

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

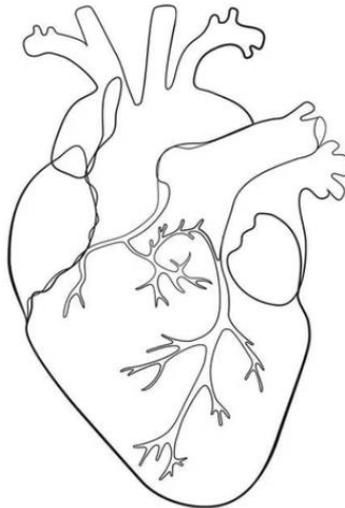
Programa de Doctorado de Medicina

Departamento de Medicina

Facultad de Medicina

**Factores asociados al impacto pronóstico de la *Extracorporeal Membrane Oxygenation*
venoarterial en pacientes con shock cardiogénico refractario.**

Estudio de la microcirculación, flujo del ECMO y estrategias de ventilación



TESIS DOCTORAL presentada por **Santiago Ramón Montero Aradas** para optar al grado
de Doctor

Directores: Dr. Jesús Álvarez García y Dr. Matthieu Schmidt

Tutor: Dr. Juan Cinca Cuscullola

Barcelona, 2023

AGRADECIMIENTOS

A Joan Cinca, tutor de este proyecto de tesis. Por ser la referencia científica inicial, bajo la que crecimos todos nosotros. Por su confianza, dedicación y paciencia en el germen científico de este y demás proyectos de investigación que compartimos. Por ser maestro de rigurosidad, tenacidad y honestidad.

A Jesús Álvarez, director de este proyecto, referencia clínica, científica, amigo e inspiración en tantos de los momentos previos que me guiaron hasta aquí. Gracias por transmitirme tu rigor y fidelidad a la simetría. Estoy seguro de que tu forma de hacer las cosas guiará a varias generaciones de médicos futuros, que se querrán parecer a ti como yo quise desde mis primeros pasos.

À monsieur le Pr Matthieu Schmidt, directeur de cette thèse, qui m'a soutenu et accompagné dès mon arrivée à Paris. Je serai toujours reconnaissant pour cette confiance. Je te remercie d'incarner un modèle admirable et véritable de clinicien chercheur. J'espère que ta clairvoyance et ton instinct infaillible continueront d'inspirer les générations futures comme tu l'as fait avec moi.

À monsieur le Pr Alain Combes, chef du service de Médecine Intensive et Réanimation de La Pitié-Salpêtrière et illustre scientifique. Vous représentez à mes yeux une source d'inspiration, tant sur la pertinence clinique que sur la rigueur scientifique. Merci de m'avoir fait tant confiance. Merci aussi de m'avoir permis de côtoyer l'excellence de votre institution historique. Merci enfin d'avoir facilité cette aventure parisienne, qui, je dois le dire, m'a changé la vie.

À Florent Huang et Juliette Chommeloux pour tout leur temps dédié à la microcirculation et la base de données.

A Jordi Mancebo, que levantó el teléfono en un momento clave, sin lo cual mucho de esto no hubiera podido ocurrir.

A Mercedes Rivas, amiga y compañera de formación, de talento inmenso y una capacidad de trabajo admirable, que me prestó una ayuda estadística y metodológica sin la cual nada de todo esto habría ocurrido. Gracias por la predisposición y paciencia.

A Cosme, Ferrán, Tere, Carlos, Marc y Nabil, por trabajar un poquito más de lo normal en algunos momentos para facilitarme este trabajo.

A Miquel, Manel, Zoraida, Eduard, Fran, Abdel, Montse, Albert, Alex y toda la familia cardiológica del Servicio de Cardiología del Hospital de Sant Pau, que me enseñaron y guiaron en mis inicios, y hacia los que siento una gratitud infinita. Gracias por todo lo enseñado y lo aprendido a lo largo de estos años, gracias por hacerme mejor persona y mejor cardiólogo.

A Paco, Guille y César, por ser parte de mi segunda familia, y por el cariño y apoyo de todos estos años.

A Emilio Suárez, amigo, doctorando infatigable, que me enseñó lo que es pasarlo mal durante el doctorado. Gracias por enseñarme además cómo se hacía para dedicarle más horas que un reloj a un trabajo de tesis. A Matías, David y Alex por ser siempre como son.

A Nadia, Ángel, Angélica y José Andrés por hacerme sentir siempre como en casa y por lo que ya son en mi vida.

A mis padres, por su amor incondicional, y por todo lo que me enseñaron para que esto haya sido posible. Gracias por hacerme perseverante, y por permitirme entender que el sacrificio y el trabajo son parte del camino, y que el esfuerzo vale siempre la pena. A mi hermana María, por su cariño, alegría, sentido del humor, y su apoyo en los momentos de flaqueza. Gracias a ellos por su apoyo durante todos estos años.

A Paloma, por su amor diario y cotidiano, por sostenerme cuando me falta la confianza, por templarme en los arrebatos, por recordarme el valor de las pequeñas cosas cada día. Por ser la luz de mis túneles y la balsa de los mares furiosos.

LISTADO DE ABREVIATURAS

BCPIAo: Balón de contrapulsación intraaórtico

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

Fr: French

IAM: Infarto agudo de miocardio.

IAMCEST: Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

IAMSEST: Infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST

PPIL-6: Interleucina 6

iNOS: Óxido nítrico sintetasa inducible

L-NMMA

L/min: Litros por minuto

MFI: “Microvascular flow index”

OPS: “Orthogonal Polarization Spectral”

PCD: “Perfused capillary density”

PEEP: “Positive end-expiratory pressure”

PPV: “Proportion of perfused vessels”

ROC: “Receiver Operating Characteristic”

SOFA: “Sequential Organ Failure Assessment”

SC: Shock cardiogénico

SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

SVD: “Small vessel density”

SMC: Soporte mecánico circulatorio

SCAI: “Society for Cardiovascular Angiography and Interventions”

RVS: Resistencias vasculares sistémicas

TNF- α : “Tumor necrosis alfa”

VA-ECMO: “Extracorporeal Membrane Oxygenation veno-arterial”

VV-ECMO: “Extracorporeal Membrane Oxygenation veno-venosa”

VAP: Neumonía asociada a la ventilación mecánica

VM: Ventilación mecánica

UCCC: Unidad de Cuidados Críticos Cardiovasculares

UCI: Unidad Cuidados Intensivos

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN	11
SUMMARY	13
1. INTRODUCCIÓN	15
1.1 El problema del shock cardiogénico	17
1.1.1 Definición y etiología.....	17
1.1.2 Epidemiología y perfil clínico.....	18
1.1.3 Fisiopatología del shock cardiogénico.....	20
1.1.4 Cambio de paradigma.....	31
1.1.5 Tratamiento médico y revascularización coronaria.....	32
1.1.6 Pronóstico.....	37
1.2 Soporte mecánico circulatorio	42
1.2.1 Introducción.....	42
1.2.2 Indicaciones del soporte mecánico circulatorio.....	42
1.2.3 Tipos de soporte mecánico circulatorio.....	43
1.2.4 Fisiopatología bajo soporte con VA-ECMO.....	46
1.2.5 Evidencia científica y pronóstico en VA-ECMO.....	52
1.2.6 Destete de la VA-ECMO o “weaning”.....	59
1.2.7 Complicaciones asociadas a la utilización de la VA-ECMO.....	61
1.2.8 Ventilación mecánica en shock cardiogénico y VA-ECMO.....	67
1.3 Justificación del proyecto de tesis	70
2. HIPÓTESIS	73
3. OBJETIVOS	77
4. COMPENDIO DE ARTÍCULOS	81

4.1 Artículo: “*Microcirculation Evolution in Patients on VA-ECMO for Refractory Cardiogenic Shock*”. Crit Care Med. 2020 Jan;48(1):e9-e17.

4.2 Artículo: “*Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation flow or dobutamine to improve microcirculation during ECMO for refractory cardiogenic shock*”. J Crit Care. 2022 Oct;71:154090.

4.3 Artículo: “*Awake venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock*”. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2021 Aug 24;10(6):585-594.

4.4 Artículo: “*Time Course, Factors Related to, and Prognostic Impact of Venoarterial Extracorporeal Membrane Flow in Cardiogenic Shock*”. ESC Heart Failure. ESC Heart Fail. 2022 Nov 11. Epub ahead of print.

5. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS.....	131
6. DISCUSIÓN.....	139
6.1 Principales hallazgos de esta tesis.....	141
6.2 El problema de la microcirculación en el shock cardiogénico.....	143
6.3 Impacto del flujo de VA-ECMO y la dobutamina en la microcirculación.....	148
6.4 Las complicaciones asociadas a la VA-ECMO: utilidad de una estrategia “awake ECMO”.....	151
6.5 Evolución e impacto pronóstico del flujo de VA-ECMO.....	156
6.6 Implicaciones clínicas.....	161
6.7 Limitaciones.....	163
7. CONCLUSIONES.....	165
8. LÍNEAS FUTURAS.....	169
9. BIBLIOGRAFÍA.....	173
10. ANEXOS.....	195
10.1 Comité ético de los estudios de microcirculación.....	197

10.2 Evaluación de parámetros microcirculatorios.....	201
--------------------------------------------------------------	------------

RESUMEN

El pronóstico del shock cardiogénico no ha variado en las últimas dos décadas y continúa siendo sombrío, a pesar del desarrollo y perfeccionamiento del soporte mecánico circulatorio. En su compleja fisiopatología interviene de forma muy relevante la inflamación, que amplifica el daño orgánico iniciado por la disfunción ventricular a través de alteraciones profundas en la microcirculación. El reconocimiento de la importancia de este último factor en el shock cardiogénico ha sido creciente en los últimos años, pero ninguna diana terapéutica ha sido capaz de producir un beneficio clínico. En el contexto del shock cardiogénico refractario con necesidad de VA-ECMO, se ha empezado a evaluar el papel de la microcirculación, pero existe poca información acerca de su evolución inicial y su asociación con la capacidad de destete. Por otro lado, en la escasa repercusión pronóstica de los nuevos dispositivos de soporte mecánico circulatorio destaca la elevada tasa de complicaciones con alta morbimortalidad. Por ello, se hacen necesarias nuevas estrategias clínicas que limiten el peso negativo de estas complicaciones asociadas.

El presente trabajo de tesis se compone de dos partes diferenciadas. En la primera parte se analiza la microcirculación en pacientes con shock cardiogénico refractario que requirieron VA-ECMO. Se evalúa la respuesta microcirculatoria tras el inicio del soporte y su asociación con la posibilidad de explantación posterior. En esta primera parte se incluye además un estudio de intervención que evalúa el impacto microcirculatorio de una titulación incremental del flujo de la VA-ECMO y de la dobutamina. Los resultados de esta parte de la tesis muestran que la VA-ECMO restaura de algún modo la macro- y la microcirculación en todos los pacientes, pero la respuesta es mejor en los pacientes explantables. Además, la titulación del soporte y de la dobutamina no produce ningún cambio en la microcirculación en pacientes estables, con lo que se enfatiza la importancia de mantener el flujo mínimo para asegurar la perfusión tisular.

La segunda parte de la tesis evalúa factores relacionados con la ventilación mecánica y sus complicaciones asociadas en pacientes con VA-ECMO. Se incluye un estudio que evalúa el beneficio clínico y pronóstico de una estrategia “awake ECMO”, consistente en minimizar la ventilación mecánica en pacientes con VA-ECMO tanto durante el soporte como a la implantación. Los resultados obtenidos, tras un ajuste multivariado exhaustivo, confirman el beneficio holístico de esta estrategia, al reducir tanto las complicaciones respiratorias (neumonías, traqueostomía, tiempo de antibioterapia) como las asociadas al uso de la VA-ECMO y al paciente crítico. El último estudio de la tesis analiza la evolución del flujo de VA-ECMO, los factores asociados a una necesidad de flujo alto y su impacto pronóstico. Los resultados muestran que los pacientes más graves a la canulación presentan mayor grado de soporte durante todo el ingreso, y que éstos presentan también mayores complicaciones respiratorias. Entre otras, la ventilación mecánica en el momento de la canulación destaca como el factor predictor más relevante de necesidad posterior de flujo alto. De esa forma, aunque con las limitaciones de su diseño retrospectivo, se insiste desde el punto de vista clínico en la idoneidad de mantener el flujo de la VA-ECMO al mínimo posible asegurando una correcta perfusión tisular, en la línea del mensaje final de la primera parte de este proyecto.

SUMMARY

The prognosis of cardiogenic shock has remained unchanged during the last two decades, and it continues to be associated with high mortality rates despite the development and improvement of mechanical circulatory support. Within the complex pathophysiology of cardiogenic shock, inflammation has shown to play a pivotal role, as an amplifier of the tisular damage initiated by the pump failure. The mechanisms behind appear to be related to the microcirculation. The acknowledgement of this latest factor in cardiogenic shock has been growing in recent years, but any therapeutic measure has been able so far to show clinical benefit. In the context of refractory cardiogenic shock, the role of microcirculation has gained importance, but there is still a lack of knowledge about its evolution and its association with the weaning ability from mechanical circulatory support. On the other hand, the limited prognostic impact of the new mechanical circulatory support devices may be explained because of the strong clinical impact of their complications. For these reasons, it is necessary to develop new clinical strategies able to limit the negative impact of these complications.

The current work is structured in two different parts. In the first one, we analyzed the microcirculation in patients with refractory cardiogenic shock requiring VA-ECMO. It was assessed the microcirculatory evolution after the implantation and its association with the ability to be weaned off the support. In this part, we also include a study evaluating the microcirculatory impact of incremental titration of VA-ECMO flow and dosing of dobutamine. The results of this section showed that VA-ECMO restores somehow macro- and microcirculation in most of the patients, although the response was better in weanable patients. Besides, the increasing flow or dosing of dobutamine did not produce any change in microcirculation in stabilized patients, which emphasizes the importance of keeping the lowest minimum flow to assure perfusion throughout VA-ECMO support.

The second part of the project assesses factors associated to mechanical ventilation and its related complications in patients supported with VA-ECMO. We include a study that evaluates the clinical and prognostic benefit of a strategy known as “awake ECMO”. This strategy aims to minimize the time on mechanical ventilation in patients on VA-ECMO, both at implantation and throughout the VA-ECMO run. After a comprehensive multivariate adjustment, the results confirmed the global benefit of this strategy, as respiratory complications (ventilator-associated pneumonia, tracheostomy, length of antibiotics) and VA-ECMO-related complications were significantly reduced. The last study of the PhD project analyzes the evolution of VA-ECMO flow, factors related to high-flow, and its prognostic impact. The results showed that sicker patients at cannulation presented a higher degree of support throughout the ECMO support, with also higher rates of respiratory complications. Among others, mechanical ventilation at the time of implantation stood out as the most relevant factor related to the need of higher flows thereafter. Despite of the limitations of its retrospective design, the importance of assuring the minimum VA-ECMO flow to assure a correct tisular perfusion is highlighted from a clinical point of view, alike the main message of the first section of this project.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 El problema del shock cardiogénico

1.1.1 Definición y etiología

El shock cardiogénico (SC) es una emergencia médica en la cual se produce una hipoperfusión sistémica por una disminución de la función sistólica del corazón, que puede conducir a un fallo multiorgánico y, finalmente, a la muerte. Si bien inicialmente se requería de un estudio hemodinámico para confirmar tal situación, en la actualidad pesa más la observación clínica con una finalidad práctica. La Sociedad Europea de Cardiología estableció en 2021 como criterios diagnósticos los siguientes (1):

1. Tensión arterial sistólica mantenida por debajo de 90 mmHg o la necesidad de inotrópicos para mantener una tensión arterial sistólica >90 mmHg de causa cardíaca
2. Signos de hipoperfusión sistémica (oliguria, frialdad distal, obnubilación o lactato en sangre >2 mmol/L)

Aunque raramente, existen situaciones de hipoperfusión tisular que se presentan con tensión arterial considerada *normal* debido a una vasoconstricción periférica compensatoria (2). Por tanto, se ha asumido una definición clínica que no exige un índice cardíaco <1.8 L/min/m² sin soporte vasoactivo o <2.0 - 2.2 L/min/m² con soporte.

Históricamente, la causa más frecuente de SC ha sido el infarto agudo de miocardio (IAM) (3), pero registros recientes sugieren un cambio de tendencia, de forma que el SC secundario a IAM representa solamente el 30% de todos los SC en las Unidades de Cuidados Críticos Cardiovasculares (UCCC) (4). La aparición y mejoría de las técnicas de reperfusión (5), así como el desarrollo e implementación de redes territoriales de traslado urgente de los pacientes para acceder en el menor tiempo posible a dichas terapias (6), explican este cambio de tendencia. En esta línea, Shah *et al.* reportaron una reducción de la proporción de pacientes

post-IAM del total de pacientes en SC desde 2005 a 2014 de prácticamente 20 puntos (del 65,3% al 45,6%) en los Estados Unidos de Norteamérica (7). Así, otras causas como la descompensación aguda de miocardiopatías de larga evolución, las miocarditis, las insuficiencias valvulares o protésicas importantes, desórdenes metabólicos o condiciones asociadas al embarazo (disección coronaria o miocardiopatía periparto) contribuyen actualmente en la etiología del SC (8-10).

1.1.2 Epidemiología y perfil clínico

Habitualmente entre un 5% y un 8% de los IAM evolucionan a SC (11, 12). Sin embargo, en los últimos años existen datos ligeramente discordantes en relación con la incidencia de SC post-IAM. Por una parte, un estudio realizado en Estados Unidos mostró un aumento de la incidencia de un 6,5% a un 10,1% desde 2003 hasta 2010 (13), con hallazgos similares a otro registro más reciente de ese país que analizó el período 2000-2017 (14). Ambos trabajos reportan en cambio una tendencia a la baja respecto a la mortalidad intrahospitalaria (13, 14), lo cual podría tener relación con una mejora en el proceso diagnóstico y en la accesibilidad a los servicios sanitarios. Sin embargo, en un estudio que analiza las últimas 3 décadas de actividad de nuestra área de referencia (zona metropolitana norte de Barcelona), la presencia de SC post-IAM pasó de un 7,3% a un 6%, con una reducción de la mortalidad a 28 días del 40% tras un ajuste por distintos factores de confusión (15).

En cuanto al perfil clínico, las mujeres, los pacientes mayores de 75 años, o aquellos de origen asiático tienen mayor tendencia a presentar SC (13), y los pacientes con IAM con elevación del ST (IAMCEST) presentan 2 veces más tasa de SC que los pacientes con IAM sin elevación del ST (IAMSEST) (16). En cualquier caso, lo que es indudable es que, desde la aparición de las “antiguas” Unidades Coronarias, la presencia del SC ha aumentado en las UCCC en los últimos años (17, 18). Así, en un registro de la Clínica Mayo de Rochester

(Minnesota, Estados Unidos), el SC pasó de ser el 8,8% de los ingresos en 2007 al 21,6% en 2018 (19).

Paralelamente a este aumento en la presencia del SC en las UCCC, se ha producido el cambio de tendencia en el origen del shock que hemos mencionado previamente, siendo habitual que la causa del SC ya no sea predominantemente isquémica sino secundaria a insuficiencia cardíaca (IC) previa, en el contexto de una miocardiopatía dilatada de larga evolución (19). Esta distinción entre SC isquémico versus SC no-isquémico ha cobrado un interés creciente en los últimos tiempos debido a que ambos grupos presentan unas características clínicas, un manejo y un pronóstico diferentes. Existe cierta controversia respecto a cuál es el perfil de gravedad habitual de estos pacientes con SC no-isquémico, ya que es un grupo heterogéneo con múltiples causas distintas (20). En 2020, Schräge *et al.* mostraron en un registro alemán de casi 1000 pacientes con SC de origen isquémico y no isquémico, que los pacientes no isquémicos eran más jóvenes, más frecuentemente mujeres, y con un perfil de menor riesgo cardiovascular. En dicha serie, la presentación clínica era más grave en los pacientes no isquémicos, con un porcentaje mayor de ventilación mecánica (VM) y paro cardiorrespiratorio previo, así como un peor perfil hemodinámico al ingreso (21). Estos pacientes fueron tratados más frecuentemente con catecolaminas, pero sin embargo recibieron menor soporte mecánico circulatorio (SMC). Por otro lado, un análisis epidemiológico del perfil de SC en las UCCC actuales mostró que los pacientes con SC no isquémico tenían mayor tasa de IC previa, vasculopatía periférica o comorbilidad cardiológica, aunque por el contrario presentaban mejor situación hemodinámica y menor tasa de VM (4). Probablemente, estas discrepancias se pueden explicar según la distribución de las causas del shock. Así, en aquellas series donde predominan pacientes con IC previa de larga evolución, cuya presentación del cuadro clínico suele ser más progresiva, el pronóstico suele ser más favorable que en aquellas donde otros cuadros agudos no isquémicos como la miocarditis fulminante es más frecuente.

1.1.3 Fisiopatología del SC

El conocimiento acerca de la fisiopatología del SC ha evolucionado significativamente en las últimas dos décadas (3, 22-24). Desde una concepción más hemodinámica pura -centrada en un corazón enfermo- hasta una concepción más holística, donde la inflamación y la contribución de otros órganos se ha hecho más patente. En los siguientes apartados revisaremos brevemente algunos puntos claves en la fisiopatología del SC.

Teoría hemodinámica o mecanicista

Según el paradigma clásico, el SC se desarrolla tras la aparición de una noxa o evento que produce una depresión de la contractilidad cardíaca que produce hipotensión e hipoperfusión sistémica, la cual conduce a un estado de acidosis metabólica por hipoxia celular y, a su vez, esta situación empeora la isquemia miocárdica, agravando la disfunción ventricular. De forma compensatoria se produce normalmente una vasoconstricción periférica que pretende aumentar la presión de perfusión coronaria y de los órganos nobles.

La progresiva disfunción sistólica se acompaña de forma habitual de disfunción diastólica, lo que produce un aumento en las presiones de llenado. A nivel cardíaco, este aumento se acompaña de una disminución del gradiente de perfusión coronario y, por tanto, de una mayor isquemia miocárdica, mayor depresión contráctil y del volumen latido (25). A nivel pulmonar, el aumento de las presiones endocavitarias produce edema pulmonar e hipoxia, lo que desencadena la liberación de mediadores inflamatorios a nivel local, que producen vasoconstricción arteriolar, aumento de la postcarga y mayor demanda miocárdica de oxígeno.

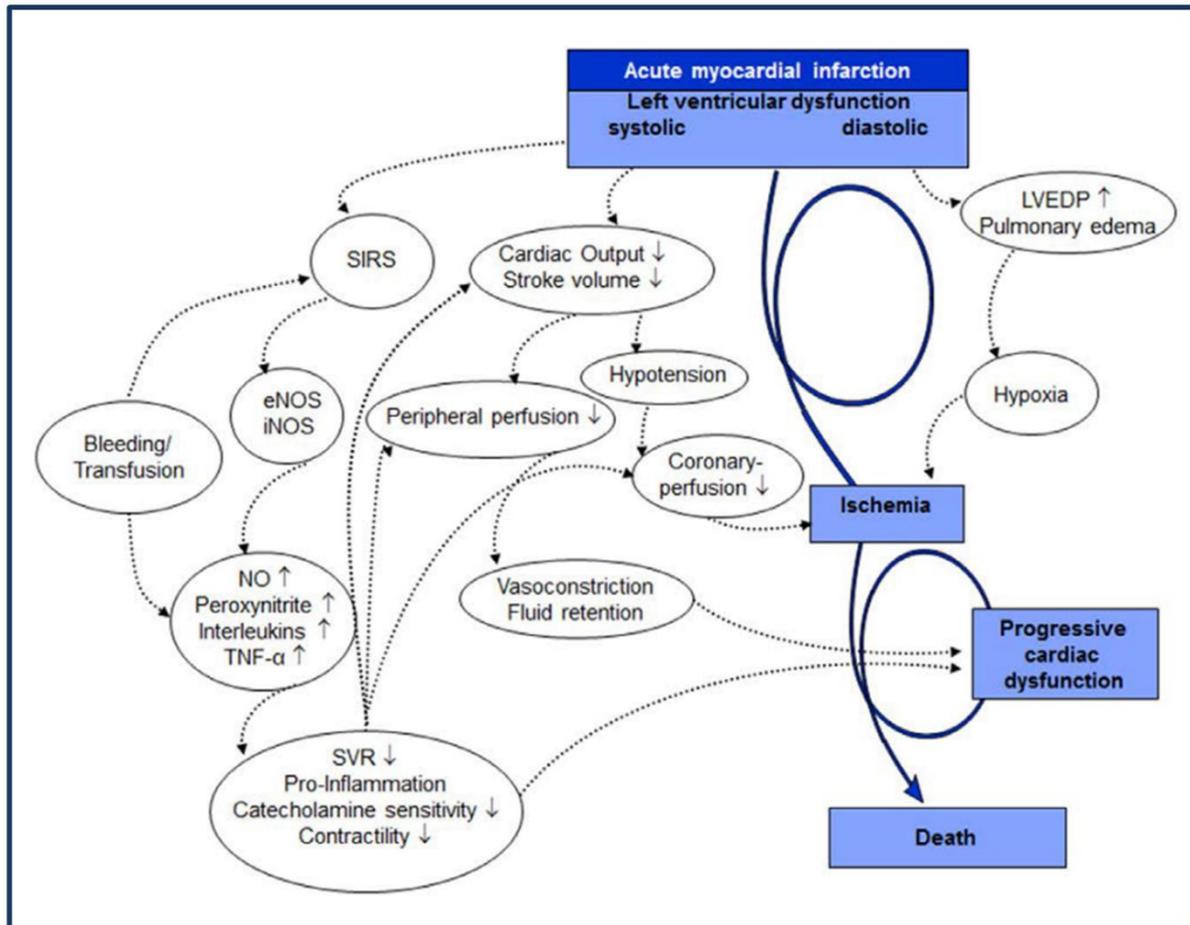


Figura 1. Fisiopatología de la espiral extendida del shock cardiogénico. La disfunción sistólica produce disminución del gasto cardíaco, hipotensión, disminución de la perfusión coronaria y disminución de la perfusión periférica. La disfunción ventricular diastólica está reflejada en el lado derecho de la imagen, con aumento de las presiones endocavitarias, aparición de hipoxia, mayor isquemia y disfunción ventricular. La vasoconstricción periférica provoca retención hídrica y movilización de volemia intravascular, con mayor congestión. Abreviaturas: eNOS, óxido nítrico sintetasa endotelial; iNOS, óxido nítrico sintetasa inducible; LVEDP, presiones telediastólicas del ventrículo izquierdo; NO, óxido nítrico; SIRS, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; SVR, resistencias vasculares sistémicas; TNF- α , tumor necrosis factor- α . Reproducido con permiso de Van Diepen *et al.*(26)

La vasoconstricción inicial pretende mantener un nivel tensional en el rango de la normalidad, pero fisiopatológicamente conlleva un aumento de la postcarga, una mayor congestión pulmonar y, paradójicamente, una disminución relativa de la perfusión periférica. Como consecuencia de todo ello, se produce una activación neurohormonal deletérea que a nivel renal produce retención hídrica y de sodio (23, 26) que incrementa aún más la disminución de la perfusión glomerular. El incremento en la retención hídrica implica mayor

sobrecarga de volumen y deterioro de las presiones cardíacas. Por último, la vasoconstricción periférica a nivel esplácnico produce dos efectos importantes:

1) Un desplazamiento intravascular del 50% del volumen sanguíneo total, con incremento de la precarga y de mayor aumento de las presiones endocavitarias, y

2) una hipoperfusión esplácnica e hipoxia relativa a nivel intestinal, favoreciendo la permeabilidad vascular y la translocación bacteriana (25, 27), cuya importancia a nivel inflamatorio desarrollaremos más adelante.

Eventualmente, el conjunto de estos mecanismos produce una hipoperfusión orgánica, el fallo multiorgánico y la muerte. Esta cascada fisiopatológica se muestra en la **Figura 1**.

El papel de la inflamación

Desde finales de la década de 2010, la inflamación ha aparecido como un nuevo protagonista en la escena del SC. La inflamación sistémica inducida por el daño miocárdico se desarrolla a través de una cascada inflamatoria mediada por múltiples vías y mediadores, entre los que destacan el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleukina-6 (IL-6), ambos con un efecto inotrópico negativo (28). Adicionalmente, factores del complemento, procalcitonina, proteína C reactiva, entre otros, contribuyen a esta cascada negativa. Uno de los mediadores más relevantes en todo este conjunto es el óxido nítrico (NO), cuyos niveles son excesivamente altos en este contexto clínico. La *óxido nítrico sintetasa* (NOS) tiene tres isoformas, de las cuales la *inducible* (iNOS) se expresa en situaciones de inflamación. Su activación y expresión se relaciona con la producción de las citoquinas inflamatorias antes descritas (TNF- α , IL-1 β , interferón- γ). Todo ello se relaciona de forma estrecha con el llamado *síndrome de respuesta inflamatoria sistémica* (SIRS), que produce una vasodilatación refractaria y persistente que produce una disminución de las resistencias vasculares sistémicas (RVS) e hipotensión refractaria, de forma opuesta al paradigma clásico de vasoconstricción

periférica. El conjunto de mediadores inflamatorios se asocia a un daño endotelial, un aumento de la permeabilidad vascular (*leakage*), edema tisular, microtrombosis y vasodilatación inapropiada. Los efectos fisiopatológicos descritos conducen a una disfunción microvascular muy severa que deteriora aún más el metabolismo tisular. Eventualmente, este mecanismo fisiopatológico microcirculatorio produce una alteración en la difusión de oxígeno, daño mitocondrial y dificultad para mantener el metabolismo aerobio. Así, a nivel microcirculatorio, se trataría más de un problema de *extracción* celular de oxígeno que un problema de *transporte* de oxígeno (**Figura 2**) (29).

Como se ha dicho, las citoquinas proinflamatorias contribuyen de forma significativa a un mayor deterioro de la contractilidad miocárdica y reducen la sensibilidad a las catecolaminas, lo que aumenta el grado de disfunción ventricular en las fases iniciales y empeora aún más el gasto cardíaco (**Figura 1**). El SIRS suele durar entre 24-48 horas tras la instauración del SC, de forma que el gasto cardíaco suele mejorar ligeramente a partir del segundo o tercer día de ingreso. Por eso, es significativo que hasta un 45% de los pacientes que fallecen tras un SC post-IAM lo hacen con un gasto cardíaco normal ($>2,2$ L/min/m²) (30), lo cual pone de relevancia el papel de la disfunción microvascular en el fallo multiorgánico que provoca la muerte en los pacientes con SC post-IAM.

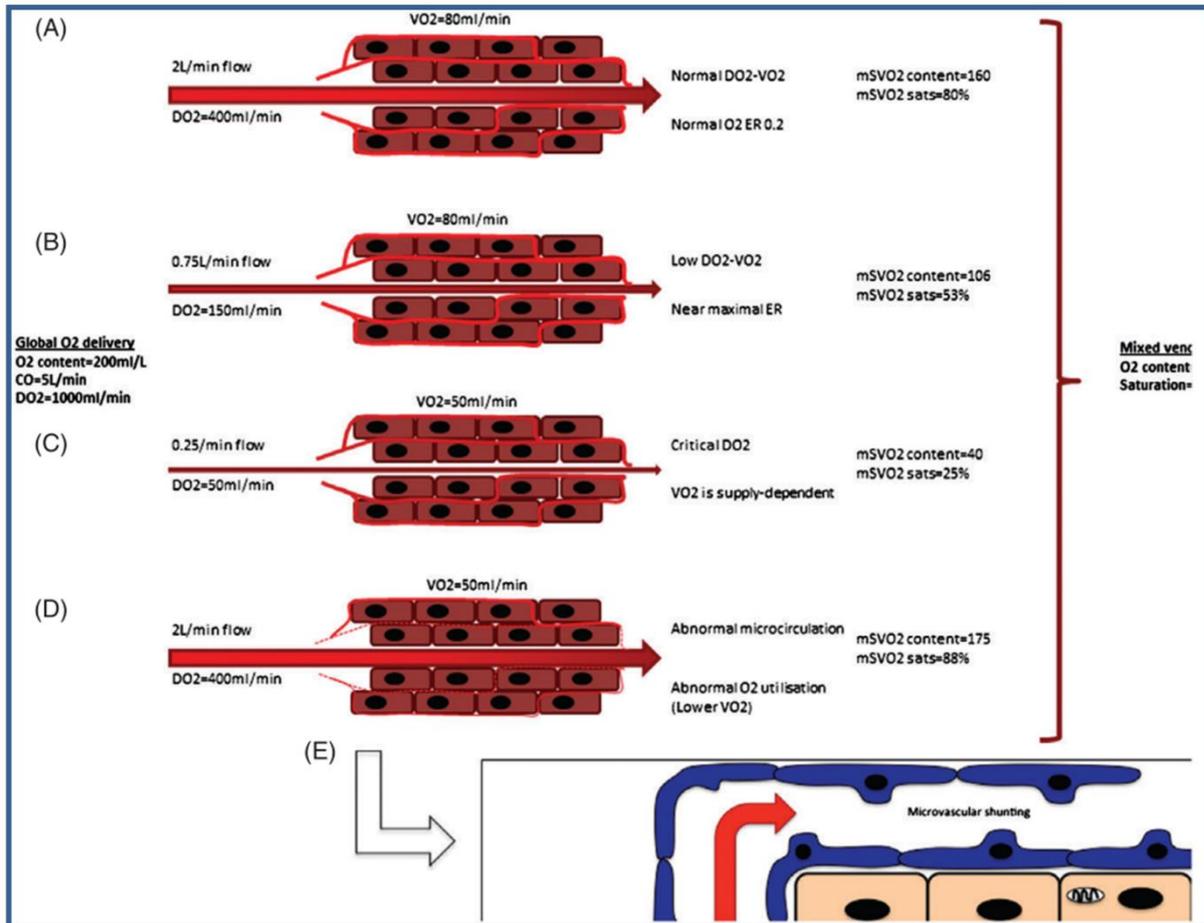


Figura 2. Transporte de oxígeno en diferentes lechos vasculares. A) Se muestra una relación transporte – consumo normal ($DO_2 - VO_2$) con una ER (*extraction ratio*) normal y una saturación venosa mixta normal. B) Una reducción del flujo (p.e. Vasoconstricción) produce una reducción en la relación $DO_2 - VO_2$, compensada por una extracción mayor y menor saturación venosa mixta. C) El VO_2 se convierte en dependiente del transporte cuando el flujo y el transporte caen por debajo del umbral de transporte crítico. D, E: La captación de O_2 es pobre incluso en situaciones de flujo normal cuando existen alteraciones microcirculatorias y un componente de disoxia celular, produciéndose una saturación venosa mixta alta, en una suerte de shunt microcirculatorio (E). Abreviaturas: mSVO2 sat, saturación venosa mixta de O_2 ; mSVO2 content, contenido de O_2 venoso mixto; DO_2 , transporte de O_2 ; VO_2 , consumo de O_2 ; CO, gasto cardíaco. Reproducido con permiso de Lim *et al.*(29)

La vasoconstricción esplácnica antes referida produce una hipoperfusión del tracto digestivo, lo que permite la translocación de bacterias y citoquinas proinflamatorias al torrente sanguíneo. Así, el sistema digestivo actuaría como el “motor del SIRS” (**Figura 3**) (27) y, de hecho, los niveles sanguíneos de una proteína específica del enterocito (*intestinal fatty acid binding protein*) se han asociado a un aumento significativo de mortalidad en un estudio con pacientes con IC aguda y/o SC (31). Por tanto, el SIRS es más frecuente y severo cuanto mayor es la duración del SC (32), aunque los niveles de interleukinas proinflamatorias ya se

encuentran altos en algunos pacientes que ingresan inicialmente en situación de Killip I y que posteriormente desarrollan SC. En un análisis reciente en pacientes post-IAM, se evidenció el “gradiente” inflamatorio que existe entre varios puntos temporales entre pacientes Killip I y Killip IV, siendo el panel inflamatorio mucho más alto en los últimos (33).

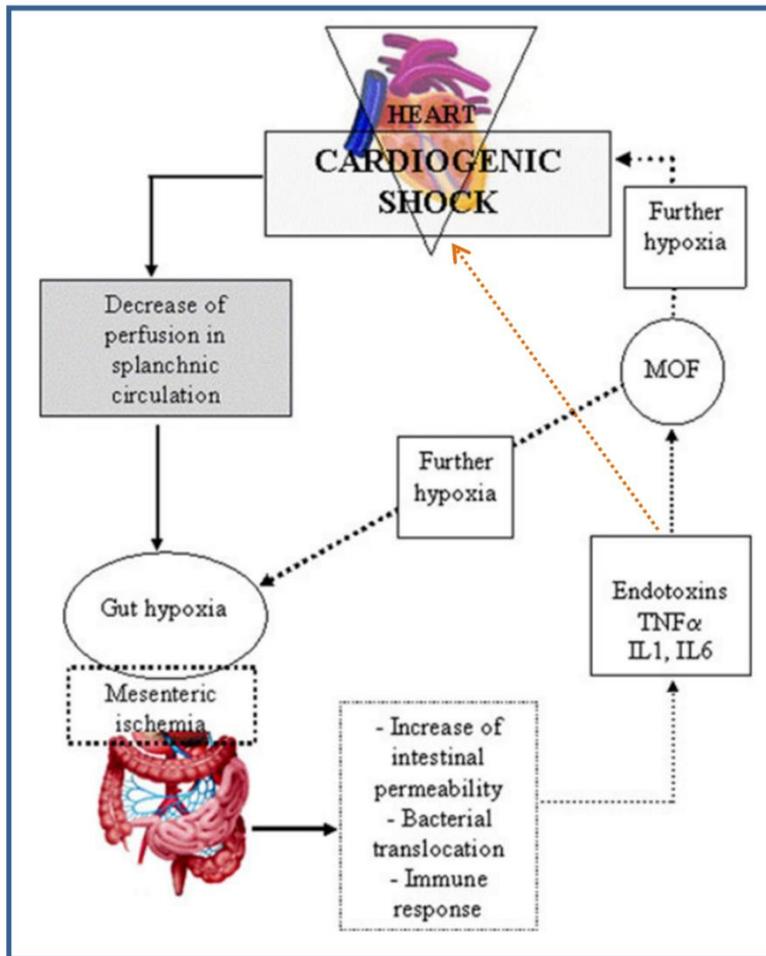


Figura 3. Isquemia intestinal como “motor” del SIRS.

El shock cardiogénico induce una disminución del flujo sanguíneo esplácnico, lo que conduce a hipoxia intestinal y riesgo de isquemia mesentérica. La hipoxia intestinal aumenta la permeabilidad intestinal y la translocación bacteriana. Las endotoxinas bacterianas son las responsables de la respuesta inmunitaria intestinal, induciendo la secreción de citoquinas proinflamatorias, como el TNF- α e interleukinas (IL-1 e IL-6). Estas citoquinas exacerbaban aún más el SIRS y el FMO, y además presentan efecto inotrópico negativo (flecha naranja). Abreviaturas: MOF, fallo multiorgánico. Imagen modificada de Thibault *et al.*(27)

Por tanto, la mediación inflamatoria amplifica el daño tisular y microcirculatorio, y favorece la cascada de hipoperfusión, el fallo multiorgánico y un desenlace fatal. En relación a ello, los pacientes con SC y SIRS presentan un mayor riesgo de sepsis y mortalidad (23, 30, 34). En un subanálisis del SHOCK trial, uno de los ensayos clínicos más importantes de las últimas décadas, en el que se aleatorizaron 302 pacientes con SC post-IAM a una estrategia convencional de manejo versus revascularización coronaria precoz (<12 horas) (35), se observó

que casi un 20% de pacientes presentó signos clínicos compatibles con SIRS, y que los que presentaron cultivos positivos (74%) tuvieron 2 veces más riesgo de muerte (34).

Así, el SC post-IAM debería ser percibido como un síndrome de hipoperfusión global en el que las alteraciones masivas microcirculatorias se superponen al problema mecánico inicial, y, probablemente al final, lo sobrepasan. Desafortunadamente, y aunque es conocida la implicación pronóstica de dicha afectación microvascular, su monitorización y vigilancia son aún objeto de estudio y no se recomiendan de forma rutinaria.

Fenotipos hemodinámicos

Hasta hace unos años, la clasificación clínica de la IC aguda acostumbraba a categorizar a los pacientes en función del grado de congestión y de perfusión sistémica de la exploración física. Así, se hacía una analogía entre la “humedad” y la congestión, y entre la “temperatura” y la perfusión tisular, como se muestra en la **Figura 4**. Como ejemplo, los pacientes “húmedos” son los pacientes congestivos, y los “calientes” son aquellos bien perfundidos. Esta categorización dicotómica tiene menos relevancia en las últimas guías de la Sociedad Europea de Cardiología de 2021, pero el interés clínico persiste para la valoración de muchos de estos pacientes.

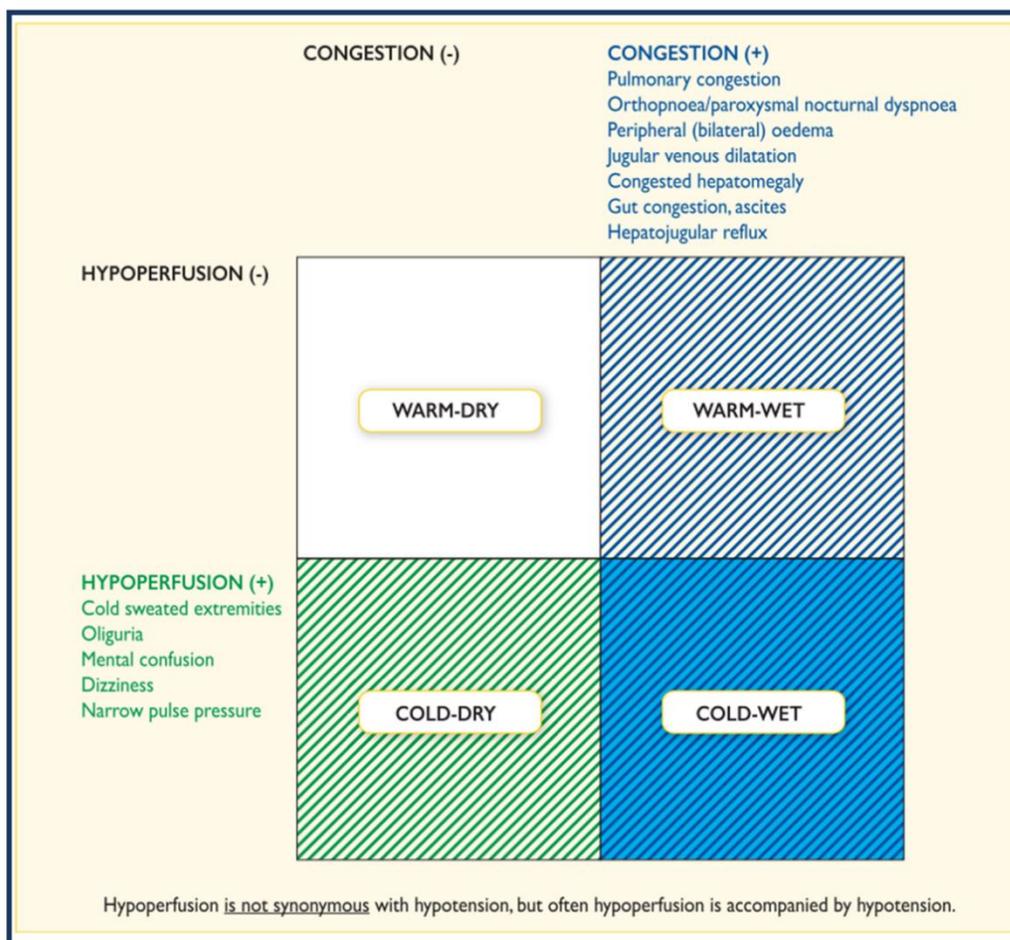


Figura 4. Perfiles clínicos de la insuficiencia cardíaca aguda basados en la congestión y la perfusión global. Warm, caliente; cold, frío; dry, seco; wet, húmedo. Reproducido con permiso de Ponikowski *et al.*(36)

De esta forma, el fenotipo hemodinámico clásico del SC es “frío y húmedo”, al existir una combinación de hipoperfusión sistémica y congestión pulmonar. En este perfil, que es el más frecuente y está presente en dos tercios de los casos post-IAM (26), existe una combinación de gasto cardíaco bajo y RVS elevadas. Por otro lado, el patrón “frío y seco” es típico de los pacientes con IC crónica descompensada, en los que predomina el componente anterógrado o de hipoperfusión sin congestión, siendo un fenotipo también habitual en casi un tercio de los pacientes con SC post-IAM.

La importancia creciente del papel de la inflamación en la fisiopatología del SC ha motivado la descripción de un nuevo patrón hemodinámico, “caliente y húmedo”, conocido

como SC “mixto” (Figura 5). Ocurre típicamente en pacientes con un SIRS significativo, en los que la respuesta inflamatoria condiciona una vasodilatación periférica importante y eventualmente RVS bajas. Este fenotipo se asocia a peor pronóstico, con mayor riesgo de sepsis y mayor mortalidad (34).

Por último, existen otros dos perfiles hemodinámicos menos frecuentes. El SC puede presentarse con tensión arterial normal o incluso hipertensión, cuando existen unas RVS exageradas en un contexto de SC profundo e hipoperfusión como consecuencia de una respuesta adrenérgica muy importante. A pesar de presentar con tensión arterial en el rango de la normalidad, la mortalidad intrahospitalaria de estos pacientes con hipoperfusión no es significativamente diferente a los pacientes con el fenotipo clásico de hipotensión e hipoperfusión (37). Por último, la segunda posibilidad es la situación de SC secundario a disfunción del ventrículo derecho. La importancia de la identificación del fenotipo hemodinámico en función de la disfunción ventricular predominante y/o la combinación de ambas también se ha destacado recientemente, pero se escapa del objeto del presente trabajo.

		Volume Status	
		Wet	Dry
Peripheral Circulation	Cold	Classic Cardiogenic Shock (↓CI; ↑SVRI; ↑PCWP)	Euvolemic Cardiogenic Shock (↓CI; ↑SVRI; ↔PCWP)
	Warm	Vasodilatory Cardiogenic Shock or Mixed Shock (↓CI; ↓/↔SVRI; ↑PCWP)	Vasodilatory Shock (Not Cardiogenic Shock) (↑CI; ↓SVRI; ↓PCWP)

Figura 5. Presentaciones o fenotipos hemodinámicos potenciales en SC. El SC mixto consiste en la combinación de disminución del gasto cardíaco y disminución del índice de resistencias arteriales sistémicas, y está representado en el cuadrante de abajo y a la izquierda. La vasodilatación que ocurre en estos pacientes los clasifica como “warm” o “calientes”. Abreviaturas: CI, índice cardíaco; SVRI, índice de resistencias vasculares periféricas; PCWP, presión capilar pulmonar. Imagen modificada de van Diepen *et al.*(26)

Microcirculación en shock cardiogénico

Según lo explicado anteriormente, toda la cascada inflamatoria desencadenada en el SC tiene una repercusión directa en la microvasculatura, produciendo vasodilatación, disminución de las resistencias arteriales periféricas y alteraciones en la difusión del oxígeno. Aunque estas alteraciones eran conocidas en otros síndromes como el shock séptico o el daño por isquemia-reperusión, fueron puestas de manifiesto en SC por primera vez por De Backer *et al.* (38). Por medio de una técnica de imagen conocida como *Orthogonal Polarization Spectral* (OPS), se puede evaluar de forma no invasiva la microcirculación humana, especialmente en tejidos con una superficie epitelial muy fina, típicamente la mucosa sublingual. Una luz polarizada que ilumina la zona de interés es reflejada por el fondo, concretamente por la hemoglobina. Así, los vasos que contienen hematíes producen imágenes altamente contrastadas de la microvasculatura, mientras que los vasos sin hematíes no pueden ser visualizados (**Figura 6**).

En su estudio, De Backer *et al.* compararon pacientes con IC avanzada, pacientes con SC y un grupo control. Entre sus hallazgos principales, los autores mostraron por primera vez que la densidad de todos los vasos fue similar en los 3 grupos, pero la densidad de vasos perfundidos fue menor en pacientes con IC y SC, a expensas de una menor densidad de los vasos pequeños (<20 μm). Además, se evidenciaron un número importante de vasos pequeños no perfundidos o perfundidos de forma intermitente, así como una marcada heterogeneidad entre áreas. Todas estas alteraciones fueron más marcadas en pacientes que no sobrevivieron respecto a los que sí lo hicieron.

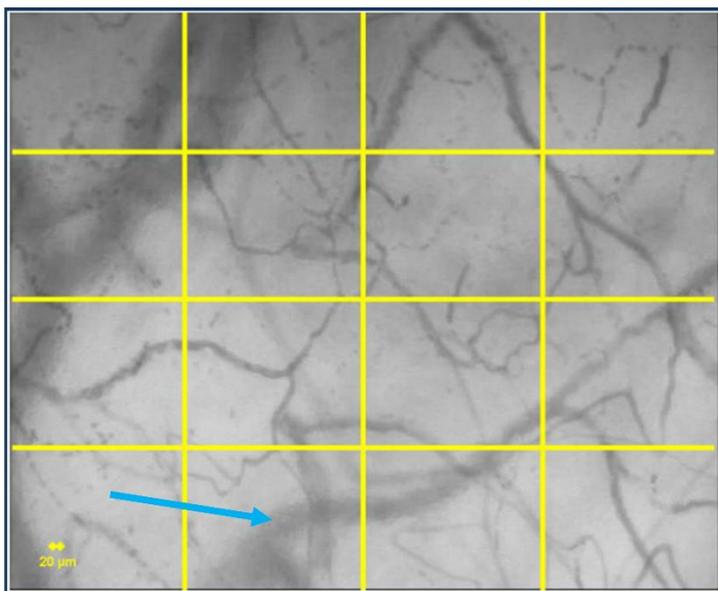


Figura 6. Mucosa sublingual de un paciente con SC.

Se aprecian vasos de diferente calibre. Se utiliza el umbral de los 20 µm para separar a los vasos grandes (generalmente vénulas, flecha azul) de los capilares, que son los vasos de interés en los análisis. La subdivisión de la imagen en cuadrantes permite evaluar la densidad de vasos, que se calcula como el número de vasos que cruzan las líneas dividido entre la longitud total de las líneas. Abreviaturas: µm, micras.

Imagen modificada de De Backer *et al.*(39).

El impacto pronóstico de estas alteraciones microcirculatorias fue confirmado posteriormente de forma prospectiva con una técnica conocida como *Sidestream Dark-Field*, en esencia similar a la OPS (40). En una población de 68 pacientes con SC, se evaluó la capacidad predictora de las alteraciones microvasculares en fase aguda. La *perfused capillary density* (PCD) resultó ser un predictor independiente de mortalidad a 30 días. De hecho, los pacientes que presentaban una PCD menor a la media en el momento basal y pasaban a PCD mayor a la media a las 24 horas, presentaban un mejor pronóstico respecto a los que no modificaban su situación microcirculatoria. Jung *et al.* (41) observaron también que existía una correlación entre la disminución del gasto cardíaco y las alteraciones microcirculatorias en los vasos más pequeños.

Según las recomendaciones de expertos, una evaluación de la microcirculación debería incluir un índice de densidad vascular, una evaluación de la perfusión capilar y de la heterogeneidad (39). Para ello, los parámetros más comúnmente incorporados en los análisis son la PCD (u otro parámetro de densidad), la *proportion of perfused vessels* (PPV) y el

microvascular flow index (MFI). De todo ello se dan algunos detalles más en los **Anexos** (páginas 215 – 218).

Desde hace unos años, se ha descrito la relativa independencia entre la macro- y la microcirculación (42, 43). Aunque se necesita un gasto cardíaco y una presión arterial media mínimas para poder mantener la microcirculación, el umbral no está bien definido y está sujeto a amplias variaciones individuales. Por encima de dicho umbral, ambas circulaciones están relativamente disociadas, y las medidas terapéuticas dirigidas a la macrocirculación (que son las utilizadas en la práctica clínica habitual) no producen cambios relevantes a nivel microcirculatorio (43-45). Por eso, las alteraciones microvasculares pueden persistir cuando las variables hemodinámicas se encuentran en un rango fisiológico o normal.

1.1.4 Cambio de paradigma

Desde principios de este siglo, tras la publicación del SHOCK trial, se ha insistido en la importancia de la inflamación y del SIRS dentro de la fisiopatología del SC (3). Se pasó así de una visión mecanicista del SC, en el que se trataba de un problema “mecánico” por disminución del gasto cardíaco, a una visión en la que está presente todo el sistema cardiovascular y la inflamación. Si bien se ha identificado la importancia clínica y pronóstica del SIRS en el SC, no se han desarrollado medidas capaces de controlar dicha inflamación.

En los últimos años, conocida la importancia de la microcirculación, que es el final de la cascada dañina del SIRS y la responsable última del fallo multiorgánico, se ha planteado asumir el SC como una enfermedad sistémica del sistema circulatorio al completo (26, 46). Esto podría tener implicaciones relevantes a la hora de analizar la futilidad de los ensayos clínicos más recientes en SC. Del mismo modo, éste hecho podría explicar la ausencia de beneficio en la supervivencia de los dispositivos de asistencia circulatoria como el balón de contrapulsación (47) o el Impella (48, 49).

1.1.5 Tratamiento médico y revascularización coronaria

El tratamiento del SC es altamente complejo por 2 circunstancias. La primera es que casi todas las medidas terapéuticas utilizadas presentan un balance riesgo/beneficio muy estrecho, por lo que deben usarse con precaución en cada escenario y siempre bajo una monitorización estricta. La segunda es que, como en otros ámbitos de la Medicina, “el tiempo es oro”, por lo que el tiempo de decisión ha de ser el menor posible, adquiriendo especial importancia la experiencia del equipo tratante.

La **fluidoterapia** es una de las primeras medidas en pacientes con SC que no tengan congestión o en muy escasa cuantía. De hecho, hasta un tercio de los pacientes con SC están euvolémicos, y una sobrecarga de volumen controlada puede mejorar el GC. Sin embargo, la sobrecarga volumétrica puede distender excesivamente el ventrículo derecho, aumentar la interdependencia interventricular y dificultar eventualmente el llenado ventricular izquierdo, con una disminución secundaria del GC.

El **tratamiento vasoactivo e inotrópico** presenta características similares, puesto que las aminas pueden restaurar la hemodinámica a expensas de un aumento del consumo miocárdico de oxígeno y de un aumento en el riesgo arrítmico. Actualmente, el fármaco vasoactivo de primera línea en el SC es la noradrenalina (nivel de evidencia I Ib/B) (1, 50), tras mostrar su superioridad respecto a la dopamina y la epinefrina (51, 52). Una alternativa menos conocida y utilizada es la vasopresina, cuyo mecanismo no simpaticomimético le permite aumentar las RVS sin afectar a la circulación pulmonar. Como inotrópico, el más recomendado es la dobutamina, aunque con un nivel de evidencia I Ib/C, reflejando la escasez de datos sobre este fármaco en este contexto. El levosimendán es una alternativa válida para algunos escenarios muy específicos, como el paciente en tratamiento crónico con betabloqueantes o con disfunción ventricular derecha e hipertensión pulmonar. Por último, la milrinona es un

inotrópico con un perfil similar a la dobutamina en cuestión de eficacia y seguridad, aunque existen dudas sobre su seguridad en el contexto del SC isquémico (53).

La **revascularización coronaria** representa el pilar básico de tratamiento en el SC post-IAM, y se trata de la única medida terapéutica que ha demostrado reducir la mortalidad en el SC en un ensayo clínico aleatorizado. Publicado en 1999, el ya citado *SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock* (SHOCK trial) incluyó más de 300 pacientes con IAM que desarrollaron posteriormente SC. Se comparó una estrategia de revascularización precoz (en <12h desde la instauración del SC) con el tratamiento médico convencional. La mortalidad a 30 días fue similar entre ambos grupos, pero a 6 meses la mortalidad fue significativamente menor en el grupo de revascularización (50.3% versus 63.1%, $p=0.027$). El beneficio de la revascularización se mantuvo al año (53.3% versus 66.4%; $p<0.03$) (35). Desde entonces, la revascularización coronaria en el contexto del SC isquémico está fuera de duda. Sin embargo, hace unos años se replanteó la indicación de revascularización completa en los pacientes con enfermedad multivaso, considerada previamente como norma. El CULPRIT-SHOCK (*Culprit Lesion Only PCI versus Multivessel PCI in Cardiogenic Shock*) Trial aleatorizó 706 pacientes con SC post-IAM (IAMCEST e IAMSEST), enfermedad multivaso y una lesión culpable identificable, comparando revascularización única de la lesión culpable (“*culprit*”) con revascularización completa (54). Los pacientes aleatorizados a “*culprit*” se podían revascularizar en un segundo tiempo, y así fue en un 20%. El *endpoint* primario compuesto fue muerte o necesidad de diálisis a 30 días. El ensayo demostró una reducción absoluta del riesgo del *endpoint* primario del 9,5%, de la cual un 7,3% se debió a una reducción absoluta del riesgo de muerte. Con algunas limitaciones en cuanto a *crossover* entre grupos, utilización de SMC y mayor uso de contraste en el grupo de revascularización completa, el estudio ha sentado las bases para la revascularización exclusiva de la arteria responsable del IAM en el contexto del SC, y ha provocado un cambio en las guías de práctica

clínica posteriores (55). Un desarrollo más detallado de las peculiaridades de la revascularización en el SC post-IAM va más allá del objetivo de este trabajo. Un algoritmo resumido del manejo recomendado en pacientes con SC se muestra en la **Figura 7**.

En cuanto a la evidencia científica existente respecto a **terapias antiinflamatorias**, se han realizado múltiples ensayos clínicos dirigidos a dianas específicas reconocidas dentro de la fisiopatología del SIRS post-IAM. Debido al papel central que presenta la iNOS en el SIRS, varios estudios a pequeña escala con inhibidores no-selectivos de la iNOS mostraron resultados prometedores, mejorando la presión arterial o el ritmo diurético (56). El ensayo SHOCK-2 determinó la seguridad y eficacia de varias dosis de L-NMMA, un inhibidor L-N-monometilarginina no-selectivo de NOS. La infusión de L-NMMA resultó en incrementos discretos de presión arterial a 15 minutos, sin diferencias a las dos horas respecto al grupo placebo (57). Finalmente, el ensayo multicéntrico y aleatorizado TRIUMPH evaluó el efecto en la mortalidad de la inhibición de NOS con tilarginina en pacientes con SC post-IAM tras la revascularización. Se objetivó un aumento de presión arterial en el grupo tilarginina, pero no se encontró ningún impacto en la supervivencia y el estudio se suspendió prematuramente por sospecha de futilidad. Se han propuesto múltiples motivos para los resultados encontrados, como el retraso de la administración del fármaco, dosis inadecuadas o la exclusión de pacientes con SIRS más grave. Probablemente, la causa principal se deba a la no-selectividad de la tilarginina, de forma que se inhibiera la producción de pequeñas concentraciones de NOS sintetizadas por isoformas constitutivas, con efectos beneficiosos en la contractilidad y la microcirculación (28).

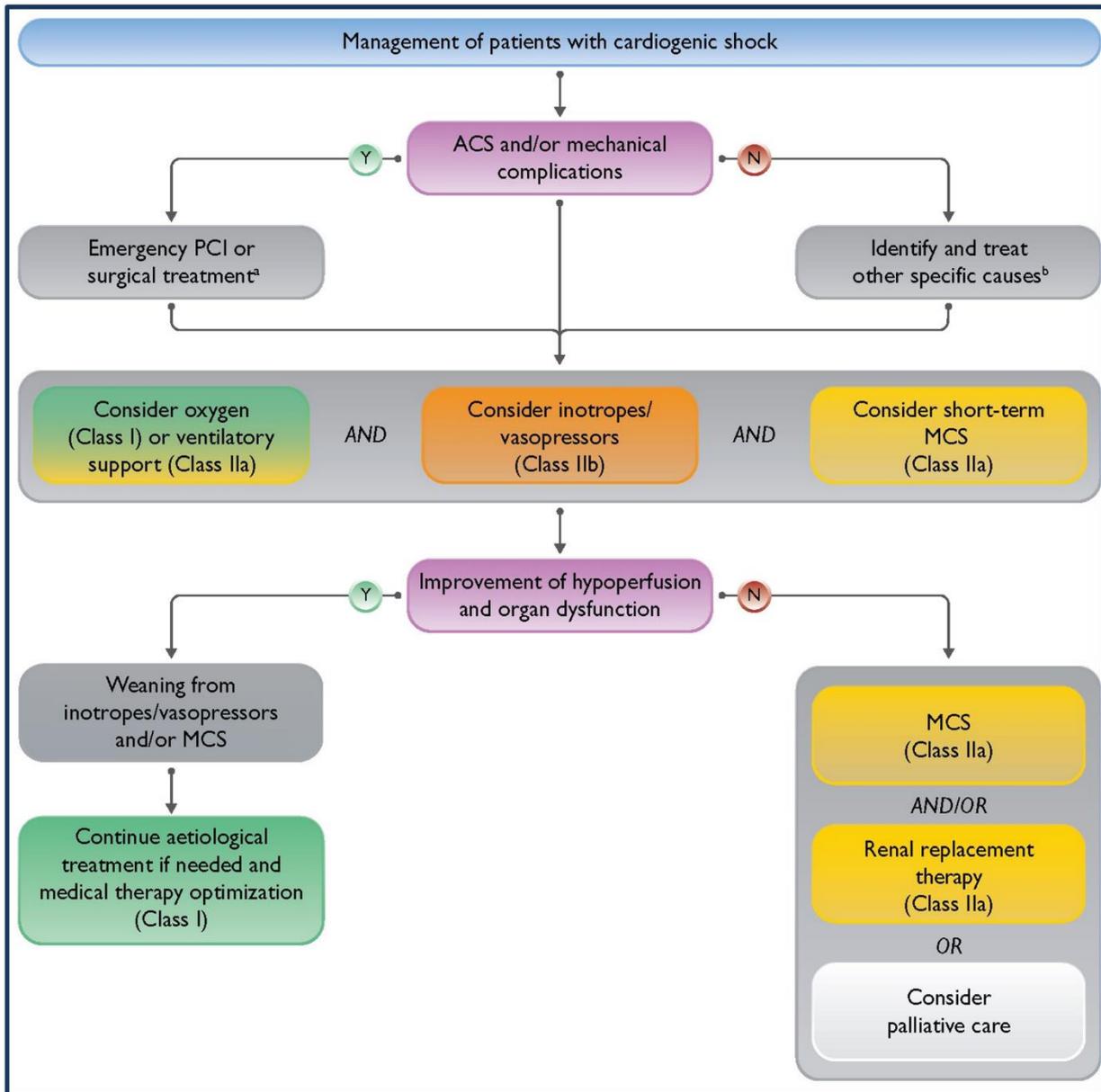


Figura 7. Manejo recomendado del SC según las últimas guías de insuficiencia cardíaca de la ESC. Abreviaturas: ACS, acute coronary syndrome; PCI, percutaneous coronary intervention; MCS, mechanical circulatory support. Reproducción con permiso de McDonagh *et al.*(1)

El ensayo COMMA evaluó la inhibición de la vía del complemento por medio de pexelizumab, un anticuerpo monoclonal anti-C-5, ofreciendo resultados interesantes al mostrar una reducción en la mortalidad a 90 días post-IAM a pesar de no mostrar reducción en el tamaño del IAM (58). Sin embargo, en el ensayo multicéntrico APEX-AMI no se encontraron diferencias en la supervivencia entre ambos grupos con la misma molécula (59). No existen aún ensayos clínicos aleatorizados con pexelizumab en pacientes con SC.

Así pues, es posible que la carencia de resultados favorables de estos estudios se deba a que la inhibición indiscriminada de citoquinas produzca la inhibición de un cierto subgrupo de citoquinas fisiológicas con efectos protectores. Por tanto, actualmente no hay evidencia sólida que respalde el uso de terapias antiinflamatorias en pacientes con SC. El futuro dirá si la inhibición selectiva de la NOS u otras dianas inflamatorias tienen efectos fisiológicos y beneficiosos en el SIRS post-IAM.

En los casos en los que la terapia médica convencional no es suficiente para restaurar el gasto cardíaco, el **soporte mecánico circulatorio** (SMC) puede aumentar temporalmente el gasto cardíaco. Sin embargo, el *cuándo, a quién y cómo* incorporar el SMC en el manejo del SC no está bien definido. Generalmente, se considera su indicación en el “SC refractario”, aunque esta definición tampoco está consensuada. Tehrani *et al.* han propuesto una definición basada en el *cardiac power output* <0.6, el índice cardíaco < 2.2 L/min/m² y el lactato en ascenso (25). En otras, la definición toma en cuenta la dosis creciente de varios inotrópicos (60).

Cada uno de los tipos de SMC, que analizaremos con detalle más adelante, presentan unas características y un perfil de riesgo que los convierten en adecuados para situaciones clínicas específicas. Tras la valoración de la predominancia del SC (biventricular versus ventrículo izquierdo versus ventrículo derecho), Tehrani *et al.* recomiendan evaluación del grado de hipoxemia. En el seno de una valoración multidisciplinar que integre a médicos especialistas en Cardiología, Medicina Intensiva, Anestesiología y Cirugía Cardíaca, lo que se ha bautizado como “*shock team*”, se debe valorar cuál es el mejor SMC para cada paciente y el momento de implantación, eventual escalada a un grado de soporte mayor y el destete o retirada.

1.1.6 Pronóstico

El SC continúa siendo la causa más frecuente de muerte intrahospitalaria tras un IAM. La mayor parte de estudios longitudinales y registros han mostrado una tendencia decreciente en la mortalidad (11, 13, 61-63). Un registro estadounidense con casi 2.000.000 de pacientes con IAMCEST mostró una reducción de la mortalidad del 29% ajustada por situación demográfica, características hospitalarias, comorbilidad y presentación clínica. Así, la mortalidad intrahospitalaria pasó del 45% al 34% entre 2003 y 2010, a expensas, entre otras cosas, de un aumento significativo de los costos intrahospitalarios. La tendencia temporal fue similar en diferentes franjas etarias, e independiente del sexo o la raza (13). Aun así, en pacientes mayores de 75 años, la mortalidad del SC fue del 55%. La reducción de la mortalidad observada podría deberse a una mayor y más agresiva utilización de la revascularización percutánea, con redes de atención precoz mejor establecidas.

En el SC isquémico existen ciertas diferencias en el pronóstico a corto plazo en pacientes con IAMCEST respecto a los pacientes IAMSEST. De acuerdo a un estudio de nuestra área (16), los pacientes con SC secundario a un IAMSEST presentan una mayor carga de comorbilidad, así como de enfermedad multivazo y afectación de tronco común. A corto plazo, los pacientes con IAMCEST presentan una mayor mortalidad intrahospitalaria debido a una mayor tasa de complicaciones mecánicas, mayor tamaño del IAM y una peor situación hemodinámica inicial. Sin embargo, la supervivencia a 3 años fue similar entre grupos, seguramente debido a la alta mortalidad de los supervivientes de IAMSEST.

Desde hace años se ha dicho que la causa más frecuente de SC era el IAM. Sin embargo, en los últimos años se ha observado un cambio de tendencia en la causa del SC (4). De forma paralela, parece que han ocurrido dos fenómenos: una mejor y más precoz atención al SCA que ha reducido la incidencia de SC post-IAM, una reducción de la incidencia de IAMEST, y al mismo tiempo, un aumento de las descompensaciones de pacientes con IC crónica (64),

probablemente debido una mayor supervivencia de pacientes con IC avanzada por la mejoría del tratamiento. Así, estos pacientes viven más años e ingresan con un mayor grado de comorbilidad y complejidad. Las diferencias entre SC isquémico y no isquémico son muy relevantes, tanto por el cambio en la incidencia de uno y otro en las UCCC como por las implicaciones clínicas, terapéuticas y pronósticas (21). En el mencionado registro de 1000 pacientes de Schrage *et al.* (21), el 52% de los pacientes presentaron SC no isquémico. Estos pacientes, aun siendo más jóvenes y con menor comorbilidad previa, tenían una presentación mucho más grave, con peor perfil hemodinámico y mayor necesidad de VM. Además, requirieron más dosis de catecolaminas y recibieron menos SMC, todo ello condicionado, de forma muy probable, por una mayor presencia de parada cardiorrespiratoria previa. En este trabajo, la presencia de SC no isquémico se asoció con un 14% más de riesgo de muerte intrahospitalaria tras el ajuste por distintos factores de confusión. El estudio presenta una limitación clave: el no describir la distribución de las causas del subgrupo no isquémico. Esto parece crítico a la hora de interpretar si el SC no isquémico se asocia a mayor mortalidad, y por qué estos pacientes recibieron menor soporte mecánico circulatorio. La presentación clínica del SC de un paciente joven con una miocarditis fulminante y altas probabilidades de recuperación es completamente diferente del de un paciente añoso, con una miocardiopatía de larga evolución sin opciones de recuperabilidad. La mayor cronicidad de este último implica mecanismos hemodinámicos adaptativos frente al deterioro hemodinámico, que suele ser progresivo, mientras que la situación aguda de un colapso circulatorio en una miocarditis fulminante no presenta tales mecanismos. Otras etiologías no isquémicas incluyen el síndrome de Takotsubo, la miocardiopatía periparto, la valvulopatía aguda, el tromboembolismo pulmonar o el SC post-cardiotomía, con manejo y pronósticos completamente diferentes entre ellas. Esto resulta imprescindible a la hora de interpretar este tema, y así ha sido al considerar el presente proyecto de tesis.

Existen además diferencias en el pronóstico del SC en función del fenotipo, antes comentado, y que merecen un comentario. Jentzer *et al.* categorizaron una población de casi 1500 pacientes en shock cardiogénico en “SC aislado” versus “SC mixto” (19). Esta última categoría representaba el 15% de todos los SC y se caracterizaba por un fenotipo mixto, es decir, shock cardiogénico-shock séptico. Estos pacientes presentaban mayor gravedad clínica y requirieron mayor uso de drogas vasoactivas y otras terapias de cuidados críticos. El trasfondo fisiopatológico de este subgrupo parece condicionado por la presencia de SIRS, que contribuye a una mayor disfunción ventricular y mayor fracaso multiorgánico haya o no una infección asociada. De hecho, en el estudio SHOCK, un 20% de los pacientes presentaron SIRS, y aquéllos que presentaron signos de sepsis con cultivos positivos presentaron el doble de mortalidad que el resto (34). Pues bien, en el estudio de Jentzer *et al.*, la mortalidad intrahospitalaria alcanzaba casi el 40% en la población con shock mixto respecto a poco más de 30% en la población con SC aislado (**Figura 8**).

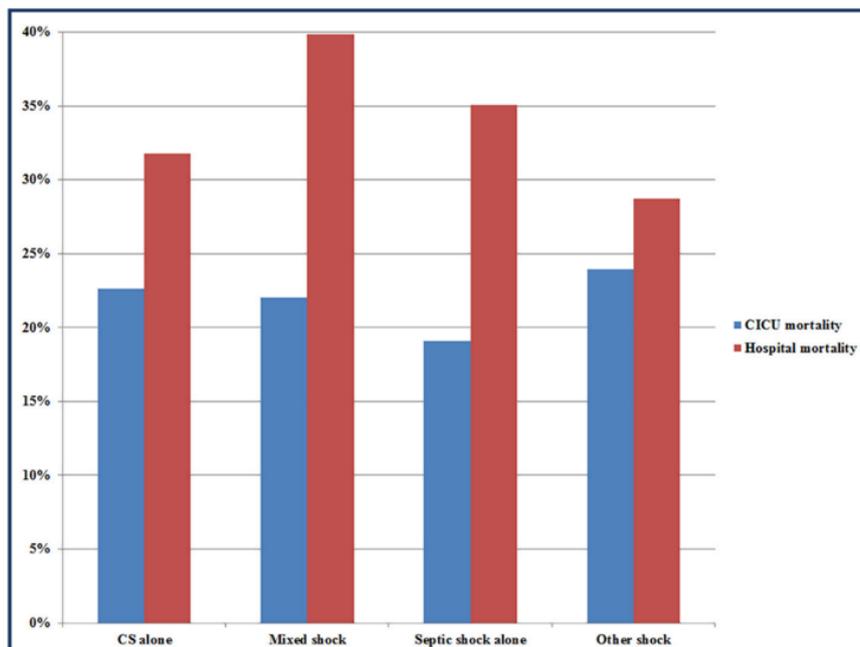


Figura 8. Mortalidad intrahospitalaria y en UCCC. La mortalidad del SC “puro” vs SC “mixto” es similar en UCCC (en azul), pero la mortalidad intrahospitalaria (en rojo) es significativamente más elevada en el grupo de SC “mixto”. Reproducida con permiso de Jentzer *et al.*(19)

En 2019, un grupo multidisciplinar de expertos convocados por la *Society for Cardiovascular Angiography and Interventions* (SCAI) publicó un documento de consenso en el que se describió un sistema de clasificación de severidad del SC (65). Así, los diferentes estadios son 5 (**Figura 9**). La clasificación tenía como objetivo principal categorizar mejor clínicamente a un espectro clínico que va de los pacientes en riesgo de desarrollar SC (A, “*at risk*”) hasta los pacientes con situación crítica (E, “*Extremis*”). Entre las múltiples ventajas que aporta la clasificación SCAI, destaca la capacidad predictora de la mortalidad según el estadio del SC (60). De forma habitual, se asume que la mortalidad del SC ronda el 40-50% en la mayor parte de series y ensayos clínicos (47, 50, 54, 61). Al clasificar según la gravedad clínica a estos pacientes, se ha observado que la mortalidad es completamente diferente entre estadios, siendo mucho mayor en el estadio E que en el A o el B. Así, la mortalidad crece desde un 3% en el estadio A hasta un 67% en el E, con un crecimiento lineal entre estadios que es independiente además de si la etiología del SC es isquémica o por IC descompensada. Tras el ajuste multivariado, cada estadio creciente de la clasificación SCAI se asocia a un aumento de la mortalidad intrahospitalaria, con una OR desde 1.53 a 6.80 (todas las $p < 0.001$) comparado con el estadio A. Es de destacar que la presencia de parada cardiorrespiratoria en el contexto del SC se asoció a un aumento de la mortalidad en todos los estadios.

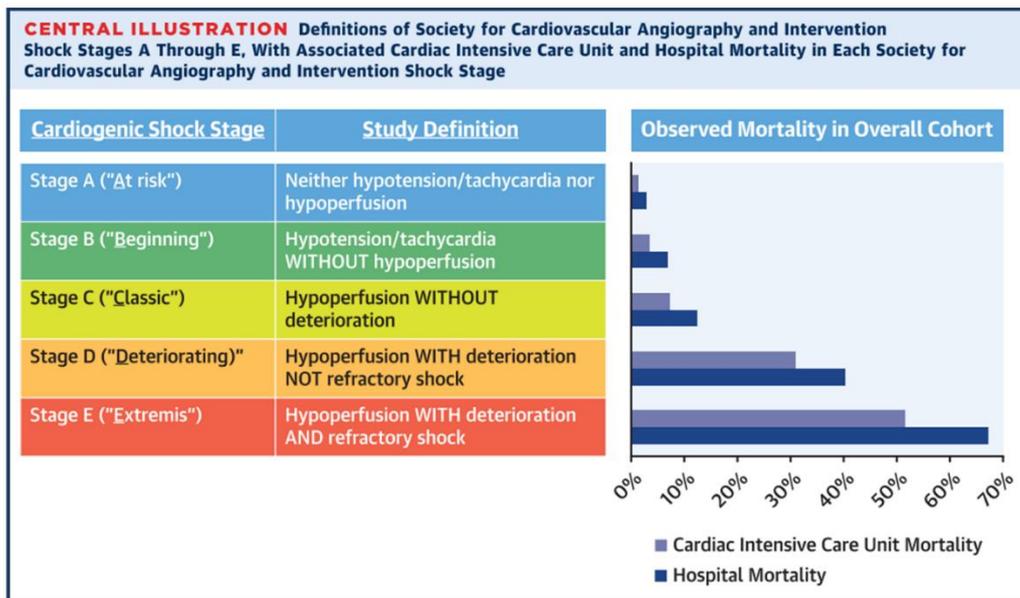


Figura 9. Clasificación de la Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI). La mortalidad es creciente entre estadios, con un claro incremento a partir del estadio C. Reproducido con permiso de Jentzer *et al.*(60)

Por último, si bien no se han desarrollado medidas terapéuticas eficaces desde la revascularización, sí se ha demostrado la existencia de una relación entre el pronóstico y el volumen asistencial de los centros sanitarios que atienden pacientes con SC. Por ello, se hacen necesarios sistemas organizativos regionales que proporcionen una atención en red de una forma similar a la existente para IAMCEST o el ictus (66), centralizando el manejo de estos pacientes en centros de tercer nivel. La complejidad de estos pacientes requiere además la creación de equipos multidisciplinares o “*shock teams*”. Un estudio reciente (67) evaluó el manejo y pronóstico de pacientes en SC en función de la presencia o no de “*shock team*” en el hospital. Entre más de 1200 ingresos por SC, los centros con “*shock team*” disponible utilizaron casi 2 veces más el catéter de Swan-Ganz, con un mayor uso de dispositivos de asistencia circulatoria avanzados diferentes al balón de contrapulsación. La presencia de un “*shock team*” se asoció de forma independiente con una menor mortalidad en la Unidad de Cuidados Intensivos (23% vs 29%, $p=0.016$). Por tanto, parece deseable el desarrollo de equipos de este tipo para mejorar el manejo clínico de estos pacientes.

1.2 Soporte mecánico circulatorio

1.2.1 Introducción

El SMC es una herramienta capaz de sustituir al corazón y restaurar el gasto cardíaco y el transporte de oxígeno cuando las medidas habituales no consiguen asegurar la perfusión periférica. Los dispositivos de SMC pretenden, por tanto, cortar la espiral deletérea del SC descrita previamente (**Figura 1**) y “liberar” al corazón lesionado de sus funciones, permitiendo reducir el consumo miocárdico de oxígeno y, eventualmente, favorecer la recuperación cardíaca.

Sin embargo, a pesar de su evidente atractivo como herramienta en el SC refractario, su uso en la práctica rutinaria constituye todo un reto para los clínicos, ya que su empleo no está exento de una alta tasa de complicaciones y morbimortalidad, así como un coste elevado (68). A pesar de que la evidencia científica que respalda su uso es limitada y su coste es elevado, el uso de estos dispositivos ha crecido de forma exponencial en los últimos 15 años dada la alta mortalidad aún presente en el SC (69).

Existen diversos tipos de dispositivos de SMC y diferentes configuraciones, con peculiaridades a nivel fisiopatológico que es importante considerar (**Tabla 1**).

1.2.2 Indicaciones del soporte mecánico circulatorio

La indicación principal del SMC es el SC refractario al uso de aminas (68). Además, resulta especialmente importante que se considere a la hora de implantar un SMC el plan a seguir con ese paciente según su evolución clínica. Podemos distinguir entre implante de SMC “*punte a recuperación*”, donde destaca la cardiopatía isquémica aguda o las miocarditis fulminantes como patologías frecuentes en las que el SC debido a la disfunción cardíaca es potencialmente reversible. En el otro extremo tenemos el implante del SMC “*punte a*

trasplante”, donde el objetivo del soporte será que el paciente, afecto de una miocardiopatía de larga evolución normalmente sin visos de recuperación, llegue a un eventual trasplante cardíaco. Un tercer grupo sería el SMC “*punte a decisión*”, es decir, donde la urgencia clínica no permite una evaluación a medio plazo de la cardiopatía subyacente y lo que se pretende es ganar tiempo. Aquí podríamos encontrar el contexto clínico de la parada cardíaca (intra y extrahospitalaria), el SC post-cardiotomía o la disfunción ventricular derecha por tromboembolismo masivo o post-trasplante. Existen también indicaciones de SMC “profilácticas”, donde se prevé un alto riesgo de desarrollo de SC si no existe un soporte circulatorio adecuado, como sería el intervencionismo coronario y estructural o la ablación de arritmias ventriculares (70, 71) en pacientes con disfunción ventricular previa.

1.2.3 Tipos de soporte mecánico circulatorio de corta duración (Tabla 1)

· Balón de contrapulsación (BCPIAo): Se conoce desde los años 60, y aumenta de forma mínima el gasto cardíaco. Su principal virtud fisiopatológica radica en que produce una disminución de la postcarga y mejora el flujo coronario. Aunque establecido durante años como primera opción de SMC, el estudio IABP-SHOCK II mostró en 2012 que el BCPIAo no produce ningún efecto en la mortalidad a 30 días respecto al tratamiento convencional en el SC post-IAM en un ensayo que incluyó a casi 600 pacientes. Desde entonces, su lugar en las guías de práctica clínica ha ido reduciéndose, hasta considerarse no indicado de forma sistemática (Clase III) en pacientes con SC ya desde la edición de 2016 (36).

· TandemHeart: este dispositivo percutáneo está configurado de forma que drena sangre de la aurícula izquierda y lo eyecta en la arteria femoral, por lo que reduce las presiones endocavitarias. En comparación con el BCPIAo (72), no mejoró la supervivencia y produjo mayor tasa de complicaciones. Su utilización en nuestro medio ha sido en general muy escasa y actualmente se ha abandonado su uso.

· Impella: se trata de un dispositivo de soporte circulatorio consistente en un bomba axial de flujo continuo, que se posiciona a nivel del ventrículo izquierdo, a través de la válvula aórtica, de forma retrógrada. Así, drena la sangre del ventrículo izquierdo y la eyecta a nivel post-valvular aórtico. A lo largo de los últimos años se han ido produciendo diferentes modelos, cada uno con una capacidad creciente de generar gasto cardíaco. El más utilizado es el Impella CP, y se puede insertar de forma percutánea otorgando un máximo de 2-4 L/min. Los modelos más grandes (5.0 y 5.5) requieren abordaje quirúrgico y se suelen insertar a nivel axilar. Este dispositivo es uno de los más atractivos de los últimos años, puesto que consigue aumentar el gasto cardíaco y reducir las presiones endocavitarias. De ese modo, reduciría el consumo miocárdico de oxígeno y permitiría una mayor recuperabilidad. Sin embargo, la evidencia científica no ha demostrado un beneficio clínico neto asociado a su uso comparado con BCPIAo (48, 73). Parece bastante clara su mayor tasa de complicaciones vasculares, sangrado o hemólisis. De hecho, algunos estudios retrospectivos recientes han mostrado mayores costes y eventos adversos asociados a su uso, y tras un ajuste por puntuación de propensión para una comparación con el BCPIAo, el uso de Impella se asoció a un riesgo mayor de mortalidad y complicaciones hemorrágicas (74, 75).

· Veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO): la VA-ECMO es uno de los SMC más utilizados hoy en día. Los inicios de la circulación extracorpórea probablemente tienen su origen en la muerte de un paciente por un tromboembolismo masivo en 1931 (76). Desde entonces, se han ido produciendo avances técnicos, que permitieron la realización de la primera cirugía a corazón abierto por Gibbon en 1953, que utilizó el concepto de oxigenación artificial y perfusión. La persistencia del Dr. Gibbon en la búsqueda de mejoras en la biocompatibilidad, la disminución de complicaciones como la hemólisis y la inflamación masiva, y el desarrollo de una “máquina corazón-pulmón” fueron claves en el desarrollo posterior. Finalmente, Hill *et al.* reportaron en 1972 la utilización de ECMO para soporte

respiratorio en adultos, y Bartlett utilizó con éxito por primera vez la ECMO en neonatos con distrés respiratorio en 1975 (77). Desde entonces, su uso ha aumentado de forma constante, especialmente en la última década. Según un registro internacional de la *Extracorporeal Life Support Organization* (ELSO), que incluyó a más de 17.000 pacientes desde 1989 a 2016, su uso pasó de menos de 500 casos en 2010 a más de 2000 en 2015 (78). Las razones de este incremento son múltiples, entre las que destacan la facilidad de implantación a pie de cama, la familiaridad creciente con el dispositivo, unos costes razonables, su capacidad para dar soporte biventricular, univentricular y/o respiratorio, y la disponibilidad de membranas duraderas y biocompatibles, que permiten una mayor duración del SMC. Por todo ello, la VA-ECMO se ha convertido en el dispositivo preferido de SMC en SC (79).

Brevemente, la VA-ECMO consiste en una modificación portátil del bypass cardiopulmonar, capaz de dar soporte circulatorio durante días o incluso semanas. En su configuración periférica, la más habitual, una cánula venosa de 18-25 french (Fr) insertada en la vena femoral drena la sangre desde la aurícula derecha, ésta pasa por la bomba, posteriormente por un oxigenador donde se decarboxila y oxigena, y se devuelve al paciente a través de una cánula arterial de 15-18 Fr, insertada en la arteria femoral superficial. De forma sistémica, en el mismo acto de canulación se coloca una cánula arterial de 7 Fr de forma anterógrada a nivel femoral para reducir las posibilidades de isquemia en la extremidad inferior. La VA-ECMO puede otorgar hasta un máximo de 4-6 litros por minuto (L/min). La fisiopatología específica de la VA-ECMO requiere un apartado especial, que se desarrollará más adelante.

Según los estudios retrospectivos realizados hasta la fecha, la VA-ECMO parece asociarse a un beneficio pronóstico en términos de mortalidad a 30 días en el SC post-IAM cuando se compara con el BCPIAo o el manejo convencional (80, 81), pero esas diferencias no son tan evidentes al comparar con Impella. Existen escenarios clínicos en los que el potencial

beneficio de la VA-ECMO ha mostrado mayor impacto, por ejemplo, en el contexto de las miocarditis fulminantes, en los que la recuperación miocárdica permite una mayor tasa de explantación y supervivencia (82, 83). Con todo, las tasas de complicaciones asociadas a la VA-ECMO son todavía altísimas, y se asocian con una importante carga de morbimortalidad, que probablemente limita su impacto global a nivel de supervivencia. Según un metaanálisis de 2014 que incluyó 20 estudios y más de 1800 pacientes con VA-ECMO, un 56% presentaron fracaso renal agudo, un 41% presentaron algún sangrado mayor, un 6% tuvieron un ictus y un 30% presentaron alguna infección (84).

1.2.4 Fisiopatología bajo soporte con VA-ECMO

Uno de los principales inconvenientes del soporte con VA-ECMO está relacionado con su configuración habitual. En ésta, la reinyección al paciente del gasto cardíaco otorgado por el dispositivo se hace por la arteria femoral en dirección retrógrada, contraria al flujo anterógrado fisiológico. Esto condiciona un aumento de la postcarga, que será mayor cuanto mayor soporte dé el ECMO. Así, este aumento de la postcarga se transmite hacia las presiones endocavitarias, y puede producir, finalmente, edema pulmonar. Todo ello puede provocar un mayor consumo miocárdico de oxígeno y dificultar ocasionalmente la recuperación miocárdica (68, 79). Por este motivo, se dice que la VA-ECMO no es una asistencia ventricular, sino una *asistencia circulatoria*. Por tanto, se hacen necesarias estrategias que permitan reducir la postcarga ventricular izquierda, como reducir los flujos de la VA-ECMO, administrar inotrópicos o diuréticos y combinar con otros dispositivos que descarguen (*unloading*) al corazón, como el BCPIAo o el Impella.

Además, el flujo de la VA-ECMO es continuo, por lo que la pulsatilidad del flujo arterial, si está presente, es debido a la función residual del ventrículo izquierdo. Cuanto mayor sea el grado de asistencia circulatoria, menor pulsatilidad observaremos y mayor estasis

intracavitario y posibilidad de trombosis. En estos pacientes, es crítica una monitorización estrecha de la función sistólica, de las presiones, de la pulsatilidad y del intercambio de gases, tanto del pulmón del paciente como de la membrana de oxigenación.

De este modo, el grado de soporte con VA-ECMO, es decir, la cantidad de L/min, no está definida de forma consistente para los diferentes escenarios clínicos del SC. No está descrita si la necesidad de soporte varía entre las diferentes etiologías de SC, y especialmente, cómo varía a lo largo de la evolución del SC refractario que requiere VA-ECMO. Tras la canulación y el inicio de la VA-ECMO se produce una reacción inflamatoria inmediata y muy compleja similar a la que se produce en el SIRS. Esto es debido al contacto de la sangre del paciente con la superficie del circuito de la VA-ECMO, que induce una serie de cascadas inflamatorias y coagulantes. Esta activación inflamatoria produce mayor daño endotelial y microcirculatorio, y a una amplificación de la vasodilatación descrita en el SIRS del SC (85). En este contexto inicial post-implantación es de suponer que el flujo será mayor, debido a la vasoplejia y la hipoperfusión no resuelta, pero esto no ha sido descrito hasta el momento actual. Tras varios días de soporte, la inflamación suele remitir, y por tanto ser menor la necesidad de flujo VA-ECMO. De forma genérica, se recomienda que el soporte debe ser el “menor posible con el que se asegure una perfusión adecuada”, pero muchas veces este umbral es difícil de establecer y variable entre pacientes.

	BCPIAo	TandemHeart*	Impella (2.5, CP, 5.0, 5.5)	VA-ECMO
Flujo	0,5 L/min	4,0 L/min (max)	2,5 – 5,5 L/min	7,0 L/min (max)
Velocidad de la bomba	NA	7500 rpm (max)	51000 rpm (max)	5000 rpm (max)
Mecanismo	Inflado – desinflado del balón intraaórtico	Bomba continua con flujo centrífugo	Bomba continua de flujo axial	Bomba continua de flujo centrífugo
Tamaño de cánulas	7-8 Fr arterial	12-19 Fr arterial 21 Fr venoso	13-21 Fr arterial	14-19 Fr arterial 17-21 Fr venoso
Inserción	Arteria femoral / axilar	Arteria femoral / vena femoral	Arteria femoral / axilar	Arteria femoral / vena femoral
Unloading de VI	+	++	+ / +++	-
Unloading de VD	-	-	-	++
Gasto cardíaco	↑	↑↑	↑↑	↑↑
Postcarga	↓	↑	↓↓	↑↑
Perfusión coronaria	↑	-	↑	-
Consideraciones	<ul style="list-style-type: none"> · Requiere ritmo cardíaco estable y una función cardíaca mínima · Se puede considerar en pacientes con complicaciones mecánicas post-IAM 	<ul style="list-style-type: none"> · Requiere acceso transeptal · Se puede añadir un oxigenador al circuito · Prácticamente en desuso actualmente 	<ul style="list-style-type: none"> · Difícil inserción, que requiere escopia o ecografía · Alto grado de complicaciones vasculares · Contraindicada en casos de prótesis mecánica aórtica o trombo intracavitario 	<ul style="list-style-type: none"> · Soporte biventricular y oxigenación. · Válido en multitud de escenarios clínicos de SC · Requiere generalmente un dispositivo concomitante de descarga ventricular

Tabla 1. Tipos y características de los diferentes tipos de soporte mecánico circulatorio.

Abreviaturas: BCPIAo, balón de contrapulsación aórtico; VA-ECMO, venoarterial extracorporeal membrane oxygenation; L/min, litros por minuto; rpm, revoluciones por minuto; max, máximo; Fr, french; VI, ventrículo izquierdo; VD, ventrículo derecho; SC, shock cardiogénico. Adaptado de Tehrani *et al.*(25)

*Aurícula izquierda-arteria femoral

Motivos para la descarga del ventrículo izquierdo o “unloading”

El tema del “*unloading*” es uno de los temas más polémicos e interesantes en el campo de los cuidados críticos cardiológicos en el momento actual. En la configuración VA-ECMO periférica, esto es, fémoro-femoral, el flujo de retorno arterial es antifisiológico, reverso, y por tanto representa un efecto dañino para un ventrículo izquierdo severamente disfuncionante. La VA-ECMO proporciona una gran mejoría del transporte de oxígeno a los tejidos, pero no representa una asistencia ventricular, puesto que no *asiste* al ventrículo, sino que le dificulta la eyección. De hecho, aumenta su consumo miocárdico de oxígeno y dificulta la perfusión endocárdica a través de la reducción del gradiente de presiones coronario (86, 87). De este modo, el desarrollo de distensión ventricular se ha asociado a una reducción en la probabilidad de recuperación miocárdica (88). Surge entonces la necesidad de un método de reducción de presiones endocavitarias que permita una mejor perfusión coronaria, menor consumo de oxígeno y reducción de la congestión pulmonar, facilitando así la recuperación miocárdica.

Existen al menos 7 métodos de descarga del VI que se han utilizado durante el soporte con VA-ECMO, incluyendo la descarga farmacológica con inotrópicos, la reducción de la postcarga con vasodilatadores, el BCPIAo (89, 90), la septostomía (91), el *venting* auricular transeptal percutáneo (92), el *venting* quirúrgico y el Impella® (93-97). De todos ellos, el Impella resulta el más atractivo desde un punto de vista teórico, al combinar la mayor descarga del VI de todos ellos y añadir un aumento en el gasto cardiaco anterógrado. Sus efectos fisiopatológicos en las curvas de presión-volumen y presiones intracavitarias se muestran en la **Figura 10**.

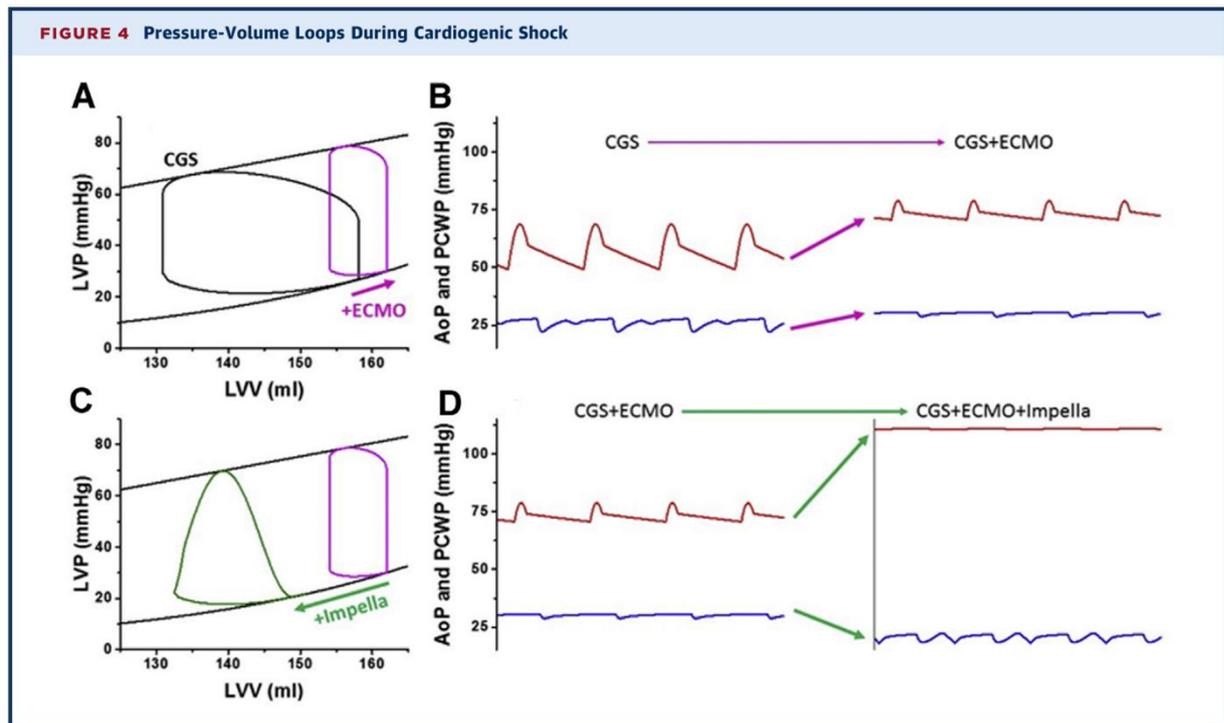


Figura 10. Curvas presión-volumen en shock cardiogénico clásico, con VA-ECMO y con Impella asociado (ECMELLA). A) Versión típica de la curva presión-volumen (PV) en shock cardiogénico. La implantación de la ECMO desplaza la curva a la derecha por el aumento de la postcarga. B) La ECMO aumenta la presión arterial media y disminuye la pulsatilidad, lo que produce un aumento en la presión capilar pulmonar. C) La añadidura de un Impella a la ECMO desplaza la curva PV hacia la izquierda, al disminuir las presiones intracavitarias, con una forma triangular (verde) típica, reflejando la ausencia de periodos isovolumétricos en sístole y diástole. D) La principal consecuencia del ECMELLA es la reducción de la presión capilar pulmonar. En este escenario, la ausencia de apertura valvular aórtica no se asocia a un aumento de la trombosis intracavitaria porque no existe estasis sanguínea debido a la succión del Impella a nivel intraventricular. Abreviaturas: LVP, presión ventrículo izquierdo; LVV, volumen ventrículo izquierdo. ECMO, *extracorporeal membrane oxygenation*; CGS, shock cardiogénico. Reproducido con permiso de Schrage *et al.*(98)

Actualmente se acepta que la estrategia de “*unloading*” es beneficiosa y se asocia a una reducción de la mortalidad en estos pacientes (96, 98, 99). Algunos estudios han mostrado que la asociación de “*unloading*” conlleva un aumento de complicaciones, entre las que destaca la hemólisis (95), especialmente cuando se trata de la combinación ECMO e Impella, conocida como ECMELLA o ECPPELLA. Otras complicaciones como el sangrado han mostrado resultados dispares en los diferentes estudios (95, 100).

En algunas etiologías como las miocarditis fulminantes, además de los efectos fisiopatológicos descritos, se ha sugerido que la combinación ECMELLA podría tener un efecto modificador de la evolución de la enfermedad, al mitigar el daño inflamatorio del

miocardio (101). Sin embargo, en pacientes con edema ventricular y engrosamiento parietal, la disminución de la cavidad ventricular puede producir problemas en la inserción y funcionamiento del Impella por problemas de succión, y debería ser utilizado con precaución en este contexto.

Con todo, se acepta la utilidad y beneficio de la estrategia de “*unloading*” pero aún no está definido el mejor candidato a cada uno de los dispositivos, el momento adecuado de implantación ni la estrategia de destete o “*weaning*”. De forma general, se suele realizar un manejo preventivo, a través de la combinación de dobutamina, diuréticos y BCPIAo.

Microcirculación bajo soporte con VA-ECMO

El soporte circulatorio con VA-ECMO pretende mejorar la tensión arterial, aumentar el gasto cardíaco y el transporte de oxígeno, permitiendo la recuperación y perfusión de los tejidos. Se han realizado algunos estudios sobre microcirculación en pacientes con VA-ECMO, con hallazgos similares respecto a la disociación antes descrita entre macro- y microcirculación, y también respecto a la importancia pronóstica de estas alteraciones desde fases iniciales. Existen pocos datos, sin embargo, sobre la evolución de la microcirculación bajo soporte VA-ECMO desde la fase de pre-canulación y durante las primeras horas. En un estudio de Yeh *et al.* (102) fueron incluidos 48 pacientes con VA-ECMO, con un 50% de supervivencia. Se evaluaron 5 momentos temporales en los primeros 5 días tras la implantación de la VA-ECMO, sin información acerca de la situación pre-implante. Los autores observaron que a las 12 horas no había diferencias en frecuencia cardíaca, tensión arterial media, score inotrópico o niveles de lactato, pero la PVD y PPV de vasos pequeños fue mayor en los supervivientes a 28 días. Además, la capacidad predictiva de mortalidad de estas dos variables fue mayor que la mostrada por el lactato. En otro estudio donde se incluyeron 24 pacientes muy heterogéneos (50% de parada cardiorrespiratoria, casos de ahogamiento, intoxicación o post-

cardiotomía) en SC con evaluación pre-implantación, a pesar de no haber diferencias en la situación hemodinámica global al ingreso (pre-canulación) entre supervivientes y no-supervivientes (pero sí en el GC), los parámetros microcirculatorios basales mostraron diferencias claras y significativas (103). Especialmente, la PVD al ingreso en UCI fue capaz de predecir supervivencia con un área bajo la curva de 0,9. Los parámetros microcirculatorios mejoraron ligeramente hacia el día 5-6 en el grupo de no-supervivientes, pero se mantuvieron en todos los momentos temporales evaluados inferiores a los del grupo de supervivientes. Es muy relevante destacar que estos hallazgos ocurrieron a pesar de no haber diferencias en el flujo de soporte circulatorio en ambos grupos. Si bien resulta interesante comparar supervivencia en estos pacientes, las causas de mortalidad son múltiples, y su significado a la hora de evaluar el papel de la microcirculación es completamente diferente. Así, la mortalidad puede venir condicionada por fallo multiorgánico, shock séptico o anoxia cerebral, especialmente en poblaciones con inclusión de parada cardíaca. De esta forma y con estos condicionantes, más que la supervivencia, podría resultar interesante evaluar el impacto de las alteraciones microcirculatorias en la capacidad de explantación de la VA-ECMO en una población homogénea de SC (104). Sin embargo, hasta la fecha no existen estudios que lo hayan evaluado. Por último, se desconoce si cambios transitorios en el grado de soporte circulatorio podrían implicar cambios dinámicos paralelos a nivel microcirculatorio.

1.2.5 Evidencia científica y pronóstico en VA-ECMO

Mientras que el uso de la VA-ECMO se ha incrementado de forma exponencial por las razones antes descritas, la evidencia científica se ha limitado a algún ensayo clínico y series de casos. El ECLS-SHOCK trial fue un ensayo clínico aleatorizado alemán publicado en 2021 que aleatorizó 42 pacientes con SC post-IAM a SMC con VA-ECMO versus manejo médico óptimo, con un *endpoint* primario no clínico, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo

(FEVI) (105). Entre otros *endpoints* secundarios se incluyó la mortalidad a 12 meses. Los autores no hallaron diferencias en términos de función ventricular, pero sí hubo diferencias clínicas relevantes, aunque sin alcanzar la significación estadística, en la supervivencia entre ambos grupos, con un 19% de mortalidad en el grupo de VA-ECMO versus 38% en el grupo control. Desarrollado como estudio piloto, sus resultados apoyan la realización de estudios de mayor tamaño con objetivos clínicos más relevantes. De hecho, en la actualidad se están llevando a cabo 2 estudios con el objetivo de aclarar el rol del SMC en el contexto del SC post-IAM (NCT03637205, NCT04184635). Aunque la implantación precoz parece deseable desde un punto fisiopatológico y tras los resultados de algunos estudios retrospectivos, un ensayo clínico multicéntrico muy reciente que comparó una implantación precoz versus diferida en pacientes con SC SCAI D o E no mostró diferencias en el *endpoint* primario, un *endpoint* combinado de mortalidad por cualquier causa, parada cardiorrespiratoria o necesidad de otro dispositivo de SMC a 30 días (106).

A pesar de la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados que demuestren la superioridad de la VA-ECMO respecto al manejo convencional, existen estudios retrospectivos que han mostrado un beneficio clínico. En una serie ya histórica de 2008, Combes *et al.* mostraron que pacientes con SC refractario y en situación clínica muy grave, con *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) al ingreso entre 13 - 16, el soporte con VA-ECMO podía rescatar a más de un 40% de estos pacientes (107). Así, las tasas de supervivencia con VA-ECMO son muy variables entre estudios y centros, pudiendo alcanzar 30-60% para pacientes con SC post-IAM o más del 70-80% en algunas series de pacientes con miocarditis fulminantes (82, 108). La supervivencia depende, en gran parte, de la etiología subyacente, pero también de variables clínicas como tiempo hasta revascularización, parada cardíaca concomitante, tipo de miocarditis, niveles de lactato pre-implantación y complicaciones posteriores, entre otras.

Los registros de VA-ECMO en pacientes con miocarditis son, por tanto, los que mejores resultados han mostrado. En la serie de Lorusso *et al.* se incluyeron 57 pacientes, y la tasa de supervivencia superó el 77% con una tasa de explantación del 75%. En el registro de la ELSO, publicado en 2015, y que incluyó 147 pacientes entre 1995 y 2007, la supervivencia hospitalaria fue del 61% (109).

El panorama es mucho más sombrío en pacientes con miocardiopatía dilatada, en los que la VA-ECMO es implantada raramente como “*punte a recuperación*”, sino como “*punte a trasplante*” o “*a decisión*”. En la serie más grande con este tipo de pacientes, la supervivencia fue del 42%. De forma destacada, sólo 1 de los 105 pacientes incluidos en el estudio fue explantado sin necesitar trasplante o asistencia ventricular de destino (110). La importancia de la etiología en relación con el pronóstico será revisada más extensamente más adelante.

De forma global, la supervivencia de los pacientes con VA-ECMO ha ido mejorando con el paso de los años, seguramente por una implantación más precoz, mejor selección de los pacientes y más experiencia en relación con la técnica y sus complicaciones. Así, en un registro estadounidense publicado recientemente en el que se incluían 17 años de seguimiento (2002 - 2018), se analizó el pronóstico de 1,6 millones de pacientes con SC, de los cuales 621 pacientes recibieron VA-ECMO (111). Los autores reportaron un cambio en la mortalidad de estos pacientes en el periodo descrito, pasando de un 77% en 2002 a un 50% en 2018, a pesar de un aumento de 23 veces en el uso de este dispositivo.

Factores clínicos con impacto pronóstico

1) Fracaso multiorgánico

Desde hace años, se sabe que la situación clínica y el grado de fallo multiorgánico en el momento de la implantación de la VA-ECMO influyen directamente en el pronóstico de los pacientes. En el ya citado estudio de Combes *et al.* (107), la presencia de alargamiento

espontáneo del tiempo de protrombina y la oliguria fueron elementos predictores independientes de mortalidad, reflejando, respectivamente, insuficiencia hepática e insuficiencia renal. Desde entonces, se ha constatado que la presencia de disfunción orgánica en el momento de la implantación se asocia a peor pronóstico. El lactato es el subrogado habitual de hipoperfusión tisular, y es el más utilizado en la práctica clínica habitual. Así, los niveles de lactato pre-implantación, o la incapacidad de aclaramiento de lactato en las horas inmediatas a la implantación, han sido consistentemente asociados con mal pronóstico (82), tanto en relación con aumento de mortalidad como menor tasa de destete o *weaning* (112). De hecho, la incapacidad para lavado de lactacidemia que persiste más de 24 horas se ha asociado con un 100% de mortalidad, reflejando, probablemente, un daño tisular irreversible (113, 114).

Por tanto, la presencia de fallo orgánico tiene implicaciones pronósticas y clínicas evidentes, y parece deseable que el inicio del SMC se haga de forma precoz antes de la instauración del SC refractario. La dificultad estriba en la elección del momento adecuado de implantación, de forma que no sea excesivamente precoz (exponiendo al paciente a una mayor tasa de complicaciones con alta morbimortalidad) ni demasiado tardía (con fallo orgánico establecido y/o irreversible) (68, 79).

Uno de los *scores* de riesgo más interesantes de cara a predecir mortalidad en pacientes con SC post-IAM y VA-ECMO es el el *ENCOURAGE risk score*, que utiliza 7 variables clínicas de las cuales 4 (1 de ellas lactato) están directamente relacionadas con disfunción orgánica (115). Otros índices de severidad clínica, como el SOFA han mostrado su capacidad pronóstica independiente en estos pacientes (110). Además, el *Survival-after-VenoArterial ECMO (SAVE) score*, con capacidad para predecir la mortalidad en UCI de pacientes con VA-ECMO, incluye variables como fracaso renal agudo, insuficiencia hepática o bicarbonato bajo (116).

2) Parámetros microcirculatorios

Asumiendo que uno de los fenómenos fisiopatológicos más relevantes en el SC ocurre a nivel tisular, es esperable que algunas variables microcirculatorias presenten capacidad predictora independiente de mortalidad. Así, Kara *et al.* mostraron que la PVD basal era capaz de predecir supervivencia en UCI con un área bajo la curva de 0.908 (intervalo de confianza 95% 0.772-1.0), muy superior a la capacidad del lactato, la troponina ultrasensible o la función ventricular (**Figura 11**) (103). Estos hallazgos, además, ocurrieron a pesar de no haber diferencias significativas en la situación hemodinámica global entre supervivientes y no-supervivientes. Ello abre un terreno de investigación muy interesante, en los que la presencia de fallo orgánico o tisular *medible* puede facilitar la decisión de utilidad o futilidad del SMC en estos pacientes.

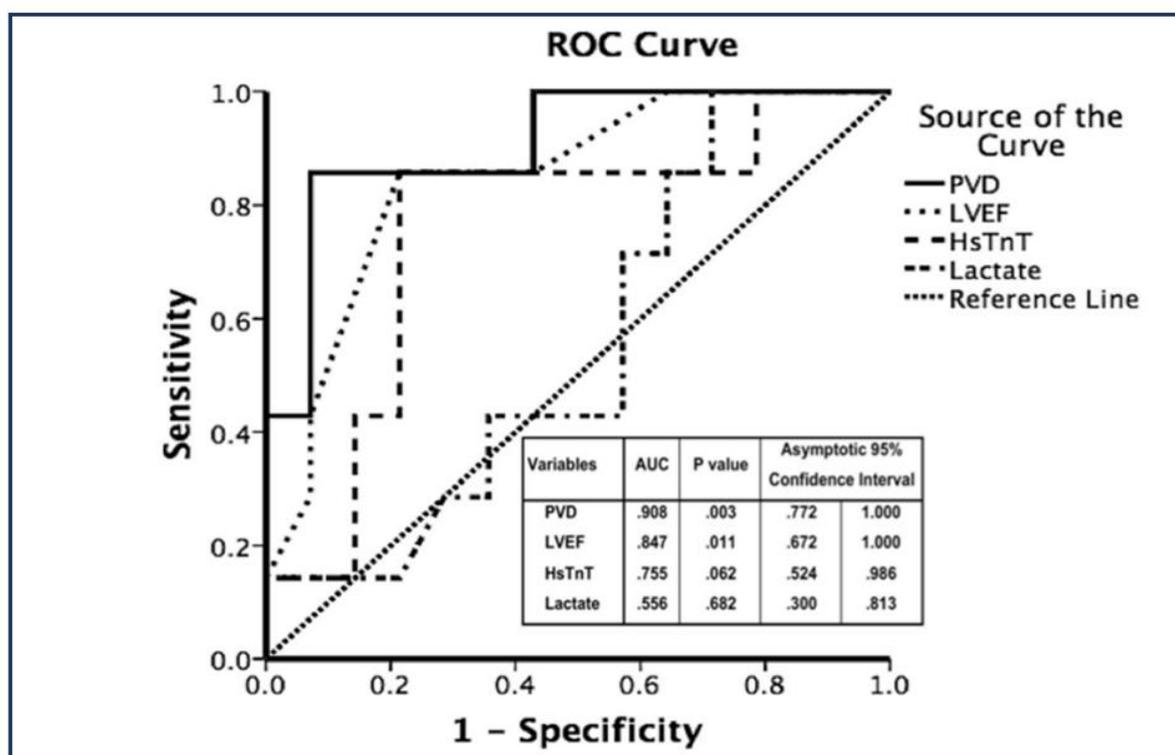


Figura 11. Curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) que muestra la capacidad predictora de mortalidad en UCI de la *perfused vessel density* (PVD) en comparación con variables como la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, la troponina ultrasensible o el lactato. La variable microcirculatoria mostró una capacidad predictora mayor que cualquier de las otras variables. Abreviaturas: PVD, *perfused vessel density*; LVEF, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HsTnT, troponina T ultrasensible. Reproducido con permiso de Kara *et al.* (103)

3) Parada cardiorrespiratoria

Como era de esperar, la parada cardiorrespiratoria es un elemento que ha mostrado una asociación constante con un exceso de mortalidad de forma independiente, tanto en pacientes con SC convencional (65) como en pacientes con VA-ECMO, independientemente de la etiología subyacente (107, 109, 116).

4) Etiología del shock cardiogénico

Como se ha dicho previamente, la etiología subyacente tiene características clínicas únicas con implicaciones pronósticas diferentes (107). Así, aunque las miocarditis en general se asocian con el mejor pronóstico dentro de las etiologías del SC, el subtipo clínico es de gran importancia a la hora de una posible recuperación espontánea. En un registro internacional de 2019 liderado por el grupo de Ammirati *et al.*, se incluyeron 220 pacientes con diagnóstico histopatológico confirmado. Los resultados mostraron que el subtipo histológico resultó una variable independiente asociada al pronóstico, siendo la miocarditis por células gigantes la asociada a mayor mortalidad y/o necesidad de trasplante (117). De hecho, una serie francesa con 13 pacientes con miocarditis de células gigantes y necesidad de SMC, mostró un 0% de supervivencia libre de trasplante a 1 año tras el inicio de los síntomas (118) (ver Anexo). Así, este subtipo requiere de una identificación precoz mediante biopsia endomiocárdica, así como de un tratamiento inmunosupresor agresivo y combinado desde fases tempranas.

En el caso de las MCD, la utilización de VA-ECMO es menor, y por tanto, se han estudiado en menor extensión los factores pronósticos en esta población. Sin embargo, en la mayor serie publicada hasta la fecha con este tipo exclusivo de pacientes, se observó que una duración de la enfermedad mayor a 2 años antes de la implantación de la VA-ECMO se asociaba de forma independiente a un incremento en la mortalidad (110).

Entre los factores asociados a peor pronóstico en el caso de SC post-IAM, el estudio que desarrolló el *ENCOURAGE risk score*, mencionado previamente, mostró que el sexo femenino, una edad > 60 años y un índice de masa corporal > 25 kg/m² aumentaban la mortalidad en UCI de forma independiente (115).

5) Presencia de enfermedad coronaria y revascularización

El resultado angiográfico final de la revascularización tras un IAM, cuantificado con la escala TIMI, es uno de los determinantes que más consistentemente han mostrado su correlación con la mortalidad a corto plazo. Como es sabido, a peor flujo TIMI, peor es el resultado de la revascularización, reflejando daño endotelial, fenómeno de “*no-reflow*” y reperfusión ineficaz. Las consecuencias de esta revascularización subóptima son conocidas, implicando mayor movilización de marcadores, mayor tamaño del infarto y, eventualmente, mayor mortalidad (119, 120). En el contexto del SC con VA-ECMO es entendible que las implicaciones sean superponibles, puesto que a mayor tamaño del infarto, menor probabilidad de recuperación miocárdica y de *weaning* exitoso. En un estudio japonés que evaluó la supervivencia y el pronóstico neurológico en pacientes con VA-ECMO y SC, un flujo final TIMI III implicaba 17 veces mayor probabilidad de sobrevivir que un flujo TIMI ≤ 2 (121). Otro estudio también japonés mostró la capacidad predictora independiente de mortalidad del flujo TIMI (122), también asociada con *weaning* exitoso en una serie reciente (112).

Sin embargo, la presencia de enfermedad multivaso y la revascularización completa han mostrado resultados contradictorios en los estudios. En la serie de Wagner *et al.*, la severidad de la enfermedad coronaria y la localización de la arteria culpable no se asociaron con una mayor tasa de éxito en el destete o la mortalidad, a pesar de una tasa de enfermedad multivaso del 74% (123). Según sus hallazgos, una revascularización completa se asoció con mayor probabilidad de *weaning* y mejor supervivencia a largo plazo. Por el contrario,

Overtchuk *et al.* evaluaron una serie de 106 pacientes con 50% de enfermedad multivaso, sin observar ningún efecto en la mortalidad tras la revascularización completa o satisfactoria (124). En el análisis multivariado la presencia de enfermedad arterial del tronco común, sin embargo, se asoció de forma independiente con mortalidad a 30 días (*hazard ratio* 2.31, intervalo de confianza 95%: 1.27 - 4.18).

1.2.6 Destete del VA-ECMO o *weaning*

El *weaning* o destete de la VA-ECMO es el objetivo principal en un paciente con VA-ECMO. Si un paciente es *destetable* significa que ha presentado suficiente grado de recuperación miocárdica como para no requerir durante más tiempo el soporte circulatorio de la VA-ECMO. Sin embargo, la definición de *weaning* exitoso es arbitraria y puede variar entre centros. Algunos consideran éxito en el *weaning* si el paciente está vivo 48 horas post-decanulación (125, 126), mientras que otros lo hacen si el paciente está vivo a 30 días y no ha presentado recaídas de SC o requerido nuevo SMC (127, 128), o si está vivo al alta.

Las tasas de *weaning* exitoso son variables en los estudios realizados, y oscilan entre 30% y 70%, dependiendo de la etiología del SC, de la experiencia del centro y de la definición de éxito en el *weaning* (129-132). En los pacientes en los que el destete es fallido o no se puede intentar, está indicado evaluar su candidatura a asistencias ventriculares de larga duración, trasplante o retirada del SMC en caso de futilidad o contraindicaciones para las previas.

Factores relacionados con *weaning* exitoso

Como es de esperar, las probabilidades de *weaning* son mayores para aquellas situaciones clínicas de SC en las que existe una mayor recuperación miocárdica potencial.

Entre algunos de estos factores, destacamos los siguientes:

- 1) Biomarcadores

El principal biomarcador de interés en este contexto es la troponina. De nuevo, es conocida la correlación entre niveles de troponina y tamaño del infarto. Así, niveles extremadamente elevados tras un IAM podrían ser útiles para predecir la imposibilidad de explantación de la VA-ECMO. North *et al.* mostraron que niveles > 400.000 pg/mL tenían una especificidad del 98% para predecir fallo de weaning, con un AUC de 0.854 (133). De esta forma, se puede anticipar de forma más precoz la potencial necesidad de asistencia de larga duración, trasplante o retirada de soporte. Sin embargo, la utilidad de la troponina no es igual en el caso de las miocarditis fulminantes, en las que la tendencia y no el pico, mostró una mayor capacidad de predicción de *weaning* exitoso (134, 135). Así, este hallazgo podría sugerir que en el caso de las miocarditis, la troponina elevada al inicio no refleje daño miocárdico irreversible, y que es más bien la elevación persistente lo que sugeriría inflamación y daño miocárdico persistente e irreversible. Al revés, un descenso rápido pasada la fase inicial iría a favor de una disminución precoz de la inflamación y el daño miocárdico.

2) Ecocardiográficos

Existen multitud de parámetros evaluados con utilidad demostrada, pero su extensión sobrepasa el interés de este trabajo. Los parámetros más utilizados en la práctica clínica son aquellos relacionados con el gasto cardíaco: integral tiempo-velocidad del tracto de salida del ventrículo izquierdo $\geq 10-12$ cm, FEVI $> 20-25\%$ y Doppler tisular mitral ≥ 6 cm/s (127). Recientemente, la descripción de nuevos parámetros, el estudio dinámico, y sobre todo el acoplamiento de parámetros ecocardiográficos con parámetros invasivos del ventrículo derecho y la circulación pulmonar (presión capilar pulmonar, presión sistólica del ventrículo derecho, etc.) han mostrado resultados prometedores y superiores a los clásicos (136).

3) Microcirculación

Existen pocos datos actualmente sobre el papel de la microcirculación en la predicción del *weaning*. Hasta el momento, únicamente se ha evaluado el papel predictor de un descenso

del 50% del soporte con VA-ECMO, mostrando que la PVD y la “*total vessel density*” se mantenían significativamente más altas en los pacientes con *weaning* exitoso respecto a los que no (137). El estudio tiene diversas limitaciones, como el reducido número de pacientes con *weaning* fallido (n=3), o la inclusión de patologías demasiado diferentes (tromboembolismo pulmonar, IAM, post-cardiotomía, miocarditis o intoxicación). Aun así, sugiere un rol interesante de la microcirculación en la evaluación del destete. En el momento de desarrollo de este proyecto, se desconocía si la situación microcirculatoria previa a la implantación predice de forma independiente un *weaning* exitoso.

1.2.7 Complicaciones asociadas a la utilización de la VA-ECMO

El uso de SMC se asocia con complicaciones graves con alta morbimortalidad asociada. Antes de cualquier indicación de SMC, las posibles complicaciones deben ser consideradas cuidadosamente respecto al beneficio potencial, puesto que la utilización no restrictiva de estos dispositivos puede asociarse a un aumento de la mortalidad (74, 75). Las complicaciones pueden ser específicas del dispositivo, secundarias a la inserción, al uso de anticoagulación o a las consecuencias que el dispositivo provoca en la coagulación o la homeostasis.

A pesar del incremento en el número de centros que utilizan la técnica y de las mejoras tecnológicas, la incidencia de complicaciones se ha mantenido estable en los últimos años (78, 138, 139). El registro más extenso hasta la fecha es el realizado por Cheng *et al.*, en el que se incluyeron casi 1900 pacientes con VA-ECMO (84). En él, la complicación más frecuente fue la **insuficiencia renal aguda** (55,6%), seguida de la necesidad de terapia de sustitución renal (46%), si bien estas complicaciones tienen menos relación con la técnica que el resto. Un metaanálisis reciente ha mostrado resultados similares en cuanto a la frecuencia de insuficiencia renal aguda (140). Tras la insuficiencia renal aguda, un 40,8% de pacientes

presentaron sangrado mayor o significativo, y más de un 30% presentaron al menos una infección relevante, con tasas entre 19,4% y 44%.

El **sangrado** es la complicación más frecuente en todas las series, y las tasas descritas en las series oscilan entre el 28% y 56% (141, 142). Esta frecuencia tan alta de sangrado tiene múltiples causas. Entre otras, todos los pacientes con soporte con VA-ECMO presentan un cierto grado de coagulación vascular diseminada, e invariablemente, un síndrome de von Willebrand adquirido por el contacto de la sangre con la superficie de la membrana del oxigenador y/o las cánulas. A pesar de eso, la fuente más habitual de sangrado es el acceso vascular de la canulación o el acceso quirúrgico, por lo que una canulación sin incidencias es clave para evitar problemas posteriores. En estos pacientes, la necesidad de anticoagulación, la disfunción plaquetar por contacto o “*shear stress*”, la activación del sistema de coagulación y la inflamación sistémica contribuyen de forma muy marcada al desorden hemostático y a una mayor tendencia al sangrado.

En cuanto a las **complicaciones tromboembólicas**, su incidencia ha mejorado con la optimización de la biocompatibilidad de los materiales utilizados. Debido a la interacción sangre-superficies, se pueden formar trombos a lo largo del circuito y especialmente a nivel del oxigenador. De hecho, lo más frecuente es que se produzcan microtrombosis a nivel de la membrana, que generalmente no suelen tener repercusión clínica. Como se ha dicho, la trombocitopenia es frecuente en pacientes con VA-ECMO, y además las plaquetas restantes pueden ser disfuncionantes. Otras situaciones como la trombocitopenia inducida por heparina son mucho más raras y requieren uso de estrategias de anticoagulación alternativas. En casos en los que se mantiene en el tiempo una succión de bomba excesiva para la capacidad de drenaje de la cánula venosa, se puede producir hemólisis, con hiperbilirrubinemia secundaria, aumento de hemoglobina libre plasmática, e insuficiencia renal.

Respecto a las **complicaciones neurológicas**, las dos mayores son el ictus isquémico (4%) y el sangrado intracraneal (2%) (142). Su prevalencia es muy variable debido a la falta de criterios estandarizados para su diagnóstico. La mayor tendencia al sangrado descrita anteriormente facilita la hemorragia intracraneal, asociada a peor pronóstico en caso de hemólisis y trombocitopenia (143, 144). La parada cardiorrespiratoria previa al inicio del SMC puede asociarse a hemorragia intracraneal a través del desarrollo de anoxia cerebral difusa y transformación hemorrágica posterior. Factores de riesgo para el sangrado intracraneal son la edad joven, el sexo femenino, el área de superficie corporal disminuida, la hiperoxia, el SIRS y la insuficiencia renal (141, 145). Es relevante destacar la dificultad del diagnóstico de este tipo de complicaciones en pacientes con VA-ECMO debido a la frecuente utilización de sedación profunda. Además, otras pruebas de diagnóstico tienen una eficacia limitada y/o no pueden ser realizadas en todas las situaciones durante el SMC.

Las **complicaciones vasculares** son unas de las más temidas en estos pacientes, debido a su alto impacto en la morbimortalidad. Las complicaciones relacionadas con el acceso vascular pueden ser derivadas de alteraciones anatómicas (estenosis, curvas, calibre arterial, obesidad) y de la condición clínica del paciente, puesto que la canulación suele ocurrir en una situación hemodinámica comprometida, con una pulsatilidad mínima o incluso en parada cardiorrespiratoria. La canulación arterial puede complicarse con perforación, disección, sangrado y/o hematoma retroperitoneal. Por otro lado, la oclusión de la arteria femoral con la cánula arterial favorece la isquemia distal de la extremidad canulada, de forma que se recomienda de forma sistemática la implantación de una cánula de reperfusión anterógrada. Hasta hace unos años, el abordaje de implantación era generalmente quirúrgico o mixto. En los últimos años, el abordaje más utilizado es el percutáneo, tras evidenciarse menores tasas de infección y mejor supervivencia a 30 días (146), sin diferencias en las tasas de isquemia distal. De todos modos, el abordaje percutáneo se asocia a una mayor necesidad de revisión quirúrgica

precoz por sangrado persistente, pseudoaneurisma o fístula (146). Las cánulas de mayor calibre (>20 Fr), el sexo femenino, la edad joven y la presencia de enfermedad arterial periférica son factores de riesgo para isquemia distal.

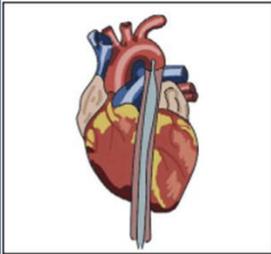
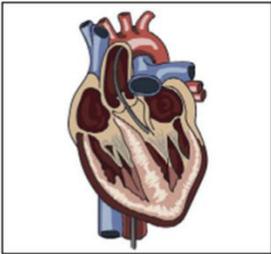
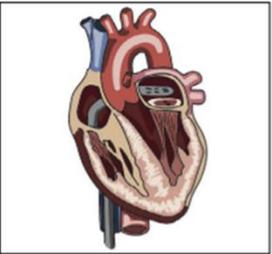
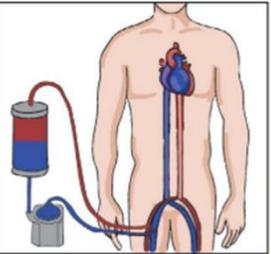
IABP	Impella	TandemHeart	ECMO
			
Device-specific complications			
IABP <ul style="list-style-type: none"> • Spinal cord ischaemia 	Impella <ul style="list-style-type: none"> • Frequent haemolysis* • Valvular lesions 	TandemHeart <ul style="list-style-type: none"> • Air embolism • Cardiac perforation • Tamponade • Residual atrial septal defect • Massive right atrium to aorta shunt 	ECMO <ul style="list-style-type: none"> • Air embolism • Increased left ventricular afterload • Left ventricular dilation • Left ventricular blood stasis • Pulmonary oedema • Differential oxygenation • Circuit clots • Disseminated intravascular or intraoxygenator coagulation • Oxygenator failure • Altered drug pharmacokinetics
Common complications			
Device insertion site <ul style="list-style-type: none"> • Infection • Bleeding • Vessel perforation • Retroperitoneal haematoma • Limb ischaemia • Compartment syndrome • Fasciotomy • Amputation 	Neurological <ul style="list-style-type: none"> • CNS haemorrhage • CNS infarction • Brain death • Seizures 	Acute kidney injury <ul style="list-style-type: none"> • Haemolysis-induced • Other causes 	Haematological <ul style="list-style-type: none"> • Haemolysis • Acquired von Willebrand disease • Thrombocytopenia • Heparin-induced thrombocytopenia • Venous thromboembolism • Gastrointestinal or pulmonary bleeding • Bacteraemia or sepsis

Figura 12. Tipos de dispositivos de soporte mecánico circulatorio y complicaciones asociadas. Entre las complicaciones típicas asociadas al Impella destacan las complicaciones vasculares y la hemólisis, especialmente en casos de malposición. En el caso de la ECMO son más frecuentes las complicaciones infecciosas o las relacionadas con el aumento de la poscarga, como el edema pulmonar o la estasis intracavitaria. Reproducido con permiso de Combes *et al.*(68)

Las **complicaciones infecciosas** son comunes en los pacientes con VA-ECMO, debido a la presencia casi inevitable de una multitud de factores predisponentes, como las comorbilidades, la necesidad de accesos vasculares invasivos, la intubación orotraqueal, ventilación mecánica, transfusiones, inflamación, y una inmunosupresión relativa condicionada por la situación crítica de la enfermedad. Así, las infecciones más comunes son

las relacionadas con el tracto respiratorio y los accesos vasculares, asociadas frecuentemente a sepsis (147, 148). Es importante destacar que el diagnóstico de algunas infecciones puede ser más complicado en estos pacientes. Entre otros motivos, debido a que la fiebre es frecuentemente inaparente (por el control externo de la temperatura corporal por el calentador del oxigenador) y por la presencia, inespecífica, de una leucocitosis reactiva o elevación leve de parámetros de inflamación como la proteína C reactiva. Como es de suponer, muchas infecciones en estos pacientes son en realidad infecciones nosocomiales. Como señalan Franchineau *et al.*, es muy importante la experiencia y conocimiento del equipo de enfermería y médico de estas limitaciones, de forma que la toma de muestras microbiológicas debería ser obtenida precozmente y a la mínima sospecha clínica (149).

En una población de 220 pacientes con SC refractario secundario a múltiples etiologías, el grupo de La Pitié (París) estudió la incidencia y tipos de infecciones nosocomiales entre 2003 y 2009. La neumonía asociada a la VM (“*ventilator-associated pneumonia*”, VAP), las infecciones sanguíneas, las infecciones de la cánula y las mediastinitis fueron las más frecuentes, ocurriendo en un 55%, 18%, 10% y 11% de los pacientes, respectivamente (148). La gravedad clínica al ingreso en UCI se asoció de forma independiente con el desarrollo de una infección nosocomial, en consonancia con estudios previos (147). En población de ECMO general, y con un predominio importante de ECMO veno-venosa (VV-ECMO), Graselli *et al.* demostraron que un score SAPS II alto al ingreso en UCI (reflejo de severidad clínica también) se asociaba de forma independiente con un mayor riesgo muerte, así como una edad > 50 años, infección por germen multirresistente y diagnóstico de VAP, entre otras (150).

La incidencia de VAP en el estudio de Schmidt *et al.* mostró una tasa de 163 episodios de VAP en 120 pacientes, lo que corresponde a una tasa de 55.4 episodios por cada 1000 días en ECMO. La frecuencia de shock séptico fue mayor en VAP (36%) y en infecciones sanguíneas (43%), siendo *Pseudomonas aeruginosa* el germen más frecuente en las muestras

respiratorias. La tasa de VAP en este estudio fue similar a otros estudios con VM prolongada en UCI (151). En otra serie francesa con 163 pacientes con SC y VA-ECMO, la frecuencia de VAP fue casi del 60%, y la presencia de VAP se asoció con una mayor duración de VA-ECMO y con un incremento de hasta 3 veces en el riesgo de muerte (152).

El impacto clínico de una infección en estos pacientes es muy marcado, al aumentar el riesgo de muerte entre un 38% y un 63% (141, 153). En el estudio de Graselli *et al.*, y aunque se incluía un gran porcentaje de población con VV-ECMO, los pacientes mostraron también un mayor riesgo de muerte, mayor estancia en UCI (32.5 [19.5–78] vs. 19 [10.5–27.5] días; $p=0.003$), mayor duración de VM (36.5 [20–80.5] vs. 16.5 [9–25.5] días; $p<0.001$), y de soporte con ECMO (25.5 [10.75–54] vs. 10 [5–13] días; $p<0.001$) (150).

Con todo ello, se hace necesario minimizar el riesgo de infecciones y disminuir su impacto clínico en estos pacientes. A la hora de reducir las infecciones asociadas al acceso quirúrgico o vascular, una estrategia ya consolidada en la práctica clínica consiste en el abordaje percutáneo en el momento de canulación, que además de reducir la tasa de infecciones locales se asocia a un beneficio pronóstico en supervivencia (146). De forma paralela, es presumible que una disminución en la tasa de infecciones respiratorias podría asociarse con una reducción de la duración de VM y, eventualmente, de la mortalidad. Para ello, se han propuesto nuevas estrategias de VM en pacientes con VA-ECMO. Entre ellas, destaca una que pretende la extubación del paciente durante el soporte circulatorio, conocida como “*awake ECMO*” o ECMO despierto. Este abordaje, inicialmente descrito en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica en espera de trasplante pulmonar, ha presentado resultados prometedores en pacientes con patología respiratoria (154, 155). En pacientes con SC y VA-ECMO su uso es más limitado, y hasta el momento se han publicado únicamente algunas cohortes pediátricas, casos aislados y series de casos (156-158), sugiriendo un mejor pronóstico en estos pacientes.

Se hace necesario, por tanto, confirmar la seguridad, la factibilidad, y el beneficio clínico de esta estrategia clínica.

1.2.8 Ventilación mecánica en shock cardiogénico y VA-ECMO

Fisiopatología

La presencia de VM interfiere de forma significativa en la fisiología del paciente en SC y con VA-ECMO. El efecto de la ventilación positiva tiene efectos diferentes sobre ambos ventrículos. De forma resumida, al aumentar la presión intratorácica se produce una reducción en el retorno venoso que disminuye la precarga del ventrículo derecho, y esa misma presión positiva va a comprimir los vasos pulmonares produciendo aumento de la postcarga. Sobre el ventrículo izquierdo, por tanto, se produce también una reducción de la precarga por la reducción de la precarga en el ventrículo derecho y además, la presión positiva produce, inicialmente, un incremento en la presión aórtica que induce una respuesta barorreceptora que produce vasodilatación, con lo que se consigue una reducción de la postcarga para el ventrículo izquierdo. Por todo ello, lo más relevante ante estos pacientes es discriminar qué tipo de perfil hemodinámico existe, si precarga o postcarga-dependiente (o dicho de otro modo, dependiente del ventrículo derecho o del izquierdo), puesto que la PEEP puede incluso mejorar el gasto cardíaco en el SC postcarga dependiente, y reducirlo profundamente en casos de fracaso del ventrículo derecho (**Figura 13**).

En pacientes con VA-ECMO, las consecuencias hemodinámicas descritas son aún más marcadas, puesto que la cánula venosa succiona del ventrículo derecho y reduce su precarga, por lo que una PEEP elevada provocará reducción del GC propio y también dificultades para mantener unos flujos correctos en la ECMO. Así, el mantenimiento de una precarga adecuada es aún más delicado en pacientes con VA-ECMO y VM. Además, en VA-ECMO y VM el paciente tiene dos sistemas de ventilación, el propio ventilador y la membrana del oxigenador,

con lo que es indispensable ajustar el volumen tidal del ventilador para evitar una alcalosis respiratoria.

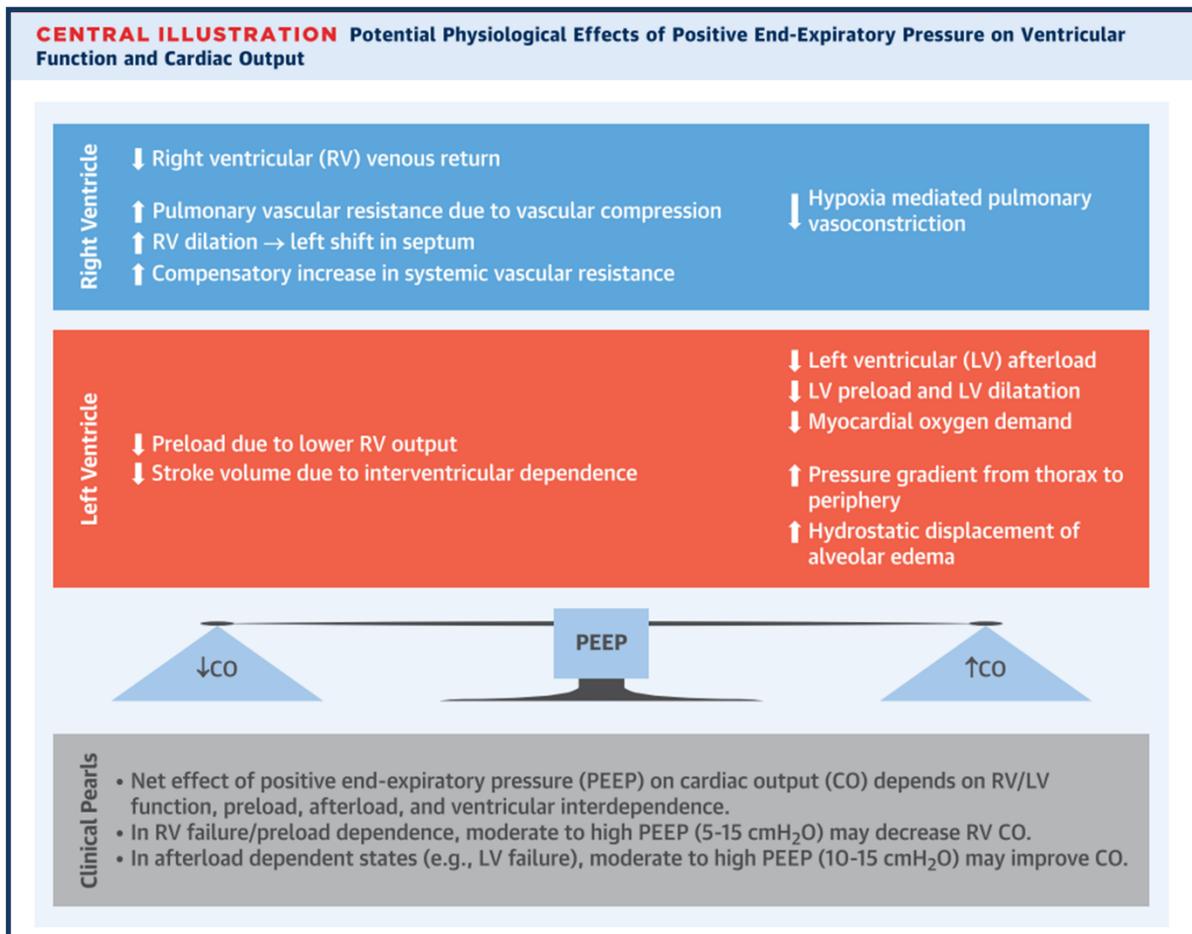


Figura 13. Efectos fisiopatológicos de la PEEP sobre el gasto cardíaco. La PEEP produce efectos diferentes sobre el GC en función del predominio de la disfunción ventricular. Sobre el ventrículo derecho suele disminuir el GC por una reducción del retorno venoso, mientras que se produce el efecto contrario sobre el ventrículo izquierdo. Reproducido con permiso de Alviar *et al.*(159)

Evidencia científica

Las modalidades e indicaciones de cómo y a qué pacientes en SC se debe aplicar la VM no están bien definidas. En las últimas guías de IC de la Sociedad Europea de Cardiología (1) existe una indicación de clase I-C (recomendación de expertos) para la intubación “*en caso de insuficiencia respiratoria persistente a pesar de oxigenoterapia o ventilación mecánica no-invasiva*”, sin otras especificaciones respecto a qué grado de insuficiencia respiratoria se considera crítica o límite para la decisión. La permanente indicación “C” para intubación en

las guías previas se debe a la ausencia de evidencia científica suficiente que avale unas indicaciones más específicas. En una publicación de 2015 de un comité de expertos, se reconoce precisamente la particular ausencia de indicaciones para intubación y VM en estos pacientes, excepto en el IAM de ventrículo derecho (160). De hecho, otra publicación de consenso unos años después sobre el manejo del SC, reconoció a la VM como una línea de investigación candidata a ser estudiada más profundamente para mejorar el pronóstico en estos pacientes (161). En el contexto de la VA-ECMO, la evidencia científica es todavía más ambigua y escasa. Aun así, las guías ELSO recomiendan que “*esté el paciente en VV-ECMO o VA-ECMO, el ventilador se debería programar con parámetros bajos para permitir el descanso pulmonar*” (162). Sin embargo, no parece haber un fundamento fisiopatológico ni científico para mantener parámetros de protección pulmonar en pacientes con SC sin datos de síndrome de distrés respiratorio del adulto.

Importancia e impacto clínico

La tasa de utilización de la VM en SC es muy frecuente (163). En una población de 219 pacientes en SC, el 63% de los pacientes requirieron VM y el 12% VM no invasiva. Ambos grupos eran similares en edad, comorbilidades, etiología del SC, FEVI y situación hemodinámica. Sin embargo, y como era de esperar, los pacientes con VM presentaron más acidosis y uso de drogas vasoactivas, es decir, un perfil de fallo anterógrado, mientras que los pacientes con VM no invasiva presentaban un perfil predominantemente congestivo. La mortalidad a 90 días fue mayor en el grupo de VM (49% vs 27%, $p=0.03$), pero tras el ajuste de factores confusores por score de propensión, la mortalidad fue similar para ambos grupos. Aunque en una población que incluía todo el espectro de síndrome coronario agudo, Ariza Solé *et al.* mostraron el gran impacto clínico que implica la necesidad de VM invasiva en una población de IAM, incluyendo algunos pacientes con SC (164). La indicación más frecuente

de VM invasiva fue la parada cardiorrespiratoria, seguida del edema de pulmón y el SC, sin diferencias significativas en la mortalidad entre los 3 grupos.

1.3 Justificación del proyecto de tesis

El SC es un síndrome clínico que afecta inicialmente al sistema cardiovascular, pero que rápidamente compromete a todo el organismo, constituyendo una emergencia potencialmente mortal. Su fisiopatología, que es compleja, se ha aclarado en parte en los últimos años con el reconocimiento de la inflamación y la microcirculación como elementos claves, que además pueden influir en la práctica clínica y en el pronóstico. Igualmente relevante, no se han demostrado medidas terapéuticas eficaces capaces de mejorar significativamente el pronóstico del SC, más allá de la revascularización precoz en los pacientes con un precipitante isquémico. En este contexto, el SMC proporciona una oportunidad a los pacientes para recuperarse de esta situación crítica, así como tiempo a los clínicos para diseñar estrategias terapéuticas más definitivas. A cambio, las complicaciones asociadas serán el contrapeso en la balanza que se ha de prevenir y/o tratar durante esa fase.

Por lo tanto, la **microcirculación** se postula como un foco de interés en la investigación en SC. Sin embargo, existen pocos datos acerca de la evolución natural de la microcirculación en el SC refractario con necesidad de VA-ECMO. Con este fin, se diseñó un estudio para analizar la evolución natural de la microcirculación en pacientes que requirieron VA-ECMO. Posteriormente, se realizó un estudio de intervención en pacientes con VA-ECMO en fase estable, en el que se evaluó la respuesta macro- y microcirculatoria a los incrementos progresivos de dosis de dobutamina y del flujo de VA-ECMO.

En la práctica clínica, la morbimortalidad asociada a la utilización de VA-ECMO sigue siendo muy alta, especialmente por la alta tasa de complicaciones asociadas. Entre éstas, las

complicaciones respiratorias e infecciosas son unas de las más frecuentes. Por este motivo, diseñamos un estudio destinado a evaluar el impacto pronóstico de una estrategia alternativa conocida como “awake ECMO”, consistente en despertar y extubar a los pacientes durante el soporte con VA-ECMO. Por otro lado, existen pocos datos clínicos acerca de la tendencia y evolución del flujo de la VA-ECMO en estos pacientes. Así, se realizó un estudio destinado a describir la evolución del flujo en pacientes con VA-ECMO, con el objetivo de estudiar el impacto potencial que el flujo alto o “*high-flow*” podría tener en la VM y, específicamente, las complicaciones respiratorias.

Así, la tesis está estructurada en dos partes bien diferenciadas. Una primera con dos estudios prospectivos que evalúan el papel de la microcirculación en el SC refractario, tanto a nivel predictor de “*weaning*” como de cara a reforzar el papel del flujo óptimo de soporte. La segunda parte está enfocada a las complicaciones respiratorias durante el soporte en VA-ECMO, con un primer estudio que evalúa una estrategia ventilatoria conocida como “awake ECMO”, y un segundo estudio que estudia la evolución del flujo en estos pacientes y su posible impacto en las complicaciones respiratorias. Este último estudio sobre flujo en VA-ECMO entronca a nivel clínico con la hipótesis del segundo de esta tesis, relacionando así ambas partes de este proyecto de tesis.

2. HIPÓTESIS

1. La evolución de la microcirculación tras la implantación de la VA-ECMO en el shock cardiogénico predice la posibilidad de “*weaning*”.
2. En pacientes con shock cardiogénico y VA-ECMO en fase estable tras haber conseguido restaurar la perfusión tisular, la titulación de la dosis de dobutamina o del flujo de VA-ECMO no mejora la microcirculación, independientemente de la capacidad “*weaning*” posterior.
3. La modalidad “awake ECMO” en pacientes con shock cardiogénico y VA-ECMO disminuye las complicaciones asociadas a la intubación y la ventilación mecánica.
4. Los pacientes con shock cardiogénico y VA-ECMO que mantienen un flujo alto durante las primeras 48 horas presentan mayores tasas de neumonía asociada a la ventilación mecánica.

3. OBJETIVOS

Objetivo principal

1. Estudiar las alteraciones de la microcirculación en el shock cardiogénico con soporte con VA-ECMO y su relación con el *weaning*, así como estrategias de manejo relacionadas con la ventilación mecánica destinadas a reducir su morbimortalidad.

Objetivos específicos

1. Comparar la evolución de los parámetros microcirculatorios de pacientes en shock cardiogénico y VA-ECMO en función de su capacidad de explantación.
2. Analizar la relación entre el tratamiento inotrópico y el caudal de flujo del soporte circulatorio con la microcirculación en pacientes con shock cardiogénico y VA-ECMO, y evaluar sus diferencias en función de la capacidad de explantación.
3. Determinar la seguridad de una estrategia “awake ECMO”, evaluar la reducción de las complicaciones respiratorias y de la mortalidad de la estrategia “awake ECMO” y estudiar el impacto de la ventilación mecánica en el momento de la canulación.
4. Describir la evolución del flujo en una población de shock cardiogénico y VA-ECMO en función del caudal en las primeras 48 horas y analizar las complicaciones asociadas a la VA-ECMO y la ventilación mecánica en función del grado de soporte, así como establecer los factores clínicos asociados al mismo.

4. COMPENDIO DE ARTÍCULOS

4.1 Microcirculation Evolution in Patients on Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation for Refractory Cardiogenic Shock. Chommeloux J, Montero S, Franchineau G, Bréchet N, Hékimian G, Lebreton G, Le Guennec L, Bourcier S, Nieszkowska A, Leprince P, Luyt CE, Combes A, Schmidt M. Crit Care Med. 2020 Jan;48(1):e9-e17. doi: 10.1097/CCM.0000000000004072.

doi: 10.1097/CCM.0000000000004072.

doi: 10.1097/CCM.0000000000004072.

doi: 10.1097/CCM.0000000000004072.

doi: 10.1097/CCM.0000000000004072.

doi: 10.1097/CCM.0000000000004072.

doi: 10.1097/CCM.0000000000004072.

doi: 10.1097/CCM.0000000000004072.

doi: 10.1097/CCM.0000000000004072.

doi: 10.1097/CCM.0000000000004072.

4.2 Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation flow or dobutamine to improve microcirculation during ECMO for refractory cardiogenic shock.

Chommeloux J, Montero S, Franchineau G, Lebreton G, Bréchet N, Barhoum P, Lefèvre L, de Chambrun MP, Hékimian G, Luyt CE, Combes A, Schmidt M. *J Crit Care*. 2022 Oct;71:154090. doi: 10.1016/j.jcrc.2022.154090.

doi: 10.1016/j.jcrc.2022.154090

4.3 Awake venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock. Montero S, Huang F, Rivas-Lasarte M, Chommeloux J, Demondion P, Bréchet N, Hékimian G, Franchineau G, Persichini R, Luyt CÉ, Garcia-Garcia C, Bayes-Genis A, Lebreton G, Cinca J, Leprince P, Combes A, Alvarez-Garcia J, Schmidt M. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2021 Aug 24;10(6):585-594. doi: 10.1093/ehjacc/zuab018.

doi: 10.1093/ehjacc/zuab018.

doi: 10.1093/ehjacc/zuab018.

doi: 10.1093/ehjacc/zuab018.

doi: 10.1093/ehjacc/zuab018.

doi: 10.1093/ehjacc/zuab018.

doi: 10.1093/ehjacc/zuab018.

doi: 10.1093/ehjacc/zuab018.

doi: 10.1093/ehjacc/zuab018.

doi: 10.1093/ehjacc/zuab018.

doi: 10.1093/ehjacc/zuab018.

4.4 Time course, factors related to, and prognostic impact of venoarterial extracorporeal membrane flow in cardiogenic shock. Montero S, Rivas-Lasarte M, Huang F, Chommeloux J, Demondion P, Bréchet N, Hékimian G, Franchineau G, Persichini R, Luyt CÉ, Garcia-Garcia C, Bayes-Genis A, Lebreton G, Cinca J, Leprince P, Combes A, Alvarez-Garcia J, Schmidt M. ESC Heart Fail. 2022 Nov 11. doi: 10.1002/ehf2.14132. Epub ahead of print.

Time course, factors related to, and prognostic impact of venoarterial extracorporeal membrane flow in cardiogenic shock

Santiago Montero^{1,2} , Mercedes Rivas-Lasarte³, Florent Huang², Juliette Chommeloux², Pierre Demondion^{4,5}, Nicolas Bréchet^{2,5}, Guillaume Hékimian^{2,5}, Guillaume Franchineau^{2,5}, Romain Persichini⁶, Charles-Édouard Luyt^{2,5}, Cosme Garcia-Garcia¹, Antoni Bayes-Genis¹, Guillaume Lebreton^{4,5}, Juan Cinca⁷, Pascal Leprince^{4,5}, Alain Combes^{2,5}, Jesus Alvarez-Garcia⁸ and Matthieu Schmidt^{2,5*} 

¹Acute Cardiovascular Care Unit, Cardiology, Hospital Germans Trias i Pujol, Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; ²Medical Intensive Care Unit, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris Cedex 13, France; ³Advanced Heart Failure and Heart Transplant Unit, Cardiology Department, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, CIBERCV, Madrid, Spain; ⁴Thoracic and Cardiovascular Department, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris Cedex 13, France; ⁵Institute of Cardiometabolism and Nutrition, Sorbonne Université, INSERM UMRS_1166-iCAN, 75651, Paris Cedex 13, France; ⁶Medical-Surgical Intensive Care Unit, CHU de La Réunion, Felix-Guyon Hospital, Saint Denis, La Réunion, France; ⁷Cardiology Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; and ⁸Cardiology Department, Hospital Ramón y Cajal, Centro de Investigación en Red en Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid, Spain

Abstract

Aims Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO) is currently one of the most used devices in refractory cardiogenic shock. However, there is a lack of evidence on how to set the 'optimal' flow. We aimed to describe the evolution of VA-ECMO flows in a cardiogenic shock population and determine the risk factors of 'high-ECMO flow'.

Methods and results A 7 year database of patients supported with VA-ECMO was used. Based on the median flow during the first 48 h of the VA-ECMO run, patients were classified as 'high-flow' or 'low-flow', respectively, when median ECMO flow was ≥ 3.6 or < 3.6 L/min. Outcomes included rates of ventilator-associated pneumonia, ECMO-related complications, days on ECMO, days on mechanical ventilation, intensive care unit and hospitalization lengths of stay, and in-hospital and 60 day mortality. Risk factors of high-ECMO flow were assessed using univariate and multivariate cox regression. The study population included 209 patients on VA-ECMO, median age was 51 (40–59) years, and 78% were males. The most frequent aetiology leading to cardiogenic shock was end-stage dilated cardiomyopathy (57%), followed by acute myocardial infarction (23%) and fulminant myocarditis (17%). Among the 209 patients, 105 (50%) were classified as 'high-flow'. This group had a higher rate of ischaemic aetiology (16% vs. 30%, $P = 0.023$) and was sicker at admission, in terms of worse Simplified Acute Physiology Score II score [40 (26–58) vs. 56 (42–74), $P < 0.001$], higher lactate [3.6 (2.2–5.8) mmol/L vs. 5.2 (3–9.7) mmol/L, $P < 0.001$], and higher aspartate aminotransferase [97 (41–375) U/L vs. 309 (85–939) U/L, $P < 0.001$], among others. The 'low-flow' group had less ventilator-associated pneumonia (40% vs. 59%, $P = 0.007$) and less days on mechanical ventilation [4 (1.5–7.5) vs. 6 (3–12) days, $P = 0.009$]. No differences were found in lengths of stay or survival according to the ECMO flow. The multivariate analysis showed that risk factors independently associated with 'high-flow' were mechanical ventilation at cannulation [odds ratio (OR) 3.9, 95% confidence interval (CI) 2.1–7.1] and pre-ECMO lactate (OR 1.1, 95% CI 1.0–1.2).

Conclusions In patients with refractory cardiogenic shock supported with VA-ECMO, sicker patients had higher support since early phases, presenting thereafter higher rates of ventilator-associated pneumonia but similar survival compared with patients with lower flows.

Keywords Cardiogenic shock; Extracorporeal membrane oxygenation; ECMO flow; Mechanical ventilation; Outcome

Received: 31 March 2022; Revised: 6 August 2022; Accepted: 18 August 2022

*Correspondence to: Matthieu Schmidt, MD, PhD, Médecine Intensive Réanimation, iCAN, Institute of Cardiometabolism and Nutrition, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, 47, bd de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13, France. Tel: +33 (0)142162937; Fax: +33 (0)1 42163817. Email: matthieu.schmidt@aphp.fr
Dr Jesus Alvarez-Garcia and Dr Matthieu Schmidt contributed equally to this study.

Introduction

Refractory cardiogenic shock (CS) represents the worst clinical scenario of acute heart failure, consisting of profound systemic hypoperfusion due to a primary cardiac dysfunction.^{1,2} In such cases, venoarterial extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO) has arisen as one of the most used devices for mechanical circulatory support (MCS), given its ease of deployment and widespread availability.^{3,4}

Management of VA-ECMO requires a high level of expertise and appropriate assessment of multiple elements, including ventilator parameters, sedation, anticoagulation, pharmacokinetics, and optimal VA-ECMO performance to avoid complications. In VA-ECMO-supported patients, the blood flow goes in a non-physiological, retrograde direction that increases left ventricular (LV) afterload and LV end-diastolic pressure, thus favouring the development of pulmonary oedema. The drawbacks of this 'reverse' flow have been consistently reported,^{5,6} and several strategies to 'unload' the left ventricle have been proposed.^{7,8} Pharmacological unloading with inotropic drugs and reduction of the VA-ECMO flow are commonly the first steps.⁹ Nevertheless, these measures are often insufficient, and additional unloading with devices such as intra-aortic balloon pump (IABP) or Impella is frequently needed. The choice of the unloading strategy usually depends on the clinician's experience, centre availability, and CS aetiology. Moreover, refractory CS is a dynamic clinical condition that demands continuous assessment of the VA-ECMO performance. However, there is a lack of evidence on what the 'optimal' ECMO flow is, and how it can be assessed. Because a reasonable strategy would consist of assuring 'the minimum flow to maintain organ perfusion',¹⁰ a sustained high flow beyond the early phases of CS could turn out to be deleterious.

In the present work, we sought to describe the evolution of VA-ECMO flow in a CS population according to the degree of support ('low-flow' vs. 'high-flow') during the first 48 h. Secondly, we analysed the unloading strategy, the factors associated with 'high-flow', and the impact on short-term outcomes.

Methods

Study population and design

This is a retrospective, single-centre study including patients in refractory CS supported with peripheral VA-ECMO admitted at La Pitié-Salpêtrière University Hospital in Paris between 1 January 2010 and 31 December 2016. The database for this study has previously been used to analyse the impact of an awake VA-ECMO strategy published elsewhere.¹¹

CS was defined as sustained systolic blood pressure < 90 mmHg or requiring vasoactive drugs to maintain it \geq 90 mmHg, with concomitant evidence of tissue hypoperfusion.^{12,13} CS was considered refractory when acute cardiovascular failure developed despite high-dose catecholamine infusion (epinephrine \geq 1 μ g/kg/min or dobutamine \geq 15 μ g/kg/min or norepinephrine \geq 1 μ g/kg/min). Exclusion criteria were patients aged <18 or >75 years old, cannulated during cardiopulmonary resuscitation, post-cardiotomy, or patients with atypical CS aetiologies. In addition, we excluded patients in cardiac arrest that required intubation before starting ECMO, those with ECMO for \leq 24 h, and patients who were transferred late to our centre without information about mechanical ventilation (MV) details of the early part of the ECMO run. Moreover, patients with no data regarding ECMO flow on Days 1 (D1) and 2 (D2) were also excluded (see Supporting Information, *Table S1* for additional information regarding basal characteristics of the latter).

The study complies with the Declaration of Helsinki and is in accordance with the ethical standards of our hospital's institutional review board and French law. Informed consent was not necessary due to the retrospective and observational design of this study. The National Commission for Informatics and Liberties approved this study (No. 1950673).

Extracorporeal membrane oxygenation management

VA-ECMO cannulas were inserted by trained cardiovascular surgeons with femoral–femoral 23F to 29F–15F to 18F cannulas as previously described.¹⁴ An additional 7F catheter was systematically inserted into the femoral artery to prevent leg ischaemia. For highly unstable patients, our mobile ECMO team travelled to primary-care hospitals to implant the device at the bedside and to transport the patient to our centre.

The management of VA-ECMO, including ECMO flow, depended on the physician in charge. As is usual practice in our centre, most patients were initially managed with an unloading strategy that usually began with implantation of an IABP combined with ECMO in the contralateral femoral access, at the same time as VA-ECMO implantation. If despite routine unloading measures, the patient develops progressive pulmonary oedema or the aortic valve opens only sporadically, we would consider upgrading to Impella.

Data collection

At intensive care unit (ICU) admission, we collected demographic information, cardiovascular risk factors, main comorbidities, and Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II. During the pre-ECMO period, the Sequential Organ Failure

Assessment (SOFA) score, the Survival after Veno-Arterial ECMO (SAVE) score,¹⁵ the inotrope score, the Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS) classification, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI) classification of CS,¹⁶ cannulation by the mobile ECMO team, haemodynamic parameters, blood–gas analysis, renal and liver functions, left ventricular ejection fraction (LVEF), and intubation status were noted. Because all patients had digitized medical charts, ECMO flow, intubation and MV status, and need of renal replacement therapy (RRT) were recorded daily for a maximum of 14 days on ECMO. According to the time on MV during the ECMO run, patients were categorized as ‘awake’ or ‘non-awake’ ECMO when time on invasive MV was $\leq 50\%$ or $> 50\%$ of the total time on VA-ECMO run, respectively, as described previously.¹¹

Based on the median flow through the first 48 h of VA-ECMO run of the whole cohort, patients were classified as ‘high-flow’ or ‘low-flow’ if ECMO flow was ≥ 3.6 or < 3.6 L/min, respectively.

Outcomes

Complications during ECMO support included rates of ventilator-associated pneumonia (VAP), stroke, leg ischaemia, bacteraemia, cannula site infection, vena cava thrombosis, and conversion to central ECMO. We also reported days on ECMO, days on MV, and ICU and hospitalization length of stay. Lastly, bridge to heart transplant (HTx), time from ECMO to HTx, and in-hospital and 60 day mortality were noted. Details about ECMO-related complications are reported in the supporting information.

Statistical analysis

Continuous variables were expressed as median [interquartile range (IQR)] and compared with Wilcoxon rank-sum tests. Categorical variables were expressed as numbers (percentage) and compared with χ^2 tests.

To identify the factors related to ‘high-flow’ support, a multivariate stepwise logistic regression model was constructed including the baseline variables found to be associated in the univariate analysis with a P value < 0.10 .

Kaplan–Meier curves were used to evaluate the association between the VA-ECMO flow classification with 60 day mortality.

All statistical tests were two-sided, with a P value ≤ 0.05 considered significant. Statistical analysis was computed with STATA software, Version 13.1 (Stata Corp, College Station, Texas).

Results

Clinical characteristics and time course of extracorporeal membrane oxygenation flow in the study population

Two hundred and nine patients were included in the analysis (Figure 1). Overall, the median age was 51 (40–59), where 78% were males, and the median SAPS II was 51 (32–66) (Table 1). The most frequent aetiology leading to CS was end-stage dilated cardiomyopathy (DCM) (57%), followed by acute myocardial infarction (AMI) (23%) and fulminant myocarditis (17%).

One hundred and four (50%) patients were classified as ‘low-flow’ and 105 (50%) as ‘high-flow’. In general, the median ECMO flow showed a tendency to decrease, from the initial 3.7 (3.0–4.2) L/min on Day 1 to 3.2 (2.7–3.8) L/min on Day 6. Median flows between both groups were continuously lower in ‘low-flow’ patients at any time point, with the ‘low-flow’ group maintaining VA-ECMO flows around 3.0–3.1 L/min. Figure 2A shows the evolution of the VA-ECMO support during the first 14 days for these groups. Compared with the ‘low-flow’ patients, those with ‘high-flow’ had similar demographic and cardiovascular risk profiles, but ischaemic aetiology was more frequent. Moreover, they had greater ICU severity scores and a lower SAVE score. In addition, MV at cannulation and cannulation by the mobile ECMO unit was more frequent in the ‘high-flow’ group (Table 1).

Factors related to high extracorporeal membrane oxygenation flows

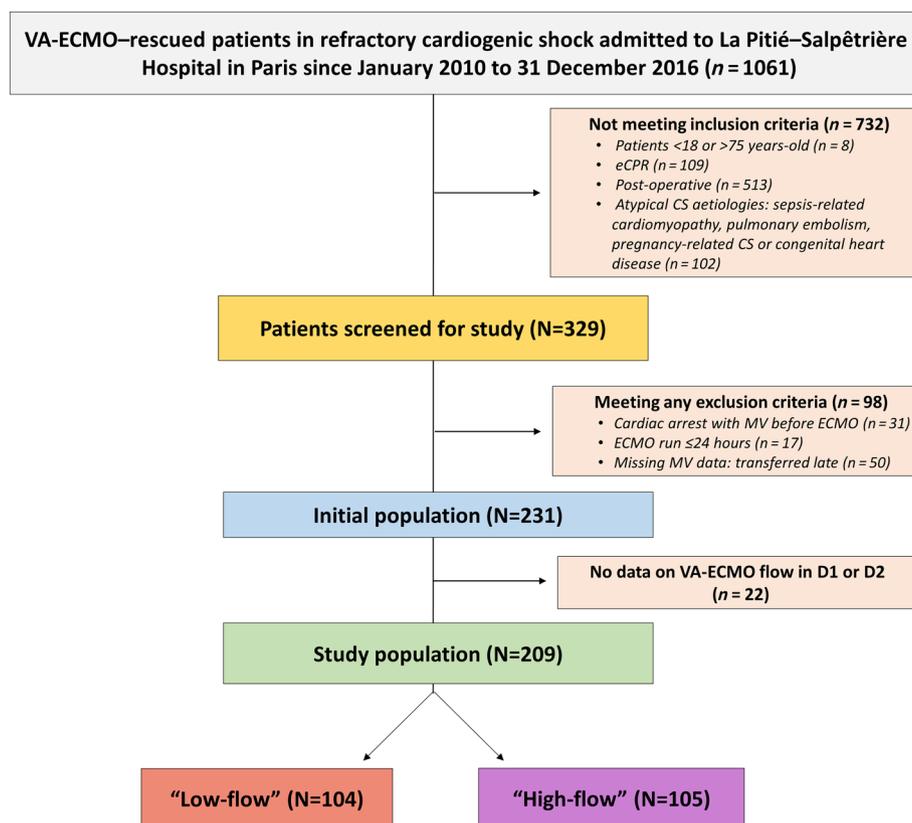
In the multivariate analysis, MV at implantation and pre-ECMO lactate were independently associated with high ECMO-flows {with respective odds ratio [OR] 3.9 [95% confidence interval (CI) 2.1–7.1], $P < 0.001$ and 1.1 [95% CI 1.0–1.2], $P < 0.001$ }.

Extracorporeal membrane oxygenation management

More than 40% of all patients were managed with an awake strategy, with a higher rate in the ‘low-flow’ group (52% vs. 30%, $P < 0.001$). Additionally, 54% required RRT, with higher needs in the ‘high-flow’ group (41% vs. 66%, $P < 0.001$).

Almost 70% of the study population was managed with LV unloading with no differences between the two groups (Table 1). Regarding the type of LV unloading, IABP was the most employed device (94%). Baseline characteristics were similar among the non-unloaded and unloaded subgroups,

Figure 1 Flow chart of the study population. CS, cardiogenic shock; D1, Day 1; D2, Day 2; eCPR, ECMO-rescued cardiopulmonary resuscitation; MV, mechanical ventilation; VA-ECMO, venoarterial extracorporeal membrane oxygenation.



except for the predominance of males (83% vs. 67%, $P = 0.011$) and non-myocarditis aetiology in the unloaded subgroup (Supporting Information, *Table S2*). Unloaded patients were managed with higher flows (*Figure 2B*) and higher doses of inotropic drugs from Day 3 to Day 5, and they were also more frequently managed with an awake ECMO strategy (47% vs. 29%, $P = 0.012$) (Supporting Information, *Table S3*).

Outcomes

Half of the study population presented with at least one VAP during admission, followed by cannula site infection (42%) and bacteraemia (30%). Patients with 'high-flow' had more VAP and leg ischaemia episodes than 'low-flow' patients, but fewer bacteraemia and cannula site infections.

The median length of VA-ECMO support was 9 (5–15) days, with no differences between groups. The median length of time on MV was 4 (2–10) days, with a significantly shorter time in the 'low-flow' group [4 (1.5–7.5) vs. 6 (3–12) days, $P = 0.009$, respectively]. No differences were

found in the ICU length of stay or the days of hospitalization. The 'low-flow' group was more frequently bridged to transplant during the index admission (33% vs. 18%, $P = 0.015$), with no differences in rates of bridging to left ventricular assist device (LVAD) (24% vs. 20%, $P = 0.481$) (*Table 2*).

On the other hand, non-unloaded patients were less frequently bridged to HTx (21% vs. 41%), and the waiting time from ECMO implantation to HTx was significantly shorter [5 (1–15) days vs. 13 (5–165) days, $P = 0.031$]. Outcomes according to mechanical LV unloading are reported in Supporting Information, *Table S3*.

Comparison among in-hospital survivors did not show significant differences in either MV or VA-ECMO duration nor in ICU or hospitalization length of stay. In-hospital survivors did not present significant differences in rates of transplant or LVAD (Supporting Information, *Table S4*).

Finally, in-hospital mortality of the study population was 46%, with a non-significant lower mortality rate in the 'low-flow' group (41% vs. 51%, respectively, $P = 0.144$). Mortality at 60 days was comparable in the two groups (log-rank $P = 0.222$) (*Figure 3*).

Table 1 Baseline characteristics and outcomes of the study population according to the median VA-ECMO flow in the first 48 h

Variable	Study population (n = 209)	Low-flow (n = 104; 50%)	High-flow (n = 105; 50%)	P value
Age, years	51 (40–59)	51 (37–58)	52 (42–61)	0.194
Male sex	162 (78)	80 (77)	82 (78)	0.839
Body mass index	25.2 (23.1–27.8)	25.2 (22.2–27.6)	25.3 (23.4–29.4)	0.216
Diabetes mellitus	48 (23)	24 (23)	24 (23)	0.970
Dyslipidaemia	38 (18)	15 (14)	23 (22)	0.161
Pre-ECMO data				
Aetiology				0.023
<i>Dilated cardiomyopathy</i>	119 (57)	69 (66)	50 (48)	
<i>Acute myocardial infarction</i>	48 (23)	17 (16)	31 (30)	
<i>Fulminant myocarditis</i>	36 (17)	14 (13)	22 (21)	
<i>Other</i>	6 (3)	4 (4)	2 (2)	
SAPS II	51 (32–66)	40 (26–58)	56 (42–74)	<0.001
APACHE II	23 (12–32)	15 (9–28)	29 (17–35)	<0.001
SOFA pre-implantation	10 (6–13)	8 (5–12)	12 (8–14)	<0.001
SAVE score	–3 (–8 to 1)	–1 (–5 to 1)	–6 (–10 to 0)	<0.001
INTERMACS category				0.047
I	115 (55)	49 (48)	66 (63)	
II	79 (38)	44 (43)	35 (33)	
SCAI classification				<0.000
Stage D	59 (28)	44 (42)	15 (14)	
Stage E	150 (72)	60 (58)	90 (86)	
MV at implantation	114 (55)	38 (37)	76 (73)	<0.001
Inotrope score, µg/kg/min	37 (11–102)	18 (11–72)	57 (15–128)	0.029
pH	7.41 (7.26–7.46)	7.43 (7.36–7.49)	7.35 (7.20–7.44)	<0.001
Lactate pre-ECMO, mmol/L	4.5 (2.5–7)	3.6 (2.2–5.8)	5.2 (3–9.7)	<0.001
LVEF, %	15 (10–20)	15 (10–15)	15 (10–20)	0.144
Creatinine, mmol/L	135 (100–185)	125 (98–175)	147 (105–196)	0.078
AST, U/L	158 (52–720)	97 (41–375)	309 (85–939)	<0.001
Bilirubin, mmol/L	25 (14–39)	22 (13–36)	26 (15–41)	0.249
Mobile ECMO unit	62 (30)	22 (21)	40 (38)	0.007
Management				
ECMO flow D3, L/min	3.5 (2.9–4.2)	3.1 (2.6–3.5)	4.2 (3.6–4.7)	<0.001
ECMO flow D5, L/min	3.3 (2.8–4)	3.1 (2.6–3.4)	3.7 (3.2–4.3)	<0.001
ECMO flow D7, L/min	3.3 (2.7–3.9)	3.1 (2.7–3.5)	3.7 (2.9–4.3)	0.001
ECMO flow D14, L/min	3.5 (2.8–4)	3.2 (2.7–3.8)	3.7 (2.9–4.2)	0.13
LV unloading	139 (67)	72 (69)	67 (64)	0.406
Awake status ^a				<0.001
Awake	85 (41)	54 (52)	31 (30)	
Non-awake	124 (59)	50 (48)	74 (70)	
RRT	112 (54)	43 (41)	69 (66)	<0.001

Note: Values are expressed as median (interquartile range) or n (%). Abbreviations: APACHE II, Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II; AST, aspartate aminotransferase; D1, Day 1; D2, Day 2; D3, Day 3; D4, Day 4; D5, Day 5; D6, Day 6; D7, Day 7; D14, Day 14; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; INTERMACS, Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support; LV, left ventricular; LVEF, left ventricular ejection fraction; MV, mechanical ventilation; RRT, renal replacement therapy; SAPS II, Simplified Acute Physiology Score II; SAVE, Survival after Venous-Arterial ECMO; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment.

^aDefinition: ≤50% of the time of ECMO support without MV or >50% of the time of ECMO support with MV.

Discussion

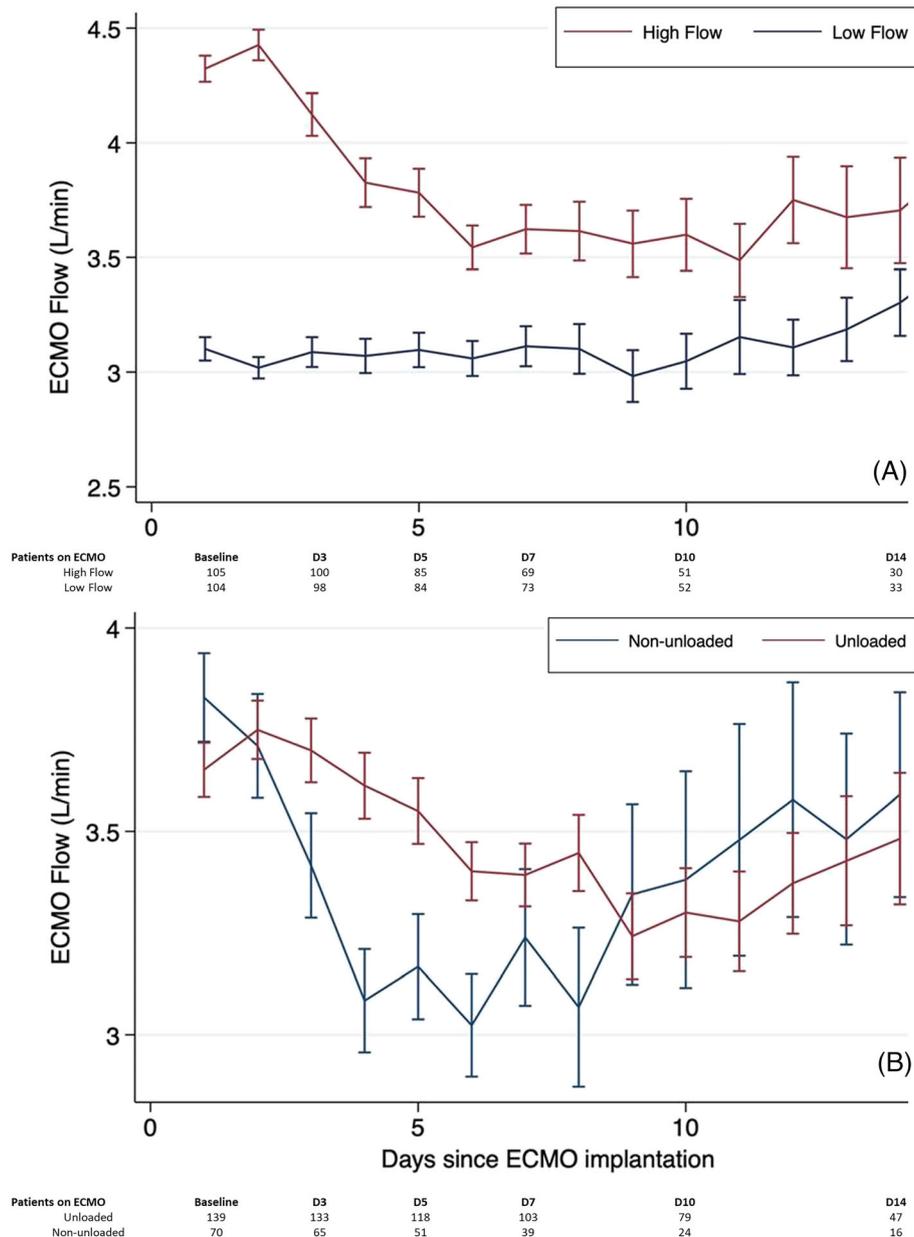
Main findings

To the best of our knowledge, this is the largest study to report the time course, factors related to, and prognostic impact of ECMO flow on patients with VA-ECMO-supported refractory CS. In our population, sicker patients at ECMO cannulation were managed with higher flows from early stages and the divergence of ECMO flows was kept from initial assessments during the first week of support. Whereas the so-called ‘high-flow’ group had higher rates of VAP, the ‘low-flow’ had higher rates of ‘awake ECMO’ management and fewer days of MV but eventually did not have significantly different short-term survival when compared with

the high-flow group. The independently associated factors with higher ECMO support in the first 48 h were MV at implantation and pre-ECMO lactate. Finally, the decision of adding LV unloading was influenced by the aetiology of CS but did not affect survival in our cohort.

Nowadays, there is a lack of solid recommendations regarding the proper VA-ECMO flow throughout the different phases of CS. There is a variety of clinical practice recommendations ranging from 60–80 mL/kg¹⁷ to 50–70 mL/kg,¹⁸ or even 5 L/min during the first 24 h.¹⁹ However, reported data on VA-ECMO flows in MCS literature are scarce and heterogeneous.^{19–21} Theoretically, the amount of flow needed may vary widely throughout VA-ECMO support depending on the CS phase and the clinical profile of patients. Thus, patients with a more profound CS at admission are sup-

Figure 2 VA-ECMO support during the first 14 days showing the VA-ECMO flow in the ‘low flow’ vs. ‘high flow’ and unloaded vs. non-unloaded groups. (Panel A) Differences in VA-ECMO flow are overt during the first 3 days, reaching differences of 1 L/min between groups. Thereafter, differences began to shorten, mainly from D5. (Panel B) The VA-ECMO flows are not different in the early phases according to the unloading, but, thereafter, they tended to be lower in the ‘non-unloaded’ group. The predominance of myocarditis, the lesser bridge to transplant in the index admission, and the lesser inotropic support in early phases in the latter might suggest a perception of a lower severity by the treating physicians or a presumed prompt ECMO explantation because of a nearly expected heart transplant or in self-limited aetiologies like myocarditis. ECMO, extracorporeal membrane oxygenation.



posed to require a higher degree of VA-ECMO support, at least in the early phase. Similarly to our results, Truby *et al.* reported a median flow of 3.61 ± 0.84 L/min in the first 2 h in a study evaluating LV distension.²¹

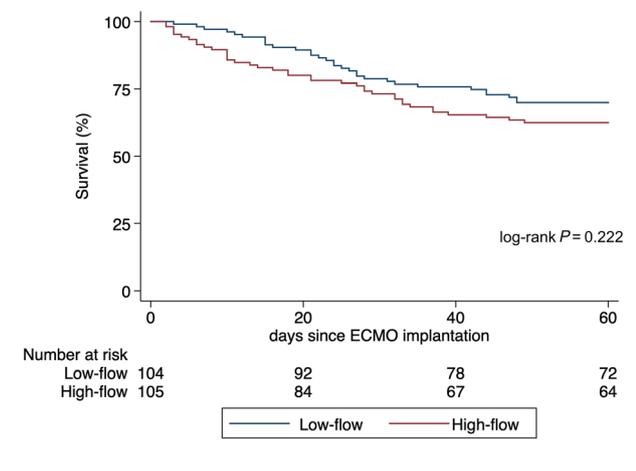
Not surprisingly, the independent factors related to early ‘high-flow’ were both related to clinical severity. Lactate is

the classical marker of tissular hypoperfusion. As such, the higher levels of lactate at cannulation in sicker patients may be logically associated with a higher degree of support in the early phases. Patients mechanically ventilated at VA-ECMO implantation are usually sicker, so again higher flows appear logical. Furthermore, MV at cannulation ap-

Table 2 Complications and outcomes of the study population according to the median VA-ECMO flow in the first 48 h

	Study population (n = 209)	Low-flow (n = 104; 50%)	High-flow (n = 105; 50%)	P value
Complications				
VAP	104 (50)	42 (40)	62 (59)	0.007
Stroke	35 (17)	18 (17)	17 (16)	0.829
Leg ischaemia	33 (16)	11 (11)	22 (21)	0.04
Bacteraemia	63 (30)	39 (37)	24 (23)	0.021
Cannula site infection	87 (42)	52 (50)	35 (33)	0.015
Conversion to central ECMO	17 (8)	7 (7)	10 (10)	0.460
Vena cava thrombosis	32 (15)	15 (14)	17 (16)	0.723
Outcome measures				
Days on ECMO	9 (5–15)	9.5 (5.5–17)	9 (5–15)	0.747
Days on MV, total	4 (2–10)	4 (1.5–7.5)	6 (3–12)	0.009
Days in ICU	22 (12–37)	22 (13–35)	21 (10–37)	0.515
Days of hospitalization	37 (24–66)	41 (24–70)	36 (21–62)	0.302
Bridge to transplant on ECMO admission	53 (22)	34 (33)	19 (18)	0.015
Bridge to LVAD	46 (22)	25 (24)	21 (20)	0.481
In-hospital mortality	97 (46)	43 (41)	54 (51)	0.144
Dead 60-D	70 (34)	31 (30)	39 (38)	0.239

Note: Values are expressed as median (interquartile range) or n (%). Abbreviations: 60-D, 60 days; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; ICU, intensive care unit; LVAD, left ventricular assist device; MV, mechanical ventilation; VAP, ventilator-associated pneumonia.

Figure 3 Kaplan–Meier survival curves at 60 days according to the VA-ECMO support in the first 48 h. Kaplan–Meier survival estimates for patients with ‘low-flow’ (blue line) and ‘high-flow’ (red line) showed lower mortality in the ‘low-flow’ group, although not reaching statistical significance. ECMO, extracorporeal membrane oxygenation.

peared independently associated with reduced odds of ‘awake ECMO’ management,¹¹ and that might also have prognostic importance.

Median VA-ECMO flows were more than 1 L higher in the ‘high-flow’ group during the first 72 h of support, keeping al-

most constant around 3.0–3.1 L/min in the ‘low-flow’ group. From D4 to D5, the differences began to decrease but remained constant until the end of the first week. Interestingly, despite having achieved practical normalization of levels of lactate, the ‘high-flow’ group kept a higher degree of VA-ECMO support after the acute phase was over, likely because of an increased perception of severity by the physicians in charge. Nevertheless, whether the worse prognosis was related to the initial greater severity or rather to the pulmonary effects of higher afterload remains uncertain and warrants future research.

In some circumstances, the severity of CS might drive to look for increasing VA-ECMO flows due to the refractoriness of multiorgan failure. However, disproportionately high VA-ECMO flows are not useful for improving microcirculation. This relates to the well-known lack of relationship between macrocirculation and microcirculation^{22–24} and also corroborates the need of keeping VA-ECMO flow as low as possible to maintain the aortic valve opened, the mean arterial pressure > 65 mmHg, and normal lactate levels.

When comparing unloaded and non-unloaded patients, our findings showed a clear predominance of non-unloading in myocarditis compared with AMI or DCM. Indeed, reduced VA-ECMO flow in non-unloaded patients from D2 to D7 is accompanied by less pharmacological unloading with dobutamine. Likely, that might be explained by a perception of a lower severity by the treating physicians or a presumed prompt ECMO weaning because of an expected HTx or self-limited aetiologies like myocarditis.

The increase in afterload of VA-ECMO has potentially harmful consequences at the pulmonary level. Alveolar oedema produces local hypoxia, reduces the production of alveolar surfactant, produces local vasoconstriction, and, eventually, induces self-perpetuation of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS).^{25–28} These pulmonary effects may imply ventilator-induced lung injury and prolonged MV.²¹ In our study, patients within the ‘low-flow’ group had a median of two fewer days of MV than the ‘high-flow’ patients. Although there may be clinical confounders, the previous pathophysiological effects could have contributed to prolonged MV. We believe our study is hypothesis-generating and this fact should be studied in specifically designed studies.

Clinical research on LV unloading has developed enormously in recent years. However, data on VA-ECMO flow in these studies are generally lacking and, in our opinion, are critical to understand the best time for implantation and to decide the best type of unloading device. In our experience, IABP is generally enough in most patients to unload the LV, especially if care is taken with disproportionate flows and LV distension.²¹ In our study, 94% of unloaded patients were unloaded with IABP, whereas only 12 patients (9%) needed Impella. The usefulness of the IABP in reducing afterload and intraventricular pressures has been known for years, as well as its effect in reducing pulmonary oedema or days of

MV.²⁹ However, there exists up to seven different methods of unloading,^{6,8,30} from which the combination of VA-ECMO and Impella (i.e. ECMELLA/ECPELLA) has recently gained strong attention.^{30–34} In most of these studies, the mortality risk was reduced when unloading was added, yet the high rates of complications make its routine applicability dubious. At present, there is still a lack of a randomized controlled trial (RCT) comparing these strategies to define the time of implantation and the ideal clinical scenario.

In our study, the worse condition of the ‘high-flow’ group may have led to a greater number of complications. It is known that the probability of infection while on ECMO increases with the severity of illness before initiation of MCS,^{35,36} so higher rates of VAP might have been likely conditioned by that. Yet, the potential impact of the pathophysiological mechanisms explained above cannot be disregarded, and therefore, our study aims to be suggestive rather than conclusive in terms of respiratory outcomes. Specifically designed RCTs evaluating different flow strategies in CS and modalities of LV unloading are now warranted to test if early high flows while on VA-ECMO do impact the length of MV, rates of VAP, or mortality.

Limitations

First, the present study has the inherent limitations of a retrospective design. However, we present the largest series of patients supported by VA-ECMO, reporting the VA-ECMO flow data throughout the first 14 days of support. Secondly, unavoidable confounding factors prevent the conclusion of any definitive association between flows and outcomes. However, even though sicker patients are managed with higher flows, it is plausible that an increased afterload may have an impact on prolonged MV duration or rates of VAP because of greater lung injury. Thirdly, VA-ECMO flows are dependent on preload, afterload, impeller revolutions, and static variables like diameter and cannula length, and we lack this information. Lastly, data on pulmonary congestion (x-ray, B-lines on pulmonary echo, or pulmonary artery catheter information)^{37–39} would have enabled the comparison of flow impact and afterload on pulmonary pathophysiology but were not available for this study.

Conclusions

In patients with refractory CS supported with VA-ECMO, sicker patients were managed with higher support from early phases. Patients with high flows had higher rates of VAP and leg ischaemia, but their in-hospital and short-term survival

were not significantly different compared with patients with lower flows. Independently related factors with a higher degree of VA-ECMO support were MV at cannulation and pre-ECMO lactate. Future research is now warranted to address the specific and direct impact of higher flows in lung injury or length of MV, as well as the best timing and type of unloading strategy for these patients.

Acknowledgements

We thank our medical colleagues from the referral centres in the Ile-de-France region, French Caribbean, and Reunion islands for reporting thorough and detailed information. We thank Theodore Chalkley for his grammatical revisions.

Conflict of interest

CEL reports personal fees from Carmat, Merck, Biomérieux, Thermofischer Brahms, Bayer Healthcare, and Faron; AC reports personal fees from Getinge and Baxter; MS received lecture fees from Getinge, Xenios, and Dräger. The other authors declare that they have no competing interests.

Funding

S. Montero was funded by a 2016 Clinical Training Grant awarded by the European Society of Cardiology. The other authors have no disclosures to declare.

Supporting information

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section at the end of the article.

Table S1. Baseline characteristics of the excluded population compared to the study population.

Table S2. Baseline characteristics according to the presence of mechanical left ventricular unloading during VA-ECMO support.

Table S3. Management and outcomes according to the presence of mechanical left ventricular unloading during VA-ECMO support.

Table S4. Outcomes of the in-hospital survivors according to the early ECMO flow.

Figure S1. Differences of VA-ECMO flow during the first 14 days according to in-hospital survival.

References

- Vahdatpour C, Collins D, Goldberg S. Cardiogenic shock. *J Am Heart Assoc.* 2019; **8**: e011991.
- van Diepen S, Katz JN, Albert NM, Henry TD, Jacobs AK, Kapur NK, Kilic A, Menon V, Ohman EM, Sweitzer NK, Thiele H, Washam JB, Cohen MG, American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Mission: Lifeline. Contemporary management of cardiogenic shock: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2017; **136**: e232–e268.
- Combes A, Price S, Slutsky AS, Brodie D. Temporary circulatory support for cardiogenic shock. *Lancet.* 2020; **396**: 199–212.
- Paden ML, Conrad SA, Rycus PT, Thiagarajan RR, ELSO Registry. Extracorporeal life support organization registry report 2012. *ASAIO J.* 2013; **59**: 202–210.
- Li Y, Yan S, Gao S, Liu M, Lou S, Liu G, Ji B, Gao B. Effect of an intra-aortic balloon pump with venoarterial extracorporeal membrane oxygenation on mortality of patients with cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis†. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019; **55**: 395–404.
- Russo JJ, Aleksova N, Pitcher I, Couture E, Parlow S, Faraz M, Visintini S, Simard T, Di Santo P, Mathew R, So DY, Takeda K, Garan AR, Karpaliotis D, Takayama H, Kirtane AJ, Hibbert B. Left ventricular unloading during extracorporeal membrane oxygenation in patients with cardiogenic shock. *J Am Coll Cardiol.* 2019; **73**: 654–662.
- Lüsebrink E, Orban M, Kupka D, Scherer C, Hagl C, Zimmer S, Luedike P, Thiele H, Westermann D, Massberg S, Schäfer A, Orban M. Prevention and treatment of pulmonary congestion in patients undergoing venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for cardiogenic shock. *Eur Heart J.* 2020; **41**: 3753–3761.
- Meani P, Gelsomino S, Natour E, Johnson DM, Rocca HB, Pappalardo F, Bidar E, Makhoul M, Raffa G, Heuts S, Lozekoot P, Kats S, Sluijpers N, Schreurs R, Delnoij T, Montalti A, Sels JW, van de Poll M, Roekaerts P, Poels T, Korver E, Babar Z, Maessen J, Lorusso R. Modalities and effects of left ventricle unloading on extracorporeal life support: a review of the current literature. *Eur J Heart Fail.* 2017; **19**: 84–91.
- Eckman PM, Katz JN, El Banayosy A, Bohula EA, Sun B, van Diepen S. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for cardiogenic shock: an introduction for the busy clinician. *Circulation.* 2019; **140**: 2019–2037.
- Lorusso R, Shekar K, MacLaren G, Schmidt M, Pellegrino V, Meyns B, Haft J, Vercaemst L, Pappalardo F, Bermudez C, Belohlavek J, Hou X, Boeken U, Castillo R, Donker DW, Abrams D, Ranucci M, Hryniewicz K, Chavez I, Chen YS, Salazar L, Whitman G. ELSO interim guidelines for venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in adult cardiac patients. *ASAIO J.* 2021; **67**: 827–844.
- Montero S, Huang F, Rivas-Lasarte M, Chommeloux J, Demondion P, Bréchet N, Hékimian G, Franchineau G, Persichini R, Luyt C, Garcia-Garcia C, Bayes-Genis A, Lebreton G, Cinca J, Leprince P, Combes A, Alvarez-Garcia J, Schmidt M. Awake venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2021; **10**: 585–594.
- Thiele H, Akin I, Sandri M, Fuernau G, de Waha S, Meyer-Saraei R, Nordbeck P, Geisler T, Landmesser U, Skurk C, Fach A, Lapp H, Piek JJ, Noc M, Goslar T, Felix SB, Maier LS, Stepinska J, Oldroyd K, Serpytis P, Montalescot G, Barthelémy O, Huber K, Windecker S, Savonitto S, Torremante P, Vrints C, Schneider S, Desch S, Zeymer U. PCI strategies in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *N Engl J Med.* 2017; **377**: 2419–2432.
- Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, Richardt G, Hennemersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Fuhrmann J, Böhm M, Ebel T, Schneider S, Schuler G, Werdan K. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med.* 2012; **367**: 1287–1296.
- Combes A, Leprince P, Luyt CE, Bonnet N, Trouillet JL, Léger P, Pavie A, Chastre J. Outcomes and long-term quality-of-life of patients supported by extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock. *Crit Care Med.* 2008; **36**: 1404–1411.
- Schmidt M, Burrell A, Roberts L, Bailey M, Sheldrake J, Rycus PT, Hodgson C, Scheinkestel C, Cooper DJ, Thiagarajan RR, Brodie D, Pellegrino V, Pilcher D. Predicting survival after ECMO for refractory cardiogenic shock: the survival after veno-arterial-ECMO (SAVE)-score. *Eur Heart J.* 2015; **36**: 2246–2256.
- Baran DA, Grines CL, Bailey S, Burkhoff D, Hall SA, Henry TD, Hollenberg SM, Kapur NK, O'Neill W, Ornato JP, Stelling K, Thiele H, van Diepen S, Naidu SS. SCAI clinical expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock: this document was endorsed by the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the Society of Critical Care Medicine (SCCM), and the Society of Thoracic Surgeons (STS) in April 2019. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2019; **94**: 29–37.
- Extracorporeal Life Support Organization. Available at: <http://www.elseo.org>. Accessed April 27, 2019.
- Keebler ME, Haddad EV, Choi CW, McGrane S, Zalawadiya S, Schlendorf KH, Brinkley DM, Danter MR, Wigger M, Menachem JN, Shah A, Lindenfeld J. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in cardiogenic shock. *JACC Heart Fail.* 2018; **6**: 503–516.
- Schrage B, Burkhoff D, Rübsamen N, Becher PM, Schwarzl M, Bernhardt A, Grahm H, Lubos E, Söffker G, Clemmensen P, Reichensperner H, Blankenberg S, Westermann D. Unloading of the left ventricle during venoarterial extracorporeal membrane oxygenation therapy in cardiogenic shock. *JACC Heart Fail.* 2018; **6**: 1035–1043.
- Loforte A, Marinelli G, Musumeci F, Folesani G, Pilato E, Martin Suarez S, Montalto A, Lilla Della Monica P, Grigioni F, Frascaroli G, Menichetti A, Di Bartolomeo R, Arpesella G. Extracorporeal membrane oxygenation support in refractory cardiogenic shock: treatment strategies and analysis of risk factors. *Artif Organs.* 2014; **38**: E129–E141.
- Truby LK, Takeda K, Mauro C, Yuzefpolskaya M, Garan AR, Kirtane AJ, Topkara VK, Abrams D, Brodie D, Colombo PC, Naka Y, Takayama H. Incidence and implications of left ventricular distention during venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support. *ASAIO J.* 2017; **63**: E179–E185.
- De Backer D, Ortiz JA, Salgado D. Coupling microcirculation to systemic hemodynamics. *Curr Opin Crit Care.* 2010; **16**: 250–254.
- Jung C, Lauten A, Ferrari M. Microcirculation in cardiogenic shock: from scientific bystander to therapy target. *Crit Care.* 2010; **14**: 193.
- Kara A, Akin S, Ince C. Monitoring microcirculation in critical illness. *Curr Opin Crit Care.* 2016; **22**: 444–452.
- Chen T, Yang C, Li M, Tan X. Alveolar hypoxia-induced pulmonary inflammation: from local initiation to secondary promotion by activated systemic inflammation. *J Vasc Res.* 2016; **53**: 317–329.
- Fröhlich S, Boylan J, McLoughlin P. Hypoxia-induced inflammation in the lung: a potential therapeutic target in acute lung injury? *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2013; **48**: 271–279.
- Jain M, Sznajder JI. Effects of hypoxia on the alveolar epithelium. *Proc Am Thorac Soc.* 2005; **2**: 202–205.
- Roumy A, Liaudet L, Rusca M, Marcucci C, Kirsch M. Pulmonary complications associated with veno-arterial extra-cor-

- poreal membrane oxygenation: a comprehensive review. *Crit Care*. 2020; **24**: 212.
29. Bréchet N, Demondion P, Santi F, Lebreton G, Pham T, Dalakidis A, Gambotti L, Luyt CE, Schmidt M, Hekimian G, Cluzel P, Chastre J, Leprince P, Combes A. Intra-aortic balloon pump protects against hydrostatic pulmonary oedema during peripheral venoarterial-extracorporeal membrane oxygenation. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2018; **7**: 62–69.
 30. Schrage B, Becher PM, Bernhardt A, Bezerra H, Blankenberg S, Brunner S, Colson P, Cudemus Deseda G, Dabboura S, Eckner D, Eden M, Eitel I, Frank D, Frey N, Funamoto M, Goßling A, Graf T, Hagl C, Kirchhof P, Kupka D, Landmesser U, Lipinski J, Lopes M, Majunke N, Maniuc O, McGrath D, Möbius-Winkler S, Morrow DA, Mourad M, Noel C, Nordbeck P, Orban M, Pappalardo F, Patel SM, Pauschinger M, Pazzanese V, Reichenspurner H, Sandri M, Schulze PC, H.G. Schwinger R, Sinning JM, Aksoy A, Skurk C, Szczanowicz L, Thiele H, Tietz F, Varshney A, Wechsler L, Westermann D. Left ventricular unloading is associated with lower mortality in patients with cardiogenic shock treated with venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: results from an international, multicenter cohort study. *Circulation*. 2020; **142**: 2095–2106.
 31. Jurcova I, Rocek J, Bracamonte-Baran W, Zelizko M, Netuka I, Maluskova J, Kautzner J, Cihakova D, Melenovsky V, Maly J. Complete recovery of fulminant cytotoxic CD8 T-cell-mediated myocarditis after ECMELLA unloading and immunosuppression. *ESC Heart Fail*. 2020; **7**: 1976–1981.
 32. Meani P, Lorusso R, Pappalardo F. ECPella: concept, physiology and clinical applications. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021.
 33. Pappalardo F, Schulte C, Pieri M, Schrage B, Contri R, Soeffker G, Greco T, Lembo R, Müllerleile K, Colombo A, Sydow K, De Bonis M, Wagner F, Reichenspurner H, Blankenberg S, Zangrillo A, Westermann D. Concomitant implantation of Impella® on top of veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation may improve survival of patients with cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail*. 2017; **19**: 404–412.
 34. Vallabhajosyula S, O'Horo JC, Antharam P, Ananthaneni S, Vallabhajosyula S, Stulak JM, Dunlay SM, Holmes DR Jr, Barsness GW. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation with concomitant Impella versus venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for cardiogenic shock. *ASAIO J*. 2020; **66**: 497–503.
 35. Aubron C, Cheng AC, Pilcher D, Leong T, Magrin G, Cooper DJ, Scheinkestel C, Pellegrino V. Infections acquired by adults who receive extracorporeal membrane oxygenation: risk factors and outcome. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013; **34**: 24–30.
 36. Bouglé A, Bombled C, Margetis D, Lebreton G, Vidal C, Coroir M, Hajage D, Amour J. Ventilator-associated pneumonia in patients assisted by veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation support: epidemiology and risk factors of treatment failure. *PLoS ONE*. 2018; **13**: e0194976.
 37. Bhatia M, Katz JN. Contemporary comprehensive monitoring of veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation patients. *Can J Cardiol*. 2020; **36**: 291–299.
 38. Muñoz-Rodríguez R, García-González MJ, Jorge-Pérez P, Martín-Cabeza MM, Izquierdo-Gómez MM, Mari-López B, Duque-González MA, Barragán-Acea A, Lacalzada-Almeida J. Ultrasound assessment in cardiogenic shock weaning: a review of the state of the art. *J Clin Med*. 2021; **10**.
 39. Pasero D, Persico P, Tenaglia T, Ranieri M. *Respiratory monitoring during VA ECMO*. Milano: Springer; 2014. p 383–388.

5. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS

Esta tesis está estructurada en 2 partes. La **primera parte** de la tesis la componen dos estudios prospectivos que evaluaron la microcirculación en pacientes en shock cardiogénico y con soporte con VA-ECMO. En el **primer estudio** (Chommeloux J, Montero S, Franchineau G, *et al.* Microcirculation Evolution in Patients on Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation for Refractory Cardiogenic Shock. Crit Care Med. 2020 Jan;48(1):e9-e17) se estudió el grado de disfunción microcirculatoria previo a la canulación y su evolución posterior tras la restauración de la situación hemodinámica general. Se analizaron las diferencias en la evolución microcirculatoria según el éxito posterior en el destete de la VA-ECMO. Se incluyeron 14 pacientes, siendo 6 de ellos finalmente explantados. Se encontraron profundas alteraciones microcirculatorias antes de la canulación. Todos los parámetros microcirculatorios mejoraron tras el inicio del soporte con VA-ECMO excepto la variable SVD. Algunos parámetros como la PPV mejoraron significativamente tras 12 horas de soporte. Los pacientes que finalmente fueron explantados de la VA-ECMO presentaron normalización de la microcirculación a las 48h de la implantación.

En la comparación entre pacientes explantados de forma satisfactoria y los que murieron con VA-ECMO, no se encontraron diferencias en la microcirculación en el momento pre-canulación. Sin embargo, los pacientes con weaning exitoso presentaron mejor SVD y PPV que los no explantados en las determinaciones de las primeras 24 horas. De ese modo, la incapacidad para restaurar la microcirculación tras 24 horas de soporte se asoció con mortalidad durante soporte con VA-ECMO. Así, tras las primeras 24 horas de soporte no se observó ningún beneficio a nivel microcirculatorio con el soporte con VA-ECMO. La incorporación de la monitorización de la microcirculación a la práctica clínica habitual en pacientes con VA-ECMO podría ser interesante, y se hace por tanto necesario estudiar si en poblaciones más amplias de SC su incorporación al manejo clínico mejora el pronóstico de estos pacientes.

El **segundo estudio** (Chommeloux J, Montero S, Franchineau G, *et al.* Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation flow or dobutamine to improve microcirculation during ECMO for refractory cardiogenic shock. *J Crit Care.* 2022 Oct;71:154090) fue un estudio de intervención en pacientes con shock cardiogénico y VA-ECMO en fase estable. Se realizó una titulación progresiva del flujo de VA-ECMO bajo dosis estable y mínima de dobutamina. En una segunda parte, y tras volver al flujo basal inicial, se tituló la dosis de dobutamina hasta dosis máximas (con flujo de VA-ECMO estable). En cada una de las fases se realizó un análisis microcirculatorio similar al del estudio previo así como una evaluación de los parámetros macrohemodinámicos. Se incluyeron 14 pacientes, y la titulación de dobutamina o de flujo se realizó tras una mediana de 2 (2 - 5) días en VA-ECMO. La escalada de dosis de dobutamina no produjo ningún cambio en ninguno de los parámetros microcirculatorios, y la titulación progresiva del flujo de VA-ECMO tampoco produjo cambios significativos en la microcirculación. El incremento de flujo de VA-ECMO produjo un aumento de la tensión arterial media y una disminución de la frecuencia cardíaca, sin cambios en el ITV del tracto de salida del ventrículo izquierdo. El protocolo de estudio no conllevó ninguna complicación adicional (hemólisis, ictus, hemorragia, etc).

Seis pacientes fueron explantados de la VA-ECMO, sin que se hubiesen encontrado diferencias en la respuesta microcirculatoria con ninguna de las pruebas del protocolo en función del éxito del destete. De forma relevante, la estabilización clínica que requería la inclusión al estudio se obtuvo antes (2 [1-3] vs. 4 [2-12] días, $p = 0.03$) en pacientes que se pudieron posteriormente explantar de la VA-ECMO. Los resultados del estudio fortalecen así la indicación de mantener el flujo de VA-ECMO lo más bajo posible para conseguir una perfusión tisular correcta, mientras la válvula aórtica se mantenga abierta y la TAM sea > 65 mmHg.

La **segunda parte** de la tesis está compuesta por dos estudios retrospectivos sobre una gran base de datos de pacientes con shock cardiogénico de origen médico (se excluyeron post-operados y etiologías atípicas) y soporte con VA-ECMO. Se analizaron factores relacionados con la ventilación mecánica y sus complicaciones asociadas en pacientes con VA-ECMO. En el **primer estudio** (Montero S, Huang F, Chommeloux J, *et al.* Awake venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2021 Aug 24;10(6):585-594), se evaluó la seguridad, factibilidad y beneficio clínico de una estrategia conocida como “awake ECMO”. Se incluyeron 231 pacientes para el estudio, 76% hombres, siendo la etiología principal la miocardiopatía dilatada (MCD) (57%), seguida del IAM (22%) y de miocarditis fulminantes (17%). Los pacientes “awake ECMO” y “non-awake” representaron el 39% y 61%, respectivamente, de la población de estudio. Los pacientes “awake ECMO” fueron más jóvenes, tuvieron menos comorbilidad y se presentaron con una menor gravedad clínica. Además, éstos presentaron una mayor tasa de MCD como etiología principal y fueron canulados en menor porcentaje bajo sedación y ventilación mecánica.

Tras el ajuste por score de propensión, se encontraron 51 pares de pacientes con perfil clínico comparable. Tras dicho ajuste, el grupo “awake ECMO” presentó una tasa significativamente menor de complicaciones asociadas a la VM, a saber, menor tasa de VAP (35% vs. 59%, $P= 0.017$), días de antibioterapia (7 vs. 11 días, $P = 0.047$) y necesidad de traqueostomía (6% vs. 24%, $P= 0.023$). Respecto a otras complicaciones, el grupo “non-awake” presentó mayor necesidad de terapia de sustitución renal, drogas vasoactivas y sedación. Por contra, el grupo “awake ECMO” presentó mayor tasa de infección del acceso vascular en el análisis univariado, sin confirmarse tras el ajuste por score de propensión, debiéndose probablemente a una mayor movilidad y desplazamiento de las cánulas en pacientes despiertos. La tasa de decanulación espontánea fue muy baja en ambos grupos. Por último, el riesgo de

mortalidad a 60 días y 1 año fue significativamente menor en el grupo “awake ECMO” (0.41 [0.19–0.87]; P = 0.02 y 0.49 [0.26–0.90]; P = 0.02; respectivamente).

Los factores independientes relacionados con mortalidad precoz a los 60 días fueron la VM a la canulación (OR 2.20 [1.17–4.15]; P = 0.015), la edad (OR 1.05 [1.03–1.08]; P < 0.001) y la creatinina (OR 1.36 por cada 50 mmol/L de incremento [1.13–1.63]; P = 0.001). Así, la VM demostró ser el factor independiente más significativamente relacionado con la mortalidad a corto plazo en este grupo de pacientes. No se apreciaron diferencias en la estancia hospitalaria ni en UCI entre ambos grupos.

El **segundo estudio** (Montero S, Rivas-Lasarte M, Huang F, *et al.* Time Course, Factors Related to, and Prognostic Impact of Venoarterial Extracorporeal Membrane Flow in Cardiogenic Shock. ESC Heart Failure. ESC Heart Fail. 2022 Nov 11. doi: 10.1002/ehf2.14132. Ahead of print) de esta segunda parte evaluó la evolución del flujo de VA-ECMO en pacientes con SC en función del grado de soporte de las primeras horas, categorizando a los pacientes en “high-flow” vs “low-flow”. Además, se analizó la estrategia de “*unloading*” ventricular, los factores asociados a flujos altos y su impacto en el pronóstico a corto plazo. Se incluyeron 209 pacientes, con una mediana de edad de 51 (40-59) años y 78% hombres. Al ser la misma base de datos que el estudio previo, el perfil clínico de los pacientes fue muy similar. Los grupos “high-flow” y “low-flow” representaron el 50% de la población, respectivamente. El flujo de VA-ECMO de la población general tendió a bajar desde 3.7 L/min en día 1 (D1) a 3.2 L/min en D6. El grupo “low-flow” presentó flujos más bajos de forma persistente durante los primeros días. Sin embargo, el grupo “high-flow” se caracterizó por una mayor gravedad clínica a la canulación, un porcentaje mayor de etiología isquémica, y un mayor porcentaje de pacientes intubados a la canulación y por el equipo ECMO móvil.

La estrategia “awake ECMO” fue posible en un 40% de los pacientes, y esta estrategia fue significativamente más frecuente en el grupo “low-flow”. En cuanto al “unloading”, se

realizó en un 70% de la población, siendo el BCPIAo el dispositivo más utilizado (94%). La decisión de indicar descarga ventricular fue condicionada por la etiología, siendo más frecuente en pacientes con MCD o IAM. Además, los pacientes con “unloading” presentaron flujos más altos, mayores necesidades inotrópicos y fueron manejados más frecuentemente con estrategia “awake”.

El lactato y la VM a la canulación fueron los factores independientes asociados con la necesidad de flujos altos en las primeras 48h (OR 1.1 [95% CI 1.0-1.2] $p<0.001$ y 3.9 [95% CI 2.1-7.1] $p<0.001$, respectivamente).

En relación al pronóstico, los pacientes con “high-flow” presentaron mayores tasas de VAP (40% vs 59%, $p=0.007$) y mayor duración de VM (4 [1.5-7.5] vs 6 [3-12] días, $p=0.009$). A pesar de ello, no se encontraron diferencias en la estancia hospitalaria ni de UCI. Los pacientes con “low-flow” presentaron menor mortalidad que los pacientes con “high-flow”, aunque sin alcanzar la significación estadística (41% vs 51%, respectivamente, $p=0.144$).

De forma general, por lo tanto, la primera parte de la tesis ha mostrado el papel de la microcirculación en el SC, de forma que ésta mejora en todos los pacientes de algún modo tras la instauración del soporte mecánico circulatorio. Sin embargo, existen diferencias en la respuesta de la microcirculación en función de la capacidad de destete futura, y, además, todo lo que ocurre y es relevante de cara a mortalidad y explantación, ocurre en las primeras 24h del soporte. En este sentido, la titulación del flujo o de las aminas tras la estabilización clínica no produce cambios relevantes en la microcirculación.

Por otro lado, una estrategia “awake ECMO” se mostró segura y beneficiosa desde el punto de respiratorio y general. Así, se redujeron todas las complicaciones asociadas a la ventilación mecánica, especialmente las VAP, y de forma paralela se evidenció una reducción

en la necesidad de aminos o de terapia de sustitución renal, entre otras. Por último, esta estrategia se asoció a una reducción significativa de la probabilidad de muerte a 60 días y 1 año. El último estudio del presente trabajo mostró que los pacientes con flujos más altos en fases iniciales son aquellos que están en peor condición clínica en el momento de la canulación, de forma que el lactato y la VM en el momento de implantación fueron los factores independientes asociados a flujos altos iniciales. Sea como sea, los pacientes con flujos altos en fases precoces mantuvieron flujos más altos durante todo el estudio, y éstos presentaron mayores tasas de VAP y mayor duración de VM, sin haberse encontrado diferencias en mortalidad a corto plazo.

6. DISCUSIÓN

6.1 Principales hallazgos de esta tesis

- 1) En los pacientes con shock cardiogénico refractario, la microcirculación se encontró profundamente alterada antes de la implantación de la VA-ECMO. Tras iniciar el soporte con la VA-ECMO, tanto la macro- como la microcirculación mejoraron significativamente en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, la persistencia de una microcirculación alterada a las 24 horas del implante del soporte circulatorio se asoció con una mayor probabilidad de fracaso en el *weaning* y una mayor mortalidad.
- 2) En los pacientes con shock cardiogénico refractario estabilizados con VA-ECMO, el incremento progresivo del flujo del ECMO o de las dosis de inotrópico con dobutamina aumentó la presión arterial media y la frecuencia cardíaca y la integral velocidad-tiempo, respectivamente. Sin embargo, ni el aumento del flujo ni el tratamiento inotrópico indujeron cambios en la microcirculación, con independencia del éxito posterior en el *weaning*.
- 3) En los pacientes con shock cardiogénico refractario y VA-ECMO, una estrategia consistente en minimizar la necesidad de intubación o el tiempo de ventilación mecánica -“awake ECMO”- fue segura y mostró un beneficio clínico en términos de reducción de las complicaciones asociadas así como una reducción en la mortalidad a medio y largo plazo, tras considerar los principales factores de confusión. Además, la necesidad de ventilación mecánica previa al implante del VA-ECMO fue el predictor independiente de mortalidad más potente. Otros factores pronósticos fueron la edad del paciente y los niveles previos de creatinina.

- 4) Los pacientes con shock cardiogénico refractario más grave en el momento de la canulación de la VA-ECMO fueron manejados con flujos más altos durante todo el soporte, presentando mayor tiempo de ventilación mecánica y una incidencia mayor de neumonía, en comparación con aquellos manejados con flujos más bajos. Los factores independientes para un mayor grado de soporte con VA-ECMO en fases precoces fueron la ventilación mecánica y el lactato antes de la canulación.

6.2 El problema de la microcirculación en el shock cardiogénico

La evaluación de los parámetros hemodinámicos como la presión arterial, la frecuencia cardíaca, el gasto cardíaco o la saturación venosa mixta representa el *gold standard* en el manejo actual del shock cardiogénico. Sin embargo, la corrección de dichos parámetros no garantiza que se restaure la perfusión a nivel tisular, que representa el fin último de toda resucitación cardiovascular. Si bien es cierto que se requiere un gasto cardíaco y una presión arterial media mínima para mantener la microcirculación, a partir de cierto umbral ambas circulaciones están relativamente dissociadas (42). Conocer este dintel y las causas de esta divergencia son motivo actual de intensa investigación (43, 165), ya que esta circunstancia podría explicar, al menos en parte, el fracaso hasta la fecha de la mayoría de las terapias que, restaurando los parámetros macrocirculatorios, no corrigen la alteración en la microcirculación (90, 166).

Sin embargo, la evolución de la microcirculación desde el momento pre-canulación VA-ECMO hasta la fase de destete no era conocida hasta la fecha. Era necesario, por tanto, la realización de un análisis sistemático del comportamiento de la microcirculación en el SC. Aunque estudios previos habían revelado algunos hallazgos relevantes (102, 137), distintas circunstancias, como una población de estudio heterogénea o una medición de la microcirculación pasada la fase aguda post-implante del ECMO, limitaban sus conclusiones. Así, Kara *et al.* incluyeron 24 pacientes con SC y VA-ECMO, de los cuales más de la mitad habían sufrido una parada cardíaca previa, lo que contribuye significativamente a una mayor inflamación, vasoplegia y disfunción microvascular de la probablemente asociada a un SC fuera de ese escenario clínico. Además, la primera determinación de la microcirculación se realizó a las 15 horas de la implantación del soporte, lo que también impide conocer el comportamiento de esta en la fase más aguda (103). En la misma línea, Yeh *et al.* analizaron

la evolución de la microcirculación en 48 pacientes con shock y necesidad de VA-ECMO pero, tanto la heterogeneidad de la población incluida (casi un 50% con parada cardíaca previa, 2 pacientes con shock séptico) como la ausencia de datos microcirculatorios antes del implante del soporte, no dibujan por completo la historia natural de la microcirculación en los pacientes con SC refractario tributarios de una VA-ECMO (102).

Nuestro primer estudio sobre microcirculación (*Chommeloux J, Montero S, Franchineau G, et al. Microcirculation Evolution in Patients on Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation for Refractory Cardiogenic Shock. Crit Care Med. 2020 Jan;48(1):e9-e17*) se diseñó con el fin precisamente de evitar potenciales confusores relevantes a la hora de evaluar la microcirculación. Por un lado, se excluyeron a pacientes con paro cardíaco o etiologías atípicas como el shock post-cardiotomía. Por otro lado, se realizó una medición de los parámetros microcirculatorios antes del implante y múltiples mediciones en las primeras 24 horas, de forma seriada y consecutiva, de cara a conocer de forma más detallada la evolución inicial de la microcirculación.

Los resultados de nuestro estudio mostraron una alteración muy profunda de la microcirculación antes de la canulación. A diferencia del estudio previo de Kara *et al.*, donde se observaron diferencias significativas en la situación microcirculatoria basal entre los pacientes explantados y los que fallecieron en VA-ECMO, nuestros resultados mostraron diferencias no significativas en parámetros como la PVD, la PPV y el MFI. Estas discrepancias con el trabajo de Kara *et al.* podrían explicarse en parte a que los pacientes de nuestra serie tuvieron una disfunción microcirculatoria más profunda de inicio, así como a la menor potencia estadística de nuestra serie. En cualquier caso, este hecho creemos que debe interpretarse con cautela (**Figura 14**).

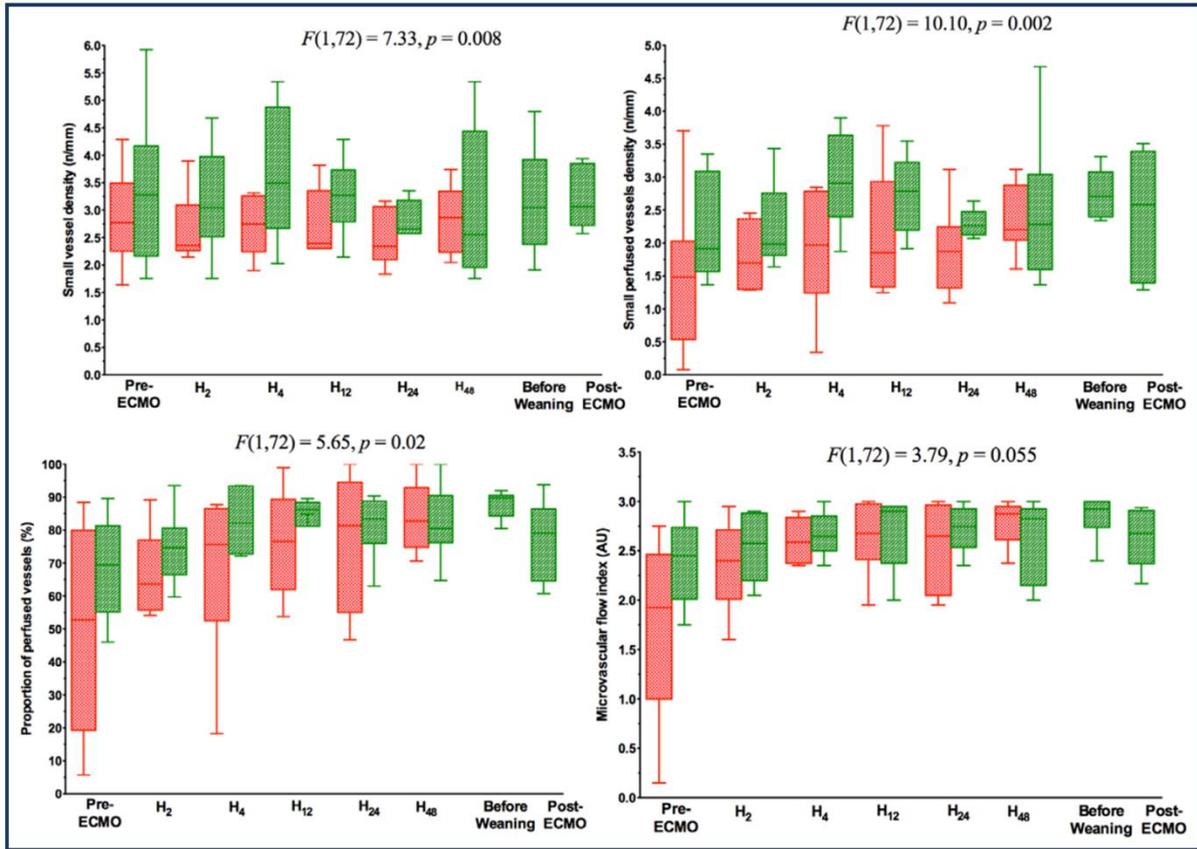


Figura 14. Situación basal y evolución de la microcirculación. En rojo, los pacientes que murieron con soporte, en verde los pacientes explantados. Ambos grupos presentaron mejoría de la microcirculación tras el inicio de la VA-ECMO, siendo mayor en el grupo de pacientes con weaning exitoso. En todos los parámetros microcirculatorios se observaron diferencias estadísticamente no significativas en la situación pre-ECMO. Reproducido con permiso de Chommeloux *et al.*(167)

Aunque estadísticamente no significativas, las mediciones en la PVD, la PPV y el MFI arrojaron peores valores en el grupo no explantado, lo cual podría sugerir que los pacientes que fallecieron en VA-ECMO presentaban un daño orgánico y tisular más profundo (y quizás irreversible) que los pacientes con weaning exitoso. Esta mayor severidad microcirculatoria antes de la canulación, asociada a un peor pronóstico, apoyaría el beneficio de un inicio precoz del soporte mecánico antes de que el fallo multiorgánico se establezca y sea irreversible (68, 141). Sin embargo, aunque la indicación precoz del SMC es atractiva desde el punto de vista fisiopatológico y pronóstico tras algunos estudios retrospectivos (107), no debe ser olvidado el contrapeso pronóstico de las complicaciones asociadas. Por otro lado, un ensayo clínico aleatorizado muy reciente que comparó la implantación de VA-ECMO precoz versus diferida

en pacientes con deterioro hemodinámico rápidamente progresivo o SC severo (SCAI D o E) no observó diferencias en el pronóstico a 30 días (106).

Nuestro estudio tampoco observó diferencias en la situación hemodinámica o ecocardiográfica entre los pacientes que pudieron ser destetados de los que no. Sin embargo, tras el inicio del soporte, la VA-ECMO mejoró tanto la situación hemodinámica como microcirculatoria, siendo mayor esta mejoría en los pacientes que posteriormente fueron explantados con éxito. Así, a tenor de nuestros resultados, la evaluación microcirculatoria podría tener no solo un papel pronóstico (103), sino también como predictor de “weaning” futuro. En la evaluación temprana de los parámetros microcirculatorios analizados, todos se restauraron en las primeras 12 horas en el grupo de “weaning” exitoso. De hecho, la incapacidad para restaurar la microcirculación en las primeras 24 horas se asoció con una mortalidad precoz en nuestro estudio. Esta rapidez en la mejoría de los parámetros microcirculatorios fue importante también en el trabajo de Yeh *et al*, que encontraron que la PVD y la PPV a las 12 horas fue mayor en supervivientes a 28 días, a pesar de niveles similares de tensión arterial media, lactato y dosis de aminos. Kara *et al*. mostraron también que la PVD, medida en las primeras 24 horas tras el inicio de VA-ECMO, fue capaz de predecir la mortalidad en UCI, con mayor precisión que otras variables clásicas como el lactato, la FEVI o el pico de troponina. Por tanto, la corrección temprana de la microcirculación tras el inicio del soporte circulatorio mecánico en los pacientes con SC refractario se postula como un objetivo interesante en la monitorización del shock y una herramienta excelente en la estratificación pronóstica a corto plazo.

El mecanismo por el cual la VA-ECMO mejoró la microcirculación no está completamente aclarado. En nuestro estudio, todos los parámetros -excepto la SVD- mejoraron tras el inicio del soporte. La SVD refleja la densidad de vasos pequeños presentes en un sitio determinado, pero incluye vasos con flujo ausente, intermitente o presente. Así, hipotetizamos

que la VA-ECMO podría producir una mejoría de la microcirculación a través de una mejora del flujo microvascular en lugar de un reclutamiento de nuevos vasos.

En nuestro estudio proporcionamos una descripción detallada de la historia natural de la microcirculación en las primeras horas tras el inicio de VA-ECMO, destacando que todo ocurre en las primeras 24 horas. A partir de entonces, no observamos ningún beneficio de la VA-ECMO a nivel microcirculatorio. Ello podría sugerir que cualquier medida destinada a corregir o modificar la microcirculación debería ser instaurada de forma precoz. Queda por determinar en futuros estudios si la tensión arterial media seguirá siendo el parámetro ideal para monitorizar la resucitación tisular en pacientes con SC, o si debería ser complementada de manera rutinaria con la evaluación microvascular.

6.3 Impacto del flujo de VA-ECMO y la dobutamina en la microcirculación

En la práctica clínica habitual el manejo de los pacientes con SC se realiza generalmente con la titulación de aminas vasoactivas (dobutamina y/o noradrenalina especialmente) o la modificación del flujo de VA-ECMO para conseguir la estabilidad hemodinámica, representada por una tensión arterial media suficiente. Sin embargo, una vez alcanzada, se desconoce el efecto que las aminas y el flujo tienen sobre la microcirculación. De hecho, en el primer estudio de esta tesis no se observaron cambios relevantes a nivel microcirculatorio pasadas las primeras 24 horas del implante del VA-ECMO. Y lo que es igualmente importante, esta alteración en la microcirculación tiene un impacto pronóstico, tanto para predecir la posibilidad de destete como en la mortalidad en último término.

Por lo tanto, un estudio dirigido a conocer el impacto del flujo de la VA-ECMO y de la titulación del tratamiento inotrópico sobre la microcirculación, así como su respuesta según los pacientes pudieran ser destetados o no con éxito del soporte circulatorio, fue el objetivo del segundo estudio que conforma este proyecto (*Chommeloux J, Montero S, Franchineau G, et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation flow or dobutamine to improve microcirculation during ECMO for refractory cardiogenic shock. J Crit Care. 2022 Oct;71:154090*).

El primer comentario relevante sobre este estudio atañe a la dificultad y reto ético que supone la realización de cualquier estudio de intervención en humanos, máxime en un escenario clínico tan complejo como es el shock. En aras de minimizar cualquier riesgo, se seleccionaron a aquellos pacientes con SC refractario y VA-ECMO ya estables, con un flujo bajo y un soporte con dosis bajas de dobutamina en el momento de la inclusión, excluyéndose así a los pacientes más graves o aquellos que al inicio del protocolo estaban en condiciones de poder realizar una prueba de destete.

El segundo hecho destacable a nuestro juicio es que se trata del primer estudio que evalúa específicamente la respuesta microcirculatoria ante titulaciones progresivas de aminos o de soporte con VA-ECMO. Los resultados mostraron que tanto el aumento progresivo de la dobutamina como del flujo de la VA-ECMO una vez conseguida la estabilidad hemodinámica y en la perfusión tisular no produjeron cambios en la microcirculación. Esta observación fue válida tanto para los pacientes en los que se pudo destetar con éxito del soporte como en los que no se consiguió. En cambio, el aumento del flujo de la VA-ECMO sí produjo un aumento en la tensión arterial media, mientras que las dosis crecientes de dobutamina aumentaron la frecuencia cardíaca y la integral tiempo-velocidad del tracto de salida del ventrículo izquierdo en el ecocardiograma.

A la hora de interpretar estos hallazgos, deberían ser tenidos en cuenta algunos factores. El primero es que los valores de los parámetros microcirculatorios una vez conseguida la estabilidad hemodinámica fueron similares a los observados en sujetos sanos (38), lo que apuntaría a que los incrementos en el flujo del VA-ECMO o en la dosis de dobutamina no pueden mejorar lo que ya es normal o se acerca a la normalidad. El segundo es que la mediana de tiempo para poder incluir a los pacientes en el estudio fue de 2 (2-5) días, con una diferencia significativa ($p=0.03$) entre los pacientes con fracaso en el *weaning* (4 [2-12] días) y aquellos en los que sí se pudo explantar (2 [1-3] días). Esta diferencia sugiere que el grupo de pacientes no explantados presentó una mayor severidad inicial en la microcirculación, no reflejada por otros parámetros macrocirculatorios basales.

Nuestro estudio confirma que la titulación de flujo de VA-ECMO, una vez se ha restaurado la perfusión sistémica, no produce efectos relevantes en la microcirculación. De esa forma, podemos insistir en la necesidad de mantener el flujo de la VA-ECMO y la dosis de dobutamina al mínimo nivel posible, una vez que los niveles de lactato se han corregido, la tensión arterial media es correcta (tensión arterial media >65 mmHg en nuestro estudio) y la

válvula aórtica se abre periódicamente. Estos resultados implicarían cambios en el manejo habitual de estos pacientes con SC refractario, donde existe una variabilidad notable entre centros según su experiencia y donde la evidencia científica es escasa. Desde un punto de vista fisiológico, nuestras observaciones resultan plausibles, ya que el aumento del flujo de la VA-ECMO, aunque mejore la tensión arterial media, podría ser deletéreo una vez alcanzada la estabilidad hemodinámica al aumentar la postcarga del ventrículo izquierdo. Igualmente, aunque la titulación progresiva de la dobutamina mejorase la frecuencia cardíaca o la contractilidad cardíaca, supondría también un aumento innecesario del consumo miocárdico de oxígeno, que a su vez dificultaría la recuperación del corazón.

6.4 Las complicaciones asociadas a la VA-ECMO: utilidad de una estrategia “awake ECMO”

La VA-ECMO se ha consolidado como el soporte circulatorio mecánico de elección en el paciente con SC refractario por distintos factores, que van desde la facilidad y rapidez de implante en la propia cama del enfermo hasta ofrecer un soporte circulatorio (y pulmonar) eficaz con un coste razonable (79). Hasta el momento actual, el beneficio clínico del soporte con VA-ECMO en el SC refractario proviene de estudios no aleatorizados y en escenarios clínicos concretos donde existe potencialmente una recuperabilidad, como el IAM o las miocarditis fulminantes.

Sin embargo, una de las principales razones que limitan el beneficio de esta terapia respecto al manejo convencional es la alta tasa de complicaciones asociadas a su uso, que impactan de manera clara en la morbimortalidad. Además, el diagnóstico precoz de muchas de esas complicaciones viene limitado por la propia técnica o el manejo del paciente crítico. Así, los pacientes en SC refractario con VA-ECMO tienen predisposición al desarrollo de infecciones, al requerir múltiples accesos vasculares y ventilación mecánica (VM), que pueden ser puerta de entrada para los gérmenes. Igualmente, los pacientes no suelen presentar fiebre por el soporte circulatorio y los reactantes de fase aguda no suelen servir de marcadores precoces de alerta (149). Por otro lado, la propia VM, aunque facilita el implante y reduce la posibilidad de decanulación accidental, se asocia también a infecciones, como la neumonía asociada a la ventilación (VAP). Ésta a su vez prolonga el uso de la VM, la estancia en la UCI y se asocia a una mayor mortalidad (150, 168). Por último, el uso de sedación en estos pacientes contribuye a un diagnóstico tardío de eventuales complicaciones neurológicas, a la aparición de la miopatía del paciente crítico, la malnutrición o el delirium.

Con el objetivo de reducir estas complicaciones, hace unos años surgió una nueva estrategia de manejo llamada “*awake ECMO*”, consistente en minimizar el uso de la VM en los pacientes con VA-ECMO, bien con una canulación bajo sedación superficial o una extubación precoz durante el soporte. Inicialmente utilizada en pacientes con patología respiratoria y necesidad ECMO como soporte respiratorio exclusivo (VV-ECMO), algunos estudios en población pediátricas y pequeñas series en adultos han mostrado un beneficio similar en pacientes con SC. No obstante, estos estudios incluyeron pocos pacientes, pacientes con parada cardíaca previa en los que la situación neurológica era desconocida, y SC de distintas etiologías, conformando poblaciones demasiado heterogéneas para valorar adecuadamente la potencial utilidad de la estrategia “*awake ECMO*”. Así, con el fin de superar estas limitaciones y evaluar esta estrategia en una población suficiente de pacientes con SC refractario se diseñó el estudio 3 de este proyecto de tesis (*Montero S, Huang F, Chommeloux J, et al. Awake venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2021 Aug 24;10(6):585-594*).

En primer lugar, nos gustaría comentar algunas peculiaridades interesantes en relación con el diseño del estudio. Por lo explicado anteriormente, se excluyeron todos los pacientes con dudas acerca del estado neurológico antes de la implantación de la VA-ECMO, tal como pacientes en parada cardíaca o los pacientes intubados para un procedimiento electivo previo al implante de un VA-ECMO, como una cirugía cardíaca. Otra fuente de confusión en la literatura previa era la disparidad de criterios utilizados para definir qué se consideraba “*awake ECMO*”. Nosotros optamos por definir un paciente “*awake ECMO*” a aquellos pacientes con un tiempo en VM $\leq 50\%$ del periodo total en VA-ECMO, con el objetivo de reducir el impacto que provocarían los casos aislados en los que el soporte mecánico circulatorio fuese inusualmente prolongado. La última característica relevante acerca del diseño del estudio fue la metodología estadística aplicada para homogeneizar al máximo la comparabilidad de los 2

grupos de pacientes en cuanto a sus características basales y así evaluar el impacto pronóstico de la estrategia “awake ECMO”. Para ello, se emplearon hasta 3 técnicas diferentes de puntuación de propensión que incluyeron 13 variables con reconocido efecto en la supervivencia, ya fueran antropométricas (sexo, edad, IMC), clínicas (tensión arterial media, etiología del SC, puntuación en los scores SAPS II o SOFA, score inotrópico), de manejo (ventilación en la canulación y canulación por equipo ECMO móvil) o bioquímicas (niveles de láctico, creatinina o AST), y que confieren una robustez suficiente en los resultados encontrados en el mayor análisis realizado hasta el momento con esta estrategia.

Respecto a los resultados, el primer apunte ha de ser que una estrategia “awake ECMO” fue factible y segura, al observarse únicamente 3 casos de decanulación espontánea en un total de 231 pacientes incluidos. Es cierto que los pacientes despiertos y extubados tuvieron una necesidad mayor de recolocación de la cánula y de infección local de la herida vascular, probablemente por la mayor movilidad de los enfermos. Sin embargo, en nuestra opinión, este riesgo es asumible si consideramos el beneficio global de la estrategia.

Así, en términos de eficacia, se observó una reducción significativa de las complicaciones respiratorias asociadas a la VM. Los pacientes “awake ECMO” tuvieron casi un 50% menos de VAP que los pacientes “non-awake” (35% versus 59%, $p=0.017$), menor duración de antibioterapia (7 versus 11 días, $p=0.047$) y una menor tasa de traqueostomía (6% versus 24%, $p=0.023$) (**Figura 15**). Otras complicaciones como la isquemia distal o la necesidad de terapia renal sustitutiva fueron significativamente menores en los pacientes “awake”. Además, los pacientes manejados con esta estrategia necesitaron menos sedantes, presentaron menos delirium y pudieron ser alimentados de manera natural con más frecuencia.

Con todo, el grupo “awake ECMO” presentó una reducción de la mortalidad cruda a 60 días y a 1 año comparado con el grupo “non-awake” (14% versus 47%, $p<0.001$; 27% versus 58%, $p<0.001$, respectivamente). Dichas diferencias se mantuvieron significativas tras el ajuste

con el *score* de propensión, con una reducción del más del 50% en el grupo “awake”. Es cierto que la causa de dicha reducción en la mortalidad no fue evaluada directamente en nuestro estudio, pero varios de los resultados mencionados nos permiten sugerir qué factores pueden explicar este efecto positivo.

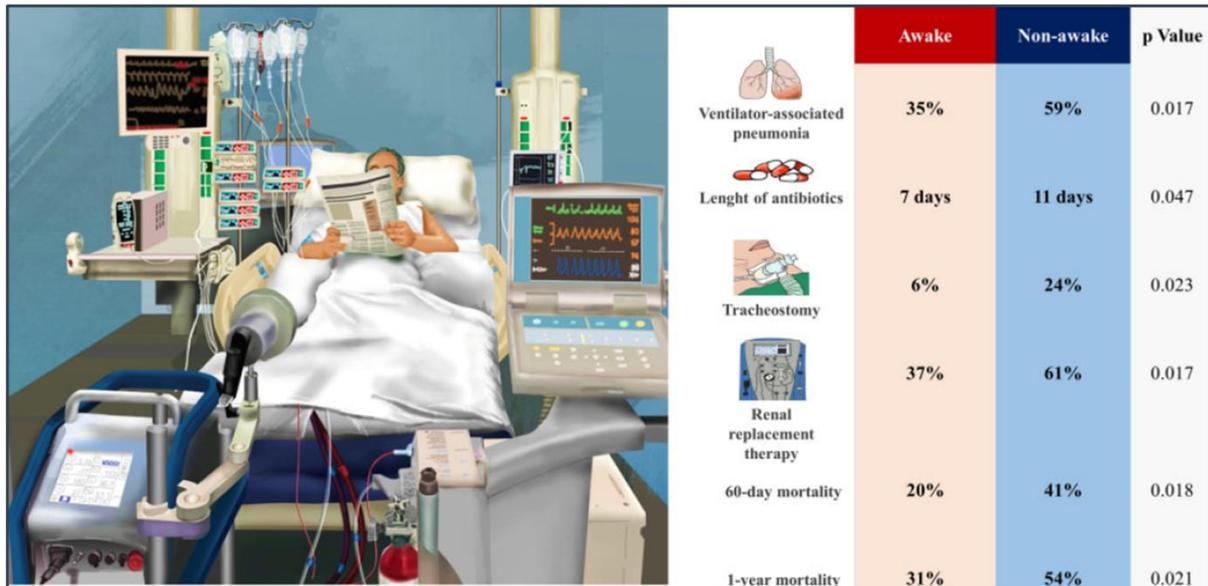


Figura 15. Outcomes primarios (complicaciones asociadas a la ventilación mecánica y a la ECMO) y secundarios (mortalidad a 60 días y 1 año) en función de la estrategia ventilatoria tras el ajuste por score de propensión. A la izquierda se muestra el aspecto de un paciente “awake”, extubado, bajo soporte con VA-ECMO y balón de contrapulsación. Los pacientes pueden permanecer perfectamente conscientes, respirando aire ambiente e incluso leyendo el periódico. Todos los outcomes mostrados continuaron siendo significativamente menores en el grupo de pacientes “awake” comparado con el “non-awake” tras el ajuste por score de propensión. Imagen reproducida con permiso de Montero *et al.*(169)

Por un lado, el beneficio clínico observado de la estrategia “awake ECMO” fue precoz, puesto que las diferencias de mortalidad entre grupos se aprecian desde fases muy iniciales y posteriormente permanecen estables. Por otro lado, es interesante señalar que la canulación bajo sedación superficial se mostró determinante para permanecer despierto posteriormente y con el pronóstico, ya que la VM previa al implante del VA-ECMO fue el factor independiente con mayor poder de asociación con la mortalidad a 60 días (OR 2.20 [1.17 - 4.15], $p=0.015$). La canulación bajo VM condiciona la permanencia de los pacientes intubados posteriormente, y a mayor tiempo de intubación, mayor probabilidad de desarrollo de infecciones, incluida la VAP. Aunque la tasa de VAP en pacientes con ECMO no está claramente definida, algunos

estudios han mostrado tasas de hasta el 55-74% (148, 152), asociándose su aparición a mayor duración del tiempo en ECMO (HR 1.47 [1.05±2.05], p=0.025) y mayor mortalidad (HR 3.05; [1.66–5.63], p<0.001). Por tanto, el impacto de la reducción de VAP y de las otras complicaciones respiratorias y no respiratorias (menor necesidad de sedantes, menor delirium y una mejor alimentación oral) seguramente desempeñó un papel relevante en la mejoría del pronóstico, sin poder descartar otros efectos beneficiosos de la estrategia “awake”. Éstos pueden ser más difícilmente cuantificables, pero podrían relacionarse con la menor necesidad de aminas y de terapia sustitutiva renal, y una mayor facilidad para la rehabilitación. A nivel cognitivo, además, esta estrategia podría tener un impacto en la tasa de delirio asociada a la UCI, en el estrés post-traumático y en la salud mental posterior (170). Por último, la comunicación de los pacientes con sus familiares y su participación en la toma de decisiones terapéuticas sobre sí mismos nos parece insoslayable y muy relevante desde el punto de vista ético a la hora de destacar otros beneficios menos evidentes o cuantificables,

Los potenciales beneficios clínicos señalados requieren de futuros estudios que analicen específicamente estos efectos con dicha estrategia clínica. En cualquier caso, a la luz de los resultados mostrados, es probable que una estrategia que evite la intubación previa al implante de ECMO o que al menos persiga una extubación lo más temprana posible sea la implicación clínica más relevante de este trabajo.

6.5 Evolución e impacto pronóstico del flujo de VA-ECMO

Como repasamos en la introducción, el objetivo del soporte mecánico circulatorio en los pacientes con SC es restaurar el gasto cardíaco y el transporte de oxígeno cuando las medidas habituales no consiguen asegurar la perfusión periférica. En concreto, la VA-ECMO, en su configuración más habitual, extrae la sangre desde una vena femoral y la retorna oxigenada a una arteria femoral de forma continua. Esto implica 2 aspectos fisiopatológicos fundamentales: el flujo arterial de la mitad superior del cuerpo irá en sentido retrógrado - aumentando la postcarga del ventrículo izquierdo- y la pérdida parcial o total de la pulsatilidad. Así, una vez implantada la ECMO se recomienda que el flujo del dispositivo sea “el menor posible con el que se asegure una perfusión adecuada”.

Los 2 primeros estudios presentados hasta ahora en esta tesis confirman y amplían los motivos por los cuales este principio debe ser seguido. Primero, la implantación de la VA-ECMO mejora la macro y microcirculación de los pacientes en SC refractario en la mayoría de casos (167). Una vez conseguida la restauración de la microcirculación, el aumento del flujo del ECMO no modifica los parámetros de la misma, aun consiguiendo aumentar la tensión arterial media (171). Para determinar cuál es el “flujo óptimo” en cada paciente resulta lógico empezar por conocer cuál es la evolución del flujo VA-ECMO en una cohorte de pacientes con SC refractario y comprobar si su comportamiento tiene relación con el pronóstico de los enfermos. Así, partiendo del hecho de que flujos más altos pueden asociarse a una mayor postcarga del ventrículo izquierdo, que a su vez impediría un vaciado adecuado del mismo con la consiguiente elevación de las presiones intracardíacas (88) y, finalmente, congestión pulmonar y complicaciones respiratorias, nos planteamos como objetivos del 4º estudio de esta tesis la descripción del flujo VA-ECMO durante las primeras 48 horas de soporte, su impacto pronóstico y los factores asociados con la necesidad de flujos más altos. También quisimos

analizar si las técnicas de *unloading* empleadas en esta cohorte modificaban o no esta relación (Montero S, Rivas-Lasarte M, Huang F, et al. *Time course, factors related to, and prognostic impact of venoarterial extracorporeal membrane flow in cardiogenic shock*. ESC Heart Fail. 2022 Nov 11. doi: 10.1002/ehf2.14132. Epub ahead of print).

Para ello, empleamos la misma base de datos que la del estudio 3, con criterios de inclusión y exclusión idénticos, excepto que descartamos además a aquellos pacientes en los que se carecía de información de los flujos durante los 2 primeros días. Un aspecto crucial del diseño de este estudio fue el definir qué entendíamos por alto (“*high-flow*”) y bajo (“*low-flow*”) flujo, para lo que se decidió dividir a la población en 2 grupos según su mediana de flujo (3.6 L/min) durante las primeras 48 horas desde el inicio del soporte.

Nuestros resultados mostraron una evolución decreciente del flujo desde los 3.7 L/min el primer día hasta 3.2 L/min en el sexto día de soporte en la cohorte completa. Como es lógico, los pacientes asignados al grupo “*high-flow*” (≥ 3.6 L/min) presentaron un perfil de SC más grave y más necesidad de ventilación mecánica que los enfermos del grupo “*low-flow*”. De hecho, los 2 factores independientes asociados con la necesidad de un flujo alto en nuestra población fueron los niveles de lactato previo al implante y la intubación orotraqueal en el momento del inicio del soporte. En cuanto al manejo, casi el 70% de la cohorte requirió de una técnica de *unloading*, siendo en la mayoría de las ocasiones un balón de contrapulsación la primera elección, sin diferencias entre grupos según el flujo. Respecto al impacto pronóstico, el grupo de “*low-flow*” presentó casi un 50% menos de neumonía asociada a la ventilación y una duración menor de la ventilación, aunque sin encontrarse diferencias significativas en la supervivencia a corto y medio plazo.

El diferente perfil clínico entre los grupos es crítico a la hora de interpretar nuestros hallazgos. Los pacientes intubados en el momento de la canulación están generalmente en una peor situación clínica, con necesidad de aminas y sedación. De ese modo, los flujos altos

parecen lógicos y necesarios, al menos en la fase inicial. Sin embargo, una vez conseguida la estabilidad hemodinámica, representada por una normalización de los niveles de lactato en sangre en la práctica clínica habitual, los pacientes del grupo “*high-flow*” de nuestra serie siguieron presentando flujos significativamente más altos que los del grupo “*low-flow*” durante la primera semana. El motivo de dicha diferencia podría deberse a diferentes posibilidades, pero no todas han podido ser identificadas. Una de ellas podría justificarse por cierta *inercia terapéutica*, por la cual el médico asume que el paciente continuará necesitando alto soporte debido a su gravedad inicial. Nuestros resultados muestran que no fue hasta el 4º-5º día que las diferencias medias de flujos entre los grupos se redujeron, aunque persistieron separadas hasta el final del seguimiento. En algunos pacientes, otra posibilidad sería que la lactacidemia persistentemente elevada podría haber justificado el mantenimiento de un mayor soporte, pero esto no ha sido analizado específicamente.

Aunque el diseño de nuestro trabajo no permite esclarecer las causas últimas que condujeron a decidir qué flujo necesitaba el paciente cada día, sí es pertinente recordar que a la hora de establecer el valor se debería considerar la normalización o no de los parámetros microcirculatorios, puesto que una vez normalizados no será necesario aumentar más el flujo del ECMO (171). Por otro lado, la mayor postcarga en los pacientes del grupo “*high-flow*” presenta consecuencias potencialmente dañinas. El edema alveolar genera hipoxia local, reduce la producción de surfactante alveolar, produce vasoconstricción local y favorece la aparición del SIRS. Estos mecanismos fisiopatológicos contribuyen al “daño pulmonar inducido por el ventilador” o *ventilator-induced lung injury* (VILI) (172-175). De hecho, en nuestro estudio, los pacientes con menor flujo presentaron 2 días menos de VM y un riesgo menor de neumonía asociada a la ventilación, aunque es cierto que no se pueden descartar factores de confusión residuales. En cualquier caso, nuestro estudio es el mayor realizado hasta la fecha en el que se describe la evolución del flujo VA-ECMO, los factores asociados con la necesidad o no de un

flujo alto y su impacto pronóstico. Se necesitarán nuevos estudios que aclaren si efectivamente la persistencia de un flujo alto una vez conseguida una adecuada corrección de la macro- y microcirculación es deletérea en los pacientes con SC refractario.

Por último, las técnicas de descarga del ventrículo izquierdo merecen un comentario. En nuestro estudio, el principal determinante para la decisión de añadir un dispositivo de descarga fue determinado por la etiología. Nuestros hallazgos mostraron que los pacientes con miocardiopatía dilatada o IAM fueron más frecuentemente descargados que los pacientes en SC secundario a una miocarditis. La decisión podría haber estado condicionada en nuestro caso por varios motivos. En primer lugar, por una percepción de menor gravedad clínica por el médico tratante, al observarse también en los pacientes sin “*unloading*” un menor flujo entre los días 2º y 7º y menor dosis de dobutamina. Es probable que en estos pacientes se observase una apertura correcta de la válvula aórtica con bajo flujo de VA-ECMO y dosis bajas de aminos, y el médico responsable considerase innecesario añadir otro método de descarga. En segundo lugar, los pacientes con miocarditis fulminantes pueden tener una evolución autolimitada, rápidamente favorable, de forma que se prevea una explantación relativamente precoz de la VA-ECMO, y por tanto, la no necesidad de un nuevo dispositivo. En último lugar, en nuestra serie predominó globalmente la miocardiopatía dilatada como la etiología más frecuente. La diferente tasa de trasplante (21% vs 41%, $p=0.006$) y la diferencia de días entre la implantación y el trasplante entre “*non-unloaded*” y “*unloaded*” (5 [1 - 15] días vs 13 [5 - 165] días, respectivamente) sugieren que los pacientes con miocardiopatía dilatada fueron manejados con “*unloading*” desde fases iniciales por su mínima capacidad de recuperación en estos casos, puestos en lista de espera de trasplante la mayor parte de veces. De hecho, en un metaanálisis reciente la etiología también resultó uno de los condicionantes del “*unloading*” (99). Aunque se incluyeron pacientes con parada cardiorrespiratoria y post-operados, fueron éstos últimos los que menos recibieron “*unloading*” en comparación con pacientes con miocardiopatía

dilatada, IAM o miocarditis. Por tanto, creemos que la etiología condicionó de forma significativa la indicación de “*unloading*”. En cuanto al pronóstico, nosotros no observamos diferencias significativas en términos de mortalidad o estancia hospitalaria entre los pacientes “*unloaded*” o no. No se encontraron tampoco diferencias en las tasas de neumonía asociada a la ventilación, pero sí en la de trombosis de vena cava o isquemia distal. Ésta última fue significativamente más frecuente en el grupo de pacientes sin descarga ventricular, a pesar de presentar un acceso vascular menos respecto al grupo con “*unloading*”. No podemos dar una explicación a este resultado, aunque es posible que las diferencias basales entre ambos grupos de pacientes puedan justificar un riesgo mayor a presentar complicaciones.

6.6 Implicaciones clínicas

Los resultados de la presente tesis:

- 1) Refuerzan la potencial utilidad de la microcirculación como herramienta de monitorización en el manejo de los pacientes con SC refractario. Al evidenciarse que los principales cambios y modificaciones ocurren en las primeras 24 horas de soporte, futuras medidas destinadas a mejorar la microcirculación deberían plantearse precozmente. Con las diferencias observadas en la recuperación de la microcirculación entre pacientes explantados y no explantados, la microcirculación podría representar además una herramienta más en la evaluación precoz de la posibilidad de explantación, necesidad de terapias de destino (asistencias de larga duración o trasplante), o limitación del esfuerzo terapéutico. Nuevos estudios deberían estudiar si la monitorización de la microcirculación permite mejorar el manejo y pronóstico de estos pacientes.
- 2) Muestran un beneficio clínico sólido a nivel respiratorio y global con la estrategia “awake ECMO”, por lo que nuestros resultados apoyan una canulación VA-ECMO con sedación superficial y despiertos o, en los casos en que no sea posible, una extubación precoz. Eso permitiría, además, una mayor autonomía, participación potencial del paciente en la toma de decisiones y comunicación con la familia, así como una recuperación física temprana. Nuestro estudio ha propuesto una definición de “awake ECMO” en función del tiempo en ventilación mecánica durante el soporte con VA-ECMO, que podría servir en estudios futuros sobre el mismo tema.
- 3) Apoyan el mensaje de mantener el flujo de VA-ECMO lo más bajo posible en cada una de las fases del SC para asegurar una tensión arterial media > 65 mmHg y un lactato < 2 mmol/L. Aun con las limitaciones de un estudio observacional, nuestros resultados

refuerzan este principio en base a la observación de que la titulación del flujo de VA-ECMO a dosis mayores a las necesarias para mantener una perfusión tisular correcta no produce efectos significativos en la microcirculación. A nivel clínico, mantener flujos altos de VA-ECMO podría tener consecuencias negativas a nivel respiratorio, con mayores tasas de neumonía asociada y ventilación mecánica más prolongada.

6.7 Limitaciones

Existen distintas consideraciones que se han de tener en cuenta a la hora de interpretar los resultados de esta tesis:

- 1) Los 4 estudios proceden de un único centro, por lo que las observaciones deberían ser confirmadas en otros centros con poblaciones de pacientes diversas y protocolos de actuación diferentes. En cualquier caso, se trata de una de las mayores series de pacientes con SC refractario soportados con VA-ECMO a nivel mundial, y que como centro de referencia la procedencia de los pacientes no se limita al área de París.
- 2) La evaluación de la microcirculación se realizó de forma manual y únicamente mediante videomicroscopía sublingual. Aunque existen programas de *software* que realizan análisis semicuantitativo y otros métodos como la monitorización de pCO₂ tisular, éstos requieren aún de validación y no están recomendados de forma sistemática en la práctica clínica habitual. Además, los *clips* obtenidos fueron almacenados y anonimizados, para posteriormente ser analizados por dos investigadores independientes.
- 3) Además, la evaluación de la microcirculación en el 2º estudio se realizó en un momento evolutivo concreto del SC, una vez alcanzada la estabilidad hemodinámica, debido a los condicionantes éticos y de seguridad. Queda por estudiar, por tanto, si en fases más precoces, la titulación del flujo de VA-ECMO produce los mismos resultados que los observados.
- 4) En cuanto al 3º y 4º estudio hay que reconocer las limitaciones inherentes a las de un estudio retrospectivo, en el que pueden persistir factores de confusión no contemplados en los métodos de ajuste estadísticos aplicados. Con el fin de minimizar ese riesgo, se emplearon definiciones de variables conforme al consenso internacional y la literatura

debidamente corregidas en los cuadernos de recogida de datos, así como métodos de ajuste con inclusión de las principales variables predictoras, con recogida de eventos a corto, medio y largo plazo.

- 5) Por último, la población incluida en el estudio está formada predominantemente por SC secundario a miocardiopatía dilatada, con menor proporción del IAM que la reportada en series previas. Además, la exclusión de parada cardíaca podría sugerir que se incluyó una población excesivamente seleccionada. Sin embargo, se optó por priorizar la eliminación de cualquier duda sobre afectación neurológica que pudiese dificultar la extubación, para evaluar sin factores confusores el impacto respiratorio de esta estrategia.

7. CONCLUSIONES

- 1) La microcirculación se encuentra muy alterada en el shock cardiogénico refractario antes de la implantación de la VA-ECMO. La VA-ECMO mejora la microcirculación tras su implantación, pero su evolución es diferente en pacientes que son finalmente explantados comparado con los que mueren con VA-ECMO. La incapacidad para restaurar la microcirculación en las primeras 24h se asocia con mortalidad en VA-ECMO.

- 2) En pacientes con shock cardiogénico refractario clínicamente estables y con perfusión tisular normal, la titulación del flujo de VA-ECMO o dobutamina no produce cambios a nivel microcirculatorio, independientemente del éxito del *weaning* posterior.

- 3) Una estrategia “awake ECMO” en pacientes con shock cardiogénico refractario y VA-ECMO reduce las complicaciones respiratorias asociadas a la ventilación mecánica y se asocia a una reducción de la mortalidad a 60 días y 1 año. La ventilación mecánica en el momento de la canulación es el factor independiente más relacionado con la mortalidad a 60 días.

- 4) En pacientes con shock cardiogénico refractario que requieren VA-ECMO, los pacientes más graves requieren flujos más altos desde fases iniciales. Estos pacientes presentan en la evolución mayores tasas de neumonía asociada a la ventilación mecánica y mayor duración de ventilación mecánica, aunque sin impacto significativo en la mortalidad a corto plazo.

8. LÍNEAS FUTURAS

A raíz de los resultados del presente trabajo, una parte del equipo investigador ha continuado desarrollando proyectos de investigación en el área de la microcirculación en el shock cardiogénico. Está en marcha un proyecto de investigación en el que se pretende estudiar de forma multimodal la situación microcirculatoria en fases iniciales del SC, con la hipótesis de que la situación microcirculatoria de los vasos sublinguales y la alteración de proteínas relacionadas con el daño tisular podría añadir un componente muy significativo de predicción de riesgo a los *scores* habituales. Nuestro grupo de investigación ha desarrollado un conjunto de proteínas conocido como CS4P con una alta capacidad discriminatoria de mortalidad a 90 días. Este biomarcador utiliza 4 proteínas (*liver-type fatty acid-binding protein*, beta-2-microglobulina, fructosa-bifosfato aldolasa B y *SerpinG1*) que se relacionan con la inflamación, la activación inmunitaria y el fallo multiorgánico. Así, se pretende estudiar el valor individual de predicción en estos pacientes y la correlación entre ellos, puesto que la determinación seriada y conjunta de este biomarcador y la microcirculación podrían representar herramientas útiles para la práctica clínica con capacidad pronóstica.

Por otro lado, el grupo investigador de La Pitié ha continuado su investigación de etiologías específicas de shock cardiogénico como la miocarditis fulminante. De hecho, se añaden en el apartado de Anexos algunos de los estudios realizados en esta línea hasta la fecha. Existen actualmente otros proyectos dirigidos a evaluar otros aspectos en este escenario clínico, como el papel de la biopsia endomiocárdica precoz en pacientes con VA-ECMO. Este estudio internacional y multicéntrico ha incluido más de 400 pacientes con confirmación histopatológica de miocarditis y soporte mecánico circulatorio, y está pendiente de publicación.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726.
2. Menon V, Slater JN, White HD, et al. Acute myocardial infarction complicated by systemic hypoperfusion without hypotension: report of the SHOCK trial registry. *The American journal of medicine*. 2000;108(5):374-80.
3. Hochman JS. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: expanding the paradigm. *Circulation*. 2003;107(24):2998-3002.
4. Berg DD, Bohula EA, van Diepen S, et al. Epidemiology of Shock in Contemporary Cardiac Intensive Care Units. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*. 2019;12(3):e005618.
5. Brugaletta S, Gomez-Lara J, Ortega-Paz L, et al. 10-Year Follow-Up of Patients With Everolimus-Eluting Versus Bare-Metal Stents After ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(9):1165-78.
6. Szummer K, Wallentin L, Lindhagen L, et al. Improved outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years are related to implementation of evidence-based treatments: experiences from the SWEDEHEART registry 1995-2014. *Eur Heart J*. 2017;38(41):3056-65.
7. Shah M, Patnaik S, Patel B, et al. Trends in mechanical circulatory support use and hospital mortality among patients with acute myocardial infarction and non-infarction related cardiogenic shock in the United States. *Clin Res Cardiol*. 2018;107(4):287-303.
8. Akodad M, Schurtz G, Adda J, et al. Management of valvulopathies with acute severe heart failure and cardiogenic shock. *Archives of cardiovascular diseases*. 2019;112(12):773-80.

9. Hobohm L, Sagoschen I, Habertheuer A, et al. Clinical use and outcome of extracorporeal membrane oxygenation in patients with pulmonary embolism. *Resuscitation*. 2022;170:285-92.
10. Modarresi M, Amro A, Amro M, et al. Management of Cardiogenic Shock due to Thyrotoxicosis: A Systematic Literature Review. *Current cardiology reviews*. 2020;16(4):326-32.
11. Babaev A, Frederick PD, Pasta DJ, et al. Trends in management and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Jama*. 2005;294(4):448-54.
12. Fox KA, Anderson FA, Jr., Dabbous OH, et al. Intervention in acute coronary syndromes: do patients undergo intervention on the basis of their risk characteristics? The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Heart (British Cardiac Society)*. 2007;93(2):177-82.
13. Kolte D, Khera S, Aronow WS, et al. Trends in incidence, management, and outcomes of cardiogenic shock complicating ST-elevation myocardial infarction in the United States. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(1):e000590.
14. Vallabhajosyula S, Dewaswala N, Sundaragiri PR, et al. Cardiogenic Shock Complicating ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: An 18-Year Analysis of Temporal Trends, Epidemiology, Management, and Outcomes. *Shock (Augusta, Ga)*. 2022;57(3):360-9.
15. García-García C, Oliveras T, Serra J, et al. Trends in Short- and Long-Term ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Prognosis Over 3 Decades: A Mediterranean Population-Based ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Registry. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(20):e017159.
16. Martínez MJ, Rueda F, Labata C, et al. Non-STEMI vs. STEMI Cardiogenic Shock: Clinical Profile and Long-Term Outcomes. *Journal of clinical medicine*. 2022;11(12).

17. Lüsebrink E, Kellnar A, Scherer C, et al. New challenges in cardiac intensive care units. *Clin Res Cardiol.* 2021;110(9):1369-79.
18. Morrow DA, Fang JC, Fintel DJ, et al. Evolution of critical care cardiology: transformation of the cardiovascular intensive care unit and the emerging need for new medical staffing and training models: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2012;126(11):1408-28.
19. Jentzer JC, Ahmed AM, Vallabhajosyula S, et al. Shock in the cardiac intensive care unit: Changes in epidemiology and prognosis over time. *American heart journal.* 2021;232:94-104.
20. Champion S. Heterogeneous populations in non-ischaemic cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(1):115.
21. Schrage B, Weimann J, Dabboura S, et al. Patient Characteristics, Treatment and Outcome in Non-Ischemic vs. Ischemic Cardiogenic Shock. *Journal of clinical medicine.* 2020;9(4).
22. Hollenberg SM, Kavinsky CJ, Parrillo JE. Cardiogenic shock. *Annals of internal medicine.* 1999;131(1):47-59.
23. Reynolds HR, Hochman JS. Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes. *Circulation.* 2008;117(5):686-97.
24. Thiele H, Allam B, Chatellier G, et al. Shock in acute myocardial infarction: the Cape Horn for trials? *Eur Heart J.* 2010;31(15):1828-35.
25. Tehrani BN, Truesdell AG, Psotka MA, et al. A Standardized and Comprehensive Approach to the Management of Cardiogenic Shock. *JACC Heart failure.* 2020;8(11):879-91.
26. van Diepen S, Katz JN, Albert NM, et al. Contemporary management of cardiogenic shock: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2017;136(16):e232-e68.

27. Thibault R, Pichard C, Wernerman J, Bendjelid K. Cardiogenic shock and nutrition: safe? *Intensive Care Med.* 2011;37(1):35-45.
28. Shpektor A. Cardiogenic shock: the role of inflammation. *Acute cardiac care.* 2010;12(4):115-8.
29. Lim HS. Cardiogenic Shock: Failure of Oxygen Delivery and Oxygen Utilization. *Clinical cardiology.* 2016;39(8):477-83.
30. Lim N, Dubois MJ, De Backer D, Vincent JL. Do all nonsurvivors of cardiogenic shock die with a low cardiac index? *Chest.* 2003;124(5):1885-91.
31. Kastl SP, Krychtiuk KA, Lenz M, et al. Intestinal Fatty Acid Binding Protein is Associated With Mortality in Patients With Acute Heart Failure or Cardiogenic Shock. *Shock (Augusta, Ga).* 2019;51(4):410-5.
32. Brunkhorst FM, Clark AL, Forycki ZF, Anker SD. Pyrexia, procalcitonin, immune activation and survival in cardiogenic shock: the potential importance of bacterial translocation. *Int J Cardiol.* 1999;72(1):3-10.
33. Montero S, Bayes-Genis A. The overlooked tsunami of systemic inflammation in post-myocardial infarction cardiogenic shock. *European journal of preventive cardiology.* 2020.
34. Kohsaka S, Menon V, Lowe AM, et al. Systemic inflammatory response syndrome after acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Archives of internal medicine.* 2005;165(14):1643-50.
35. Hochman JS, Sleeper LA, Godfrey E, et al. SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shockK: an international randomized trial of emergency PTCA/CABG-trial design. The SHOCK Trial Study Group. *American heart journal.* 1999;137(2):313-21.
36. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the Diagnosis and Treatment

of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200.

37. Jentzer JC, Burstein B, Van Diepen S, et al. Defining Shock and Preshock for Mortality Risk Stratification in Cardiac Intensive Care Unit Patients. *Circ Heart Fail.* 2021;14(1):e007678.

38. De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, et al. Microvascular alterations in patients with acute severe heart failure and cardiogenic shock. *American heart journal.* 2004;147(1):91-9.

39. De Backer D, Hollenberg S, Boerma C, et al. How to evaluate the microcirculation: report of a round table conference. *Crit Care.* 2007;11(5):R101.

40. den Uil CA, Lagrand WK, van der Ent M, et al. Impaired microcirculation predicts poor outcome of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Eur Heart J.* 2010;31(24):3032-9.

41. Jung C, Ferrari M, Rödiger C, et al. Evaluation of the sublingual microcirculation in cardiogenic shock. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2009;42(2):141-8.

42. De Backer D, Ortiz JA, Salgado D. Coupling microcirculation to systemic hemodynamics. *Curr Opin Crit Care.* 2010;16(3):250-4.

43. Ince C. Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation. *Critical care (London, England).* 2015;19 Suppl 3(Suppl 3):S8-S.

44. Dubin A, Pozo MO, Casabella CA, et al. Increasing arterial blood pressure with norepinephrine does not improve microcirculatory blood flow: a prospective study. *Crit Care.* 2009;13(3):R92.

45. Jhanji S, Stirling S, Patel N, et al. The effect of increasing doses of norepinephrine on tissue oxygenation and microvascular flow in patients with septic shock. *Critical care medicine.* 2009;37(6):1961-6.

46. Krychtiuk KA, Vrints C, Wojta J, et al. Basic mechanisms in cardiogenic shock: part 1-definition and pathophysiology. *European heart journal Acute cardiovascular care*. 2022;11(4):356-65.
47. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *The New England journal of medicine*. 2012;367(14):1287-96.
48. Ouweneel DM, Eriksen E, Sjaauw KD, et al. Percutaneous Mechanical Circulatory Support Versus Intra-Aortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(3):278-87.
49. Schrage B, Ibrahim K, Loehn T, et al. Impella Support for Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock. *Circulation*. 2019;139(10):1249-58.
50. Chioncel O, Parissis J, Mebazaa A, et al. Epidemiology, pathophysiology and contemporary management of cardiogenic shock - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(8):1315-41.
51. De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *The New England journal of medicine*. 2010;362(9):779-89.
52. Levy B, Clere-Jehl R, Legras A, et al. Epinephrine Versus Norepinephrine for Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(2):173-82.
53. Felker GM, Benza RL, Chandler AB, et al. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(6):997-1003.
54. Thiele H, Akin I, Sandri M, et al. PCI Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock. *The New England journal of medicine*. 2017;377(25):2419-32.

55. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289-367.
56. Cotter G, Kaluski E, Blatt A, et al. L-NMMA (a nitric oxide synthase inhibitor) is effective in the treatment of cardiogenic shock. *Circulation*. 2000;101(12):1358-61.
57. Dzavík V, Cotter G, Reynolds HR, et al. Effect of nitric oxide synthase inhibition on haemodynamics and outcome of patients with persistent cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: a phase II dose-ranging study. *Eur Heart J*. 2007;28(9):1109-16.
58. Granger CB, Mahaffey KW, Weaver WD, et al. Pexelizumab, an anti-C5 complement antibody, as adjunctive therapy to primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: the COMplement inhibition in Myocardial infarction treated with Angioplasty (COMMA) trial. *Circulation*. 2003;108(10):1184-90.
59. Armstrong PW, Granger CB, Adams PX, et al. Pexelizumab for acute ST-elevation myocardial infarction in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *Jama*. 2007;297(1):43-51.
60. Jentzer JC, van Diepen S, Barsness GW, et al. Cardiogenic Shock Classification to Predict Mortality in the Cardiac Intensive Care Unit. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(17):2117-28.
61. Aissaoui N, Puymirat E, Juilliere Y, et al. Fifteen-year trends in the management of cardiogenic shock and associated 1-year mortality in elderly patients with acute myocardial infarction: the FAST-MI programme. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(9):1144-52.
62. Redfors B, Angerås O, Råmunddal T, et al. 17-year trends in incidence and prognosis of cardiogenic shock in patients with acute myocardial infarction in western Sweden. *Int J Cardiol*. 2015;185:256-62.

63. Wayangankar SA, Bangalore S, McCoy LA, et al. Temporal Trends and Outcomes of Patients Undergoing Percutaneous Coronary Interventions for Cardiogenic Shock in the Setting of Acute Myocardial Infarction: A Report From the CathPCI Registry. *JACC Cardiovascular interventions*. 2016;9(4):341-51.
64. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e146-e603.
65. Baran DA, Grines CL, Bailey S, et al. SCAI clinical expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock: This document was endorsed by the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the Society of Critical Care Medicine (SCCM), and the Society of Thoracic Surgeons (STS) in April 2019. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2019;94(1):29-37.
66. Shaefi S, O'Gara B, Kociol RD, et al. Effect of cardiogenic shock hospital volume on mortality in patients with cardiogenic shock. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(1):e001462.
67. Papolos AI, Kenigsberg BB, Berg DD, et al. Management and Outcomes of Cardiogenic Shock in Cardiac ICUs With Versus Without Shock Teams. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(13):1309-17.
68. Combes A, Price S, Slutsky AS, Brodie D. Temporary circulatory support for cardiogenic shock. *Lancet (London, England)*. 2020;396(10245):199-212.
69. Atti V, Narayanan MA, Patel B, et al. A Comprehensive Review of Mechanical Circulatory Support Devices. *Heart international*. 2022;16(1):37-48.
70. Raffa GM, Kowalewski M, Meani P, et al. In-hospital outcomes after emergency or prophylactic veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation during transcatheter aortic valve implantation: a comprehensive review of the literature. *Perfusion*. 2019;34(5):354-63.

71. Tavazzi G, Dammassa V, Colombo CNJ, et al. Mechanical circulatory support in ventricular arrhythmias. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2022;9:987008.
72. Burkhoff D, Cohen H, Brunckhorst C, O'Neill WW. A randomized multicenter clinical study to evaluate the safety and efficacy of the TandemHeart percutaneous ventricular assist device versus conventional therapy with intraaortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock. *American heart journal*. 2006;152(3):469.e1-8.
73. Seyfarth M, Sibbing D, Bauer I, et al. A randomized clinical trial to evaluate the safety and efficacy of a percutaneous left ventricular assist device versus intra-aortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock caused by myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(19):1584-8.
74. Amin AP, Spertus JA, Curtis JP, et al. The Evolving Landscape of Impella Use in the United States Among Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention With Mechanical Circulatory Support. *Circulation*. 2020;141(4):273-84.
75. Dhruva SS, Ross JS, Mortazavi BJ, et al. Association of Use of an Intravascular Microaxial Left Ventricular Assist Device vs Intra-aortic Balloon Pump With In-Hospital Mortality and Major Bleeding Among Patients With Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock. *Jama*. 2020;323(8):734-45.
76. Bartlett RH. John H Gibbon Jr Lecture. Extracorporeal life support: Gibbon fulfilled. *Journal of the American College of Surgeons*. 2014;218(3):317-27.
77. Vyas A, Bishop MA. Extracorporeal Membrane Oxygenation In Adults. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
78. Thiagarajan RR, Barbaro RP, Rycus PT, et al. Extracorporeal Life Support Organization Registry International Report 2016. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)*. 2017;63(1):60-7.

79. Guglin M, Zucker MJ, Bazan VM, et al. Venoarterial ECMO for adults: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(6):698-716.
80. Brunner S, Guenther SPW, Lackermair K, et al. Extracorporeal Life Support in Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(18):2355-7.
81. Ouweneel DM, Schotborgh JV, Limpens J, et al. Extracorporeal life support during cardiac arrest and cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2016;42(12):1922-34.
82. Lorusso R, Centofanti P, Gelsomino S, et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for acute fulminant myocarditis in adult patients: a 5-year multi-institutional experience. *The Annals of thoracic surgery*. 2016;101(3):919-26.
83. Pozzi M, Banfi C, Grinberg D, et al. Veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation for cardiogenic shock due to myocarditis in adult patients. *Journal of thoracic disease*. 2016;8(7):E495-502.
84. Cheng R, Hachamovitch R, Kittleson M, et al. Complications of extracorporeal membrane oxygenation for treatment of cardiogenic shock and cardiac arrest: a meta-analysis of 1,866 adult patients. *The Annals of thoracic surgery*. 2014;97(2):610-6.
85. Millar JE, Fanning JP, McDonald CI, et al. The inflammatory response to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a review of the pathophysiology. *Crit Care*. 2016;20(1):387.
86. Meani P, Gelsomino S, Natour E, et al. Modalities and Effects of Left Ventricle Unloading on Extracorporeal Life support: a Review of the Current Literature. *Eur J Heart Fail*. 2017;19 Suppl 2:84-91.
87. Uriel N, Sayer G, Annamalai S, et al. Mechanical Unloading in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(5):569-80.

88. Truby LK, Takeda K, Mauro C, et al. Incidence and Implications of Left Ventricular Distention During Venous Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation Support. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)*. 2017;63(3):257-65.
89. Gass A, Palaniswamy C, Aronow WS, et al. Peripheral venous arterial extracorporeal membrane oxygenation in combination with intra-aortic balloon counterpulsation in patients with cardiovascular compromise. *Cardiology*. 2014;129(3):137-43.
90. Petroni T, Harrois A, Amour J, et al. Intra-aortic balloon pump effects on macrocirculation and microcirculation in cardiogenic shock patients supported by venous arterial extracorporeal membrane oxygenation*. *Critical care medicine*. 2014;42(9):2075-82.
91. Alhussein M, Osten M, Horlick E, et al. Percutaneous left atrial decompression in adults with refractory cardiogenic shock supported with venous-arterial extracorporeal membrane oxygenation. *Journal of cardiac surgery*. 2017;32(6):396-401.
92. Aiyagari RM, Rocchini AP, Remenapp RT, Graziano JN. Decompression of the left atrium during extracorporeal membrane oxygenation using a transseptal cannula incorporated into the circuit. *Critical care medicine*. 2006;34(10):2603-6.
93. Jurcova I, Rocek J, Bracamonte-Baran W, et al. Complete recovery of fulminant cytotoxic CD8 T-cell-mediated myocarditis after ECMELLA unloading and immunosuppression. *ESC heart failure*. 2020;7(4):1976-81.
94. Meani P, Lorusso R, Pappalardo F. ECPella: Concept, Physiology and Clinical Applications. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2021.
95. Pappalardo F, Schulte C, Pieri M, et al. Concomitant implantation of Impella(®) on top of venous-arterial extracorporeal membrane oxygenation may improve survival of patients with cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(3):404-12.
96. Schrage B, Becher PM, Bernhardt A, et al. Left Ventricular Unloading Is Associated With Lower Mortality in Patients With Cardiogenic Shock Treated With Venous Arterial

Extracorporeal Membrane Oxygenation: Results From an International, Multicenter Cohort Study. *Circulation*. 2020;142(22):2095-106.

97. Vallabhajosyula S, O'Horo JC, Antharam P, et al. Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation With Concomitant Impella Versus Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation for Cardiogenic Shock. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)*. 2020;66(5):497-503.

98. Schrage B, Burkhoff D, Rübsamen N, et al. Unloading of the Left Ventricle During Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation Therapy in Cardiogenic Shock. *JACC Heart failure*. 2018;6(12):1035-43.

99. 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(6):654-62.

100. Patel SM, Lipinski J, Al-Kindi SG, et al. Simultaneous Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation and Percutaneous Left Ventricular Decompression Therapy with Impella Is Associated with Improved Outcomes in Refractory Cardiogenic Shock. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)*. 2019;65(1):21-8.

101. Tschöpe C, Van Linthout S, Klein O, et al. Mechanical Unloading by Fulminant Myocarditis: LV-IMPELLA, ECMELLA, BI-PELLA, and PROPELLA Concepts. *Journal of cardiovascular translational research*. 2019;12(2):116-23.

102. Yeh YC, Lee CT, Wang CH, et al. Investigation of microcirculation in patients with venoarterial extracorporeal membrane oxygenation life support. *Crit Care*. 2018;22(1):200.

103. Kara A, Akin S, Dos Reis Miranda D, et al. Microcirculatory assessment of patients under VA-ECMO. *Crit Care*. 2016;20(1):344.

104. Montero S, Chommeloux J, Franchineau G, et al. Microcirculation in cardiogenic shock supported with extracorporeal membrane oxygenation: the need for a homogeneous population and strict evolution assessment. *Crit Care*. 2018;22(1):281.
105. Lackermair K, Brunner S, Orban M, et al. Outcome of patients treated with extracorporeal life support in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: 1-year result from the ECLS-Shock study. *Clin Res Cardiol*. 2021;110(9):1412-20.
106. Ostadal P, Rokyta R, Karasek J, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation in the Therapy of Cardiogenic Shock: Results of the ECMO-CS Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2022.
107. Combes A, Leprince P, Luyt CE, et al. Outcomes and long-term quality-of-life of patients supported by extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock. *Critical care medicine*. 2008;36(5):1404-11.
108. Wu MY, Lee MY, Lin CC, et al. Resuscitation of non-postcardiotomy cardiogenic shock or cardiac arrest with extracorporeal life support: the role of bridging to intervention. *Resuscitation*. 2012;83(8):976-81.
109. Diddle JW, Almodovar MC, Rajagopal SK, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for the support of adults with acute myocarditis. *Critical care medicine*. 2015;43(5):1016-25.
110. Dangers L, Bréchet N, Schmidt M, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for acute decompensated heart failure. *Critical Care Med*. 2017;45(8):1359-66.
111. Syed M, Khan MZ, Osman M, et al. Sixteen-Year National Trends in Use and Outcomes of VA-ECMO in Cardiogenic Shock. *Cardiovascular revascularization medicine : including molecular interventions*. 2022;44:1-7.
112. Sugiura A, Abe R, Nakayama T, et al. Predictors of Successful Weaning From Venous-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation After Coronary Revascularization for Acute

Myocardial Infarction Complicated by Cardiac Arrest: A Retrospective Multicenter Study. *Shock* (Augusta, Ga). 2019;51(6):690-7.

113. Scolari FL, Schneider D, Fogazzi DV, et al. Association between serum lactate levels and mortality in patients with cardiogenic shock receiving mechanical circulatory support: a multicenter retrospective cohort study. *BMC cardiovascular disorders*. 2020;20(1):496.

114. Slottosch I, Liakopoulos O, Kuhn E, et al. Lactate and lactate clearance as valuable tool to evaluate ECMO therapy in cardiogenic shock. *Journal of critical care*. 2017;42:35-41.

115. Muller G, Flecher E, Lebreton G, et al. The ENCOURAGE mortality risk score and analysis of long-term outcomes after VA-ECMO for acute myocardial infarction with cardiogenic shock. *Intensive Care Med*. 2016;42(3):370-8.

116. Schmidt M, Burrell A, Roberts L, et al. Predicting survival after ECMO for refractory cardiogenic shock: the survival after veno-arterial-ECMO (SAVE)-score. *Eur Heart J*. 2015;36(33):2246-56.

117. Ammirati E, Veronese G, Brambatti M, et al. Fulminant Versus Acute Nonfulminant Myocarditis in Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(3):299-311.

118. Montero S, Aissaoui N, Tadié JM, et al. Fulminant giant-cell myocarditis on mechanical circulatory support: Management and outcomes of a French multicentre cohort. *Int J Cardiol*. 2018;253:105-12.

119. Kenner MD, Zajac EJ, Kondos GT, et al. Ability of the no-reflow phenomenon during an acute myocardial infarction to predict left ventricular dysfunction at one-month follow-up. *Am J Cardiol*. 1995;76(12):861-8.

120. Ndrepepa G, Mehilli J, Schulz S, et al. Prognostic significance of epicardial blood flow before and after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(7):512-7.

121. Yonezu K, Sakakura K, Watanabe Y, et al. Determinants of survival and favorable neurologic outcomes in ischemic heart disease treated by veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation. *Heart and vessels*. 2018;33(1):25-32.
122. Chung SY, Tong MS, Sheu JJ, et al. Short-term and long-term prognostic outcomes of patients with ST-segment elevation myocardial infarction complicated by profound cardiogenic shock undergoing early extracorporeal membrane oxygenator-assisted primary percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol*. 2016;223:412-7.
123. Wagner J, Tiller C, Dietl M, et al. Extracorporeal Life Support in Myocardial Infarction-Induced Cardiogenic Shock: Weaning Success. *The Annals of thoracic surgery*. 2019;108(5):1383-90.
124. Overtchouk P, Pascal J, Lebreton G, et al. Outcome after revascularisation of acute myocardial infarction with cardiogenic shock on extracorporeal life support. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2018;13(18):e2160-e8.
125. Luo XJ, Wang W, Hu SS, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for treatment of cardiac failure in adult patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009;9(2):296-300.
126. Rastan AJ, Dege A, Mohr M, et al. Early and late outcomes of 517 consecutive adult patients treated with extracorporeal membrane oxygenation for refractory postcardiotomy cardiogenic shock. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2010;139(2):302-11, 11.e1.
127. Aissaoui N, El-Banayosy A, Combes A. How to wean a patient from veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med*. 2015;41(5):902-5.
128. Ortuno S, Delmas C, Diehl JL, et al. Weaning from veno-arterial extra-corporeal membrane oxygenation: which strategy to use? *Annals of cardiothoracic surgery*. 2019;8(1):E1-e8.

129. Garan AR, Eckhardt C, Takeda K, et al. Predictors of survival and ability to wean from short-term mechanical circulatory support device following acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *European heart journal Acute cardiovascular care*. 2018;7(8):755-65.
130. García-Gigorro R, Renes-Carreño E, Pérez-Vela JL, et al. Mechanical support with venoarterial extracorporeal membrane oxygenation (ECMO-VA): Short-term and long-term prognosis after a successful weaning. *Medicina intensiva*. 2017;41(9):513-22.
131. Huang KC, Lin LY, Chen YS, et al. Three-Dimensional Echocardiography-Derived Right Ventricular Ejection Fraction Correlates with Success of Decannulation and Prognosis in Patients Stabilized by Venoarterial Extracorporeal Life Support. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2018;31(2):169-79.
132. Li CL, Wang H, Jia M, et al. The early dynamic behavior of lactate is linked to mortality in postcardiotomy patients with extracorporeal membrane oxygenation support: A retrospective observational study. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2015;149(5):1445-50.
133. North M, Eckman P, Samara M, et al. Peak troponin predicts successful weaning from VA ECMO in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *The International journal of artificial organs*. 2022;45(1):68-74.
134. Chen YS, Yu HY, Huang SC, et al. Experience and result of extracorporeal membrane oxygenation in treating fulminant myocarditis with shock: what mechanical support should be considered first? *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2005;24(1):81-7.
135. Hsu KH, Chi NH, Yu HY, et al. Extracorporeal membranous oxygenation support for acute fulminant myocarditis: analysis of a single center's experience. *European journal of*

cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2011;40(3):682-8.

136. Kim D, Jang WJ, Park TK, et al. Echocardiographic Predictors of Successful Extracorporeal Membrane Oxygenation Weaning After Refractory Cardiogenic Shock. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2021;34(4):414-22.e4.

137. Akin S, Dos Reis Miranda D, Caliskan K, et al. Functional evaluation of sublingual microcirculation indicates successful weaning from VA-ECMO in cardiogenic shock. *Crit Care*. 2017;21(1):265.

138. Conrad SA, Rycus PT. Extracorporeal life support 1997. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)*. 1998;44(6):848-52.

139. Conrad SA, Rycus PT, Dalton H. Extracorporeal Life Support Registry Report 2004. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)*. 2005;51(1):4-10.

140. Rajsic S, Treml B, Jadzic D, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for cardiogenic shock: a meta-analysis of mortality and complications. *Annals of intensive care*. 2022;12(1):93.

141. Keebler ME, Haddad EV, Choi CW, et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in cardiogenic shock. *JACC Heart Failure*. 2018;6(6):503-16.

142. Lo Coco V, Lorusso R, Raffa GM, et al. Clinical complications during veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation in post-cardiotomy and non post-cardiotomy shock: still the achille's heel. *Journal of thoracic disease*. 2018;10(12):6993-7004.

143. Lorusso R, Barili F, Mauro MD, et al. In-Hospital Neurologic Complications in Adult Patients Undergoing Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation: Results From the Extracorporeal Life Support Organization Registry. *Critical care medicine*. 2016;44(10):e964-72.

144. Lorusso R, Gelsomino S, Parise O, et al. Neurologic Injury in Adults Supported With Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation for Respiratory Failure: Findings From the Extracorporeal Life Support Organization Database. *Critical care medicine*. 2017;45(8):1389-97.
145. Kasirajan V, Smedira NG, McCarthy JF, et al. Risk factors for intracranial hemorrhage in adults on extracorporeal membrane oxygenation. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 1999;15(4):508-14.
146. Danial P, Hajage D, Nguyen LS, et al. Percutaneous versus surgical femoro-femoral veno-arterial ECMO: a propensity score matched study. *Intensive Care Med*. 2018;44(12):2153-61.
147. Aubron C, Cheng AC, Pilcher D, et al. Infections acquired by adults who receive extracorporeal membrane oxygenation: risk factors and outcome. *Infection control and hospital epidemiology*. 2013;34(1):24-30.
148. Schmidt M, Brechot N, Hariri S, et al. Nosocomial infections in adult cardiogenic shock patients supported by venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2012;55(12):1633-41.
149. Franchineau G, Luyt CE, Combes A, Schmidt M. Ventilator-associated pneumonia in extracorporeal membrane oxygenation-assisted patients. *Annals of translational medicine*. 2018;6(21):427.
150. Grasselli G, Scaravilli V, Di Bella S, et al. Nosocomial infections during extracorporeal membrane oxygenation: incidence, etiology, and impact on patients' outcome. *Critical care medicine*. 2017;45(10):1726-33.

151. Combes A, Costa MA, Trouillet JL, et al. Morbidity, mortality, and quality-of-life outcomes of patients requiring ≥ 14 days of mechanical ventilation. *Critical care medicine*. 2003;31(5):1373-81.
152. Bougle A, Bombled C, Margetis D, et al. Ventilator-associated pneumonia in patients assisted by veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation support: epidemiology and risk factors of treatment failure. *PloS one*. 2018;13(4):e0194976.
153. Biffi S, Di Bella S, Scaravilli V, et al. Infections during extracorporeal membrane oxygenation: epidemiology, risk factors, pathogenesis and prevention. *International journal of antimicrobial agents*. 2017;50(1):9-16.
154. Fuehner T, Kuehn C, Hadem J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in awake patients as bridge to lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(7):763-8.
155. Langer T, Santini A, Bottino N, et al. "Awake" extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): pathophysiology, technical considerations, and clinical pioneering. *Crit Care*. 2016;20(1):150.
156. Alozie A, Kische S, Birken T, et al. Awake extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) as bridge to recovery after left main coronary artery occlusion: a promising concept of haemodynamic support in cardiogenic shock. *Heart, Lung & Circ*. 2014;23(10):e217-21.
157. Ellouze O, Lamirel J, Perrot J, et al. Extubation of patients undergoing extracorporeal life support. A retrospective study. *Perfusion*. 2019;34(1):50-7.
158. Mohite PN, Kaul S, Sabashnikov A, et al. Extracorporeal life support in patients with refractory cardiogenic shock: keep them awake. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2015;20(6):755-60.
159. Alviar CL, Miller PE, McAreavey D, et al. Positive Pressure Ventilation in the Cardiac Intensive Care Unit. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(13):1532-53.

160. Levy B, Bastien O, Karim B, et al. Experts' recommendations for the management of adult patients with cardiogenic shock. *Annals of intensive care*. 2015;5(1):52.
161. Mebazaa A, Combes A, van Diepen S, et al. Management of cardiogenic shock complicating myocardial infarction. *Intensive Care Med*. 2018;44(6):760-73.
162. Lorusso R, Shekar K, MacLaren G, et al. ELSO Interim Guidelines for Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation in Adult Cardiac Patients. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)*. 2021;67(8):827-44.
163. Hongisto M, Lassus J, Tarvasmaki T, et al. Use of noninvasive and invasive mechanical ventilation in cardiogenic shock: A prospective multicenter study. *Int J Cardiol*. 2017;230:191-7.
164. Ariza Solé A, Salazar-Mendiguchía J, Lorente-Tordera V, et al. Invasive mechanical ventilation in acute coronary syndromes in the era of percutaneous coronary intervention. *European heart journal Acute cardiovascular care*. 2013;2(2):109-17.
165. Kara A, Akin S, Ince C. Monitoring of the microcirculation. 2016. p. 82-91.
166. Akin S, Kara A, den Uil CA, Ince C. The response of the microcirculation to mechanical support of the heart in critical illness. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2016;30(4):511-22.
167. Chommeloux J, Montero S, Franchineau G, et al. Microcirculation Evolution in Patients on Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation for Refractory Cardiogenic Shock. *Critical care medicine*. 2020;48(1):e9-e17.
168. Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RH, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *The Lancet Infectious diseases*. 2013;13(8):665-71.
169. Montero S, Huang F, Rivas-Lasarte M, et al. Awake venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock. *European heart journal Acute cardiovascular care*. 2021.

170. Fernando SM, Scott M, Talarico R, et al. Association of Extracorporeal Membrane Oxygenation With New Mental Health Diagnoses in Adult Survivors of Critical Illness. *JAMA*. 2022;328(18):1827-36.
171. Chommeloux J, Montero S, Franchineau G, et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation flow or dobutamine to improve microcirculation during ECMO for refractory cardiogenic shock. *Journal of critical care*. 2022;71:154090.
172. Chen T, Yang C, Li M, Tan X. Alveolar Hypoxia-Induced Pulmonary Inflammation: From Local Initiation to Secondary Promotion by Activated Systemic Inflammation. *Journal of vascular research*. 2016;53(5-6):317-29.
173. Fröhlich S, Boylan J, McLoughlin P. Hypoxia-induced inflammation in the lung: a potential therapeutic target in acute lung injury? *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2013;48(3):271-9.
174. Jain M, Sznajder JJ. Effects of hypoxia on the alveolar epithelium. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2005;2(3):202-5.
175. Roumy A, Liaudet L, Rusca M, et al. Pulmonary complications associated with venoarterial extra-corporeal membrane oxygenation: a comprehensive review. *Crit Care*. 2020;24(1):212.

10. ANEXOS

10.1 Comité ético de los estudios de microcirculación

Commission d’Ethique

Secrétaire

Jean Reignier
jean.reignier@chu-nantes.fr

Membres SRLF

Fabienne Bordet
Thierry Boulain
Sandrine Dray
Frédéric Gonzalez
Alexandra Laurent
Laure De Saint-Blanquat
Jean-Pierre Quenot
Jean-Philippe Rigaud
Stéphane Rolando
Mathieu Série
Lilia Soufir
Thierry Van Der Linden

Membres non SRLF

Gwendolyn Penven
Bertrand Quentin

Direction Administrative

Chantal Sevens
chantal.sevens@srlf.org

Secrétariat

Mathieu Lloung
Florence Neels
secretariat@srlf.org

Dr Matthieu SCHMIDT
Service de réanimation médicale
Institut de Cardiologie
Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière
47-83 boulevard de l’Hôpital
75013 Paris

Paris, le 27 juin 2017,

Cher Collègue,

Votre projet de recherche «*Analyse de la microcirculation au cours du choc cardiogénique réfractaire assisté par une ECMO veino-artérielle*» (référence CE SRLF17-28) a été réévalué par la Commission d’éthique de la SRLF après réception d’une version révisée.

La Commission d’éthique donne un **avis favorable** à votre projet.

Pour information, je vous rappelle que l’avis de la CE de la SRLF ne dispense pas des obligations légales éventuelles et qu’il reste de la responsabilité de l’investigateur et du promoteur éventuel de l’étude de se mettre en conformité avec la loi sur la recherche biomédicale et en particulier de procéder aux soumissions ou avis aux comités ou commissions légalement compétentes.

Recevez, Cher Collègue, l’assurance de nos salutations distinguées.

Pr Jean Reignier
Secrétaire de la Commission d’Ethique



Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest II

C.H.U. - Bât. Pharmacie - 1er étage - Place Victor Pauchet - 80054 Amiens Cedex 1

Séance Plénière

Président : M. T. PERERA
Vice-présidents : Mme le Dr I. HENRY-DESAILLY
M. le Dr P. ELETUFE
Secrétaire général: M. le Pr ANDREJAK

Secrétariat
Mme C. DA CONCEICAO ROSADO
Téléphone 03 22 66 85 43
Télécopie 03 22 66 86 26
cpp.nordouest2@chu-amiens.fr

Membres du Comité :

Collège I

Médecins et chercheurs

(T) M. ANDREJAK
(T) S. BENZINEB
(T) I. HENRY-DESAILLY
(T) G. KRIM
(S) B. C. GUINHOUYA
(S) M. PIERSON-MARCHANDISE
(S) J. DAUCHET

Médecins généralistes

(T) P. ELETUFE
(S) J. DALLE

Pharmaciens hospitaliers

(T) C. VANTYGHEM
(S) S. ROUTIER

Infirmières

(T) I. DEPRET

Collège II

Questions d'éthique

(S) M. DEMILLY

Psychologues

(T) T. BOURGUEIL

Compétence juridique

(T) T. PERERA
(T) E. GALLET
(S) G. DUMONT

Assoc. de malades et d'usagers

(T) M.P. BERGERET
(T) M. MINARD

Amiens, le 18 septembre 2020

Madame Juliette CHOMMELOUX

Hôpital Pitié Salpêtrière
47 boulevard de l'hôpital
75013 PARIS

Copie à

Monsieur le Dr Matthieu SCHMIDT

Institut de Cardiologie
Groupe Hospitalier de la Pitié Salpêtrière
Réanimation Médicale
47-83 Boulevard de l'Hôpital
75013 PARIS

Agence Nationale de Sécurité du Médicament

143/147, Bd Anatole France
93285 SAINT DENIS Cedex

Réponses du promoteur à l'avis suspensif émis lors de la séance du 02 avril 2020

COMPTE RENDU DE LA DELIBERATION : FAVORABLE avec remarques mineures

Titre du projet : Impact de la Dobutamine et du débit d'ECMO sur la microcirculation au cours du choc cardiogénique réfractaire assisté par une ECMO veino-artérielle.

SI : 20.02.28.61023 / catégorie 3

N° EudraCT ou ID-RCB : 2019-A00150-57

Promoteur : Groupe hospitalier Pitié Salpêtrière – **Mandataire :** Hôpital Pitié Salpêtrière

Investigateur coordonnateur : Dr Mathieu SCHMIDT

Date de tirage au sort : 02/03/20

Date de la réunion : 11 Septembre 2020

Membres présents:

Collège I

Catégorie I - Médecins : Pr M. ANDREJAK (T), Dr G.KRIM⁽³⁾ (T), Dr S .BENZINEB⁽²⁾ (T), Mme J. DAUCHET (S), M. PIERSON-MARCHANDISE (S)⁽¹⁾

Catégorie II- Médecins généralistes : Dr P.ELETUFE (T),

Catégorie III- Pharmaciens hospitaliers : Dr C.VANTYGHEM (T)

Collège II

Catégorie II - Psychologues : T.BOURGUEIL (T)

Catégorie III - Compétence juridique : T. PERERA (T), E. GALLET (T),

Catégorie IV - Associations de patients : M.P. BERGERET (T), M. MINARD (T)

(1) Méthodologiste (2) Psychiatre (3) Pédiatre (4) Délégué à la protection des données (T) = titulaire – (S) = suppléant

Prennent part au vote les membres titulaires et les membres suppléants en cas d'absence du titulaire.

Madame,

Vous avez adressé au CPP Nord-Ouest II par dépôt sur la plateforme SI RIPH en date du **25 Juillet 2020**, les **réponses aux remarques émises par le CPP lors de la réunion du 2 avril 2020**, relatives au projet de recherche référencé ci-dessus.

Cette demande a été étudiée lors de la **séance plénière du Comité le 11 septembre 2020**.

Référence des documents étudiés en séance :

Réponse du promoteur 

Documents liés à la recherche

[CRF - 25/07/20 - crf microecmo v2 1 pdf](#)

[CRF - 25/07/20 - crf microecmo v2 1 pdf](#)

[INF - 25/07/20 - annexe1 infofamille v2 pdf](#)

[INF - 25/07/20 - annexe2 informationpatient v2 pdf](#)

[PRO - 25/07/20 - protocole v3 11072020 pdf](#)

[RES - 25/07/20 - r sum 11072020 v3 pdf](#)

Annexes

[CVI - 08/09/20 - cv juliette chommeloux 2020 cpp pdf](#)

[CVI - 25/07/20 - combes cv resume investigateur pdf](#)

[CVI - 25/07/20 - cv sign juliette chommeloux pdf](#)

Le CPP Nord-Ouest II émet un avis favorable avec remarques mineures à cette étude telle que présentée.

Argumentaire :

Le CPP souhaite connaître la justification du mode de calcul du nombre de sujet (20 patients).

Le CPP vous demande de prévoir une lettre d'information et formulaire de consentement pour la personne de confiance ainsi que pour le patient initialement hors d'état de consentir. Les lettres d'informations doivent répondre aux mentions légales (article L1122-1 du Code de la Santé Publique) : avec l'ajout d'un paragraphe sur le Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD), le nom du Délégué de Protection des Personnes (DPO), le nom de l'étude, code interne, date, version...

⇒ **Ces documents devront faire l'objet d'une modification substantielle et être soumis au CPP.**

Il est également conseillé d'ajouter un paragraphe sur la conformité CNIL.

Cette étude est conforme aux articles L.1121-1 et L.1123-7 du CSP définissant les conditions de validité de la recherche.

Le promoteur peut répondre à ces remarques mineures immédiatement ou ultérieurement (lors d'un prochain amendement par exemple).

Pour votre information, pour toute soumission au CPP ou réponse aux remarques, il vous est demandé de rédiger un courrier à cet effet et de fournir les documents modifiés en suivi de modification avec un tableau récapitulatif de celles-ci ; en y indiquant le n° de page, le document concerné, section ou paragraphe.

Je vous prie d'agréer, Madame, l'expression de mes salutations distinguées.

Fait à Amiens, le 18 septembre 2020



M. Timothy PERERA
Président du CPP Nord-Ouest II

Pour répondre aux remarques sur le SI :

Téléverser les documents dans l'onglet « **REPONSE** », prévenir le CPP Nord-Ouest II à l'adresse mail suivante : cpp.nordouest2@chu-amiens.fr

10.2 Evaluación de parámetros microcirculatorios

La evaluación de la microcirculación mediante OPS (*Orthogonal Polarization Spectral*) o SDF (*Sidestream Dark Field*) se realiza generalmente a nivel sublingual, al iluminar una zona con un epitelio muy fino que permite reflejar la hemoglobina. Ambos dispositivos utilizan una técnica basada en la emisión de luz polarizada de color verde que es absorbida y reflejada por la hemoglobina de los glóbulos rojos en los vasos superficiales. La luz ilumina hasta una profundidad de 3 mm, y por tanto se pueden observar tanto los capilares como las vénulas (**Figura 18**).

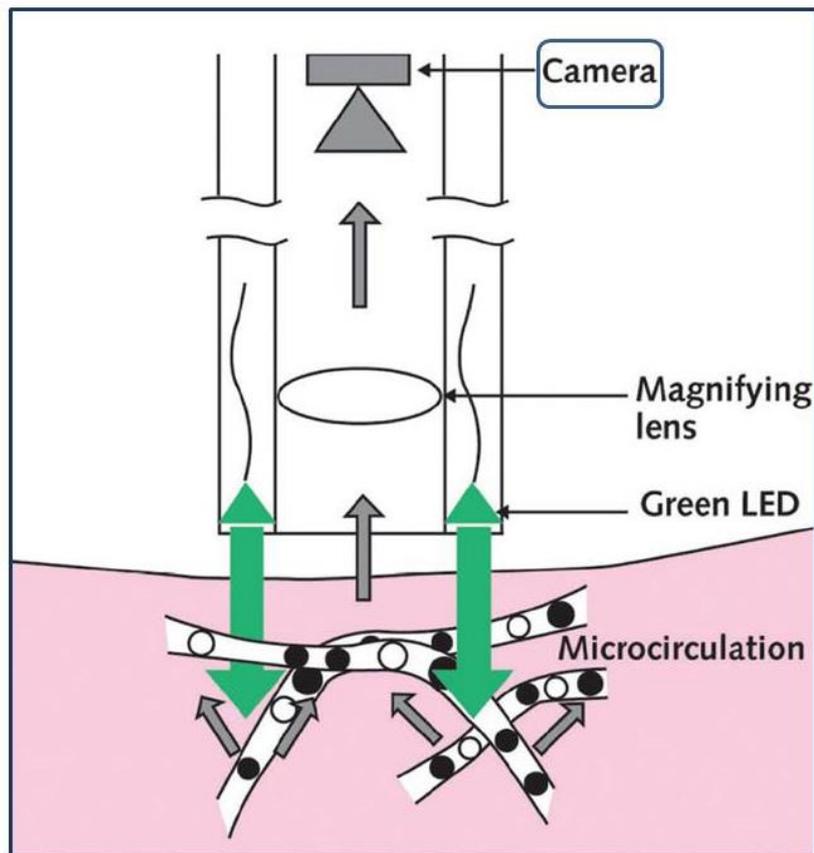


Figura 18. Mecanismo del *Sidestream Dark Field* (SDF).

En 2007 se publicó un documento de consenso en el que se reflejaba la metodología adecuada para la obtención y análisis de la microcirculación (39), que sentó las bases para estudios futuros, incluidos los presentes en este proyecto de tesis.

En dicho documento se recogió la indicación de examinar al menos 3 e idealmente 5 sitios de la mucosa sublingual, debido a la heterogeneidad de la microcirculación. Además, se recomendó evitar los artefactos de presión y la eliminación de secreciones.

· Análisis: lo primero debe ser diferenciar las vénulas de los capilares, puesto que son éstos los responsables de la perfusión tisular. Aunque a veces es difícil diferenciarlos, generalmente se realiza su distinción en función del tamaño. En general, son los vasos pequeños, es decir, los menores de 20 μm los que interesan en estos estudios. El análisis de vasos de mayor tamaño tiene interés únicamente como indicador de la calidad de la presión ejercida sobre el tejido en la adquisición de la imagen, puesto que la reducción del flujo en las vénulas sugiere una presión excesiva sobre el área de estudio.

En segundo lugar, se debe evaluar la perfusión. La densidad de capilares perfundidos es probablemente la variable más importante, puesto que es el factor que mayor influencia tiene en la perfusión. Además, es crucial determinar la heterogeneidad de dicha perfusión. De hecho, es mucho más relevante la homogeneidad de la perfusión que la velocidad de la sangre a la hora de asegurar la oxigenación tisular, puesto que las células son capaces de regular la extracción de oxígeno en situaciones de flujo variable. Así, un flujo bajo pero homogéneo puede ser mejor tolerado que un flujo heterogéneo.

· Variables: muchas de las variables incluidas en el consenso provienen del primer *score* desarrollado por De Backer *et al.* (X), basado en el principio de que la densidad de los vasos es proporcional al número de vasos que cruzan unas líneas cruzadas arbitrarias (**Figura 6**). En dicho *score*, tres líneas horizontales equidistantes se cruzan en la pantalla con otras tres líneas verticales equidistantes. La densidad de los vasos se calcula como el número de vasos que cruza las líneas dividido por la longitud total de las líneas. La perfusión se categoriza visualmente como presente (flujo continuo durante al menos 20 segundos), intermitente (al menos 50% del tiempo sin flujo) o ausente. La microcirculación es heterogénea en muchas patologías, y por

ese motivo se requiere promediar varias áreas. Esta heterogeneidad puede ser cuantificada y debería incluirse en un estudio de microcirculación. Así, las variables que evalúan estas características son:

- **PPV:** La proporción de vasos perfundidos (PPV, %) se calcula: $100 \times (\text{número total de vasos} - [\text{vasos sin flujo} + \text{vasos flujo intermitente}]) / \text{número total de vasos}$. No informa del tipo de flujo que existe, sino de la heterogeneidad del mismo.
- **PVD:** La densidad de vasos perfundidos (PVD) es una estimación de la densidad funcional de capilares, y puede calcularse multiplicando la densidad de vasos por la PPV. La SVD (*small vessel density*) o PSVD (*perfused small vessel density*) hacen relación a la densidad también, según el tipo de vasos evaluados y su perfusión.
- **MFI:** el *microvascular flow index* (MFI) *score* se basa en la predominancia de un tipo de flujo en cuatro cuadrantes. El flujo en este caso se caracteriza como ausente (0), intermitente (1), lento (2) o normal (3), y los valores de los 4 cuadrantes se promedian. Es un *score* fácil de medir, con buena reproducibilidad interobservador y tiene en cuenta que el flujo puede ser continuo pero lento. Sin embargo, no proporciona información sobre la PVD. De esta forma, si una intervención mejora el flujo en los vasos visualizados pero disminuye también el número de vasos perfundidos (lo cual significaría deterioro de la microcirculación), podría dar información engañosa.
- **HI:** el *heterogeneity index* (HI) pretende cuantificar la heterogeneidad, y tiene la ventaja de incluir desviaciones extremas en relación a la perfusión. Se calcula como la diferencia entre los valores extremos de MFI o PPV dividido por el valor medio.

Así, según el consenso de expertos, un análisis de microcirculación debería incluir una variable de densidad, PPV y MFI para describir la perfusión funcional de un estudio de

microcirculación. El HI debería calcularse para cuantificar la heterogeneidad de la perfusión en el área a estudio.

