluta del Riesgo (RAR) fuera al menos de un 2%, que fuera al menos un 4% y así sucesivamente hasta un 20%, el valor planteado en el estudio EOLIA.

Para minimizar el aspecto subjetivo y mejorar la consistencia del análisis se realizaron varios cálculos con opiniones subjetivas, que iban desde entusiasta a escéptico y se variaba el peso de los estudios previos en varios porcentajes, reflejando diferentes estimaciones de su relevancia. Si la conclusión no depende de la información previa, o los cambios son mínimos, los resultados son consistentes.

Según este análisis, el ECMO precoz disminuye la mortalidad, con un RR < 1, independientemente de los datos previos, con una probabilidad entre el 88-99% (dependiendo

de la información previa) de que sea cierto. Sin embargo, la probabilidad de que reduzca la mortalidad un 20% o más está entre 0 y 48% dependiendo de los datos preliminares.

Integrando ambos análisis

Retomando las preguntas planteadas previamente ¿Cómo es posible que los mismos datos con dos análisis tengan resultados diferentes? El análisis bayesiano añade al estudio estadístico original, que el ECMO mejora la supervivencia en cierto grado, pero sin aclarar si el beneficio que confiere es relevante. No contradice, de hecho apoya, la conclusión de que no tiene un beneficio tan grande como un 20% de RAR.

¿En qué situación debemos usar el ECMO? Las recomendaciones que se pueden concluir tras valorar ambos análisis, son similares a las recomendaciones ya existentes en la literatura.⁴ Lo que aporta el análisis bayesiano es un modelo matemático que integra los resultados de un estudio con información previa. Este proceso se realiza, con otra metodología, en la elaboración de unas recomendaciones.

El ECMO veno-venoso debe considerarse en pacientes con insuficiencia respiratoria refractaria a otras medidas. Debe formar parte de un manejo global que incluya el uso de ventilación mecánica protectora y al menos un cambio a decúbito prono. Medidas como el prono mejoran la supervivencia y mejoran el pronóstico si el ECMO llega a ser necesario.⁵

Conclusiones

Dada la dificultad de realizar este tipo de ensayos y la complejidad de los pacientes críticos, es tan necesario utilizar otras fuentes de información, como usar nuevas técnicas estadísticas (análisis bayesiano), para aprovechar toda la información que aporta cada ensayo. En el manejo del SDRA es importante la optimización de la ventilación mecánica y el uso del decúbito prono. El ECMO veno-venoso es una medida de rescate que, a día de hoy, se desconoce cuándo hay que usarlo.

Bibliografía

1. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* (London, England). 2009;374:1351–63, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61069-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61069-2).
2. 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 - J Am Med Assoc*. 2018;320:2251–9, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.14276>.
3. García Garmendia JL, Maroto Monserrat F. Interpretación de resultados estadísticos. *Med Intensiva*. 2018;42:370–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2017.12.013>.
4. Fernández-Mondéjar E, Fuset-Cabanes MP, Grau-Carmona T, López-Sánchez M, Peñuelas Ó, Pérez-Vela JL, et al. Empleo de ECMO en UCI Recomendaciones de la Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias. *Med Intensiva*. 2019;43:108–20, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2018.09.017>.
5. Kim WY, Kang BJ, Chung CR, Park SH, Oh JY, Park SY, et al. Prone positioning before extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome: A retrospective multicenter study. *Med Intensiva*. 2018, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2018.04.013>.

Antonio Naharro-Abellán (MD)^{a,*} y Ana Abella-Álvarez (MD)^b

^a Servicio de Medicina Intensiva Hospital Universitario del Henares

^b Servicio de Medicina Intensiva Hospital Universitario del Henares

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: antonionaharro@gmail.com
(A. Naharro-Abellán).