



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Máster

**FACTORES ASOCIADOS A LA PRESENCIA DE SHOCK
VASOPLÉJICO EN EL POSTOPERATORIO DE CIRUGÍA
CARDIACA E INFLUENCIA EN RESULTADOS DE MORBI-
MORTALIDAD DEL USO DE
ARGININA VASOPRESINA COMO TERAPIA DE RESCATE EN EL
HOSPITAL UNIVERSITARIO
MIGUEL SERVET.**

Máster Universitario en Iniciación a la Investigación en Medicina

Curso 2022-2023

Autora

María Barrera Sánchez

Directores

Pablo Ruiz de Gopegui Miguelena

Andrés Carrillo López

Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.

Diciembre 2023

Agradecimientos

La elaboración de este trabajo no habría sido posible sin la colaboración de ciertas personas que me han aportado su inestimable ayuda para que saliera adelante.

Quiero agradecer al Dr. Pablo Ruiz de Gopegui Miguelena, adjunto de Medicina Intensiva y director del trabajo, por su apoyo en todos los momentos del proceso. Gracias por toda la bibliografía aportada y por las correcciones y consejos para que todo saliera bien.

Gracias al Dr. Andrés Carrillo López, Jefe de Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario Miguel Servet, por su inestimable colaboración en la definición y recogida de variables y el procesamiento estadístico de los datos.

También quiero agradecer a la Dra. Cristina Royo Villa, adjunta de Medicina Intensiva, por su ayuda durante la elaboración de la base de datos y por aportar su enriquecedora experiencia en el manejo de los pacientes intervenidos de Cirugía Cardíaca.

No me olvido de mi familia; mis padres, mi hermana y Jorge. Gracias por vuestra paciencia y apoyo incondicional.

Gracias a todos de corazón.

Glosario de siglas

- ACTH: Hormona Adrenocorticotropa
- ARA II: Antagonista del Receptor de la Angiotensina II
- AT II: Angiotensina II
- ATP: Adenosintrifosfato
- BIAoC: Balón Intraórtico de Contrapulsación
- CCP: Concentrado de Complejo Protrombínico
- CEC: Circulación Extracorpórea
- CEICA: Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón
- ECA: Enzima Convertidora de Angiotensina
- ECMO: Oxigenador de Membrana Extracorpóreo
- ERC: Enfermedad Renal Crónica
- Euroscore: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
- FA: Fibrilación Auricular
- FEVI: Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo
- FRA: Fracaso Renal Agudo
- FVA: Fármacos Vasoactivos
- GC: Gasto Cardíaco
- HCE: Historia Clínica Electrónica
- HTA: Hipertensión Arterial
- HTP: Hipertensión Pulmonar
- IAM: Infarto Agudo de Miocardio
- IC: Índice Cardíaco
- IECA: Inhibidor de la Enzima Convertidora de la Angiotensina
- iSGLT-2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2
- NAD: Noradrenalina
- NAVM: Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica
- OR: Odds Ratio
- ON: Óxido Nítrico
- PAM: Presión Arterial Media
- PAPm: Presión Arterial Pulmonar media
- PFC: Plasma Fresco Congelado
- REA: Unidad de Reanimación
- RVS: Resistencia Vascular Sistémica

- SARM: Staphylococcus aureus Resistente a la Metilina
- SIRS: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica
- TDR: Terapia de Depuración Renal
- UCI: Unidad de Cuidados Intensivos
- VI: Ventrículo Izquierdo
- VM: Ventilación Mecánica
- VSP: Vasopresina

RESUMEN

Introducción: La vasoplejia postCEC es una complicación frecuente y se asocia a una elevada tasa de mortalidad. La identificación de factores de riesgo relacionados con su desarrollo podría ayudar a reducir su incidencia. Los fármacos vasoactivos (noradrenalina-NAD-) son el tratamiento de primera línea, mientras que la terapia con vasopresina (VSP) podría utilizarse como rescate en aquellos pacientes con shock refractario no respondedores al tratamiento habitual.

Hipótesis y objetivos: Analizar los factores asociados al desarrollo de shock vasopléjico en el postoperatorio de Cirugía Cardíaca. Analizar la influencia del uso de VSP como terapia de rescate en los pacientes no respondedores al tratamiento de primera línea con NAD.

Pacientes y métodos: Estudio de cohortes, retrospectivo y observacional, formado por pacientes sometidos a Cirugía Cardíaca y atendidos posteriormente en el Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario Miguel Servet desde enero de 2021 a diciembre de 2022.

Resultados: Desde el 1 de enero de 2021 al 31 de diciembre de 2022 se atendieron en la UCI del Hospital Universitario Miguel Servet 895 pacientes sometidos a Cirugía Cardíaca y 773 de ellos cumplieron los criterios de inclusión en este estudio. La media de edad de la población fue de 67,3 años (DS 10,9), con predominio del sexo masculino (65,7%). Se documentó vasoplejia postCEC en 94 pacientes (12,2%), siendo este cuadro más frecuente en el sexo femenino, población más añosa, presencia de hipertensión pulmonar prequirúrgica y en pacientes portadores de SAMR en el frotis epidemiológico prequirúrgico. Los pacientes que desarrollaron vasoplejia presentaban cifras inferiores de tensión arterial prequirúrgica, tiempos quirúrgicos mayores y cifras menores de hemoglobina y niveles de lactato más altos al ingreso en UCI. También presentaron mayor necesidad de transfusión de hemoderivados. En el análisis multivariado, el desarrollo de vasoplejia se asoció de forma independiente con la edad, sexo femenino, cifras de creatinina prequirúrgica, tiempo de circulación extracorpórea (CEC), nivel de lactato al ingreso en UCI y necesidad de transfusión de complejo protrombínico. Dentro del grupo de pacientes que desarrolló vasoplejia, 18 de ellos (19%) precisaron la administración de VSP como terapia de rescate, presentando asociación con la toma prequirúrgica de IECAs/ARA II, antagonistas de la aldosterona e inhibidores de la SGLT2. También presentaron peor puntuación en la escala Euroscore, mayor tiempo de CEC y niveles de lactato más elevados al ingreso en UCI. Tanto el desarrollo de vasoplejia como la necesidad de tratamiento con VSP se asociaron a mayor número de complicaciones, consumo de recursos, estancia en UCI y

mortalidad. El uso de VSP rescató al 55,6% de los pacientes con vasoplejia no respondedores al tratamiento de primera línea.

Conclusiones: La vasoplejia postCEC se asocia a un aumento de mortalidad y complicaciones. Retirar IECAS y ARA II preoperatoriamente, acortar tiempos de CEC o minimizar necesidades transfusionales son factores que podrían minimizar el riesgo de desarrollo de este cuadro. El tratamiento de primera línea sigue siendo el soporte vasoactivo con NAD y el tratamiento de rescate con VSP ha demostrado reducir la mortalidad.

Palabras clave: Vasoplegic Syndrome, Cardiac Surgery, Cardio-pulmonary Bypass, Norepinephrine, Vasopressin, Risk Factors.

ABSTRACT

Introduction: Vasoplegic Syndrome after Cardiac Surgery is a common complication associated with a high mortality rate. Identifying risk factors related to its onset could aid in reducing its incidence. Vasoactive drugs (norepinephrine - NE -) represent the first-line treatment, while vasopressin therapy (VP) might be employed as a rescue option for patients with refractory shock unresponsive to standard treatment.

Hypothesis and Objectives: To examine factors associated with the development of vasoplegic syndrome in the postoperative period of Cardiac Surgery. To assess the impact of employing VP as rescue therapy for patients unresponsive to first-line treatment with NE.

Patients and Methods: Retrospective, observational cohort study comprising patients undergoing Cardiac Surgery and subsequently managed in the Intensive Care Unit at Hospital Universitario Miguel Servet from January 2021 to December 2022.

Results: From January 1, 2021, to December 31, 2022, 895 patients who underwent Cardiac Surgery were assisted in the Intensive Care Unit (ICU) at Hospital Universitario Miguel Servet, and 773 of them met the inclusion criteria for this study. The mean age of the population was 67.3 years (SD 10.9), predominantly male (65.7%). Post-cardiopulmonary bypass vasoplegia was documented in 94 patients (12.2%), and was more frequently observed in females, older individuals, patients with pre-surgical pulmonary hypertension, and those with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in the pre-surgical epidemiological swab. Patients who developed vasoplegia presented lower pre-surgical blood pressure, longer surgical times, lower hemoglobin levels, and higher lactate levels upon ICU admission. They also required more blood transfusions. Multivariate analysis revealed an independent association between the development of vasoplegia and age, female sex, pre-surgical creatinine levels, duration of cardiopulmonary bypass (CPB), lactate level upon ICU admission, and the need for prothrombin complex concentrate transfusion. Among the patients who developed vasoplegia, 18 of them (19%) required vasopressin therapy as rescue treatment, which was associated with pre-surgical intake of ACE inhibitors/ARBs, aldosterone antagonists, and SGLT2 inhibitors. These patients also had higher Euroscore scores, longer CPB times, and elevated lactate levels upon ICU admission. Both the development of vasoplegia and the need for vasopressin treatment were associated with a higher incidence of complications, resource consumption, ICU stay, and mortality. The use of VSP rescued 55.6% of patients with vasoplegia unresponsive to first-line treatment.

Conclusions: Vasoplegic syndrome after Cardiac Surgery is associated with increased mortality and complications. Preoperatively discontinuing ACE inhibitors and ARBs, reducing CPB durations, or minimizing transfusion requirements are factors that could mitigate the risk of developing this condition. First-line treatment remains vasoactive support with NE, while rescue therapy with VP has shown to reduce mortality.

Key words: Vasoplegic Syndrome, Cardiac Surgery, Cardio-pulmonary Bypass, Norepinephrine, Vasopressin, Risk Factors.

ÍNDICE

Introducción	1
Hipótesis y objetivos	8
Pacientes y métodos.....	9
Tratamiento estadístico	12
Aspectos éticos	12
Resultados	13
Discusión.....	26
Conclusiones.....	33
Limitaciones.....	34
Anexos	35
Bibliografía.....	36

INTRODUCCIÓN

En el año 1953 se llevó a cabo la primera intervención de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea (CEC) ^(1,2). Consistió en el cierre de una comunicación interauricular de una mujer de 18 años y el tiempo que duró la CEC con el corazón parado fue de 26 minutos. Hasta dicho momento, las intervenciones cardíacas se realizaban a corazón batiente y con hipotermia, presentando una reducida tasa de éxito. La introducción de la CEC supuso una revolución en este campo, permitiendo ampliar las indicaciones quirúrgicas, y sobre todo, mejorando los resultados en términos de mortalidad ⁽³⁾. Desde entonces, el uso de esta técnica se ha universalizado en todos los servicios de Cirugía Cardíaca, resultando imprescindible su empleo para llevar a cabo la mayoría de las intervenciones sobre el corazón.

De modo esquemático, la derivación cardiopulmonar proporciona un campo sin sangre para la cirugía cardíaca. Como mecanismo de acción, incorpora un circuito de circulación extracorpórea para proporcionar soporte hemodinámico, en el que la sangre sale del organismo hasta una membrana donde se oxigena y es retornada a través de una bomba ^(3,4). La sangre es extraída a través de una cánula venosa, que normalmente se compone de otras dos, insertadas en la vena cava superior e inferior respectivamente. La cánula arterial de retorno suele localizarse a nivel de la aorta ascendente. Además, durante la cirugía debe infundirse una solución cardiopléjica, como método de protección miocárdica ^(4,5). La cardioplejia consiste habitualmente en una solución cristalóide hiperkalémica, que disminuye la actividad electromecánica del corazón, reduciendo hasta un 90% el consumo de oxígeno miocárdico. Protege contra la lesión isquémica a la vez que provee las condiciones óptimas para la manipulación quirúrgica, permitiendo una recuperación efectiva de la función cardíaca tras la intervención ^(5,6).

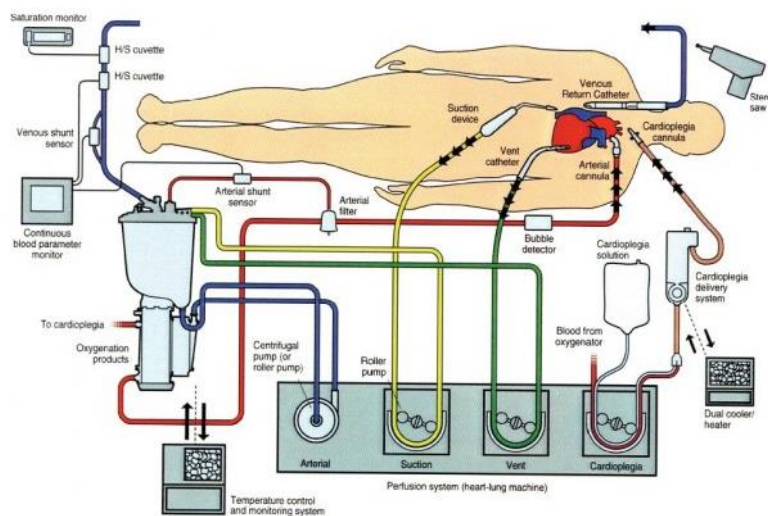


Fig 1: Circuito de circulación extracorpórea (CEC) ⁽⁷⁾.

El empleo de la CEC no está exento de complicaciones. Entre las más prevalentes se encuentran las complicaciones vasculares (rotura y/o disección de los grandes vasos), complicaciones embólicas, hemorrágicas (en relación con la anticoagulación) y hemodinámicas. En relación a estas últimas, destaca el shock vasopléjico en el postoperatorio inmediato, siendo una complicación nada desdeñable, ya que su incidencia oscila entre el 5% y el 25% ⁽⁸⁾. Este tipo de shock se define como la hipotensión arterial sistémica (presión arterial media-PAM- <65mmHg) secundaria a una intensa vasodilatación con pérdida de resistencias vasculares sistémicas (RVS <800 dinas s/cm⁵), y con índice cardiaco (IC) normal o elevado (IC >2,2 L/min/m²) ⁽⁹⁾. Además, se caracteriza por una respuesta inapropiada (reducida) a dosis habituales de fármacos vasopresores, y en consecuencia implica un importante aumento de morbimortalidad ^(8,10).

Fisiopatológicamente, el desarrollo de vasoplejia tras una cirugía cardiaca con CEC es un proceso multifactorial y complejo, que está principalmente mediado por una desproporcionada respuesta inmunológica de base. En ella intervienen varios factores, como son la liberación de mediadores proinflamatorios, la activación del complemento secundaria a la agresión quirúrgica, la lesión por isquemia-reperfusión del corazón y los pulmones, la transfusión sanguínea y la exposición de la sangre al material exógeno en el circuito de CEC ⁽¹⁰⁾. Todos estos factores propician un aumento de radicales libres de oxígeno, endotelinas, óxido nítrico (ON), factores de activación plaquetaria, tromboxano A2, prostaglandinas y citoquinas (IL-1 β , IL-6, IL-8 y TNF- α) ⁽⁹⁾. Altas concentraciones de estas sustancias (fundamentalmente el ON) generan por un lado una intensa vasodilatación arterial sistémica, y por otro, participan en el desarrollo del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), el cual intensifica dicha vasodilatación ⁽⁹⁻¹¹⁾. Además, en esta situación, se produce una disminución de los niveles plasmáticos de arginina-vasopresina, debido al agotamiento de la reserva neurohipofisaria, así como al aumento de su liberación secundaria al estrés causado por una duración prolongada de la CEC ^(10,12).

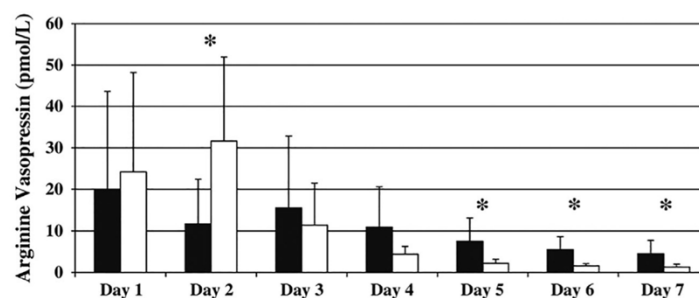


Fig 2: Niveles plasmáticos de arginina-vasopresina en pacientes con (negro) y sin (blanco) shock vasopléjico post cirugía cardiaca ($p < 0,007$ entre grupos) ⁽¹³⁾.

Existe otro mecanismo fisiopatológico fundamental en el desarrollo de la vasoplejia; la disfunción del eje renina-angiotensina ⁽⁹⁾. El angiotensinógeno es producido en el hígado, y convertido en angiotensina-1 a través de la renina. Posteriormente, es transformado en angiotensina-2 a través de la enzima convertidora de angiotensina-1 (ECA-1) en el endotelio pulmonar. La angiotensina-2 produce un aumento del calcio intracelular, provocando vasoconstricción. Durante la CEC, al excluirse la circulación pulmonar, hay una disminución de la producción de angiotensina-2, precipitando de este modo la situación de vasoplejia. Mediante este mecanismo podría justificarse la relación existente entre el tratamiento crónico con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y la incidencia de vasoplejia post CEC ^(14,15).

Paralelamente a la activación de los citados mecanismos vasodilatadores, se produce una resistencia a fármacos y moléculas vasopresoras debida a inactivación de los canales citoplasmáticos de calcio ^(9,11).

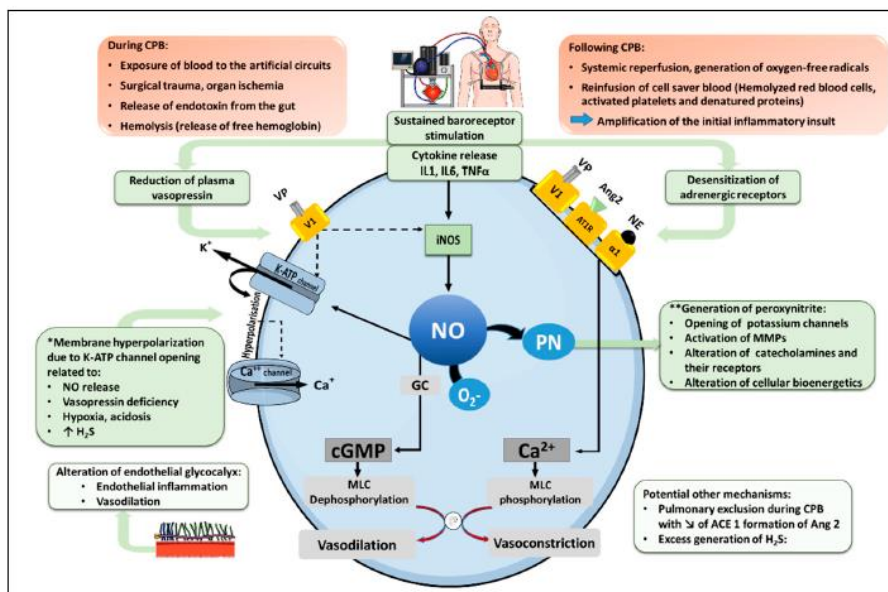


Fig 3: Fisiopatología del desarrollo de vasoplejia post CEC ⁽⁹⁾.

La combinación de estos procesos bioquímicos y celulares puede generar una intensa vasodilatación sistémica, cuya traducción clínica consiste en un shock distributivo con hipotensión arterial severa, que requerirá, entre otras medidas, el empleo de fármacos intravenosos y de acción rápida para su manejo ⁽¹²⁾.

Diversos factores se han asociado al desarrollo de este fenómeno. Entre ellos destaca una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) prequirúrgica disminuida, el tratamiento crónico con algunos fármacos, tales como IECAs ⁽¹⁵⁾, antagonistas del calcio o heparina intravenosa ⁽¹⁶⁾, el sexo masculino, la edad avanzada, el tiempo de CEC prolongado o la terapia con un dispositivo de asistencia ventricular izquierda previamente a la cirugía ⁽⁹⁾.

La vasoplejia postCEC supone un reto diagnóstico y terapéutico para la Medicina Intensiva, puesto que universalmente el postoperatorio inmediato de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca con empleo de CEC transcurre en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) o en la Unidad de Reanimación (REA), y es en este periodo de tiempo cuando suele establecerse este cuadro clínico. Cuando esta se ha establecido, el objetivo del clínico debe ser la estabilización hemodinámica del paciente y el restablecimiento de la homeostasis. Para ello se requiere una monitorización hemodinámica avanzada que guíe las distintas medidas terapéuticas, tales como la adecuación de ritmo, frecuencia y contractilidad cardíaca, el aporte de fluidos intravenosos y el tratamiento farmacológico. Este último, clásicamente se ha basado en la utilización de aminas vasoactivas (fármacos simpaticomiméticos), como son la noradrenalina (NAD) o la adrenalina. No obstante, dichos fármacos tienen un rango terapéutico estrecho y se asocian a eventos adversos a nivel cardiovascular, como la aparición de arritmias o isquemia miocárdica (con incidencias cercanas al 50%) ⁽¹⁷⁾, principalmente cuando se usan a dosis altas y durante un tiempo prolongado ^(17,18). Además, en el curso del shock vasopléjico, las células musculares lisas presentes en los vasos sanguíneos adquieren resistencia a las aminas (principalmente NAD) a través de complejos mecanismos que incluyen la activación de canales de potasio sensibles a adenosintrifosfato (ATP), el aumento de síntesis de ON, la desensibilización de adrenorreceptores y el déficit relativo de vasopresina y corticoesteroides ^(14,19).

En este sentido, la arginina vasopresina (VSP) es una hormona vasopresora fisiológica utilizada como tratamiento de rescate en algunos tipos de shock ^(12,20,21). En condiciones fisiológicas, es segregada por el organismo en respuesta a la hipotensión ⁽²²⁾ y estimula una serie de receptores: receptores de VSP V1a, V1b, V2 y V3, receptores de oxitocina y receptores purinérgicos ^(10,14,15). La unión de dicha hormona a los receptores V1a induce vasoconstricción a través de diversos mecanismos, que incluyen la modulación de canales de potasio sensibles a ATP (con aumento del calcio intracelular), la disminución de la producción de ON y el aumento de respuesta a catecolaminas ^(9,23). Por otra parte, la VSP actúa a través de la activación del receptor V2 a nivel de las células endoteliales, con efecto protrombótico mediante la liberación del factor von Willebrand, así como en los conductos colectores renales, con efecto antidiurético. La activación del receptor V3 en la glándula pituitaria provoca un aumento de la secreción de hormona

adrenocorticotropa (ACTH), y al actuar sobre los receptores de oxitocina de las células endoteliales vasculares aumenta la actividad de la ON sintetasa, contribuyendo de forma paradójica a la vasodilatación (principalmente en la circulación coronaria y cerebral) ^(10,22,24,25). Finalmente, en situaciones de shock vasopléjico parece existir un déficit relativo-o absoluto- de VSP ⁽²⁴⁾ que, sumado a su capacidad para disminuir la producción de ON y neutralizar sus efectos, podría justificar el empleo de vasopresina exógena en dicho contexto.

La arginina vasopresina se ha utilizado en la práctica clínica como terapia de rescate en el shock distributivo desde 1997 ⁽²²⁾. En el contexto del shock vasopléjico postCEC, su uso tiene como objetivo revertir la pérdida del tono vascular en pacientes sometidos a cirugía cardíaca que no son respondedores a medidas terapéuticas habituales ⁽¹²⁾. Existen varios estudios observacionales que describen los efectos hemodinámicos beneficiosos que la infusión de VSP a dosis bajas tiene en los pacientes con shock postcardiotomía ⁽²⁶⁻²⁸⁾. Además, un reciente metaanálisis concluye que el uso de VSP en el shock postoperatorio reduce la tasa de complicaciones en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, tanto electiva como de urgencia ⁽²⁹⁾.

El shock vasopléjico post CEC tiene cierta analogía con el shock séptico. El gran estudio multicéntrico VASST (Vasopressin and Septic Shock Trial) ⁽²⁰⁾ evaluó el efecto de la infusión de VSP a dosis bajas (0,03UI/min) asociada a NAD en comparación con NAD en monoterapia en pacientes con shock séptico. Dicho estudio mostró una menor tasa de mortalidad en el grupo de pacientes con shock séptico moderado que recibió tratamiento combinado, si bien las diferencias globales en mortalidad a los 28 días no fueron significativas. Además, se demostró la seguridad y eficacia de la VSP y destacó su papel en la reducción de los requerimientos de NAD en pacientes con shock séptico.

Por otra parte, el estudio VANISH ⁽³⁰⁾, publicado en 2016, comparó el efecto de la administración temprana de VSP versus NAD sobre el fracaso renal agudo (FRA) en pacientes con shock séptico. Si bien dicho estudio no pudo demostrar que la administración temprana de VSP redujera el desarrollo de FRA en pacientes con shock séptico, estudios posteriores, como un metaanálisis publicado en 2021 ⁽³¹⁾, concluyó que sí que reducía la necesidad de tratamiento con técnicas de reemplazo renal.

En relación al manejo del shock vasopléjico tras cirugía cardíaca, destaca el estudio VANCS (Vasopressin versus Norepinephrine in Patients with Vasoplegic Shock after Cardiac Surgery), publicado en 2017 ⁽¹⁴⁾. Se trata de un ensayo clínico controlado, en el que los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos y recibieron tratamiento con NAD o VSP (ambos fármacos en monoterapia). Es el primer estudio de estas características en el que se analizaron los niveles

plasmáticos de VSP en el grupo de pacientes tratados con dicha molécula tras una cirugía cardiaca. Los resultados analíticos confirmaron hallazgos previos que indicaban que existía una disminución de los niveles plasmáticos de VSP tras una cirugía con CEC ⁽¹²⁾. En dicho estudio, se observó que los niveles de VSP en los pacientes postoperados de cirugía cardiaca eran más bajos que en pacientes con shock séptico ⁽³²⁾. Por lo tanto, es probable que en el shock séptico se produzca una menor depleción de la reserva hipofisaria de VSP y que la vasoplejia post CEC implique una reducción más significativa de su producción y liberación a la circulación general ⁽¹²⁾. En consecuencia, dichos resultados reforzarían la hipótesis de que la VSP constituye una importante alternativa terapéutica en la vasoplejia tras una cirugía cardiaca.

Además, una característica interesante del tratamiento con VSP en pacientes sometidos a cirugía cardiaca es su efecto neutro sobre el consumo de oxígeno miocárdico ⁽¹⁴⁾. Tanto el estudio VANCS como el estudio VASST demostraron que dicha molécula no induce aumento de la frecuencia cardiaca y no se asocia a un aumento en la incidencia de isquemia miocárdica ^(14,20,33).

Sin embargo, son pocas las publicaciones que se centran estrictamente en el papel de la VSP en la vasoplejia postCEC. Los estudios diseñados hasta la actualidad han analizado en su mayoría la influencia de la VSP en el shock postcardiotomía resistente al tratamiento convencional con drogas vasoactivas (mayoritariamente NAD) ^(26,28), sin estudiar específicamente su uso en el shock vasopléjico (el cual justifica el empleo de VSP por su fisiopatología). En este contexto debe recordarse que el shock postcardiotomía se define en la literatura como la situación de inestabilidad hemodinámica que aparece durante el postoperatorio de cirugía cardiaca, sin determinar si la causa principal que condiciona la situación de shock es la vasoplejia, la disfunción cardiaca aguda o una combinación de ambas ^(34,35).

Por otra parte, estudios como el VANCS ⁽¹⁴⁾ sí que han seleccionado a pacientes con shock vasopléjico dentro de los que han presentado shock postcardiotomía, si bien, para su manejo los pacientes fueron aleatorizados a recibir tratamiento convencional (con NAD) o tratamiento con VSP en monoterapia. De modo que estudios de estas características no han podido evaluar el efecto del tratamiento habitual combinado con VSP de rescate (siendo esta la indicación más clara y habitual de la VSP en los pacientes críticos) ^(24,36,37).

Por todo ello, en el presente trabajo se ha intentado en primer lugar, aclarar los factores de riesgo asociados a la aparición de shock vasopléjico postCEC. Y posteriormente se ha analizado la influencia del tratamiento de rescate con VSP (asociada al tratamiento habitual con NAD) en

el pronóstico de aquellos pacientes con shock vasopléjico claramente definido y no respondedores al tratamiento habitual.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Objetivo principal:

- Analizar los factores asociados a la aparición de shock vasopléjico en los pacientes postoperados de cirugía cardíaca durante los años 2021 y 2022 en el Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario Miguel Servet.

Objetivos secundarios:

- Analizar la influencia en la mortalidad y morbilidad del uso de VSP como terapia vasoactiva de rescate en aquellos pacientes que presentan shock vasopléjico y no son respondedores al tratamiento con NAD durante su ingreso en UCI.

PACIENTES Y MÉTODOS

1. Tipo de estudio:

Estudio de cohortes retrospectivo y observacional. Está formado por pacientes sucesivos sometidos a Cirugía Cardíaca en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza. Todos ellos fueron admitidos posteriormente en UCI durante el postoperatorio inmediato. Se realizó seguimiento de los pacientes hasta su alta de UCI. La población de referencia del Servicio de Cirugía Cardíaca del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza corresponde a toda la población de la Comunidad Autónoma de Aragón.

2. Periodo de realización:

La duración completa prevista del estudio fue de tres años.

Inicialmente se realizó una revisión de la literatura publicada en relación con el shock vasopléjico postCEC y el papel que tiene la VSP en su tratamiento. A continuación, se comenzó el reclutamiento de pacientes, siendo el periodo de inclusión de dos años. Se inició el día 1 de enero de 2021 y se finalizó el día 31 de diciembre de 2022. El periodo de seguimiento abarcó la duración del postoperatorio inmediato en UCI (hasta la fecha de alta a planta de hospitalización o fecha de éxitus en UCI).

3. Selección de la población:

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Pacientes mayores de 18 años operados de Cirugía Cardíaca (valvular, coronaria, aórtica) de forma electiva o urgente (aquellos en los que la indicación de cirugía ocurrió durante el ingreso hospitalario), e ingresados posteriormente en la UCI.

Como criterios de exclusión se consideraron:

- Pacientes que fallecieron durante las primeras 24 horas de ingreso en UCI.
- Pacientes sometidos a intervenciones de Cirugía Cardíaca de manera emergente, incluyendo trasplante cardíaco y disección aórtica.
- Pacientes en los que se realizó cirugía cardíaca sin CEC.
- Pacientes intervenidos de endocarditis.

Los datos han sido obtenidos del registro electrónico de pacientes ingresados a través del *Clinisoft* de General Electric (aplicación informática para el seguimiento de pacientes en UCI) y de la Historia Clínica Electrónica (HCE) del Sistema de Salud Aragónés (Salud-Aragón).

Las variables recogidas en cada paciente se enumeran a continuación:

1. Variables demográficas: edad, sexo
2. Comorbilidades previas al ingreso: hipertensión arterial (HTA), dislipemia, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, tabaquismo.
3. Tratamiento crónico de los pacientes previo a la cirugía: IECAS, ARA II (antagonistas del receptor de la angiotensina II), betabloqueantes, antagonistas del calcio, estatinas, antagonistas de la aldosterona, iSGLT-2 (inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2), sildenafil.
4. Tratamientos especiales durante los días previos a la intervención quirúrgica:
 - a. Acondicionamiento prequirúrgico con Levosimendán y Sildenafil en pacientes con hipertensión pulmonar (HTP) severa (presión arterial pulmonar media – PAPm- >45 mmHg).
5. Datos clínico-analíticos preoperatorios:
 - a. Hematocrito, creatinina.
 - b. Tensión arterial. Ritmo cardiaco de base.
 - c. HTP.
 - d. Datos microbiológicos: tratamiento antibiótico en las 48 horas previas a la cirugía, antecedente de infección por gérmenes multirresistentes, aislamiento de *Staphylococcus aureus Resistente a la Metilina* (SARM) en frotis de control epidemiológico previo a la cirugía.
6. Escalas pronósticas: Euroscore (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation).
7. Datos anestésicos y relativos a la intervención quirúrgica:
 - a. Cirugía electiva (programada), urgente o emergente.
 - b. Tipo de intervención: valvular (tipo de válvula), coronaria (número de bypasses), aórtica o combinada.
 - c. Tiempo de CEC, tiempo de isquemia, necesidad de paro circulatorio.
 - d. Tipo de marcapasos provisional que se implanta (monocameral o bicameral).
 - e. Necesidad de transfusión de hemoderivados intraoperatorios y cantidad de estos: plaquetas, concentrados de hematíes, plasma fresco congelado (PFC), fibrinógeno, concentrado de complejo protrombínico (CCP), factor VII.
8. Datos relativos al ingreso en UCI:

- a. Datos analíticos del postoperatorio inmediato: recuento de plaquetas, hemoglobina, fibrinógeno, ácido láctico.
- b. Tiempo de estancia en UCI: fecha de ingreso y alta.
- c. Necesidad de tratamiento con fármacos vasoactivos (FVA) y dosis máximas de estos: NAD, VSP, dobutamina, azul de metileno.
- d. Necesidad de apoyo con dispositivos de asistencia ventricular: balón intraaórtico de contrapulsación (BIAoC), oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) venoarterial.
- e. Complicaciones durante el postoperatorio en UCI:
 - Vasoplejia (shock vasopléjico), definido como hipotensión arterial sistémica (PAM <65 mmHg) secundaria a una intensa vasodilatación, con pérdida de RVS (<800 dinas s/cm⁵) y con IC normal o elevado (>2,2 L/min/m²), que se caracteriza por una respuesta inadecuada (reducida) a dosis estándar de fármacos vasopresores. Se presenta con ausencia de disfunción cardíaca aguda, descartada mediante ecocardiografía y/o monitorización hemodinámica invasiva.
 - Shock cardiogénico postcardiotomía, definido como insuficiencia cardíaca aguda, con disminución del gasto cardíaco (GC) que condiciona hipoperfusión tisular, con un IC <2 L/min/m², presión arterial sistólica (PAS) <90 mmHg y RVS en valores normales. Incluye disfunción cardíaca uni o biventricular, infarto agudo de miocardio (IAM) perioperatorio y disfunción valvular aguda.
 - Desarrollo de arritmias cardíacas: fibrilación auricular (FA) y arritmias ventriculares.
 - Fracaso renal agudo (con/sin necesidad de terapia sustitutiva de la función renal)
 - Necesidad de tratamiento con ventilación mecánica (VM) durante más de 48 horas.
 - Infección nosocomial
 - Politransfusión de hemocomponentes
 - Necesidad de reintervención quirúrgica por sangrado postoperatorio
 - Infección de herida quirúrgica
 - Éxito

TRATAMIENTO ESTADÍSTICO

En el análisis descriptivo las variables continuas se describen como media \pm desviación estándar, mediana y rango intercuartílico (Q1-Q3), y las variables categóricas se expresan con valor absoluto de casos y porcentaje. Se aplicó la prueba de contraste de normalidad de *Kolmogorov-Smirnov*, así como los gráficos cuantil-cuantil (Plots Q-Q).

En el análisis inferencial, para la comparación de medias se utilizó la prueba *t de Student*, y el análisis comparativo de proporciones se llevó a cabo utilizando la *prueba de la χ^2* y, cuando fue necesario, se aplicó la *corrección de Yates* o la *prueba de Fisher*.

Se realizó un análisis multivariante a través de una regresión logística binaria. La significación estadística se estableció en un valor de $p < 0,05$. El tratamiento estadístico se llevó a cabo mediante el paquete estadístico SPSS versión 20 (IBM Corp.; Armonk, Nueva York, Estados Unidos).

ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo con las normas internacionales relativas a la realización de estudios epidemiológicos, este estudio se ha sometido a la evaluación por parte del Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón (CEICA) con dictamen favorable (Anexo 1).

El estudio se ha desarrollado de acuerdo con el protocolo, asegurando el cumplimiento de las normas de Buena Práctica Clínica.

El tratamiento de los datos se ha realizado con las medidas de seguridad establecidas en cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal. Si en algún momento se transmiten los datos a terceros se hará según lo establecido en la mencionada Normativa, así como en el Real Decreto 1720/2007.

RESULTADOS

Desde el 1 de enero de 2021 al 31 de diciembre de 2022 se atendieron en la UCI del Hospital Universitario Miguel Servet 3631 pacientes, de los cuales 895 casos (24,6%) requirieron cirugía cardíaca (Tabla 1). De ellos, se excluyeron del análisis 122 pacientes por no cumplir criterios de inclusión.

Tabla 1. Pacientes ingresados (2021-2022, UCI-HUMS). Fuente: Clinisoft.GE.

GRUPO	N	%
CIRUGÍA CARDIACA	886	24,4%
TRASPLANTE CARDIACO	9	,2%
SÍNDROME CORONARIO AGUDO	119	3,3%
PACIENTE CARDIOLÓGICO	106	2,9%
DONANTE	32	,9%
NEURO-INTERVENCIONISMO	215	5,9%
NEUROCIRUGÍA	614	16,9%
POLITRAUMATIZADOS	187	5,2%
POLIVALENTE	849	23,4%
PACIENTE QUIRÚRGICO	589	16,2%
QUEMADOS	25	,7%
Total	3631	100,0%

Se incluyeron en el estudio 773 pacientes, con una edad media de $67,3 \pm 10,9$ años (mínimo: 20, máximo 84 años, p50: 70 años), con un predominio del sexo masculino (65,7%).

Se trata de una población con múltiples factores de riesgo cardiovascular, como se refleja en la Tabla 2. Entre ellos, destaca la detección de HTP previa a la cirugía, en el 35,6% de la población analizada.

Tabla 2. Características y tratamiento médico previo de la población analizada.

	TOTAL	
	n=773	
	n	%
Varón	508	65,7%
Antecedentes:		
• HTA	531	68,7%
• Dislipemia	493	63,8%
• Diabetes Mellitus	234	30,3%
• Tabaquismo	326	42,2%
• ERC	133	17,2%
• Fracción de eyección <50%	133	17,2%
• HTP prequirúrgica	278	36,0%
Tratamiento Médico Previo		
• IECAS / ARAII	473	61,2%
• Betabloqueantes	412	53,3%
• Estatinas	435	56,3%
• Antagonistas del calcio	148	19,1%
• Antagonistas de la aldosterona	133	17,2%
• Sacubitrilo Valsartan	20	2,6%
• Inhibidores SGLT2	97	12,5%
• Sildenafil	13	1,7%

Se documentó vasoplejia post-CEC en el 12,2% de los casos (94 pacientes), con predominio en el sexo femenino (18,5% vs. 8,9%; p=0,000), población más añosa ($69,8 \pm 8.9$ vs. 66.0 ± 11.0 ; p=0.001) y presencia de HTP prequirúrgica (52,1% vs. 33,7%; p= 0,000), así como en el subgrupo de pacientes en los que se detecta la presencia de SAMR en el frotis de control epidemiológico prequirúrgico (5,3% vs. 1,8%; p= 0,028) (Tabla 3).

Tabla 3. Variables clínicas prequirúrgicas.

Tabla 3	TOTAL		VASOPLEJIA				p
	n=773		Si (n=94)		No (n=679)		
	n	%	n	%	n	%	
Edad (Media± DS)	67,3 ± 10,9		69,8 ± 8,9		66,0 ± 11,0		0.001
Sexo:							0.000
• Hombre	508	65,7%	45	47,9%	463	68,2%	
• Mujer	265	34,3%	49	52,1%	216	31,8%	
• Mujer/Hombre				18,5-8,9%		31,8-68,2%	
Antecedentes							
• HTA	531	68,7%	69	73,4%	462	68,0%	ns
• Dislipemia	493	63,8%	54	57,4%	439	64,7%	ns
• Diabetes Mellitus	234	30,3%	28	29,8%	206	30,3%	ns
• Tabaquismo	326	42,2%	34	36,2%	292	43,0%	ns
• ERC	133	17,2%	15	16,0%	118	17,4%	ns
• Fracción de eyección (FE) <50%	133	17,2%	16	17,0%	117	17,2%	ns
+FE <= 20%	3	0,4%	1	1,1%	2	0,3%	
+FE 21-30%	9	1,3%	0	0,0%	9	1,3%	
+FE 31-50%	121	15,7%	15	16,0%	106	15,6%	
+FE >= 50%	640	82,8%	78	83,0%	562	82,8%	
• HTP prequirúrgica	278	36,0%	49	52,1%	229	33,7%	0.000
Tratamiento Previo							
• IECAS / ARAII	473	61,2%	51	54,2%	422	62,2%	ns
• Betabloqueantes	412	53,3%	49	52,1%	363	53,5%	ns
• Estatinas	435	56,3%	52	55,3%	383	56,4%	ns
• Antagonistas del calcio	148	19,1%	23	24,5%	125	18,4%	ns
• Antagonistas de la aldosterona	133	17,2%	18	19,1%	115	16,9%	ns
• Sacubitrilo Valsartan	19	2,6%	1	1,1%	19	2,8%	ns
• Inhibidores SGLT2	97	12,5%	13	13,8%	84	12,4%	ns
• Sildenafil	13	1,7%	1	1,1%	12	1,8%	ns

Antecedente Microbiológico							
• Detección SAMR	17	2,2%	5	5,3%	12	1,8%	0,028

Además, en el grupo de pacientes con vasoplejia se observaron cifras tensionales prequirúrgicas inferiores (119 ± 14.0 vs. 125.0 ± 16 ; $p= 0,001$), tiempos quirúrgicos más alargados (Tiempo CEC: 117 ± 39 vs. 99 ± 35 ; $p= 0,000$; Tiempo de Isquemia: 82 ± 33 vs. 72 ± 29 ; $p= 0,006$), cifras de hemoglobina al ingreso en UCI más bajas (Hemoglobina: 9.5 ± 1.0 vs. 10.4 ± 1.4 ; $p= 0,000$) y niveles de ácido láctico al ingreso en UCI más altos ($2,2 \pm 1,5$ vs. $1,7 \pm 0,8$; $p= 0,001$). Llama la atención que el recuento plaquetario fue algo superior en el grupo de pacientes que presentaron vasoplejia (173 ± 76 vs. 146.0 ± 70 ; $p= 0,000$) (Tabla 4).

Tabla 4. Variables perioperatorias.

Tabla 4.	TOTAL		VASOPLEJIA				p
	N= 773		SI (n=94)		No (n=679)		
	Media	DS	Media	DS	Media	DS	
EuroScore Total	2,56	2,58	2,96	2,12	2,50	2,64	ns
TA prequirúrgica (mmHg)	124	16	119	14	125	16	0.001
Creatinina prequirúrgica (mg/dL)	1,09	0,67	1,18	0,60	1,07	0,68	ns
Hematocrito prequirúrgico (%)	41,0	5,1	40,3	5,3	41,1	5,1	ns
Tiempo CEC (min)	101	36	117	39	99	35	0.000
Tiempo isquemia (min)	73	30	82	33	72	29	0.006
Plaquetas al ingreso en UCI (x nL)	149	71	173	76	146	70	0.000
Hemoglobina al ingreso en UCI (g/dL)	10,3	1,4	9,5	1,0	10,4	1,4	0.000
Fibrinógeno al ingreso en UCI (g/L)	2,2	2,9	2,2	2,9	2,2	2,9	ns
Láctico al ingreso en UCI (mmol/L)	1,8	,9	2,2	1,5	1,7	0,8	0.001
Estancia en UCI (días)	5,15	10,3	10,97	15,6	4,35	9,06	0.000

La aparición de vasoplejia se asoció a una mayor tasa de transfusión de plaquetas (67% vs. 49,3%; p=0,001), plasma fresco congelado (4,3% vs. 0,6%; p=0,001), fibrinógeno (42,6% vs. 27,8%; p=0,003) y complejo protrombínico (42,6% vs. 21,8%; p=0,000) (Tabla 5).

Tabla 5. Necesidades trasfusionales postquirúrgicas.

Tabla 5	TOTAL		VASOPLEJIA				p
	n=773		Si (n=94)		No (n=679)		
	n	%	n	%	n	%	
Hematíes (nº de concentrados)	152	19,7%	23	24,5%	129	19,0%	ns
0	621	80,3%	71	75,5%	550	81,0%	
1	67	8,7%	10	10,6%	57	8,4%	
2	77	10,0%	10	10,6%	67	9,9%	
≥3	8	1,10%	3	3,2%	5	1,7%	
Plaquetas (nº de pool)	398	51,5%	63	67,0%	335	49,3%	0.001
0	375	48,5%	31	33,0%	344	50,7%	
1	287	37,1%	40	42,6%	247	36,4%	
2	106	13,7%	20	21,3%	86	12,7%	
≥3	5	0,6%	3	3,2%	2	0,3%	
Fibrinógeno (g)	229	29,6%	40	42,6%	189	27,8%	0.003
0	544	70,4%	54	57,4%	490	72,2%	
1	69	8,9%	5	5,3%	64	9,4%	
2	102	13,2%	15	16,0%	87	12,8%	
≥3	60	7,5%	20	21,2%	38	5,6%	
Complejo Protrombínico							0.000
	188	24,3%	40	42,6%	148	21,8%	
Plasma Fresco Congelado							0.001
	8	1,0%	4	4,3%	4	0,6%	
Factor VIIa							ns
	11	1,4%	2	2,1%	9	1,3%	

Se ha realizado un análisis de regresión logística binaria, incluyendo las variables que se asocian con la aparición de vasoplejia perioperatoria y al ingreso en UCI. Se ha observado una asociación estadística independiente positiva con la edad (OR 1,036; IC95%: 1,008-1,064; p=0,010), sexo femenino (OR 2,56; IC95% 1,569-4,179; p=0.000), cifras de creatinina prequirúrgica (OR 1,388; IC95% 1,019-1,893; p=0.038), tiempos de CEC (OR 1,009; IC95% 1,003-1,016; p=0.007), nivel de ácido láctico al ingreso en UCI (OR 1,33; IC95% 1,069-1,654; p=0.010) y necesidad de transfusión de complejo protrombínico durante el acto quirúrgico (OR 1,733; IC95% 1,013-2,963; p=0.045).

Por otro lado, se ha observado que mayores cifras de presión arterial sistólica prequirúrgica se comportan como factor protector independiente (OR 0,975; IC95% 0,961-0,990; p=0.001) (Tabla 6).

Tabla 6. Variables asociadas al desarrollo de vasoplejia.

Tabla 6.	OR	IC (95%)		p
Edad	1,036	1,008	1,064	,010
Sexo (mujer)	2,560	1,569	4,179	,000
TA prequirúrgica	,975	,961	,990	,001
Creatinina prequirúrgica	1,388	1,019	1,893	,038
Tiempo de CEC	1,009	1,003	1,016	,007
Láctico al ingreso en UCI	1,330	1,069	1,654	,010
Trasfusión Complejo Protrombínico	,577	,338	,987	,045

Así mismo, la aparición de vasoplejia se asocia a la presentación de tasas más elevadas de complicaciones médicas y quirúrgicas tras el ingreso en UCI (Tabla 7).

Tabla 7. Complicaciones tras el ingreso en UCI.

Tabla 7	TOTAL		VASOUPLEJIA				p
	n=773		Si (n=94)		No (n=679)		
	n	%	n	%	n	%	
Insuficiencia Renal Aguda	146	18,9%	35	37,2%	111	16,3%	0.000
ERC reagudizada	65	8,4%	15	16,0%	50	7,4%	0.005
Reintervención	22	2,8%	9	9,6%	13	1,9%	0.000
Bacteriemia	7	,9%	5	5,3%	2	,3%	0.000
Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica	8	1,0%	7	7,4%	1	,1%	0.000
Infección herida quirúrgica	2	,3%	0	0,0%	2	,3%	ns
Isquemia mesentérica	773	0,0%	94	0,0%	679	0,0%	ns
Íleo postquirúrgico	14	1,8%	5	5,3%	9	1,3%	0.007
Colonización por multirresistentes	15	1,9%	6	6,4%	9	1,3%	0.001
Infección por multirresistentes	1	,1%	1	1,1%	0	0,0%	0.007
Complicaciones neurológicas	26	3,4%	9	9,6%	17	2,5%	0.000
Insuficiencia respiratoria	57	7,4%	13	13,8%	44	6,5%	0.011
Insuficiencia hepática	3	,4%	2	2,1%	1	,1%	0.004
Exitus	19	2,5%	10	10,6%	9	1,3%	0.000

Todo lo anteriormente descrito, en el grupo de pacientes con vasoplejia, se traduce en una mayor necesidad de soporte vasoactivo o administración de azul de metileno (Tabla 8), mayor necesidad de asistencia cardiocirculatoria o renal (Tabla 9), tiempos más prolongados de ventilación mecánica (Tabla 10) y por ende, mayor estancia y mortalidad postquirúrgica en UCI (Tabla 11).

Tabla 8. Necesidad de soporte vasoactivo y azul de metileno.

Tabla 8	TOTAL		VASOPLEJIA				p
	n=773		Si (n=94)		No (n=679)		
	n	%	n	%	n	%	
Noradrenalina	461	59,6%	93	98,9%	368	54,2%	0.000
Dobutamina	626	81,0%	81	86,2%	545	80,3%	ns
Vasopresina	23	3,0%	18	19,1%	5	,7%	0.000
Azul de Metileno	3	,4%	3	3,2%	0	0,0%	0.002

Tabla 9. Necesidad de Terapia de Depuración Renal (TDR) y ECMO-VA.

Tabla 9.	TOTAL		VASOPLEJIA				p
	n=773		Si (n=94)		No (n=679)		
	n	%	n	%	n	%	
TDR	15	1,9%	8	8,5%	7	1,0%	0.000
ECMO-VA	3	,4%	2	2,1%	1	,1%	0.004

Tabla 10. Tiempo de ventilación mecánica (VM).

Tabla 10.	TOTAL		VASOPLEJIA				p
	N= 773		SI (n=94)		No (n=679)		
	Mediana	P25-P75	Mediana	P25-P75	Mediana	P25-P75	
Tiempo de VM (horas)	5.9	4.3-8.2	7.2	5.0-13.0	5.8	4.3-7.9	0.004

Tabla 11. Estancia en UCI y mortalidad postquirúrgica.

Tabla 11.	TOTAL		VASOPLEJIA				p
	N= 773		SI (n=94)		No (n=679)		
	Media	DS	Media	DS	Media	DS	
Estancia en UCI	5,15	10,3	10,97	15,6	4,35	9,06	0.000
	n	%	n	%	n	%	
Mortalidad	19	2,50%	10	10,60%	9	1,30%	0.000

Si nos centramos en el grupo de pacientes que desarrolló vasoplejia (n=94), 18 de ellos precisaron la administración de VSP como terapia de rescate en el postoperatorio inmediato, observándose una asociación estadísticamente significativa con la toma de IECAS, antagonistas de la aldosterona e inhibidores de la SGLT2 previa a la intervención quirúrgica (Tabla 12).

Tabla 12. Variables clínicas prequirúrgicas.

Tabla 12.	TOTAL (Vasoplejia)		Vasopresina				p
	n=94		Si (n=18)		No (n=76)		
	n	%	n	%	n	%	
Edad (Media± DS)	69,8 ± 8,9		71,7 ± 5,4		69,4 ± 9,5		ns
Mujer	49	52,10%	8	44,40%	41	53,90%	ns
Antecedentes							
• HTA	69	73,4%	13	72,2%	56	73,7%	ns
• Dislipemia	54	57,4%	9	50,0%	45	59,2%	ns
• Diabetes Mellitus	28	29,8%	5	27,8%	23	30,3%	ns
• Tabaquismo	34	36,2%	9	50,0%	25	32,9%	ns
• ERC	15	16,0%	1	5,6%	14	18,4%	ns
• FE <50%	16	17,0%	3	16,7%	13	17,1%	ns
+FE <= 20%	1	1,1%	0	0,0%	1	1,3%	ns
+FE 21-30%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	ns
+FE 31-50%	15	16,0%	3	16,7%	12	15,8%	ns
+FE >= 50%	78	83,0%	15	83,3%	63	82,9%	ns
• HTP prequirúrgica	49	52,1%	8	44,4%	41	53,9%	ns
Tratamiento Previo							
• IECAS / ARAII	51	54,2%	5	27,8%	46	60,5%	0,012
• Betabloqueantes	49	52,1%	6	33,3%	43	56,5%	ns
• Estatinas	52	55,3%	8	44,4%	44	57,9%	ns
• Antagonistas del calcio	23	24,5%	4	22,2%	19	25%	ns
• Antagonistas de la aldosterona	18	19,1%	0	0,0%	18	23,7%	0,023
• Sacubitrilo Valsartan	1	1,1%	0	0,0%	1	1,4%	ns
• Inhibidores SGLT2	13	13,8%	5	27,8%	8	10,5%	0,048

• Sildenafil	1	1,1%	0	0,0%	1	1,4%	ns
Antecedente Microbiológico							
• Detección SAMR	5	5,3%	1	5,6%	4	5,3%	ns

Además, presentaron peor puntuación en la escala EuroScore ($4,02 \pm 2,42$ vs. $2,71 \pm 1,98$; $p=0,017$), mayor tiempo de CEC (142 ± 46 vs. 110 ± 34 ; $p=0,011$) y niveles de ácido láctico más elevados al ingreso en UCI ($3,6 \pm 2,7$ vs. $1,9 \pm 0,8$; $p=0,000$) (Tabla 13).

Tabla 13. Variables perioperatorias.

Tabla 13.	TOTAL (Vasoplejia)		Vasopresina				p
	n=94		Si (n=18)		No (n=76)		
	Media	DS	Media	DS	Media	DS	
EuroScore	2,96	2,12	4,02	2,41	2,71	1,98	0.017
TA prequirúrgica (mmHg)	119	14	115	12	120	14	ns
Creatinina prequirúrgica (mg/dL)	1,18	,60	1,42	,87	1,13	,51	
Hematocrito prequirúrgico (%)	40,3	5,3	40,8	5,2	40,2	5,3	ns
Tiempo CEC (min)	117	39	142	46	110	34	0.011
Tiempo isquemia (min)	82	33	96	46	79	29	ns
Plaquetas al ingreso en UCI (x nL)	173	76	175	93	173	72	ns
Hemoglobina al ingreso en UCI (g/dL)	9,5	1,0	9,2	1,2	9,6	,9	ns
Fibrinógeno al ingreso en UCI (g/L)	2,2	2,9	3,0	2,7	2,0	2,9	ns
Láctico al ingreso en UCI (mmol/L)	2,2	1,5	3,6	2,7	1,9	,8	0.000

La presentación de vasoplejia y la necesidad de terapia de rescate con VSP se asociaron a la aparición de mayor número de complicaciones (Tabla 14), mayor necesidad de transfusión intraoperatoria de hemoderivados (Tabla 15), mayor consumo de recursos técnicos (Tabla 16), así como mayor duración de la estancia en UCI ($19,49 \pm 19,4$ vs. $8,95 \pm 13,95$; $p=0,009$) y tasa de mortalidad más elevada ($44,4\%$ vs. $2,6\%$; $p=0,000$) (Tabla 17).

Tabla 14. Complicaciones durante el ingreso en UCI.

Tabla 14.	TOTAL (Vasoplejia)		Vasopresina				p
	n=94		Si (n=18)		No (n=76)		
	n	%	n	%	n	%	
Insuficiencia renal aguda	35	37,2%	10	55,6%	25	32,9%	ns
ERC reagudizada	15	16,0%	6	33,3%	9	11,8%	0.025
Reintervención	9	9,6%	6	33,3%	3	3,9%	0.000
Bacteriemia	5	5,3%	2	11,1%	3	3,9%	ns
Neumonía asociada a ventilación mecánica	7	7,4%	5	27,8%	2	2,6%	0.000
Infección herida quirúrgica	94	100,0%	18	100,0%	76	100,0%	ns
Íleo postquirúrgico	5	5,3%	1	5,6%	4	5,3%	ns
Colonización por multirresistentes	6	6,4%	1	5,6%	5	6,6%	ns
Infección por multirresistentes	1	1,1%	0	0,0%	1	1,3%	ns
Complicaciones neurológicas	9	9,6%	5	27,8%	4	5,3%	0.004
Insuficiencia respiratoria	13	13,8%	5	27,8%	8	10,5%	ns
Insuficiencia hepática	2	2,1%	2	11,1%	0	0,0%	0.003

Tabla 15. Necesidad de trasfusión intraoperatoria de hemoderivados.

Tabla 15.	TOTAL (Vasoplejia)		Vasopresina				p
	n=94		Si (n=18)		No (n=76)		
	n	%	n	%	n	%	
Hematíes (nº de concentrados)							0.028
0	71	75,5	10	55,6	61	80,3	
1	10	10,6	1	5,6	9	11,8	
2	10	10,6	4	22,2	6	7,9	
≥3	3	3,2	3	16,7	0	0,0	
Plaquetas (nº pool)							0.028
0	31	33,0	2	11,1	29	38,2	
1	40	42,6	6	33,3	34	44,7	
2	20	21,3	9	50,0	11	14,5	
≥3	3	3,2	1	5,6	2	2,6	
Fibrinógeno (g)							ns
0	54	57,4	9	50,0	45	59,2	
1	5	5,3	0	0	5	6,6	
2	15	16,0	3	16,6	12	15,8	
≥3	20	21,2	6	33,4	14	18,4	
Complejo Protrombínico	40	42,60%	13	72,20%	27	35,5	0,005
Plasma Fresco Congelado	4	4,3	2	11,1	2	2,6	ns
Factor VIIa	2	2,1	1	5,6	1	1,3	ns

Tabla 16. Necesidad de TDR, ECMO-VA y tiempo de VM.

Tabla 16.	TOTAL (Vasoplejia)		Vasopresina				p
	n=94		Si (n=18)		No (n=76)		
	n	%	n	%	n	%	
TDR	8	8,50%	5	27,50%	3	3,90%	0.001
ECMO-VA	2	2,10%	1	5,60%	1	1,30%	ns
	Mediana	P25-P75	Mediana	P25-P75	Mediana	P25-P75	
Tiempo VM (h)	5.9	4.3-8.2	75.5	25.5-247	5.8	4.3-8	0.000

Tabla 17. Estancia en UCI y mortalidad.

Tabla 17.	TOTAL (Vasoplejia)		Vasopresina				p
	n=94		Si (n=18)		No (n=76)		
	Media	DS	Media	DS	Media	DS	
Estancia en UCI	10,97	15,60	19,49	19,43	8,95	13,95	0.009
	n	%	n	%	n	%	
Mortalidad	10	10,6%	8	44,4%	2	2,6%	0.000

Con el uso de VSP se rescataron 10 de 18 pacientes no respondedores al tratamiento habitual, consiguiéndose por lo tanto una reducción teórica de la mortalidad global del 55,6%.

DISCUSIÓN

La vasoplejia postCEC constituye un cuadro grave y frecuente, con una incidencia que oscila entre el 5 y 25% ^(8,9,16,38,39), alcanzando en algunas series hasta un 44% ^(9,40-42) y asociada a una elevada mortalidad (25-50%) ^(10,43).

En nuestra serie la incidencia detectada es del 12,2%, asociándose a una mortalidad global inferior a la documentada en otras series (10,6%).

En la literatura se identifican múltiples factores de riesgo relacionados con la aparición de este cuadro, como son el sexo masculino ^(12,38,40,44,45), la edad avanzada ^(8,9,38,45), mayor puntuación en la escala EuroScore ⁽⁴⁵⁾, la toma preoperatoria de IECAs/ARA II ^(14,15) o tiempos de CEC más prolongados.

Nuestros datos son concordantes con lo publicado por la mayoría de los autores en relación con la edad (69,8 ± 8,9 vs. 66 ± 11; p=0,001) y de forma independiente (OR 1.036; IC95%: 1.008-1.064; p=0.010) en una población global de base añosa (67,3 ± 10.9).

En relación con el sexo, en cambio, se observa un predominio en el sexo femenino (52,1% vs. 31.8%; p=0.000), comportándose como un predictor independiente para el desarrollo de vasoplejia (OR 2,65; IC95%: 1,569-4,179; p=0,000). Dato que coincide con lo publicado por Mesa JEF *et al* ⁽⁴⁶⁾.

Tampoco se ha observado asociación estadísticamente significativa entre el desarrollo de vasoplejia y la puntuación en la escala Euroscore. Sin embargo, el subgrupo de pacientes con vasoplejia que recibió tratamiento con VSP sí presentó puntuaciones más elevadas con una asociación estadísticamente significativa (4,02 ± 2,42 vs. 2,71 ± 1,98; p=0,017).

La explicación de nuestros resultados puede estar en el propio modelo, la escala EuroScore se creó con el fin de proporcionar una escala sencilla, capaz de predecir el riesgo de mortalidad perioperatoria en pacientes operados de Cirugía Cardíaca ⁽⁴⁷⁾, pero no así el riesgo de vasoplejia u otro tipo de complicación. Se compone de múltiples variables que incluyen comorbilidades del paciente, antecedentes cardiológicos y datos relativos al tipo de cirugía. En varios estudios revisados se observa una asociación de puntuaciones mayores de EuroScore con aparición de vasoplejia en el análisis univariante, sin embargo, la significación estadística desaparece en el multivariado ^(16,38). Dada la evidencia hallada en la literatura, se decidió incluir en el análisis multivariado de regresión binaria en nuestro estudio, sin observarse significación estadística.

Aunque el EuroScore es un modelo muy completo y validado en muchos países, la evidencia es controvertida en cuanto a su precisión para la estimación del riesgo de mortalidad en Cirugía Cardíaca, existiendo estudios en los que esta aparece subestimada ⁽⁴⁸⁾ y otros que concluyen que se sobreestima ^(47,49). Por tanto, si bien el EuroScore puede considerarse una herramienta orientativa útil, debe utilizarse con precaución y teniendo en cuenta sus limitaciones. No podemos considerarlo un predictor adecuado de vasoplejia posquirúrgica.

En cuanto al tratamiento farmacológico perioperatorio, la literatura respalda que el uso de IECA y ARA II comporta un factor de riesgo independiente para el desarrollo de vasoplejia postCEC: este hecho se ha demostrado a través de varios estudios observacionales ⁽⁵⁰⁾ y de un metaanálisis publicado en 2022 con 10 estudios observacionales de casos y controles ⁽⁵¹⁾. Sin embargo, nuestros resultados son contrarios a la evidencia hasta ahora acumulada (27,8% vs. 60,5%; $p=0,012$).

Este hallazgo podría resultar a priori paradójico, sin embargo debe tenerse en cuenta que los pacientes clasificados como tomadores crónicos de IECA y/o ARA II suspendieron el fármaco en las 48 horas previas la intervención en prevención de este cuadro, tal y como recomiendan algunos autores ⁽⁴⁰⁾. Por otra parte, numerosos estudios confirmaron en el pasado que la retirada brusca del tratamiento crónico con IECA y/o ARA II produce una elevación rápida de la tensión arterial en los primeros días tras la suspensión ^(52,53).

Dicha elevación rápida de la tensión arterial tras la retirada del tratamiento podría justificar lo observado en nuestra serie: cifras tensionales sistólicas prequirúrgicas más elevadas en el grupo de pacientes que no presentó vasoplejia, comportándose estadísticamente como un factor protector independiente para el desarrollo de vasoplejia postCEC (OR 0,975; IC95% 0,961-0,990; $p=0,001$) (Tabla 6), tal y como refleja la evidencia acumulada ^(8,40,54). En este punto, debe recalarse que todos los pacientes incluidos en la muestra presentaron estabilidad hemodinámica en el momento de la intervención quirúrgica, sin precisar ninguno de ellos FVA pre-cirugía.

En este sentido, tal y como se ha comentado previamente, hemos observado que las cifras elevadas de tensión arterial sistólica prequirúrgicas han supuesto un factor protector independiente frente al desarrollo de vasoplejia postCEC.

Por ello, tal vez, los tomadores crónicos de IECA y/o ARA II sufrieron una elevación refleja de sus cifras tensionales al suspender el tratamiento que les supuso una menor incidencia de vasoplejia. No hemos podido encontrar en la literatura ningún estudio cuyo diseño tenga en

cuenta la influencia de la suspensión del tratamiento crónico con IECA y/o ARA II 24-48 horas antes de la intervención en la vasoplejia postCEC.

El tratamiento crónico con betabloqueantes no ha demostrado su asociación con un riesgo incrementado de vasoplejia postCEC ⁽⁴⁰⁾, y de hecho, trabajos recientes lo postulan como un factor protector frente a este cuadro ^(38,55,56). Si bien es cierto que existen estudios que lo definen como un factor de riesgo al mismo nivel que los IECA para el desarrollo de vasoplejia postCEC ⁽⁵⁷⁻⁵⁹⁾. Esta controversia podría justificarse por los laxos criterios hemodinámicos que definen el shock postcardiotomía en la literatura, habiéndose evaluado el tratamiento crónico con betabloqueantes en cuadros tan dispares como un shock cardiogénico puro postCEC o un shock vasopléjico con gasto cardiaco elevado. En relación al primer escenario, los betabloqueantes suponen un reconocido factor de riesgo para el síndrome de bajo gasto cardiaco postCEC ⁽³⁴⁾. En cuanto al shock vasopléjico con gasto cardiaco normal o elevado, podríamos justificar el papel protector de los betabloqueantes mediante sus efectos fisiológicos, pues producen un aumento del tono vascular periférico, aumentando las resistencias vasculares sistémicas ⁽⁶⁰⁾. Además, al prevenir la estimulación crónica del sistema simpático, los betabloqueantes podrían mejorar la sensibilidad de los receptores adrenérgicos y reducir el desarrollo de vasoplejia postCEC ⁽⁶¹⁾. En nuestro trabajo nos encontramos ante el segundo escenario, sin embargo, no hemos podido demostrar significativamente su papel protector frente a la vasoplejia postCEC. No obstante, el porcentaje de pacientes en tratamiento crónico con betabloqueantes fue mayor en el grupo de los que no presentaron vasoplejia frente a aquellos que sí la presentaron (58% vs 53% p= ns).

Otro factor de riesgo para el desarrollo de vasoplejia, identificado y descrito ampliamente en la literatura ^(12,15,16,38,39) es la FEVI preoperatoria reducida (<35%). En nuestro trabajo, muy pocos pacientes fueron sometidos a cirugía con FEVI <30% (n=12; 1,55%), motivo que podría justificar que no se haya observado asociación estadística con la presencia de vasoplejia.

Aunque la población analizada con disfunción sistólica severa es baja, hay que destacar que un 17,2% de la población analizada estaba en tratamiento crónico con inhibidores de la aldosterona, probablemente como parte del tratamiento de insuficiencia cardiaca crónica, que incluye a pacientes con insuficiencia cardiaca y FE normal. Aunque no se observó asociación con la presencia de vasoplejia (19,8% vs. 18,4%; p=ns), en el subgrupo de pacientes bajo tratamiento crónico con inhibidores de la aldosterona que presentó vasoplejia, ninguno precisó terapia de rescate con VSP.

Es conocido que la HTP es un factor de riesgo independiente de muerte en la cirugía cardiaca ^(62,63). Se incluye en varios modelos de predicción de riesgo quirúrgico como uno de los factores

de más peso para la aparición de vasoplejia postoperatoria ^(46,64). Un estudio publicado en 2018 ⁽⁴⁶⁾ encontró que numerosas variables relacionadas con la hemodinámica pulmonar (presión en tronco de la arteria pulmonar, presión en aurícula derecha, resistencia vascular pulmonar), cuando se encontraban aumentadas de manera preoperatoria, se relacionaban con la aparición postquirúrgica de vasoplejia. Así mismo, la presión arterial sistólica pulmonar también aparece como variable en el sistema de estratificación de riesgo Euroscore ⁽⁴⁷⁾.

Fisiopatológicamente, la dilatación ventricular derecha previa a la cirugía, así como la HTP, generan un desplazamiento del septo interventricular hacia el ventrículo izquierdo (VI), modificando la geometría ventricular y la relación presión-volumen. Como consecuencia, se produce una disminución de la distensibilidad y la contractilidad del VI, resultando en bajo GC ⁽⁶⁴⁾.

En nuestro estudio, se ha encontrado asociación entre la presencia de HTP preoperatoria y el desarrollo de vasoplejia (52,1% vs 33,7%; $p=0,000$), si bien dicha asociación desaparece en el análisis multivariado.

Finalmente, los pacientes colonizados por SARM se han asociado a mayor incidencia de vasoplejia. No hemos encontrado datos similares en la literatura. Sin embargo, son numerosos los trabajos en los que se relaciona una situación proinflamatoria del paciente con mayor riesgo de vasoplejia postCEC. En este sentido, se ha demostrado que valores más elevados de Interleukina 6 (IL-6) en el preoperatorio inmediato conllevan mayor riesgo de vasoplejia ^(12,65). También se ha observado aumento en la incidencia de vasoplejia postCEC en los pacientes con disfunción endotelial preoperatoria ⁽⁶⁶⁾. De este modo podríamos justificar nuestros hallazgos basándonos en que los pacientes portadores de SARM podrían desencadenar una mayor respuesta inflamatoria postCEC. De este modo se justifica el riesgo aumentado de vasoplejia en la cirugía de endocarditis infecciosa ⁽⁶⁷⁾ (cabe recordar que en nuestra muestra, los pacientes con endocarditis fueron excluidos del análisis).

Si nos centramos en factores intraoperatorios, el tiempo de duración de la CEC es uno de los aspectos más ampliamente relacionados con la aparición de vasoplejia postoperatoria ^(38-40,42). La circulación extracorpórea, más allá de inducir la liberación de marcadores inflamatorios (citoquinas, interleucinas) que predisponen al desarrollo de vasoplejia, genera la exclusión de la circulación pulmonar. Este hecho implica una disminución del catabolismo de diversas moléculas vasodilatadoras, en concreto de la bradicinina, que se sintetiza en los alveolos pulmonares. En consecuencia, se produce un aumento plasmático de elementos vasodilatadores y una disminución de elementos vasoconstrictores, alterando el equilibrio

natural del tono vasomotor ⁽⁴¹⁾. Mediante este mecanismo fisiopatológico también puede explicarse la asociación entre la vasoplejia y el tratamiento crónico con IECA, pues actúan a nivel tisular y celular bloqueando la generación de angiotensina II y aumentando los niveles tisulares de bradicinina ⁽⁵²⁾.

En nuestra población, tiempos quirúrgicos más prolongados (tanto tiempo de CEC como tiempo de isquemia) se han asociado con la aparición de vasoplejia (OR 1,009; IC95: 1,003-1,016; P=0,007) y necesidad de rescate con VSP en el grupo de pacientes con vasoplejia (142 ± 46 vs. 110 ± 34; p=0,011).

En relación a los factores intraoperatorios y del postoperatorio inmediato en UCI, hemos comprobado, al igual que otros autores^(9,57), que menores cifras de hemoglobina se asocian a mayor riesgo de vasoplejia (9.5 ± 1 vs. 10.4 ± 1.4; p=0,000). En el metaanálisis publicado por Dayan *et al.* ⁽⁴⁰⁾ se concluye que tanto la hemorragia y/o el shock hemorrágico intraoperatorios, así como la transfusión de componentes plasmáticos, se han relacionado con el shock vasopléjico postCEC. Tales datos quedarían reforzados con nuestros hallazgos: un mayor requerimiento de transfusión de complejo protrombínico durante la intervención quirúrgica es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de vasoplejia postCEC (OR 1,733; IC95% 1,013-2,963; p=0.045). Tanto la naturaleza de los componentes del complejo protrombínico como las situaciones de sangrado masivo en las que está indicada su administración, son capaces de desencadenar una respuesta inflamatoria y en consecuencia, un shock vasopléjico.

Como se ha comentado, la vasoplejia postCEC es una complicación conocida y relativamente frecuente de la CEC, asociada a un aumento de mortalidad y de otras complicaciones mayores, y la bibliografía publicada para guiar su manejo clínico es limitada. Las catecolaminas son consideradas el tratamiento de primera línea ⁽¹⁰⁾, pero estudios recientes apoyan el uso de otras moléculas: VSP ⁽¹⁴⁾, azul de metileno, hidroxicoalamina, terapia corticoidea o angiotensina II ⁽⁶⁸⁾, con el fin de reestablecer el tono vascular y mejorar el grado de vasoplejia. Entre ellos, la VSP, ha demostrado su eficacia en varios trabajos ^(12,14,22).

La NAD es una catecolamina con efecto alfa-1 con acción directa sobre el tono vascular. Entre sus efectos secundarios destacan los eventos arrítmicos e isquémicos a nivel miocárdico y de otros órganos; no obstante, estos son dosis-dependientes. Es una molécula con un perfil de seguridad conocido, tratándose de un fármaco seguro a dosis bajas (<0,3 µg/kg/min). La VSP, por su parte, también puede producir isquemia y necrosis, sin embargo, lo hace a dosis superiores a las de su rango terapéutico (>0,06 UI/min) ^(21,69,70). Además, ha demostrado recientemente a través de un metaanálisis publicado por McIntyre WF *et al.* ⁽⁷¹⁾, una disminución

significativa de la necesidad de TDR en el shock séptico, así como una disminución en la incidencia de fibrilación auricular en el postoperatorio de cirugía cardíaca ⁽²⁹⁾.

Una gran limitación en la literatura publicada acerca del tratamiento de este cuadro radica en cómo se ha definido tradicionalmente la vasoplejia postCEC. Se han empleado criterios poco rigurosos para determinar las variables hemodinámicas que la definen, catalogándola como un cuadro inespecífico de shock postquirúrgico tras una intervención cardíaca con cirugía extracorpórea ⁽⁷²⁾. En consecuencia, no se ha podido diferenciar en muchas ocasiones el tipo de shock predominante (cardiogénico y/o vasopléjico). El reciente metaanálisis de Noubiap *et al.* con más de 15.000 pacientes reclutados, reconoce textualmente el empleo de laxos criterios hemodinámicos para definir el shock vasopléjico postCEC ⁽⁵¹⁾. Este hecho ha podido condicionar un grado variable de imprecisión en la evaluación y comparación de los agentes vasoactivos en el tratamiento de la vasoplejia postCEC. Es decir, se han diseñado estudios con moléculas con efecto sobre el tono vascular en cuadros de shock con posible componente cardiogénico (e incluso hipovolémico), y por ello dudamos de la robustez de sus resultados. Por el contrario, en nuestra población de estudio se ha definido claramente el perfil hemodinámico del shock. De este modo, se ha clasificado como cuadro de vasoplejia postCEC a aquellos pacientes en shock con gasto cardíaco normal o elevado (determinado mediante ecocardiografía y/o monitorización hemodinámica invasiva ($IC > 2,2 \text{ l/min/m}^2$)), resistencias vasculares sistémicas bajas ($RVS < 800 \text{ dinas s/cm}^5$) y sin datos de hipovolemia.

Atendiendo a los criterios citados, han sido 94 pacientes los que han presentado vasoplejia postCEC en nuestra muestra. La totalidad de ellos recibió tratamiento con NAD y 18 de ellos (19%) evolucionaron a una situación de shock refractario a dosis altas de NAD ($> 0,5 \text{ } \mu\text{g/Kg/min}$ de NAD base; equivalente a $1 \text{ } \mu\text{g/Kg/min}$ de NAD bitartrato), momento en el cual se asoció VSP al tratamiento del shock. Como es esperable, este grupo de pacientes con un grado más severo de vasoplejia presentó mayor morbilidad en comparación con aquellos pacientes cuyo cuadro de shock vasopléjico pudo controlarse con dosis bajas de NAD ($< 0,25 \text{ } \mu\text{g/kg/min}$ NAD base) (Tablas 14-17).

La presencia de vasoplejia grave se asocia a un mayor riesgo de complicaciones en la evolución de los pacientes, tanto orgánicas (renales, hepáticas, neurológicas, respiratorias, abdominales) como quirúrgicas (necesidad de reintervención) e infecciosas, como queda reflejado en la Tabla 7. Todo ello conlleva mayor necesidad de TDR (8.5% vs. 1%; $p=0.000$) y asistencia cardiocirculatoria con ECMO-VA (2.1% vs. 0.1%; $p=0,004$), mayor estancia en UCI (10.97 ± 15.6

vs. 4.35 ± 9.06 ; $p=0,000$), tiempo de ventilación mecánica (p25-75 5.0-13 vs. 4.3-7,9; $p= 0,004$), y en definitiva mayor mortalidad (10.6% vs. 1.30%; $p=0,000$).

La mortalidad encontrada en nuestra población no es atribuible exclusivamente a la presencia de vasoplejia, pero ésta sí que va a definir el pronóstico del paciente. De los 10 pacientes fallecidos que presentaron vasoplejia, 2 fallecieron por otras complicaciones asociadas tras haber controlado el estado de shock causado por la vasoplejia postCEC con NAD. En cambio, en el subgrupo de pacientes que precisó VSP como tratamiento de rescate, se recuperaron 10 pacientes, de los 18 no respondedores al tratamiento con NAD, reduciendo significativamente el riesgo de fallecimiento por vasoplejia grave no respondedora al tratamiento de primera línea, consiguiéndose un control de la vasoplejia en el 55,6% de los pacientes no respondedores al tratamiento convencional.

El enfoque terapéutico empleado en nuestro trabajo está alineado con las últimas recomendaciones y consensos de expertos ^(56,73), las cuales abogan por el inicio de NAD y en casos más severos, la asociación de VSP. Por otra parte, no existe en la actualidad ninguna recomendación con respecto a la dosis umbral de NAD que marque el inicio del tratamiento con VSP, variando éste entre 0,1 y 0,7 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ ^(56,74-76).

CONCLUSIONES

- La presencia de vasoplejia post-CEC se asocia a una mayor mortalidad y desarrollo de complicaciones.
- La actuación sobre factores de riesgo pre-quirúrgicos e intraoperatorios podría minimizar el riesgo de vasoplejia.
 - Retirada del tratamiento médico con IECAs/ARAII previa a la cirugía.
 - Acortar tiempos de CEC.
 - Minimizar necesidades transfusionales.
- El soporte vasoactivo con NAD a dosis bajas es eficaz, eficiente y seguro y sigue considerándose el tratamiento de primera línea.
- El tratamiento con VSP como terapia de rescate es eficaz, eficiente y seguro consiguiéndose un control de la vasoplejia en el 55,6% de los pacientes no respondedores al tratamiento convencional.
- El papel de los antagonistas de la aldosterona como factor protector del riesgo de no respuesta a NAD en caso de vasoplejia precisa de mayor muestra y estudios.
- Son necesarios nuevos estudios que incluyan factores no analizados en nuestro trabajo.

LIMITACIONES

En nuestro estudio se han incluido múltiples variables que la literatura describe como probablemente asociadas al desarrollo de vasoplejia postCEC, sin embargo, existen otros factores implicados que no han sido recogidos, como la composición y cantidad de solución cardiopléjica o la temperatura septal intraoperatoria.

En la mayoría de los casos la monitorización hemodinámica se realizó a través de estudio ecocardiográfico morfológico y funcional, no realizándose monitorización invasiva continua con catéter Swan-Ganz.

En el grupo de pacientes que presentó vasoplejia no se ha catalogado en profundidad el perfil “refractario” a la administración de NAD (necesidad de un aumento rápido y exponencial) frente al perfil “controlado” (aumento progresivo de la NAD hasta alcanzar una meseta que no asocia efectos secundarios), tal y como está descrito en la fisiopatología del shock séptico ⁽⁷⁷⁾.

ANEXO I: Dictamen favorable CEICA



Informe Dictamen Favorable

C.I. EPA23/007

22 de febrero de 2023

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 22/02/2023, Acta Nº 04/2023 ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

Título: Factores asociados a la presencia de shock vasopléjico en el postoperatorio de cirugía cardiaca e influencia en resultados de morbi- mortalidad del uso de arginina vasopresina como terapia de rescate en el Hospital Universitario Miguel Servet.

Alumna: María Barrera Sánchez

Tutores: Pablo Ruiz de Gopegui Miguelena y Andrés Carrillo López

Versión protocolo: V 2.0, 16 de febrero de 2023

Se acepta la recogida de datos retrospectivos sin consentimiento

Tipo de estudio: Estudio observacional con medicamentos con diseño diferente al de seguimiento prospectivo

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos del Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuada la utilización de los datos y se han solicitado los permisos necesarios para su acceso.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Se recuerda al promotor que para los estudios de seguimiento prospectivo es obligatorio solicitar a la AEMPS la publicación en el Registro Español de estudios clínicos y que este registro es opcional para el resto de los estudios.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del estudio.**

Lo que firmo en Zaragoza
GONZALEZ HINJOS MARIA
DNI 03857456B
+01 007
Fecha: 2023.02.24 10:13:37
Firmado digitalmente por
GONZALEZ HINJOS MARIA
- DNI 03857456B

María González Hinjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

BIBLIOGRAFÍA

1. Jr JGi. Development of the artificial heart and lung extracorporeal blood circuit. *JAMA*. 206(9):1983–6.
2. Zalaquett SR. Historical development of cardiovascular surgery. *Rev Medica Clin Las Condes*. 2022;33(3):192–200.
3. Gravlee GP, Davis RF, Kurusz M, Utley JR editors. *Historical Development of Cardiopulmonary Bypass: Cardiopulmonary Bypass Principles and Practice*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. 5 p.
4. Ali S, Athar M, Ahmed SM. Basics of CPB. *Indian J Anaesth*. 2019;49(4):257–62.
5. Rojas, Dr. Edgar A. Méndez, Dra. Gabriela Segura Ten DFZ, Castillo, Dr. José Acuña Delcore, Dr. Rodrigo Gutiérrez Gutiérrez, Dr. Juan Pucci C., Dr. Eduardo Induni, Dr. Manuel Alvarado, Dr. Pablo Donado DO. *Cardioleplejia Sanguínea: Primera Parte*. *Rev Costarric Cardiol*. 2002;4(2).
6. Schlensak T; Beyersdorf, F CD. Clinical Experience with Blood Cardioplegia. *Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 1998;46(S 2):282–7. Available from: <http://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-2007-1013086>
7. Gomar C, Mata MT PJ. *Fisiopatología y Técnicas de circulación extracorpórea*. Asociación Española de perfusionistas. MG A, editor. Madrid; 2012. 779 p.
8. Fischer GW LM. Vasoplegia During Cardiac Surgery: Current Concepts and Management. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;22(2):140–4.
9. Ltaief Z, Ben-Hamouda N, Rancati V, Gunga Z, Marcucci C, Kirsch M, et al. Vasoplegic Syndrome after Cardiopulmonary Bypass in Cardiovascular Surgery: Pathophysiology and Management in Critical Care. *J Clin Med*. 2022;11(21).
10. Datt V, Wadhwa R, Sharma V, Virmani S, Minhas HS MS. Vasoplegic syndrome after cardiovascular surgery: A review of pathophysiology and outcome-oriented therapeutic management. *J Card Surg*. 36(10):3749–60.
11. Miller, Bruce E. Levy JH. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1997;11(355–6).
12. Argenziano M, Chen JM, Cullinane S, Garfein E, Weinberg AD, Smith CR, et al.

- Management of Vasodilatory Shock After Cardiac Surgery : Identification of. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;116:973–80.
13. Kirklin JK. Prospects for understanding and eliminating the deleterious effects of cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 1991;51(4):529–31. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/0003-4975\(91\)90302-7](http://dx.doi.org/10.1016/0003-4975(91)90302-7)
 14. Hajjar LA, Vincent JL, Barbosa Gomes Galas FR, Rhodes A, Landoni G, Osawa EA, et al. Vasopressin versus Norepinephrine in Patients with Vasoplegic Shock after Cardiac Surgery: The VANCS Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology.* 2017;126(1):85–93.
 15. Gilbert M, Lema G. Cirugía cardíaca con circulación extracorpórea: Síndrome vasopléxico y vasopresina. *Rev Med Chil.* 2011;139(3):368–72.
 16. Mora-Ordóñez JM, Curiel-Balsera E, Hernández-Sierra B, Sánchez-Llorente F. Factores predisponentes en la vasoplejía posoperatoria: Azul de metileno (réplica). *Med Intensiva* [Internet]. 2007;31(9):529. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-56912007000900011&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 17. Schmittinger CA, Torgersen C, Luckner G, Schröder DCH, Lorenz I, Dünser MW. Adverse cardiac events during catecholamine vasopressor therapy: A prospective observational study. *Intensive Care Med.* 2012;38(6):950–8.
 18. Mayr A, Knotzer H, Pajk W, Luckner G, Ritsch N, Dünser M, et al. Risk factors associated with new onset tachyarrhythmias after cardiac surgery - A retrospective analysis. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2001;45(5):543–9.
 19. Weis F, Kilger E, Beiras-Fernandez A, Nassau K, Reuter D, Goetz A, et al. Association between vasopressor dependence and early outcome in patients after cardiac surgery. *Anaesthesia.* 2006;61(10):938–42.
 20. Hébert PC, Cooper DJ, Holmes CL, Mehta S, Granton JT, Storms MM, et al. Vasopressin versus Norepinephrine Infusion in Patients with Septic Shock. *New Engl J.* 2008;358(9):877–87.
 21. Russell JA. Vasopressin in septic shock. *Crit Care Med.* 35(9):609–15.
 22. Carrillo Esper R, González Salazar JA. Vasopresina para el manejo del choque refractario con vasodilatación. *Asoc Mex.* 2003;XVII:5–18.

23. Barrett, Lucinda K. MA, MBBS, MRCP; Singer, Mervyn MBBS, MD, FRCP; Clapp LHP. Vasopressin: Mechanisms of action on the vasculature in health and in septic shock. *Crit Care Med.* 35(1):33–40.
24. Kunkes JH, Baker WL, Hammond JA, Gluck J. Vasopressin therapy in cardiac surgery. *J Card Surg.* 2019;34(1):20–7.
25. Rehberg S, Ertmer C, Köhler G, Spiegel HU, Morelli A, Lange M, et al. Role of arginine vasopressin and terlipressin as first-line vasopressor agents in fulminant ovine septic shock. *Intensive Care Med.* 2009;35(7):1286–96.
26. Dünser M, Mayr A, Stallinger A, Ulmer H, Ritsch N, Knotzer H, et al. Cardiac performance during vasopressin infusion in postcardiotomy shock. *Intensive Care Med.* 2002;28(6):746–51.
27. Dünser MW, Mayr AJ, Ulmer H, Ritsch N, Knotzer H, Pajk W, et al. The effects of vasopressin on systemic hemodynamics in catecholamine-resistant septic and postcardiotomy shock: A retrospective analysis. *Anesth Analg.* 2001;93(1):7–13.
28. Morales DLS, Gregg D, Helman DN, Williams MR, Naka Y, Landry DW, et al. Arginine vasopressin in the treatment of 50 patients with postcardiotomy shock. *Ann Thorac Surg.* 2000;69(1):102–6.
29. Martin W, Dünser M, Bouvet O, Hans Knotzer M, Nish Arulkumaran M, Ludhmila Abrahao Hajjar M, Hanno Ulmer P, et al. Vasopressin in Cardiac Surgery: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 32(5):2225–32.
30. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, Perkins GD, Cecconi M, Cepkova M, et al. Effect of early vasopressin vs norepinephrine on kidney failure in patients with septic shock: The VANISH randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2016;316(5):509–18.
31. Huang H, Wu C, Shen Q, Xu H, Fang Y, Mao W. The effect of early vasopressin use on patients with septic shock: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2021;48:203–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.05.007>
32. Torgersen C, Dünser MW, Wenzel V, Jochberger S, Mayr V, Schmittinger CA, et al. Comparing two different arginine vasopressin doses in advanced vasodilatory shock: A randomized, controlled, open-label trial. *Intensive Care Med.* 2010;36(1):57–65.
33. Gordon AC, Wang N, Walley KR, Ashby D, Russell JA. The Cardiopulmonary Effects of

- Vasopressin Compared With Norepinephrine in Septic Shock. *Chest J.* 2012;142:973–80.
34. Pérez Vela JL, Llanos Jorge C, Duerto Álvarez J, Jiménez Rivera JJ. Manejo clínico del shock poscardiotomía en pacientes adultos. *Med Intensiva.* 2022;46(6):312–25.
 35. Bowles C, Hiesinger W. Postcardiotomy shock extracorporeal membrane oxygenation: Peripheral or central? *JTCVS Open [Internet].* 2021;8(December):66–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.xjon.2021.10.020>
 36. Mayr VD, Luckner G, Jochberger S, Wenzel V, Hasibeder WR, Dünser MW. Vasopressin als reservevasopressor. *Behandlung ausgewählter kardiogener schockzustände. Anaesthesist.* 2007;56(10):1017–23.
 37. Dunser MW, Wenzel V, Mayr AJ, Hasibeder WR. Management of Vasodilatory Shock. *Drugs.* 2003;63(3):237–56.
 38. Tsiouris A, Wilson L, Haddadin AS, Yun JJ, Mangi AA. Risk assessment and outcomes of vasoplegia after cardiac surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;65(10):557–65.
 39. Mendiburu R. Síndrome vasopléjico en cirugía cardíaca. *Rev Uruguaya Cardiol.* 2020;35(5):379–84.
 40. Dayan V, Cal R, Giangrossi F. Risk factors for vasoplegia after cardiac surgery: A meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2019;28(6):838–44.
 41. Aguirre-sánchez JS, Bucio-reta E, Martínez- L, López-pineda DM, Santos-martínez LE, Florez-figueroa F. Síndrome vasopléjico. 2011;81:58–63.
 42. Alexander C, Gómez B, Raúl R, Realpe R, Elizabeth M, Crespo S, et al. Síndrome vasopléjico en cirugía cardíaca Vasoplegic syndrome in cardiac surgery Síndrome vasopléjica em cirurgia cardíaca. 2021;(4).
 43. Shanmugam G. Vasoplegic syndrome - The role of methylene blue. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2005;28(5):705–10.
 44. Bastopcu M, Sargin M, Kuplay H, Erdoğan SB, Yapıcı N, Aka SA. Risk factors for vasoplegia after coronary artery bypass and valve surgery. *J Card Surg.* 2021;36(8):2729–34.
 45. van Vesseme ME, Palmén M, Couperus LE, Mertens B, Berendsen RR, Tops LF, et al. Incidence and predictors of vasoplegia after heart failure surgery. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2017;51(3):532–8.

46. Mesa JEF, Kenia D, García MP, Cordero ÁMP, Elizabeth D, Vázquez D, et al. Predictores de bajo gasto cardíaco perioperatorio en pacientes operados de cirugía cardíaca valvular. *CorSalud*. 2018;10(4):286–93.
47. Riera M, Carrillo A, Ibáñez J, Sáez De Ibarra JI, Fiol M, Bonnin YO. Valor predictivo del modelo EuroSCORE en la cirugía cardíaca de nuestro centro. *Med Intensiva*. 2007;31(5):231–6.
48. Rodríguez-Chávez LL, Figueroa-Solano J, Muñoz-Consuegra CE, Avila-Vanzzini N, Kuri-Alfaro J. EuroSCORE subestima el riesgo de mortalidad en cirugía cardíaca valvular de población mexicana. *Arch Cardiol México*. 2017;87(1):18–25.
49. Yap CH, Reid C, Yii M, Rowland MA, Mohajeri M, Skillington PD, et al. Validation of the EuroSCORE model in Australia. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2006;29(4):441–6.
50. Raja SG, Fida N. Should angiotensin converting enzyme inhibitors/angiotensin II receptor antagonists be omitted before cardiac surgery to avoid postoperative vasodilation? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2008;7(3):470–5.
51. Noubiap JJ, Nouthe B, Sia YT, Spaziano M. Effect of preoperative renin-angiotensin system blockade on vasoplegia after cardiac surgery: A systematic review with meta-analysis. *World J Cardiol*. 2022;14(4):250–9.
52. Vaur L, Bobrie G, Dutrey-dupagne C, Dubroca I, Vaisse B. Short-Term Effects of Withdrawing Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor Therapy on Home Self-Measured Blood Pressure in Hypertensive Patients. *Am J Hypertens*. 1998;11(2):165–73.
53. Ahmed AK, Kamath NS, El Kossi M, El Nahas AM. The impact of stopping inhibitors of the renin-angiotensin system in patients with advanced chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(12):3977–82.
54. Levin MA, Lin HM, Castillo JG, Adams DH, Reich DL, Fischer GW. Early on-cardiopulmonary bypass hypotension and other factors associated with vasoplegic syndrome. *Circulation*. 2009;120(17):1664–71.
55. Lambden S, Creagh-brown BC, Hunt J, Summers C, Forni LG. Definitions and pathophysiology of vasoplegic shock. *Crit Care Med*. 2018;22(1):274.
56. Guarracino F, Habicher M, Treskatsch S, Sander M. Vasopressor Therapy in Cardiac Surgery—An Experts’ Consensus Statement. *J Cardiothorac Vasc Anesth*.

2021;35(4):1018–29.

57. Omar S, Zedan A, Nugent K. Cardiac vasoplegia syndrome: Pathophysiology, risk factors and treatment. *Am J Med Sci*. 2015;349(1):80–8.
58. Kortekaas KA, Lindeman JHN, Reinders MEJ, Palmen M, Klautz RJM, De Groot PG, et al. Pre-existing endothelial cell activation predicts vasoplegia after mitral valve surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013;17(3):523–30.
59. Sun X, Zhang L, Hill PC, Lowery R, Lee AT, Molyneaux RE, et al. Is incidence of postoperative vasoplegic syndrome different between off-pump and on-pump coronary artery bypass grafting surgery? *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2008;34(4):820–5.
60. López-Sendón J, Swedber K, McMurray J, Tamargo J. Documento de Consenso de Expertos sobre bloqueadores de los receptores β -adrenérgicos. *Rev Española Cardiol*. 2005;58(1):65–90.
61. ten Broecke PWC, De Hert SG, Mertens E, Adriaensen HF. Effect of preoperative β -blockade on perioperative mortality in coronary surgery. *Br J Anaesth* [Internet]. 2003;90(1):27–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aeg013>
62. Lorenzo S. Síndrome de bajo gasto cardíaco en el posoperatorio de cirugía cardíaca. *Rev Uruguaya Cardiol*. 2020;35(5):385–94.
63. Rossi M, M^aRoca S, Pereira A, Aurora M. Protocolo de manejo del paciente con terapia de óxido nítrico. *Enfermería en Cardiol*. 2017;72:56.
64. Efrén Santos-Martínez L, Bautista-Bautista É, Rivero-Sigarroa E, Ñamendys-Silva SA, Alberto Carrillo-Rojas J. Hipertensión pulmonar posoperatoria y síndrome de bajo gasto cardíaco derecho. *Arch Cardiol Mex* [Internet]. 2011;81(October 2020):41–6. Available from: www.elsevier.com.mx
65. Kilger E, Weis F, Briegel J, Frey L, Goetz AE, Reuter D, Nagy A, Schuetz A, Lamm P, Knoll A PK. Stress doses of hydrocortisone reduce severe systemic inflammatory response syndrome and improve early outcome in a risk group of patients after cardiac surgery. *Crit Care Med*. 31(4):1068–74.
66. Bolton CH, Downs LG, Victory JGG, Dwight JF, Tomson CRV, Mackness MI, et al. Endothelial dysfunction in chronic renal failure: Roles of lipoprotein oxidation and pro-inflammatory cytokines. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16(6):1189–97.

67. Lim P, Le Maistre M, Campanini LB, De Roux Q, Mongardon N, Landon V, et al. Vasoplegic Syndrome after Cardiac Surgery for Infective Endocarditis. *J Clin Med*. 2022;11(19):1–10.
68. Shahzad S, Aaron M, Klick J, Evans A. Vasoplegia After Cardiovascular Procedures— Pathophysiology and Targeted Therapy. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 32(2):1013–22.
69. Andaluz-Ojeda D, Cantón-Bulnes M, Richter CP, Garnach. Fármacos vasoactivos en el tratamiento del shock séptico. *Med Intensiva*. 2022;46(1):26–37.
70. Holmes CL, Walley KR, Chittock DR, Lehman T, Russell JA. The effects of vasopressin on hemodynamics and renal function in severe septic shock: A case series. *Intensive Care Med*. 2001;27(8):1416–21.
71. McIntyre WF, Um KJ, Alhazzani W, Lengyel AP, Hajjar L, Gordon AC, et al. Association of vasopressin plus catecholamine vasopressors vs catecholamines alone with atrial fibrillation in patients with distributive shock a systematic review and meta-Analysis. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2018;319(18):1889–900.
72. Cheng Y, Pan T, Ge M, Chen T, Ye J, Lu L, et al. Evaluation of vasopressin for vasoplegic shock in patients with preoperative left ventricular dysfunction after cardiac surgery: A propensity-score analysis. *Shock*. 2018;50(5):519–24.
73. Dunning J, Levine A, Ley J, Strang T, Lizotte DE, Lamarche Y, et al. The Society of Thoracic Surgeons Expert Consensus for the Resuscitation of Patients Who Arrest After Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg*. 2017;103(3):1005–20.
74. Levy B, Bastien O, Benjelid K, Cariou A, Chouihed T, Combes A, et al. Experts' recommendations for the management of adult patients with cardiogenic shock. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2015;5(1):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13613-015-0052-1>
75. Singer M, Deutschman C, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801–10.
76. Sponholz C, Schelenz C, Reinhart K, Schirmer U, Stehr SN. Catecholamine and volume therapy for cardiac surgery in Germany - Results from a postal survey. *PLoS One*. 2014;9(8).
77. Guerci P, Belveyre T, Mongardon N, Novy E. When to start vasopressin in septic shock:

the strategy we propose. Crit Care [Internet]. 2022;26(1):22–3. Available from:
<https://doi.org/10.1186/s13054-022-04001-4>