

Efectividad y seguridad de la plasmafiltración-adsorción continua (CPFA) en pacientes con *shock séptico*



Effectiveness and safety of continuous plasma filtration-adsorption (CPFA) in patients with septic shock

Sr. Editor:

La disponibilidad de la plasmafiltración-adsorción continua (CPFA) para el tratamiento de pacientes con *shock séptico* levantó en su día importantes expectativas. Sin embargo, tras la realización de varios ensayos aleatorizados, persiste una importante incertidumbre sobre la efectividad y la seguridad de la CPFA en estos pacientes. El objetivo de esta carta es revisar la información disponible sobre el tema, y establecer recomendaciones basadas en la evidencia sobre su aplicación en clínica.

Para ello, hemos partido de la revisión sistemática de Poole y D'Arrigo¹, actualizada hasta octubre de 2021. Se incluyeron solo estudios aleatorizados en pacientes con *shock séptico* que contuvieran datos de mortalidad a corto/medio plazo (desenlace clínico primario). La síntesis de evidencia se realizó mediante metaanálisis convencional (modelo de efectos aleatorios) y análisis secuencial (Trial Sequential Analysis [TSA])². El riesgo de sesgo de los estudios se evaluó mediante el instrumento de la Cochrane (RoB2)³. La calidad del cuerpo de evidencia y la formulación de recomendaciones se realizó mediante la aproximación GRADE⁴. Los detalles sobre metodología, resultados y la bibliografía pertinente, se encuentran en el material electrónico suplementario (MSE).

Se incluyeron en el metaanálisis 3 ensayos aleatorizados⁵⁻⁷ con un total de 341 pacientes diagnosticados de *shock séptico*. Los 3 se cerraron antes de alcanzar el tamaño muestral predeterminado aduciendo razones de futilidad⁵, aumento de la mortalidad precoz en la rama experimental⁶ o indirectamente por los resultados de COMPACT-2⁷.

En el metaanálisis convencional (tabla 1, fig. 1) se observa una tendencia (no significativa) hacia un aumento de mortalidad en el brazo experimental a los 28 y 90 días, junto con un exceso significativo de mortalidad a los 3 días. La información disponible respecto a otros desenlaces no críticos (como duración del *shock*, días de estancia en la UCI, inestabilidad hemodinámica) fue muy escasa, y no permitió una síntesis global.

El grado de certeza de la evidencia se consideró como moderado, debido a imprecisión⁵, que no permitía descartar un pequeño efecto protector. El análisis secuencial (TSA) sí permitió descartar, sin embargo, una reducción importante (mayor del 25%) del riesgo de muerte a los 28 días.

El aumento de la mortalidad en los 3 primeros días merece unas reflexiones. En primer lugar, esta estimación se refiere a un desenlace clínico basado en los datos (no predefinido) y, por tanto, está lastrada por un alto riesgo de sesgo. Además, a los 90 días, el exceso de mortalidad se redujo nominalmente a un 6% (RR: 1,06; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0,87-1,30, p no significativa). Y el exceso de mortalidad precoz no alcanzó la significación estadística en el análisis secuencial (IC 95%: 0,84-3,62), lo que sugería que se trataba de un máximo aleatorio.

A pesar de esta pérdida de la significación estadística, el posible aumento de la mortalidad precoz es preocupante, y requiere una cuidadosa atención. Las hipotéticas muertes precoces podrían estar relacionadas con el hecho de estar recibiendo una terapia de depuración extracorpórea y el nexo fisiopatológico podría ser la inestabilidad hemodinámica ligada a la aplicación de la propia técnica⁸, que se ha demostrado que puede aumentar la mortalidad en el contexto del paciente crítico⁹. Hay que subrayar que en el protocolo de los 3 ensayos clínicos se buscaba la administración precoz de la técnica (no más allá de las 12 primeras horas tras el diagnóstico) y que la precocidad de aplicación de las técnicas de reemplazamiento renal (TRR) en el paciente crítico se acompaña de un aumento de complicaciones hemodinámicas sin beneficio de supervivencia¹⁰. De hecho, los investigadores del COMPACT-2 señalaron que los pacientes que no necesitan TRR para el tratamiento de fracaso renal agudo (FRA) parecen ser más susceptibles a los efectos deletéreos de la técnica⁶.

En síntesis, aunque estadísticamente y formalmente no se puede descartar un pequeño efecto protector, los 3 ensayos disponibles sugieren que la CPFA se asocia a un exceso de mortalidad a medio plazo (grado de certeza moderado), sin evidencia de mejora en otros desenlaces clínicos. Si tomamos en cuenta además el coste de la intervención (unos 3.000 \$ por paciente, más la sobrecarga de tareas para el personal sanitario), consideramos que el daño-beneficio está muy desequilibrado hacia el lado del daño, por lo que se debe establecer una recomendación fuerte en contra del uso generalizado de CPFA en pacientes con *shock séptico*.

Aunque el balance daño-beneficio es claramente desfavorable para el conjunto de pacientes con *shock séptico*, no puede descartarse que existan subgrupos que pudieran beneficiarse del tratamiento, por ejemplo pacientes que necesiten TRR por FRA. La realización de un metaanálisis de datos individuales podría ser un instrumento útil en la identificación de estos subgrupos.

Tabla 1 Resultados del metaanálisis

	RR (IC95%)				
	Efectos fijos	DerSimonian	TSA (DS)	I ²	D ²
Mortalidad a los 28 días ^a	1,19 (0,93-1,53)	1,22 (0,88-1,68)	1,22 (0,81-1,82)	0,37 (0-0,69)	0,41
Mortalidad a los 90 días	1,06 (0,86-1,30)	1,06 (0,87-1,30)	1,06 (0,84-1,35)	0 (0-0,60)	0
Mortalidad a los 3 días	1,75 (1,10-2,77)	1,74 (1,10-2,76)	1,74 (0,84-3,62)	0 (0-0,60)	0

DS: DerSimonian-Laird; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; RR: riesgo relativo; TSA: Trial Sequential Analysis.

^a Desenlace clínico principal.

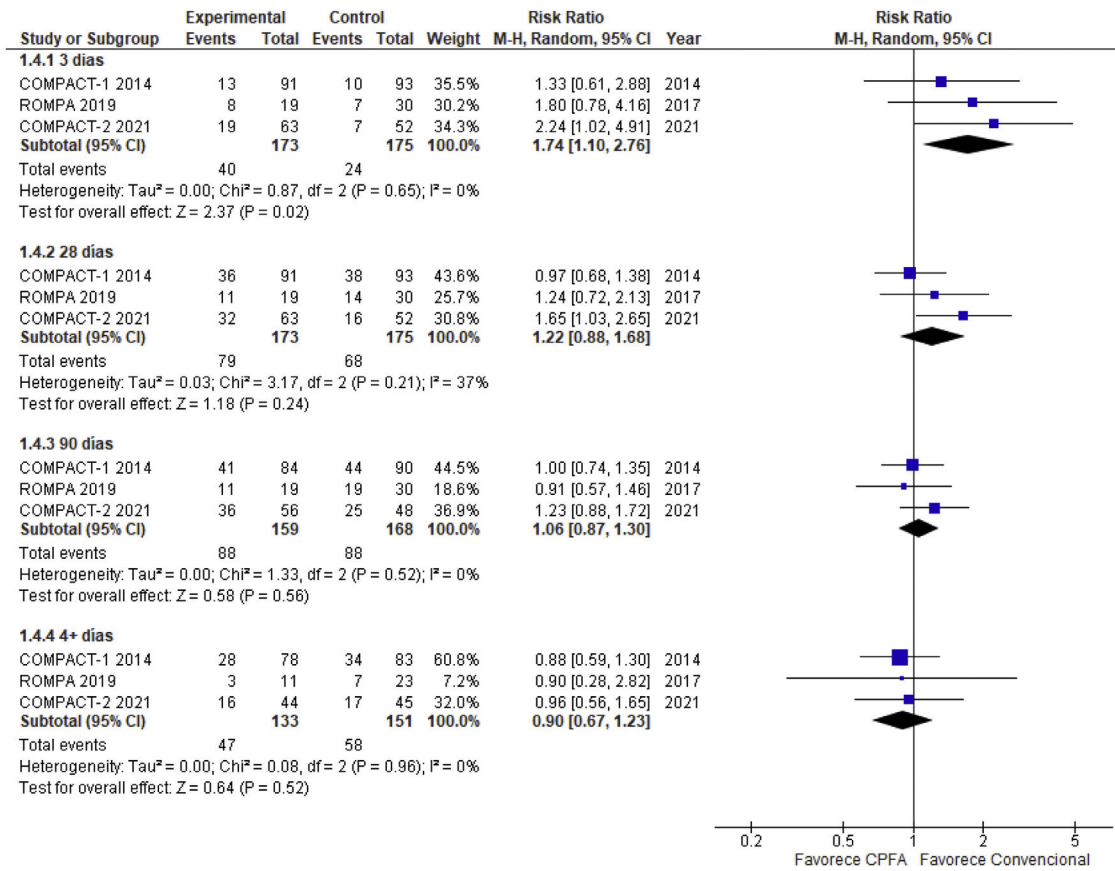


Figura 1 Resultados del metaanálisis convencional, efectos aleatorios.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar el MSE correspondiente a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.medint.2022.08.008](https://doi.org/10.1016/j.medint.2022.08.008).

Bibliografía

- Poole D, D'Arrigo S. Coupled plasma filtration and adsorption for the treatment of septic shock. *Intensive Care Med.* 2022;48:493–5, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-022-06632-1>.
- Wetterslev J, Jakobsen JC, Gluud C. Trial Sequential Analysis in systematic reviews with meta-analysis. *BMC Med Res Methodol.* 2017;17:39, <http://dx.doi.org/10.1186/s12874-017-0315-7>.
- Higgins JPT, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. en: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022 [consultado 24 Feb 2022]. Disponible en: <http://www.training.cochrane.org/handbook>.
- Cabello JB, Latour J. Calidad, confianza o certeza en la evidencia. En: Cabello Juan B, editor. *Lectura crítica de la evidencia científica. 2.ª ed.* Barcelona: Elsevier Castellano; 2022. p. 213–24.
- Livigni S, Bertolini G, Rossi C, Ferrari F, Giardino M, Pozzato M, et al. Efficacy of coupled plasma filtration adsorption (CPFA) in patients with septic shock: A multicenter rando-

- mised controlled clinical trial. *BMJ Open.* 2014;4:e003536, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003536>.
- Garbero E, Livigni S, Ferrari F, Finazzi S, Langer M, Malacarne P, et al. High dose coupled plasma filtration and adsorption in septic shock patients. Results of the COMPACT-2: A multicentre, adaptive, randomised clinical trial. *Intensive Care Med.* 2021;47:1303–11, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-021-06501-3>.
- Jimenez-Esparza C, Portillo-Requena C, Colomina-Climent F, Allegue-Gallego JM, Galindo-Martinez M, Molla-Jimenez C, et al. The premature closure of ROMPA clinical trial: mortality reduction in septic shock by plasma adsorption. The premature closure of ROMPA clinical trial: Mortality reduction in septic shock by plasma adsorption. *BMJ Open.* 2019;9, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2019-030139>. Erratum in: *BMJ Open.* 2020;10:e030139corr1.
- Douvris A, Zeid K, Hiremath S, Bagshaw SM, Wald R, Beaubien-Souligny W, et al. Mechanisms for hemodynamic instability related to renal replacement therapy: A narrative review. *Intensive Care Med.* 2019;45:1333–46, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-019-05707>.
- Maheshwari K, Nathanson BH, Munson SH, Khangulov V, Stevens M, Badani H, et al. The relationship between ICU hypotension and in-hospital mortality and morbidity in septic patients. *Intensive Care Med.* 2018;44:857–67, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-018-5218-5>.
- Li X, Liu C, Mao Z, Li Q, Zhou F. Timing of renal replacement therapy initiation for acute kidney injury in critically ill patients: A systematic review of randomized clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Crit Care.* 2021;25:15, <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-020-03451-y>.

F. Colomina-Climent^{a,b,*} y J. Latour-Pérez^{b,c}

^a Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario de San Juan, Alicante, España

^b Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, Elche, Alicante, España

^c Servicio de Medicina Intensiva, Hospital General Universitario de Elche, Elche, Alicante, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: colominacliment36@gmail.com (F. Colomina-Climent).

<https://doi.org/10.1016/j.medin.2022.08.008>
0210-5691/ © 2022 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

Are ICU nurses able to achieve their ventilation goals when bagging a patient? A pilot study



¿Son las enfermeras de la UCI capaces de alcanzar sus objetivos de ventilación cuando ventilan manualmente a un paciente? Un estudio piloto

Dear Editor:

Adequate ventilatory management of mechanically ventilated patients should be standard of care as it is essential to optimize therapy and minimize the risk of lung injury.^{1,2} Therefore, not only the fine-tuning of mechanical ventilation settings should be a goal, but also high-quality manual ventilations should be delivered. Manual bag ventilation is a routine intervention in most ICUs,^{3,4} and its quality is usually assumed to be adequate. However, as this is a provider-dependent non-controlled procedure (in terms of volume and/or pressure delivered) in actual practice, it is possible that current ventilation provided by nurses, when intermittent bagging mechanically ventilated patients, do not achieve the predefined goals.^{5,6}

In our ICU, manual bag ventilation is usually performed before, during and after bronchial secretions aspiration as standard of care in every intubated and mechanically ventilated patient.⁷ This study aims to compare, in terms of delivered volumes and ventilation rate (VR), standard manual ventilation (SMV) to ventilation guided by a handheld ventilation feedback device (VFD). We hypothesized that blinded SMV deliver volumes and VR out of the standard goals. The use of a VFD would help ICU nurses deliver adequate ventilation, and thus potentially reduce related risks.

We conducted a prospective, randomized, and crossover study in a 10-bed ICU at a University Hospital in north-west Spain in July 2021. Eligible study participants were ICU nurses. Each participant randomly performed one blinded and one guided test during manual bag ventilation before, during, and after bronchial secretions aspiration within routine clinical practice (Supplementary Fig. 1). Each test lasted 1 min. Endotracheally intubated and deeply sedated adult patients without respiratory pathology were eligible for inclusion. Participation was voluntary, written informed consent was obtained from all participants and from patients or from their legal representatives if the clinical situation prevented it. The study was performed in accordance with the amended Declaration of Helsinki. The Research

Ethics Committee of Santiago-Lugo approved the study (ref. no. CAEG 2021/233). During the guided test, ICU nurses were provided with real-time feedback on the quality of manual ventilation. Neither training nor written instructions about the VFD was provided to the participants. However, a short oral 1-minute explanation was made to every participant before the tests. To perform the ventilation sequences the VFD (EOLife®, Archeon medical, Besançon, France) was inserted between the bag (Ambu® Mark IV Adult, Ballestrup, Denmark) and a heat and moisture exchanger filter (Clear-Therm™, Intersurgical Ltd, Wokingham, UK) before the endotracheal tube (Supplementary Fig. 2). Data on ventilation parameters were recorded with EOLife® software (Archeon medical, Besançon, France). For each test mean tidal volume (V_T), minute ventilation (V_e), and mean VR were recorded. We considered V_T from 6 to 8 mL/kg of predicted body weight (PBW) and VR between 8 and 13 min⁻¹ to be acceptable for these patients.^{1,2} Correct ventilation performance was defined by both V_T and VR within the target range. Once both tests were completed, demographic characteristics of the participants were also recorded.

Thirty-five ICU nurses were enrolled into this study. Twenty-eight were women (80.0%). Mean participants' age was 38.0 ± 9.6 years and their average working experience in ICU was 7.6 ± 7.7 years (Supplementary Table 1). We recorded 35 blinded SMV sequences and 35 manual ventilation sequences guided with a VFD. V_T and V_e were significantly lower during guided ventilation test. There were no significant differences in mean VR between groups (Table 1). By analyzing the performance of the 1-min ventilation sequences, we found a significant improvement of ventilation performance with the use of a VFD. Ventilation sequences with both V_T and VR within the target range were only achieved during guided tests (Fig. 1).

Our clinical impression that blinded SMV deliver volumes and VR clearly out of the goals motivated this study. Although this is a preliminary pilot study, to our knowledge, it is the first to evaluate the quality of usual care manual bag ventilation, in terms of delivered volumes and VR, performed by ICU nurses on real-life patient using a VFD. Our results are somewhat concerning. When delivered blinded SMV, experienced ICU nurses did not perform ventilations correctly, basically VR was out of the target range. In addition, although there was a significant improvement of ventilation performance with the use of a VFD, most participants did not achieve the predefined ventilation goals.

Every intervention to be done in critically ill patients should be trained and measure to minimize potential related risks and to ensure patient safety.^{8,9} In this sense, our fin-