



VNIVERSITAT E VALÈNCIA

**Facultad de Medicina y Odontología.**

**Departamento de Cirugía.**

Programa de Doctorado: 3139 Medicina.

**Evaluación de nuevas estrategias diagnósticas en  
el síndrome de bajo gasto cardíaco postoperatorio.**

TESIS DOCTORAL

Autora:

IRATXE ZARRAGOIKOETXEA JAUREGUI.

Directora:

Dra. ROSARIO VICENTE GUILLÉN.

Valencia, 10 de Octubre 2019

Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor.

Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia.

Facultad de Medicina. Universidad de Valencia.

## **TESIS DOCTORAL**

### **Evaluación de nuevas estrategias diagnósticas en el síndrome de bajo gasto cardíaco postoperatorio.**

Iratxe Zarragoikoetxea Jauregui. Licenciada en Medicina y Cirugía. Especialista en Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor del Dolor.

Directora:

Dra. Rosario Vicente Guillén. Doctora en Medicina. Especialista en Anestesiología y Reanimación. Jefa de Sección de la Unidad de Reanimación del Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. Profesora asociada del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia.

## **Certificado de los directores.**

Dña. Rosario Vicente Guillén, doctora en Medicina, profesora asociada del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia y Jefa de Sección de la Unidad de Reanimación del Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia.

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado: "Evaluación de nuevas estrategias diagnósticas en el síndrome de bajo gasto cardíaco postoperatorio", realizado por Dña. Iratxe Zarragoikoetxea Jauregui, reúne los requisitos necesarios para su presentación y defensa para optar al título de Doctora en Medicina por la Universitat de València.

Y para que conste y obre a los efectos oportunos, expedimos el presente certificado en Valencia a 10 de Octubre de 2019.

Fdo:

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'R. Vicente Guillén', written in a cursive style.

Dra. Rosario Vicente Guillén.

## **Agradecimientos.**

A Aita y Ama.

A mis hijos, Josu y Manel, por enseñarme lo que significa el amor incondicional y hacerme vivir la vida de una forma que nunca imaginé.

A Rosario, mujer y profesional incomparable en un mundo de hombres. Gracias por marcar el camino a seguir.

A Azucena, incansable buscadora de nuevos retos, inasequible al desaliento.

A mis compañeras de guardia, Marta y Paula, que me tienen que aguantar cada 8 días y siempre me han alentado a seguir con el proyecto a pesar de las dificultades.

A Pilar Argente, por su trabajo sin pausa y su apoyo incondicional.

Pero sobre todo quiero agradecer este trabajo a Jaime, leal compañero y amigo. Nunca dejaré de compartir mis sueños y sonrisas contigo. Te quiero.

## Resumen.

**Introducción.** El síndrome de bajo gasto cardíaco (SBGC) es una complicación grave del postoperatorio en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca que asocia una morbilidad y mortalidad significativas. El desarrollo de SBGC es multifactorial incluyendo factores preoperatorios, intraoperatorios y postoperatorios. El diagnóstico y el tratamiento precoz se consideran clave para mejorar los resultados clínicos. Dentro de las herramientas diagnósticas del SBGC y la monitorización de la respuesta al tratamiento inotrope disponemos entre otros de los biomarcadores plasmáticos y la ecocardiografía. La determinación preoperatoria y postoperatoria de los péptidos natriuréticos (PN) ha mostrado una importante asociación con eventos cardiovasculares y en el contexto de la insuficiencia cardíaca se ha observado un cambio en sus niveles tras la respuesta positiva a la infusión de dobutamina. Así mismo la ecocardiografía es actualmente un método diagnóstico que se realiza de forma rutinaria en pacientes con sospecha de SBGC tras la cirugía cardíaca, dada su no invasividad y la amplia disponibilidad en el entorno de los cuidados críticos. A pesar de su amplia utilización y numerosas publicaciones, en la mayoría de los estudios observacionales y ensayos clínicos que valoraron el efecto de las terapias inotrópicas, el diagnóstico de SBGC se definió según los criterios clínicos, y no se ha establecido el papel diagnóstico de la ecocardiografía en este contexto. La evaluación temprana de los PN y los parámetros ecocardiográficos tras el inicio de los inotropos puede ayudar a adaptar el soporte farmacológico y predecir el resultado clínico.

**Objetivos.** En el presente estudio se investiga: 1) Los principales descriptores ecocardiográficos del SBGC tras cirugía cardíaca en pacientes adultos; 2) La capacidad discriminativa de los PN para el diagnóstico de complicaciones postoperatorias a los 30 días después de la cirugía. 3) La caracterización de la respuesta aguda a inotropos positivos mediante la monitorización ecocardiográfica, hemodinámica y la determinación de los biomarcadores plasmáticos (NT-proBNP); y 4) la asociación entre los parámetros ecocardiográficos y la respuesta inotrópica aguda con los resultados clínicos y los PN.

**Métodos.** Estudio unicéntrico, observacional, prospectivo. Reclutamiento en dos fases. Parte 1. Estudio de los PN en cirugía cardíaca. Pacientes sometidos a cirugía electiva de revascularización coronaria, sustitución valvular o cirugía combinada. Se describió el perfil del NT-proBNP en el postoperatorio de la cirugía cardíaca y su relación con el SBGC. Así mismo se evaluó la capacidad discriminativa del NT-proBNP para las principales complicaciones postoperatorias. Se clasificaron los pacientes en tres grupos en base a las complicaciones desarrolladas hasta los 30 días postoperatorios: 1-No complicados; 2-Complicaciones cardíacas; 3-Complicaciones no cardíacas. Se analizó el NT-proBNP antes y después de la cirugía, y se comparó entre los grupos de estudio. Parte 2. Caracterización ecocardiográfica del SBGC. Pacientes sometidos a cirugía electiva de revascularización coronaria, sustitución valvular o cirugía combinada diagnosticados de SBGC en los que al margen del presente estudio se decide tratamiento con dobutamina. Se reclutó un grupo control con evolución postoperatoria no complicada.

**Resultados.** Parte 1. Se reclutaron 123 pacientes. En el grupo 1, los pacientes eran más jóvenes que los grupos 2 y 3 ( $64 \pm 9$ ,  $70 \pm 8$  y  $73 \pm 8$  respectivamente,  $p = 0,002$ ); la disfunción ventricular y la insuficiencia cardíaca preoperatoria fue significativamente menos frecuente en los grupos 1 y 3 (6%, 23% y 7%,  $p = 0,036$ ), (5%, 18% y 20%,  $p = 0,039$ ) respectivamente. En pacientes complicados por cualquier causa, el NT-proBNP fue notablemente más alto, con diferencias significativas entre los grupos 2 y 3 (2332, [766-4086] versus 1026, [698-2425],  $p = 0,001$ ) Parte 2. Se reclutaron 38 pacientes diagnosticados de SBGC y 12 controles. La IVT del TSVI fue el parámetro con mayor capacidad discriminativa para SBGC, el punto de corte óptimo de 16,6 cm proporcionó una sensibilidad y especificidad del 100% para discriminar a los pacientes de los controles. Los parámetros de rendimiento miocárdico derivados de la IVT del TSVI (37% de aumento) y las velocidades sistólicas laterales (onda s' del VI y VD) mostraron un aumento temprano tras la infusión de dobutamina. La disfunción preoperatoria del VD fue menos frecuente en los supervivientes (12,5 vs 71%,  $p < 0,002$ ). Entre los parámetros ecocardiográficos, no se observaron diferencias significativas en la evaluación inicial ni en cambios tempranos tras el inicio de la dobutamina (IVT del

TSVI 11.8 frente a 11.4 cm, y cambio relativo 37 vs 36) entre los pacientes los pacientes que fallecieron y los que no. No se encontró relación entre el cambio de la IVT del TSVI y los niveles de NT-proBNP tras la infusión de dobutamina.

**Conclusiones.** En el postoperatorio de la cirugía cardíaca, los niveles elevados de NT-proBNP se asocian a un peor pronóstico. Las complicaciones postoperatorias tempranas tanto cardíacas como no cardíacas están relacionadas con aumentos significativos en sus concentraciones. La ecocardiografía es una técnica de expansión en pacientes críticos que ofrece información valiosa en términos de pronóstico y monitorización de respuesta al tratamiento. El gasto cardíaco puede ser determinado con precisión a través de la ecocardiografía y a pesar de sus limitaciones es un excelente monitor de rendimiento cardíaco no continuo pero no invasivo.

## **Abstract.**

**Introduction.** Low cardiac output syndrome (LCOS) is a serious postoperative complication in patients undergoing cardiac surgery that associates significant morbidity and mortality. LCOS is a multifactorial complication related to preoperative, intraoperative and postoperative factors. Early diagnosis and treatment are considered crucial improving clinical outcomes. Biomarkers and echocardiography are the LCOS diagnostic and treatment monitoring tools. Preoperative and postoperative determination of natriuretic peptides (NP) has shown an important association with cardiovascular events and in heart failure scenario a correlation between dobutamine infusion and NP levels has been observed. Due to its non-invasiveness and wide availability in the critical care setting, echocardiography is currently a diagnostic method routinely performed in patients with suspected LCOS after cardiac surgery. Despite its extensive use and numerous publications, in most of the observational studies and clinical trials that assessed the effect of inotropic therapies, LCOS diagnosis was defined according to clinical criteria, and it has not been established the diagnostic role of echocardiography in this context. Early evaluation of NP and echocardiographic parameters after inotrope initiation could help to adapt pharmacological support and predict clinical outcomes.

**Objectives.** The present study investigates: 1) Main echocardiographic descriptors of LCOS after cardiac surgery in adult patients; 2) Discriminative capacity of NP for postoperative complications up to 30 days after surgery. 3) Acute response to positive inotropes: echocardiographic characterization, hemodynamic monitoring and determination of plasma biomarkers (NT-proBNP); and 4) the association between echocardiographic parameters and acute inotropic response with clinical outcomes and NP.

**Methods.** Unicentric, observational, prospective study. Patient recruitment was done in two phases. Part 1. NP in cardiac surgery. Patients undergoing elective surgery for coronary revascularization, valvular replacement or combined surgery were recruited. Postoperative NT-proBNP profile after cardiac and its relationship with the LCOS was described. NT-proBNP discriminative capacity for the main

postoperative complications was investigated. Patients were classified into three groups based on the complications developed up to 30 days postoperatively: 1- Uncomplicated; 2-Cardiac complications; 3-Non-cardiac complications. NT-proBNP was analyzed before and after surgery, and compared between the study groups. Part 2. LCOS echocardiographic characterization. Patients undergoing elective surgery for coronary revascularization, valvular replacement or combined surgery diagnosed with LCOS and treated with dobutamine infusion were recruited. An uneventful postoperative evolution control group was recruited.

**Results.** Part 1. In group 1, patients were younger than in groups 2 and 3 ( $64 \pm 9$ ,  $70 \pm 8$  and  $73 \pm 8$  respectively,  $p = 0.002$ ); Ventricular dysfunction and preoperative heart failure were significantly less frequent in groups 1 and 3 (6%, 23% and 7%,  $p = 0.036$ ), (5%, 18% and 20%,  $p = 0.039$ ). In patients complicated by any cause, NT-proBNP was markedly higher, with significant differences between groups 2 and 3 (2332, [766-4086] versus 1026, [698-2425],  $p = 0.001$ ). Part 2. LVOT VTI was the parameter with greater discriminative capacity for LCOS, the optimal cut-off point of 16.6 cm provided a sensitivity and specificity of 100% to discriminate patients from the controls. Myocardial performance parameters derived from the LVOT VTI (37% increase) and the lateral systolic velocities (LV and RV s' wave ) showed an early increase after dobutamine infusion. Preoperative RV dysfunction was less frequent in survivors (12.5% vs 71%,  $p < 0.002$ ). Among the echocardiographic parameters, no significant differences were observed in the initial evaluation or in early changes after the onset of dobutamine (LVOT VTI 11.8 versus 11.4 cm, and relative change 37 vs. 36) between the patients who died and survivors. No relationship was found between the change in the LVOT VTI and NT-proBNP levels after dobutamine infusion.

**Conclusions.** In the postoperative period of cardiac surgery, elevated levels of NT-proBNP are associated with a worse prognosis. Early postoperative complications, both cardiac and non-cardiac, are related to significant increases in NP concentrations. Echocardiography is an expansion technique in critically ill patients that offers valuable information in terms of prognosis and treatment response monitoring. Cardiac output can be accurately determined through echocardiography

and, despite its limitations, it is an excellent non-continuous but non-invasive cardiac performance monitor.

## Resum.

**Introducció.** La síndrome de baix cabal cardíac (SBCC) és una complicació greu del postoperatori en els pacients sotmesos a cirurgia cardíaca que associa una morbiditat i mortalitat significatives. El desenvolupament de SBCC és multifactorial incloent factors preoperatoris, intraoperatòries i postoperatòries. El diagnòstic i el tractament precoç es consideren clau per millorar els resultats clínics. Dins de les eines diagnòstiques de l'SBCC i el seu monitoratge al tractament inotrop disposem entre altres dels biomarcadors plasmàtics i l'ecocardiografia. La determinació preoperatòria i postoperatòria dels pèptids natriurètics (PN) ha mostrat una important associació amb esdeveniments cardiovasculars i en el context de la insuficiència cardíaca s'ha observat un canvi en els seus nivells després de la resposta positiva a la infusió de dobutamina. Així mateix l'ecocardiografia és actualment un mètode diagnòstic que es realitza de forma rutinària en pacients amb sospita de SBCC després de la cirurgia cardíaca, donada la seva no invasivitat i l'àmplia disponibilitat en l'entorn de les cures crítiques. Malgrat la seva àmplia utilització i nombroses publicacions, en la majoria dels estudis observacionals i assaigs clínics que van valorar l'efecte de les teràpies inotròpiques, el diagnòstic de SBCC es va definir segons els criteris clínics, i no s'ha establert el paper diagnòstic de l'ecocardiografia en aquest context. L'avaluació primerenca dels PN i els paràmetres ecocardiogràfics després de l'inici dels inotrops pot ajudar a adaptar el suport farmacològic i predir el resultat clínic.

**Objectius.** En el present estudi s'investiga: 1) Els principals descriptors ecocardiogràfics del SBCC després de cirurgia cardíaca en pacients adults; 2) La capacitat discriminativa dels PNs per al diagnòstic de complicacions postoperatòries als 30 dies després de la cirurgia. 3) La caracterització de la resposta aguda a inotrops positius mitjançant el monitoratge ecocardiogràfic, hemodinàmic i la determinació dels biomarcadors plasmàtics (NT- proBNP); i 4) l'associació entre els paràmetres ecocardiogràfics i la resposta inotròpica aguda amb els resultats clínics i els PN.

**Mètodes.** Estudi unicèntric, observacional, prospectiu. Reclutament en dues fases. Part 1. Estudi dels PN en cirurgia cardíaca. Pacients sotmesos a revascularització coronària electiva, substitució valvular o cirurgia combinada. Es va descriure el perfil de l'NT-proBNP en el postoperatori de la cirurgia cardíaca i la seva relació amb el SBGC. Així mateix es va avaluar la capacitat discriminativa del NT-proBNP per a les principals complicacions postoperatories. Es van classificar els pacients en tres grups en base a les complicacions desenvolupades fins als 30 dies postoperatoris: 1-No complicats; 2-Complicacions cardíques; 3-Complicacions no cardíques. Es va analitzar el NT-proBNP abans i després de la cirurgia, i es va comparar entre els grups d'estudi. Part 2. Descripció ecocardiogràfica del SBGC. Pacients sotmesos a revascularització coronària electiva, substitució valvular o cirurgia combinada diagnosticats de SBCC en els que al marge del present estudi es decideix tractament amb dobutamina. Es recluto un grup control amb evolució postoperatoria no complicada.

**Resultats.** Part 1. En el l grup 1, els pacients eren més joves que els grups 2 i 3 ( $64 \pm 9$ ,  $70 \pm 8$  i  $73 \pm 8$  respectivament,  $p = 0,002$ ); la disfunció ventricular i la insuficiència cardíaca preoperatoria va ser significativament menys freqüent en els grups 1 i 3 (6, 23 i 7%,  $p = 0,036$ ), (5, 18 i 20%,  $p = 0,039$  respectivament). En pacients complicats per qualsevol causa, el NT-proBNP va ser notablement més alt, amb diferències significatives entre els grups 2 i 3 (2332, [766-4086] versus 1026, [698-2425],  $p = 0.001$ ). Part 2. La IVT del TSVI va ser el paràmetre amb més capacitat discriminativa per SBCC, el punt de tall òptim de 16,6 cm va proporcionar una sensibilitat i especificitat del 100% per discriminar els pacients dels controls. Els paràmetres de rendiment miocàrdic derivats de la IVT del TSVI (37% d'augment) i les velocitats sistòliques laterals (ona s' del VI i VD) van mostrar un augment d'hora després de la infusió de dobutamina. La disfunció preoperatoria del VD va ser menys freqüent en els supervivents (12,5 vs 71%,  $p < 0,002$ ). Entre els paràmetres ecocardiogràfics, no es van observar diferències significatives en l'avaluació inicial ni en canvis primerencs després de l'inici de la dobutamina (IVT del TSVI 11.8 enfront de 11.4 cm, i canvi relatiu 37 vs 36) entre els pacients que van morir i els

que no. No s'ha trobat relació entre el canvi el canvi de la IVT del TSVI i els nivells de NT-proBNP després de la infusió de dobutamina.

**Conclusions.** En el postoperatori de la cirurgia cardíaca, els nivells elevats de NT-proBNP s'associen a un pitjor pronòstic. Les complicacions postoperatòries primerenques tant cardíques com no cardíques estan relacionades amb augments significatius en les seves concentracions. L'ecocardiografia és una tècnica d'expansió en pacients crítics que ofereix informació valuosa en termes de pronòstic i monitorització de resposta al tractament. El cabal cardíac pot ser determinat amb precisió a través de l'ecocardiografia i malgrat les seves limitacions és un excel·lent monitor de rendiment cardíac no continu però no invasiu.

## **Índice de contenidos.**

	<b>Página</b>
<b>INDICE.....</b>	<b>1</b>
<b>LISTADO DE SIMBOLOS, ABREVIATURAS Y SIGLAS.....</b>	<b>4</b>
<b>LISTADO DE TABLAS, FIGURAS E IMÁGENES.....</b>	<b>9</b>
<b>1. INTRODUCCION.....</b>	<b>13</b>
<b>1.1 Síndrome de bajo gasto cardíaco. ....</b>	<b>14</b>
1.1.1 Definición, incidencia y mortalidad. ....	14
1.1.2 Fisiopatología.....	15
1.1.3 Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. ....	18
1.1.4 Disfunción sistólica del ventrículo derecho. ....	18
1.1.5 Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo.....	19
1.1.6 Factores de riesgo .....	19
1.1.7. Diagnóstico .....	22
1.1.8 Tratamiento.....	29
<b>1.2 Péptidos natriuréticos. ....</b>	<b>32</b>
1.2.1 Bioquímica de los PN. ....	32
1.2.2 Variabilidad biológica de los PN.....	35
1.2.3 Variabilidad analítica de los PN.....	37
1.2.4 Métodos de determinación de los PN. ....	38
1.2.5 PN en la insuficiencia cardíaca y la cardiopatía isquémica.....	38
1.2.6 PN en cirugía no cardíaca.....	40
1.2.7 PN en la cirugía cardíaca. ....	40
1.2.8 PN en las unidades de cuidados críticos. ....	41
<b>1.3 Reserva contráctil en el SBGC.....</b>	<b>42</b>
<b>2. HIPÓTESIS .....</b>	<b>43</b>
<b>3. OBJETIVOS. ....</b>	<b>45</b>
<b>4. MÉTODOS. ....</b>	<b>47</b>
4.1 Diseño del estudio.....	48
4.2 Periodo de realización.....	48
4.3 Selección de pacientes y aspectos éticos. ....	48
4.4 Definición de las variables del estudio y recogida de datos.....	49
4.5 Medición de los efectos principales y secundarios.....	53
4.6 Procedimientos del estudio.....	55
4.7 Seguimiento.....	58

4.8 Estimación del tamaño muestral.....	58
4.9 Análisis estadístico.....	59
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>61</b>
<b>5.1 Estudio de los PN en cirugía cardíaca .....</b>	<b>62</b>
5.1.1 Descripción de la población.....	62
5.1.2 Complicaciones postoperatorias.....	64
5.1.3 Curso evolutivo del NT-proBNP en cirugía cardíaca.....	66
5.1.4 Utilidad del NT-proBNP perioperatorio para el diagnóstico de SBGC....	72
5.1.5 Capacidad discriminativa del NT-proBNP para complicaciones cardíacas y no cardíacas. Curvas ROC.....	79
<b>5.2 Caracterización ecocardiográfica del SBGC .....</b>	<b>84</b>
5.2.1 Descripción de la población .....	84
5.2.2 Parámetros ecocardiográficos, hemodinámicos y biomarcadores en pacientes con SBGC frente a controles. Curvas ROC.....	87
5.2.3 Respuesta aguda a la dobutamina en pacientes con SBGC.....	90
5.2.4 Resultados clínicos y asociación con parámetros diagnósticos de SBGC.....	94
5.2.5 Patrones hemodinámicos del SBGC y su respuesta a la dobutamina....	96
<b>6. DISCUSIÓN .....</b>	<b>99</b>
6.1 Estudio de los PN en cirugía cardíaca.....	100
6.2 Caracterización ecocardiográfica del SBGC.....	107
6.3 Parámetros analíticos en el SBGC.....	110
6.4 Respondedores a catecolaminas y sostenibilidad de la respuesta.....	111
6.5 Caracterización hemodinámica del SBGC y la respuesta hemodinámica a dobutamina.....	113
<b>7. LIMITACIONES.....</b>	<b>117</b>
<b>8. CONCLUSIONES.....</b>	<b>119</b>
<b>9. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>121</b>

## **Listado de símbolos, abreviaturas y siglas.**

**ACV.** Accidente cerebrovascular.

**ANP.** Péptido natriurético atrial.

**BCPIA.** Balón de contrapulsación intraaórtico.

**BNP.** Péptido natriurético cerebral.

**CaO<sub>2</sub>.** Contenido arterial de oxígeno.

**CEC.** Circulación extracorpórea.

**CFA.** Cambio fraccional de área.

**CNP.** Péptido natriurético tipo C.

**DM.** Diabetes mellitus.

**DNP.** Péptido natriurético tipo D.

**DO<sub>2</sub>.** Transporte arterial de oxígeno.

**ECMO.** Extracorporeal Membrane Oxygenator.

**EPOC.** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

**ETE.** Ecografía transesofágica.

**ETT.** Ecografía transtorácica.

**EVLW.** Agua extravascular pulmonar.

**FA.** Fibrilación auricular.

**FC.** Frecuencia cardíaca.

**FE.** Fracción de eyección.

**FEVI.** Fracción de eyección del VI.

**GC.** Gasto cardíaco.

**GEDV.** Volumen telediastólico global.

**h.** Grosor del ventrículo.

**Hb.** Hemoglobina

**HTA.** Hipertensión arterial.

**HTP.** Hipertensión pulmonar.

**IAM.** Infarto agudo de miocardio.

**IC.** Índice cardíaco

**IECA.** Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

**IMC.** Índice de masa corporal.

**IP.** Insuficiencia pulmonar.

**IRC.** Insuficiencia renal crónica.

**IT.** Insuficiencia tricúspide.

**IVT.** Integral velocidad tiempo.

**NPR.** Receptores de los PN.

**NT-proBNP.** Fragmento N-terminal de la prohormona del péptido natriurético cerebral.

**NYHA.** New York Heart Association.

**PA.** Presión arterial.

**PAI.** Presión en la aurícula izquierda.

**PAM.** Presión arterial media

**PANI.** Presión arterial no invasiva.

**PCP.** Presión de enclavamiento pulmonar.

**PN.** Péptidos natriuréticos.

**proBNP.** Prohormona del péptido natriurético cerebral.

**PTDVI.** Presión telediastólica del ventrículo izquierdo.

**PVC.** Presión venosa central.

**RTDVI.** Radio telediastólico del ventrículo izquierdo.

**RVP.** Resistencias vasculares pulmonares.

**RVS.** Resistencias vasculares sistémicas.

**SatO2art.** Saturación arterial de oxígeno.

**SatO2ven.** Saturación venosa de oxígeno.

**SBGC.** Síndrome de bajo gasto cardíaco

**SC.** Shock cardiogénico.

**SDRA.** Síndrome de distrés respiratorio agudo.

**SNS.** Sistema nervioso simpático.

**SRAA.** Sistema renina-angiotensina-aldosterona.

**SRIS.** Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

**SVcO2.** Saturación venosa central de oxígeno.

**SVO2.** Saturación venosa mixta de oxígeno.

**TAPSE.** Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion.

**TDI.** Doppler tisular.

**TEP.** Tromboembolismo pulmonar.

**TSVI.** Tracto de salida del ventrículo izquierdo.

**VCI.** Vena cava inferior.

**VD.** Ventrículo derecho.

**VI.** Ventrículo izquierdo.

**VO2.** Consumo de oxígeno.

**VPP.** Variación de la presión de pulso.

**VS.** Volumen sistólico

**VS.** Volumen sistólico.

**VS<sub>i</sub>.** Volumen sistólico indexado.

**VVS.** Variación del volumen sistólico.

**WMI.** Wall motion Index.

## **Listado de tablas, figuras e imágenes.**

<b>-INTRODUCCIÓN.</b>	<b>Página</b>
<b>Figura 1.</b> Fisiopatología del SBGC.....	22
<b>Imagen 1.</b> Taponamiento cardíaco.....	23
<b>Figura 2.</b> Determinación de la PVC a través de la VCI.....	24
<b>Imagen 2.</b> Obstrucción del tracto de salida del VI.....	25
<b>Tabla 1.</b> Diagnóstico diferencial de la hipotensión en el postoperatorio de cirugía cardíaca.....	28
<b>Figura 3.</b> Estructura de los PN.....	33
<b>Figura 4.</b> Estructura del BNP.....	34
<b>Figura 5.</b> Fisiopatología de los PN.....	35
<b>Figura 6.</b> Evolución postoperatoria del NT-proBNP cirugía cardíaca.....	41
<b>-MÉTODOS.</b>	
<b>Figura 7.</b> Protocolo de ecocardiografía postoperatoria.....	52
<b>Figura 8.</b> Esquema de inclusión y procedimientos del estudio para las partes 1 y 2.....	55
<b>Tabla 2.</b> Monitorización hemodinámica en la Unidad de Reanimación.....	57
<b>-RESULTADOS.</b>	
<b>Tabla 3.</b> Características basales de los pacientes de la Parte 1.....	63
<b>Tabla 4.</b> Datos del tipo de cirugía y variables intraoperatorias Parte 1.....	64
<b>Tabla 5.</b> Complicaciones postoperatorias Parte 1.....	65
<b>Tabla 6.</b> SBGC según tipo de cirugía.....	65
<b>Tabla 7.</b> SBGC según subtipos de cirugía.....	66
<b>Figura 9.</b> Evolución del NT-proBNP en la cohorte global de la parte 1.....	67
<b>Figura 10.</b> Evolución del NT-proBNP por sexo y edad.....	68
<b>Figura 11.</b> Evolución del NT-proBNP por FEVI y presencia/ausencia de FA...68	
<b>Figura 12.</b> Evolución del NT-proBNP por estadio de la NYHA y EUROSCORE.69	
<b>Figura 13.</b> Evolución del NT-proBNP por el tipo de cirugía cardíaca.....	70
<b>Figura 14.</b> Niveles de NT-proBNP según ausencia/presencia de SBGC.....	71

<b>Figura 15.</b> Niveles de NT-proBNP hasta el 4º día postoperatorio sin/con SBGC.....	71
<b>Figura 16.</b> Niveles de NT-proBNP según la ausencia/presencia de SBGC y tipo de cirugía.....	72
<b>Figura 17.</b> Curvas ROC para NT-proBNP preoperatorio, a las 6 horas y 24 horas postoperatorias.....	73
<b>Tabla 8.</b> Puntos de corte de las curvas ROC para el NT-proBNP preoperatorio y postoperatorio (24h).....	74
<b>Tabla 9.</b> Modelo clínico.....	75
<b>Tabla 10.</b> Modelo clínico máximo sin NT-proBNP.....	76
<b>Tabla 11.</b> Modelo clínico reducido sin NT-proBNP (sólo variables con OR $p < 0,1$ ).....	76
<b>Tabla 12.</b> Modelos incluyendo NT-proBNP preoperatorio. Valor predictivo de NT-proBNP preoperatorio (categorizado según punto de corte 990).....	76
<b>Tabla 13.</b> Modelo reducido con NT-proBNP preoperatorio.....	77
<b>Tabla 14.</b> Modelos incluyendo NT-proBNP postoperatorio. Valor predictivo de NTproBNP preoperatorio (categorizado según punto de corte 3396).....	77
<b>Tabla 15.</b> Modelo reducido con NT-proBNP preoperatorio.....	77
<b>Tabla 16.</b> Comparativa de modelos.....	78
<b>Tabla 17.</b> Características clínicas según el tipo de complicación.....	79
<b>Tabla 18.</b> Tipos de cirugía y tiempos por grupos.....	80
<b>Figura 18.</b> Niveles séricos de NT-proBNP (pg/ml) antes y 24 horas después de la cirugía.....	81
<b>Figura 19.</b> Curva ROC para NT-proBNP preoperatorio y desarrollo de complicaciones cardíacas tras la cirugía.....	82
<b>Figura 20.</b> Curva ROC para NT-proBNP postoperatorio y muerte por cualquier causa hasta el día 30.....	83
<b>Figura 21.</b> Curva ROC para NT-proBNP postoperatorio y complicaciones cardíacas (izquierda) y no cardíacas (derecha).....	83
<b>Tabla 19.</b> Características clínicas preoperatorias de los casos y los controles.....	85
<b>Tabla 20.</b> Características intraoperatorias de los casos y los controles.....	86

<b>Tabla 21.</b> Datos ecocardiográficos, hemodinámicos y biomarcadores de casos y controles.....	89
<b>Figura 22.</b> Curvas ROC para el diagnóstico de SBGC.....	90
<b>Figura 23.</b> Panel A. Aumento de la IVT del TSVI tras infusión de 2 horas de dobutamina. Panel B. Diferencias en el aumento de la IVT del TSVI con dosis bajas o altas de dobutamina.....	91
<b>Tabla 22.</b> Respuesta ecocardiográfica, hemodinámica y de biomarcadores tras la infusión de dobutamina.....	92
<b>Tabla 23.</b> Datos clínicos, ecocardiográficos, hemodinámicos y de biomarcadores según dosis de dobutamina dentro del grupo SBGC.....	93
<b>Tabla 24.</b> Predictores univariantes de la duración del soporte con dobutamina en pacientes con SBGC.....	95
<b>Figura 24.</b> Tendencias hemodinámicas y datos ecocardiográficos de los pacientes con normalización de la IVT del TSVI tras la infusión de dobutamina.....	97
<b>Figura 25.</b> Tendencias hemodinámicas y datos ecocardiográficos de los pacientes sin normalización de la IVT del TSVI tras la infusión de dobutamina.....	98
 <b>-DISCUSION.</b>	
<b>Tabla 25.</b> Comparativa de los principales estudios de PN perioperatorios.....	106
<b>Figura 26.</b> Algoritmo diagnóstico.....	116

## **1. Introducción.**

La morbimortalidad perioperatoria continua siendo una de las principales limitaciones de la cirugía cardíaca con circulación extracorpórea y a pesar de verse reducida de forma progresiva en las últimas décadas, la mortalidad global intrahospitalaria en España puede alcanzar hasta un 5,6% según el último registro de la Sociedad Española de Cirugía Cardiorácica (1).

Dentro de las diferentes complicaciones que surgen en el postoperatorio inmediato, el síndrome de bajo gasto cardíaco (SBGC) con una incidencia de hasta un 45%, es una de las complicaciones con mayor morbimortalidad asociada. Dependiendo de la severidad del mismo y el tipo de patología asociada, la mortalidad según diferentes series oscila entre el 5 y el 40% y se asocia con complicaciones como la insuficiencia renal aguda, la insuficiencia respiratoria, la ventilación mecánica prolongada, la hemorragia, las complicaciones neurológicas y la sepsis (2-5).

Dentro de las diferentes técnicas de monitorización de rutina en el perioperatorio de la cirugía cardíaca, la ecocardiografía y la determinación de los péptidos natriuréticos (PN) han cobrado especial relevancia (6, 7). El presente trabajo pretende demostrar la utilidad de ambos en el diagnóstico y seguimiento del SBGC y pretende explorar la capacidad de los PN para predecir la reserva contráctil en el SBGC.

## **1.1 Síndrome de bajo gasto cardíaco**

### **1.1.1 Definición, incidencia y mortalidad.**

El SBGC se define por un gasto cardíaco (GC) insuficiente para proporcionar una entrega correcta de oxígeno tisular con la consiguiente repercusión orgánica a nivel renal, respiratorio, hepático, digestivo, neuromuscular e inmunológico. Los criterios diagnósticos del SBGC son tanto parámetros clínicos como datos objetivables a través de la monitorización hemodinámica. Según las guías se define como SBGC probable cuando solo se dispone de criterios clínicos (oliguria, hipotensión, hipoxemia) y datos analíticos de su repercusión (lactato  $\geq$  2mmol/L, saturación venosa mixta  $<$  65%) y como SBGC/shock cardiogénico (SC) cuando se dispone de un método de monitorización hemodinámico que nos permita objetivar

un índice cardíaco (IC)  $< 2,2/2 \text{ l/min/m}^2$  sin hipovolemia relativa y en ambos casos en pacientes que requieran catecolaminas y/o balón de contrapulsación intraaórtico (BCPIA) (8, 9).

La incidencia de SBGC en el postoperatorio de la cirugía cardíaca es muy variable según los diferentes trabajos publicados, situándose entre el 5-45% de los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca (8). La mortalidad descrita en diferentes series también oscila entre el 5 y el 40% siendo mayor en los casos de mayor severidad como en el SC. Tanto la estancia hospitalaria como la estancia en las unidades de cuidados críticos es mayor en los pacientes que desarrollan SBGC debido al desarrollo de mayor número de complicaciones (10, 11).

### 1.1.2 Fisiopatología.

Las siguientes fórmulas definen los conceptos de GC, IC y presión arterial (PA):

$$GG=FC*VS \quad IC=GC/\text{Superficie corporal} \quad PA=GC*RVS$$

$$\begin{aligned} \text{Frecuencia cardíaca}=FC \quad \text{Volumen sistólico}=VS \quad \text{Presión arterial}=PA \\ \text{Resistencias vasculares sistémicas}=RVS \end{aligned}$$

El VS, elemento fundamental en el cálculo de las GC, es dependiente de la precarga, la poscarga y la contractilidad.

-Precarga: presión intraventricular antes de iniciar la contracción. Sus determinantes son:

-El volumen de llenado: Según la ley de Frank-Starling, la fibra miocárdica se contraerá con mayor fuerza a medida que aumente el volumen de los ventrículos alcanzado un punto de inflexión en el que a pesar de aumentar el volumen, la fuerza no aumentará y aumentará la presión intracavitaria produciendo sobredistensión ventricular.

-Volumen del ventrículo izquierdo (VI) y grosor de la pared miocárdica. La precarga según la Ley de Laplace puede ser definida como:

$$\text{Precarga} = \text{PTDVI} \cdot \text{RTDVI} / h^2$$

- PTDVI= Presión telediastólica del ventrículo izquierdo.
- RTDVI = Radio telediastólico del ventrículo izquierdo.
- h = Grosor del ventrículo.

De forma que a mayor grosor miocárdico menor precarga y a mayor radio del VI mayor precarga.

-La distensibilidad ventricular. La presencia de ventrículos poco compliantes como sucede en la hipertrofia ventricular, las enfermedades infiltrativas, el trasplante cardíaco y la cardiopatía isquémica, implica aunque no siempre, cavidades ventriculares con menor capacidad de llenado y con mayores presiones intraventriculares.

-La contracción auricular. El llenado ventricular comprende diferentes fases. Una de ellas es la contracción auricular que se produce al final de la diástole ventricular; la pérdida de este mecanismo (fibrilación auricular) puede ocasionar una disminución del GC a través de la disminución del VS.

-Poscarga: es la presión ventricular ejercida en la pared ventricular en el momento de la eyección. Sus determinantes son:

-PA. La PA es el producto del GC y las RVS. El aumento de las RVS puede conducir a un aumento de la PA pero con una disminución del GC debido a la presencia de un desacoplamiento ventrículo arterial. En la fisiopatología de la disfunción ventricular derecha por aumento de las resistencias vasculares pulmonares (RVP) la situación es similar, con el agravante de que el ventrículo derecho (VD) posee un menor grosor de la pared miocárdica siendo más vulnerable a los aumentos de presión.

-El cálculo del estrés de la pared miocárdica puede realizarse en cualquier instante de la eyección, pero habitualmente se mide en telesístole. Si consideramos que la poscarga equivale al estrés sistólico, existe por lo tanto una interdependencia

entre precarga y poscarga. El aumento de poscarga disminuye la velocidad de acortamiento; la disminución de la poscarga aumenta el VS.

-Contractilidad:

La contractilidad miocárdica es la capacidad intrínseca de la miofibrilla para acortar su longitud independientemente de las condiciones de pre y poscarga. La contractilidad está influida por los siguientes factores:

- Los niveles de catecolaminas endógenas circulantes de origen suprarrenal.

-La presencia de catecolaminas exógenas.

-Sistema vegetativo. Mientras que el sistema nervioso parasimpático disminuye la contractilidad, el simpático la incrementa.

-La fuerza contráctil dependiente de la FC (fenómeno de la escalera o treppe, o de Bowditch). Un aumento de la FC incrementa progresivamente la fuerza de la contracción, mientras que la disminución produce efecto inverso (12).

El SBGC es una entidad multifactorial pero que en términos generales se puede agrupar en: disfunción sistólica del VI, disfunción sistólica del VD, disfunción diastólica del VI (13).

La función ventricular sistólica tanto derecha como izquierda, las RVS y las RVP además de poder encontrarse alteradas en el preoperatorio pueden verse agravadas por factores perioperatorios como las alteraciones de la temperatura, el dolor, las alteraciones iónicas, la hipoxemia, la hipercarbica, la ventilación mecánica, las arritmias, la anemia y la manipulación quirúrgica. La presencia de hipertensión pulmonar (HTP) tanto precapilar como poscapilar supone un aumento de la poscarga del VD. La HTP y el desarrollo de diferentes alteraciones metabólicas, respiratorias y miocárdicas pueden conducir al fracaso ventricular derecho (14). Así en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) la presencia de presiones elevadas en la vía aérea, la hipoxemia, la hipercarbica y la hipertensión pulmonar pueden agravar la disfunción ventricular. La cardiotoromía además produce una lesión

directa del tejido miocárdico y conlleva la entrada intracavitaria de aire/microembolismos que en el momento del desclampaje aórtico pueden liberarse a la circulación coronaria en mayor o menor medida conduciendo a la isquemia miocárdica siendo su expresión más grave el infarto agudo de miocardio (IAM). Así mismo, la pericardiotomía induce una alteración de las presiones transmitidas al miocardio y de la geometría del ventrículo derecho (15). En este escenario aumenta el consumo miocárdico y tisular de oxígeno que al disminuir el GC conduce a una situación de desbalance metabólico que finalmente lleva al fracaso de la entrega de oxígeno produciendo en su fase final el fracaso multiorgánico.

#### **1.1.3** Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.

La necrosis o la apoptosis de los cardiomiocitos es la causa fundamental de disfunción ventricular izquierda. La etiopatogenia de este proceso puede desarrollarse en la fase preoperatoria (cardiopatía isquémica) y verse agravada en el intraoperatorio debido a la isquemia-reperfusión. Generalmente la pérdida de funcionalidad de los cardiomiocitos en el postoperatorio inmediato es transitoria (aturdimiento miocárdico) aunque procesos postoperatorios como la acidosis y la hipocalcemia pueden perpetuarla (16).

El deterioro de la capacidad de respuesta a la precarga conduce a una disminución del GC y suministro de oxígeno a otros órganos, aumento de la presión capilar pulmonar y finalmente al SC y al edema pulmonar (14).

El aumento de las RVS como sucede en la hipertensión arterial (HTA) también puede llevar al SBGC por disfunción sistólica/diastólica del ventrículo izquierdo sin objetivarse hipotensión arterial (17).

#### **1.1.4** Disfunción sistólica del ventrículo derecho.

Los principales mecanismos fisiopatológicos de la disfunción ventricular derecha son: aumento de la precarga, aumento de la poscarga y alteración de la perfusión coronaria.

Las situaciones que producen un aumento de presiones en el VD como el tromboembolismo pulmonar (TEP), el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), las valvulopatías izquierdas, la disfunción ventricular izquierda, la ventilación mecánica o los aumentos del volumen telediastólico como sucede en la insuficiencia tricúspide (IT) o pulmonar (IP) grave provocan que la perfusión coronaria disminuya, predisponiendo al VD a la isquemia más fácilmente que al izquierdo (18). La disfunción ventricular derecha y la izquierda se encuentran relacionadas. En el caso de la disfunción ventricular izquierda el aumento de las presiones en las venas pulmonares conduce a un aumento de la presión de la arteria pulmonar y finalmente al aumento de la poscarga del VD. En el caso contrario, la alteración de la contractilidad del tabique interventricular que en el caso de la disfunción ventricular derecha se verá desplazado hacia la izquierda, hará que disminuya el llenado (precarga) del VI y por lo tanto disminuya el GC y la perfusión coronaria llevando al agravamiento de la alteración del VD (19).

#### **1.1.5** Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo.

La disfunción diastólica se define como una disminución de la distensibilidad ventricular y por lo tanto un aumento de las presiones de llenado pudiendo asociar o no disfunción sistólica. Aunque la disfunción diastólica por sí sola no sea el mecanismo fundamental de SBGC, hasta un 70% de los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca presentan esta patología predisponiendo en el postoperatorio inmediato (taquiarritmias, sobrehidratación, isquemia) a la descompensación (20).

#### **1.1.6** Factores de riesgo.

Existen diferentes factores preoperatorios, intraoperatorios y postoperatorios que pueden predisponer al desarrollo de SBGC (Figura 1):

\*Factores preoperatorios:

-Edad: La edad ha sido considerada por muchos autores un predictor SBGC aumentando el riesgo del mismo de forma significativa a partir de los 65 años (5, 10).

-Sexo: Aunque el sexo femenino se ha relacionado con mayor incidencia de SBGC existe controversia al respecto. En la cirugía de revascularización coronaria este efecto se ha atribuido a un menor tamaño de la arterias coronarias y en la cirugía de sustitución valvular aórtica aislada posiblemente debido a superficies corporales menores y por lo tanto prótesis más pequeñas (3, 11).

-Diabetes mellitus (DM): Existen trabajos que han relacionado la DM con el SBGC aunque este hallazgo no es muy consistente a lo largo de todas las series (3).

-Escala New York Heart Association (NYHA): Los estadios avanzados de la NYHA presentan mayor riesgo para desarrollar SBGC (2).

-Disfunción ventricular preoperatoria: La disfunción ventricular preoperatoria ha sido descrita como el factor de riesgo más consistente para el desarrollo de SBGC. Como se ha mencionado en el apartado previo, no todos los pacientes con disfunción ventricular, incluso en los casos de depresión severa de la contractilidad, presentan SBGC, pero son estos pacientes los que presentan mayor riesgo de desarrollarlo en la separación del bypass cardiopulmonar y en el postoperatorio inmediato (2, 3, 5).

-Cardiopatía isquémica: La enfermedad de tronco coronario izquierdo y/o la enfermedad de tres vasos y la revascularización incompleta son predictores de SBGC (3, 5).

-Valvulopatías: La insuficiencia mitral isquémica y la sustitución/reparación valvular mitral han sido descritos como predictores de SBGC (2, 21).

-Insuficiencia renal: La disfunción renal preoperatoria conlleva alteraciones iónicas, metabólicas, neuroendocrinas y de volemia que hacen que sea considerada un factor predictor tanto para el desarrollo de SBGC como de muerte (10, 11).

-Estado nutricional: La malnutrición y el denominado paciente frágil, se han relacionado con peores resultados en términos de morbilidad en cirugía cardíaca especialmente en el paciente valvular (2).

\*Factores intra y postoperatorios:

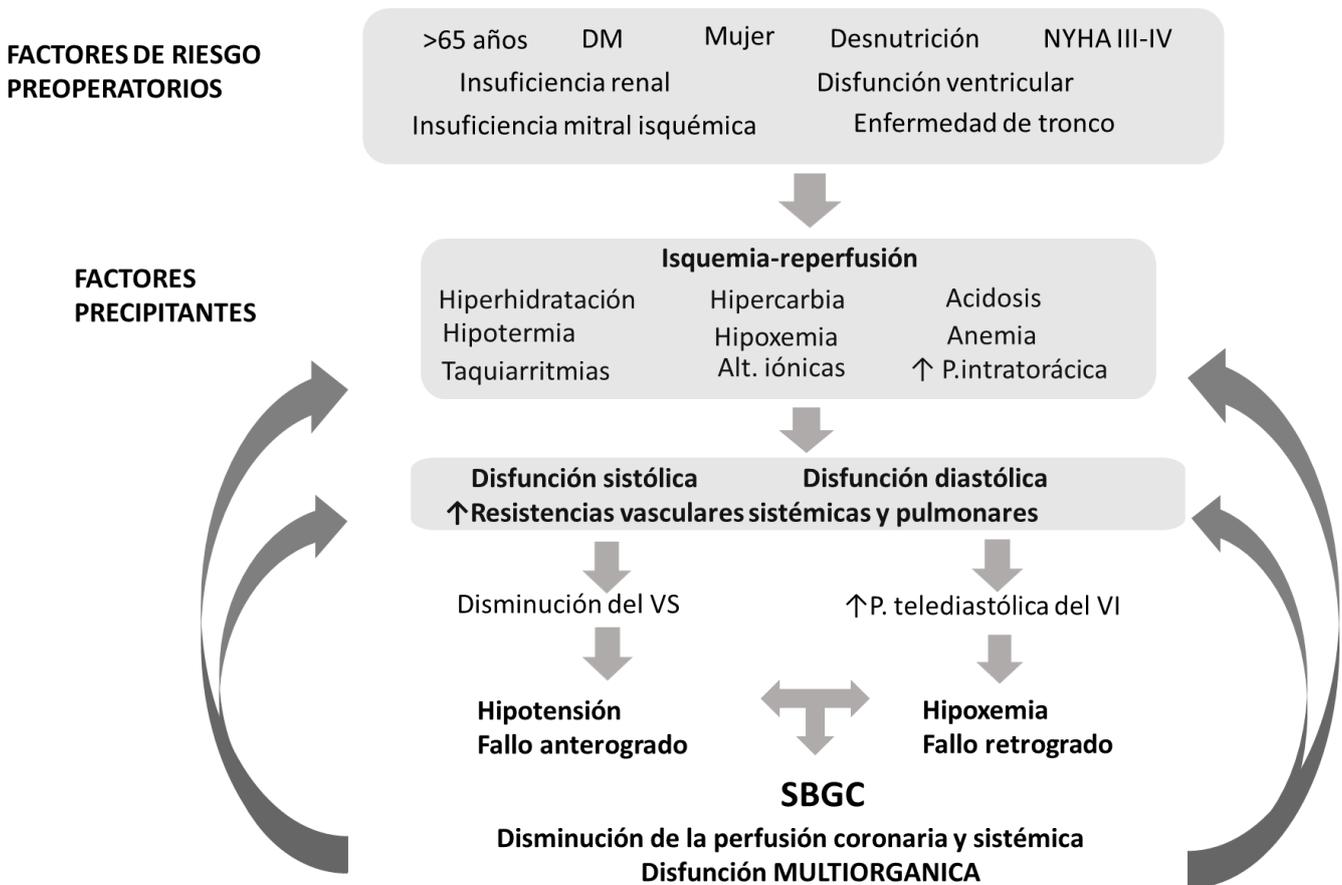
-El bypass cardiopulmonar y la cardioplejia: La respuesta inflamatoria secundaria a la circulación extracorpórea, el tiempo de isquemia, el grado de hipotermia y la isquemia-reperfusión, son factores que contribuyen al desarrollo de SBGC. Es ampliamente conocido que la circulación extracorpórea puede provocar una reacción inflamatoria sistémica con la activación de una cascada de citoquinas capaz de inducir depresión miocárdica, apoptosis y necrosis miocárdica (16). La cardioplejia insuficiente o inadecuadamente administrada puede ser otro de los factores que contribuya al SBGC. El tipo de cardioplejia también ha sido asociada con el desarrollo de SBGC y hay trabajos en los que se ha descrito una mayor incidencia del mismo con cardioplejia cristaloides frente a la hemática (22). Las cirugías con mayor manipulación del tejido y que conllevan mayor tiempo de clampaje aórtico y circulación extracorpórea, conllevan mayor riesgo de SBGC (2, 10).

-Hemorragia y transfusión: La hemorragia y la necesidad de reintervención junto con la politransfusión han sido consideradas factores de riesgo para SBGC. Por un lado la situación de hipoperfusión debido al shock hipovolémico junto con la disminución del transporte de oxígeno debido a los bajos niveles de hemoglobina puede desencadenar disfunción de los cardiomiocitos que se encuentran en una situación de estrés metabólico. Por otro lado la politransfusión a través de la activación de procesos inflamatorios a nivel sistémico y pulmonar y la sobrecarga de volumen sitúan al corazón en un contexto desfavorable (10).

-Cirugía emergente: La cirugía emergente conlleva una mayor morbimortalidad. La cirugía cardíaca tanto coronaria como valvular emergente han sido relacionadas con un mayor riesgo de desarrollar SBGC siendo una constante a lo largo de la gran mayoría de las publicaciones (2, 3, 5, 10).

-Reintervención: Los pacientes con cirugía previa son pacientes de mayor riesgo para el desarrollo de SBGC. El momento de la cirugía previa también cambia el riesgo de SBGC siendo los pacientes con cirugías más recientes los de mayor riesgo (2).

**Figura 1.** Fisiopatología del SBGC.



**1.1.7** Diagnóstico.

El diagnóstico del SBGC se realiza a través de la clínica, las exploraciones derivadas de diferentes métodos de monitorización hemodinámica y los biomarcadores. El GC puede variar y puede ser insuficiente dependiendo de las demandas metabólicas, por lo que la repercusión orgánica es un pilar fundamental en el diagnóstico y la monitorización del tratamiento. Generalmente el SBGC se presenta como un cuadro clínico que asocia hipotensión (en ocasiones hipertensión), oliguria con/sin hipoxemia (9, 14).

Uno de los puntos fundamentales a la hora de realizar el diagnóstico clínico de SBGC es la exclusión de otras causas que pueden producir hipotensión (Figura 2). Estas situaciones son fundamentalmente el taponamiento cardíaco, la hipovolemia,

la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (TSVI) y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) (23).

El taponamiento (Imagen1) se trata de una compresión del corazón que impide un correcto llenado y por lo tanto cursa con un IC bajo. El diagnóstico, aunque clínico (hipotensión, pulso paradójico, aumento de PVC) se puede confirmar a través de la ecocardiografía y su tratamiento en el postoperatorio inmediato es quirúrgico (24).

**Imagen 1.** Taponamiento cardíaco.

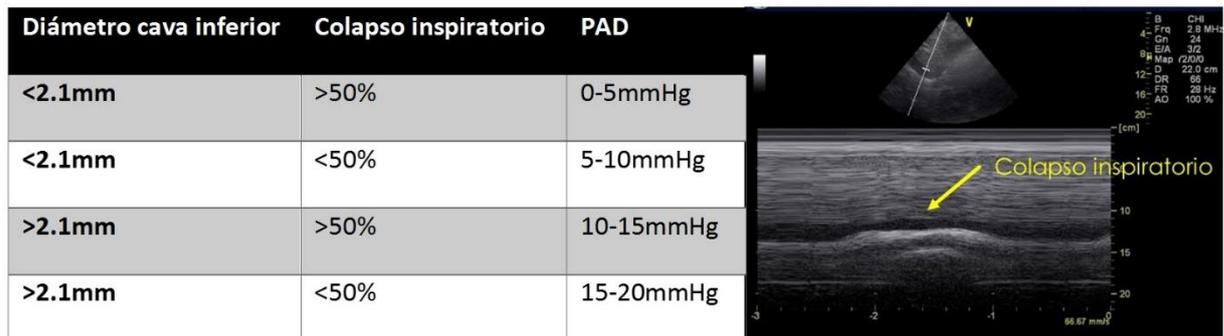


El GC puede disminuir en situaciones de hipovolemia produciendo al igual que el SBGC hipotensión junto con elevación de los niveles de lactato y oliguria. Esta situación es muy prevalente en el postoperatorio de la cirugía cardíaca debido al uso preoperatorio de diuréticos, la ultrafiltración en la circulación extracorpórea, la hemorragia y el ayuno del paciente. La hipovolemia se define como una disminución en el volumen circulante y por lo tanto una disminución de la precarga ventricular. Descartar esta situación es de vital importancia para poder instaurar un tratamiento adecuado. Clásicamente la presión venosa central (PVC) y la presión de enclavamiento pulmonar (PCP) han sido utilizadas como marcadores de volumen/precarga pero en las últimas décadas estos parámetros han sido sustituidos por otros como las dimensiones inspiratorias/espironarias de la vena cava inferior (VCI) (Figura 2) y la variación del volumen sistólico (VVS) a nivel periférico o en el TSVI

(12). Así mismo la determinación de las presiones de llenado de las cámaras izquierdas tradicionalmente realizado a través del catéter de Swan-Ganz (PCP) puede estimarse a través del Doppler espectral y tisular (25).

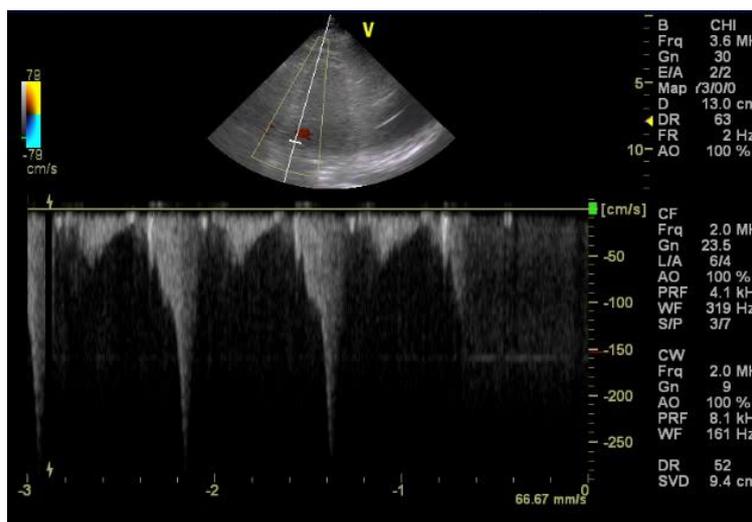
Actualmente no solo la determinación de parámetros estáticos como la PVC, el diámetro de la VCI o la PCP son fundamentales en el diagnóstico de hipovolemia, los parámetros dinámicos, es decir, si el paciente va a mejorar el GC en el caso de que se aumente la precarga, han cobrado especial relevancia (26). La capacidad de respuesta al volumen se define un aumento  $\geq 12\%$  de GC/ VS tras la administración de una carga de volumen o tras la elevación de las extremidades inferiores. La variación del volumen sistólico (VVS) en la integral velocidad tiempo (IVT) del TSVI, es indicativo de hipovolemia y una variación  $\geq 12\%$  es predictivo de respuesta a fluidos (12).

**Figura 2.** Determinación de la PVC a través de la VCI.



La obstrucción del TSVI (Imagen 2) es una complicación que se produce hasta en un 20% de los pacientes con hipertrofia ventricular y que puede ser diagnosticada a través de la ecocardiografía. Esta complicación se produce por obstrucción dinámica del TSVI en ventrículos con hipertrofia septal en contextos de hipovolemia y/o hiperdinamia y su tratamiento es generalmente contrario al del SBGC siendo principal la fluidoterapia y la disminución/retirada de los inotropos. El diagnóstico de certeza puede realizarse a través de la ecocardiografía (27).

**Imagen 2.** Obstrucción del tracto de salida del VI.



El SRIS es una situación de hipotensión arterial en la que la función ventricular es normal y la alteración hemodinámica fundamental está centrada en la presencia de RVS por debajo del límite de la normalidad y un GC normal/aumentado (28). En este caso la ecocardiografía puede objetivar un ventrículo hiperdinámico, con volúmenes telesistólicos bajos. La fisiopatología de esta complicación, aunque incierta, parece estar relacionada con la liberación de citoquinas proinflamatorias desencadenada por la circulación extracorpórea. Tanto la ecocardiografía como el catéter de Swan-Ganz pueden ayudar al diagnóstico de este síndrome (24, 29).

Dentro de los diferentes sistemas de monitorización hemodinámica para el cálculo de GC, los que se mencionan a continuación son los más frecuentemente usados en la práctica clínica:

-Ecocardiografía: A través del efecto Doppler podemos calcular el GC mediante la ecuación de continuidad. Asumiendo que el TSVI es de morfología cilíndrica el volumen que atraviesa su sección se puede calcular mediante el producto del área de dicha sección por la IVT del flujo que la atraviesa:

$$VS = \text{Área} \times IVT$$

El área más utilizada en la práctica clínica es la del TSVI medida 1 cm por debajo de la válvula aórtica. De manera que obteniendo el diámetro del TSVI obtenemos su área.

$$\text{Área} = \pi *(\text{radio})^2 = 0,785 \times \text{diámetro}^2$$

El Doppler pulsado determina el flujo de sangre en un punto concreto a través de la integral de la velocidad de la sangre y el tiempo que tarda en atravesar ese punto (30, 31). Por ejemplo, para un diámetro de TSVI de 23 mm y una IVT de 13 cm, el VS que se calcula es de 54 ml. Si el paciente tiene una FC 86 lpm, el GC estimado es de 4,6 litros /min.

La ecocardiografía además puede identificar las alteraciones valvulares, la disfunción ventricular izquierda y/o derecha, el taponamiento cardíaco y las obstrucciones fijas o dinámicas del TSVI que pueden conducir al SBGC. A través de la determinación de parámetros adicionales como la ecocardiografía Doppler espectral o tisular, ofrece un diagnóstico específico que puede guiar el tratamiento de forma más específica. La curva de aprendizaje y la variabilidad intra e interobservador son los principales inconvenientes de la ecocardiografía (32).

-Termodilución (catéter Swan-Ganz). A través de la inyección de un bolo de líquido por la luz proximal un catéter y un termistor en la luz distal, se determina el cambio resultante de la temperatura, de manera que el GC se relaciona inversamente con el área bajo la curva de termodilución entre la temperatura y el tiempo. Por ello cuanto mayor es el área, menor es el gasto cardíaco (33).

Además, el catéter de Swan-Ganz permite calcular las presiones de llenado del VI a través del enclavamiento de un balón en el árbol pulmonar de forma que la presión resultante siempre que se cumplan determinados requisitos (zona de enclavamiento, ausencia de determinadas patologías cardíacas) es el reflejo de la presión pulmonar poscapilar, aurícula izquierda y por tanto del VI.

El catéter de Swan-Ganz nos permite calcular otros parámetros como el transporte arterial de oxígeno (DO<sub>2</sub>), el consumo de oxígeno (VO<sub>2</sub>) y la saturación

venosa mixta de oxígeno (SVO2) (34). La SVO2 es la saturación venosa medida a nivel de la arteria pulmonar (valores normales alrededor del 75%) y es un parámetro que refleja la funcionalidad global del sistema cardiovascular. Se relaciona directa y precozmente con estados de bajo gasto (35). Su valor puede variar de forma espontánea (sin que se modifique la situación hemodinámica), aunque una variación de la SVO2 superior al 5% que persista más de 10 minutos se considera significativa. La SVO2 marca la relación entre el DO2 y el VO2 de oxígeno de los tejidos:

$$SVO2 = DO2/VO2$$

Un valor inferior al 60% refleja una mayor utilización/extracción de oxígeno, y un valor inferior al 40% refleja una hipoxia tisular severa.

La SVO2 también puede aumentar, interpretándose como un aumento del GC, de la cifra de Hb, de la saturación arterial de oxígeno, o un descenso del consumo. Este último caso se da en casos de pacientes en situación shock séptico, por lo que no siempre un ascenso de SVO2 es positivo. Sus inconvenientes radican en su invasividad y en la falta de mediciones dinámicas (26).

En el caso de no disponer de catéter de arteria pulmonar, la saturación venosa central (SVcO2) se ha postulado como un parámetro subrogado de la SVO2. Se ha demostrado que existe una relación entre la SVO2 y la SVcO2 (obtenida de sangre en la vena cava superior) expresando el consumo de la parte superior del cuerpo. En situaciones normales la SVcO2 excede a la SVO2 en un 6% aumentando esta diferencia hasta en un 10% en casos de SBGC. Esta situación se debe a una mayor extracción de oxígeno miocárdico y por lo tanto menor saturación a nivel del seno coronario que se verá reflejado en la arteria pulmonar pero no en la vena cava superior (36).

-Dilución transpulmonar. La técnica de termodilución transpulmonar PiCCO / PulsioFlex (Pulsion Medical Systems, Munich, Alemania) consiste en la inyección de un bolo de suero salino en la vena yugular interna o la vena subclavia y la determinación de los cambios en la temperatura que se registran en una arteria radial o femoral. Este sistema permite el cálculo de GC, el volumen telediastólico global

(GEDV), la FE, el índice de función cardíaca, el agua extravascular pulmonar (EVLW) y el índice de permeabilidad capilar pulmonar. La dilución transpulmonar está validada en cirugía cardíaca y ha demostrado precisión comparada con el catéter de Swan-Ganz. Además proporciona parámetros dinámicos como la VVS y las variaciones de la presión de pulso (VPP) (37).

-Análisis de la onda de pulso. FloTrac / Vigileo (Edwards LifeSciences), ProAQT / PulsioFlex (PulsionMedical), LiDCOrapid (LiDCOGroup), MostCaremonitor (VygonHealth, Ecouen, Francia). Estos sistemas están basados en el análisis de diferentes características de las ondas arteriales en grupos poblacionales con características demográficas y antropométricas concretas. La principal ventaja de estos sistemas es que proporcionan el GC, la VVS y la VPP a través únicamente de un catéter arterial. El inconveniente de estos sistemas es que en el contexto de la cirugía cardíaca con cambios bruscos de las RVS, la disfunción ventricular derecha, uso de dosis elevadas de catecolaminas y uso BCPIA pueden conducir a un cálculo impreciso del GC (14).

**Tabla 1.** Diagnóstico diferencial de la hipotensión en el postoperatorio de cirugía cardíaca.

	SBGC	Hipovolemia	Taponamiento	SRIS	Obstrucción TSVI
<b>PAM</b>	↓	↓	↓	↓	↓
<b>PVC</b>	No ↑	↓ (N*)	↑ (N*)	No ↓	No ↓
<b>PCP</b>	↑	↓	↓ (↑*)	No ↓	↑
<b>GC</b>	↓	↓	↓	↑	↓
<b>Contractilidad</b>	↓	No ↑	N	No ↑	No ↑
<b>IVT TSVI</b>	↓	↓	↓	No ↑	↑ (**)

**Abreviaturas.** PAM: Presión arterial media ; PVC: Presión venosa central; PCP: Presión capilar pulmonar; GC: Gasto cardiaco; IVT TSVI; Integral velocidad tiempo del tracto de salida del ventrículo izquierdo

\*Situación menos frecuente.

\*\*No valorable para cálculo del GC por aceleración del flujo.

### 1.1.8 Tratamiento.

El tratamiento del SBGC está basado fundamentalmente en fármacos inotrópicos, cronotrópicos, vasodilatadores/vasoconstrictores y control de la volemia. En el caso de mala respuesta a los mismos el siguiente escalón terapéutico está basado en la asistencia mecánica con BCPIA, ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenator) o asistencias ventriculares de diferentes tipos (13).

En la cirugía cardíaca, se usan fármacos inotrópicos hasta en el 20-90% de los pacientes, dependiendo del estado preoperatorio, la complejidad del procedimiento y los protocolos de actuación médica. La razón más común para administrar inotrópicos en este contexto es prevenir o tratar el SBGC. Algunos estudios han observado un aumento de la mortalidad asociada al uso de estos fármacos en el contexto de la cirugía cardíaca; sin embargo otros no encontraron diferencias (38-40). Los fármacos disponibles utilizan diferentes vías de señalización intracelulares implicadas en el metabolismo del calcio. Además de poseer efectos positivos sobre la contractilidad también presentan efectos secundarios incluyendo taquicardia, cardiotoxicidad, actividad pro-inflamatoria y efectos pro-apoptóticos, debido a un aumento en la concentración de calcio intracelular y un aumento del consumo miocárdico de oxígeno con mayor riesgo por lo tanto de isquemia miocárdica (41). El tratamiento farmacológico del SBGC está basado en optimizar la contractilidad, controlar la frecuencia cardíaca, disminuir la poscarga, mejorar la perfusión coronaria y evitar la sobredistensión ventricular y el edema tisular.

Aumento de contractilidad y mantenimiento de presión de perfusión coronaria: con el objetivo de incrementar la contractilidad tanto del VI como del VD, actualmente disponemos de los siguientes fármacos inotrópicos: agentes simpaticomiméticos (dobutamina, adrenalina, noradrenalina), inhibidores de la fosfodiesterasa III (milrinona) y sensibilizadores de calcio (levosimendan).

La dobutamina se ha convertido en el inotrópico estándar en cirugía cardíaca. Tiene efectos predominantemente  $\beta$ 1-adrenérgicos aunque también actúa sobre receptores  $\beta$ 2-adrenérgicos produciendo vasodilatación sistémica y pulmonar. La

utilización de dobutamina en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y en el postoperatorio de cirugía cardíaca se ha relacionado al igual que la adrenalina con arritmias, hiperglucemias, isquemia miocárdica e incluso aumento de la mortalidad aunque otros trabajos han relacionado el uso de inotropos con mejores resultados (42). Los inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa III (milrinona) aumentan los niveles intracelulares de AMPc tanto a nivel pulmonar como sistémico. Esto hace que se produzca no sólo un efecto inotrópico positivo, sino también una vasodilatación sistémica y por lo tanto hipotensión (43). El levosimendán tiene un mecanismo de acción inotrópico positivo además de vasodilatador. En particular, el levosimendán no produce incrementos intracelulares de calcio, de modo que en contraste con otros fármacos inotrópicos no se incrementa el consumo de oxígeno miocárdico. El levosimendán ha sido en la última década un fármaco muy prometedor aunque recientemente la publicación de ensayos clínicos en los que no se evidenciaban diferencias en términos de mortalidad o complicaciones postoperatorias respecto a placebo en el tratamiento del SBGC han cuestionado su utilización de forma rutinaria (44).

Tanto la noradrenalina como la adrenalina son potentes inotrópicos y vasoconstrictores, mejorando la contractilidad, la interdependencia ventricular, la perfusión coronaria y por ende el GC. La noradrenalina mejora la perfusión coronaria con pequeños cambios en las RVP. La adrenalina presenta efectos secundarios a nivel de la perfusión intestinal y es más arritmogénica por lo que su uso queda reservado a los casos más severos (18, 45-47).

Control del ritmo y la frecuencia cardíaca: además de mantener el ritmo sinusal, los pacientes con SBGC por lo general se benefician de un aumento de la frecuencia cardíaca, en particular, si existe sobrecarga de volumen como ocurre en la disfunción ventricular derecha y/o regurgitación tricúspide. En el postoperatorio de la cirugía cardíaca esto puede llevarse a cabo mediante el uso de inotropos (son también cronotropos) o la estimulación epicárdica a través de marcapasos temporal.

Disminución de la poscarga: la administración de vasodilatadores pulmonares es uno de los pilares fundamentales en el tratamiento de la disfunción del VD. Los

vasodilatadores pulmonares pueden administrarse por vía intravenosa o por vía inhalada. La administración intravenosa puede causar hipotensión sistémica pudiendo empeorar la función del VD por la disminución de la presión de perfusión coronaria. Por otra parte, los vasodilatadores administrados por vía sistémica vasodilatan áreas pulmonares ventiladas y no ventiladas por lo que pueden producir un aumento del shunt intrapulmonar. Los vasodilatadores pulmonares inhalados de vida media corta como el óxido nítrico inhalado se metabolizan dentro de los pulmones antes de alcanzar la circulación sistémica. Esto da lugar a una vasodilatación pulmonar selectiva, evitando la hipotensión arterial sistémica y evitando el cortocircuito (48).

Evitar la sobredistensión ventricular y el edema tisular: en un ventrículo dilatado y disfuncionante, las cargas de volumen pueden agravar las regurgitaciones valvulares, el desplazamiento del tabique interventricular y aumentar la tensión de la pared del VI o del VD disminuyendo por lo tanto la presión de perfusión coronaria. Los diuréticos deben ser considerados en el paciente no respondedor a volumen de forma precoz (49).

Las asistencias mecánicas: Las asistencias circulatorias se utilizarán en el caso de ausencia de respuesta al tratamiento médico óptimo. Actualmente y debido a un gran desarrollo de la tecnología en esta área disponemos de diferentes sistemas de asistencia ventricular izquierda, derecha o biventricular con o sin asistencia respiratoria (50-52).

## **1.2 Péptidos natriuréticos.**

Existe una amplia evidencia científica de que los niveles de los PN tienen una fuerte asociación con la disfunción miocárdica en contextos tan diferentes como son la insuficiencia cardíaca (53, 54), el síndrome coronario agudo (55, 56), la disfunción del injerto cardíaco debida a rechazo agudo (57) o la disfunción tardía del injerto (58) habiendo demostrado capacidad diagnóstica, pronóstica e incluso capacidad para guiar la terapéutica de los pacientes en la insuficiencia cardíaca (59, 60).

Así mismo se ha observado que la determinación preoperatoria de los PN puede ser útil para predecir eventos cardiovasculares como el SBGC, el SC, estancias hospitalarias prolongadas y muerte tras la cirugía (61-66). Sin embargo, el significado de las variaciones que se producen en los niveles de estos péptidos en el postoperatorio inmediato es objeto de controversia; mientras algunos autores han observado que un mayor incremento postoperatorio de BNP o NT-proBNP se relaciona con complicaciones cardíacas graves (62, 63, 65, 67), otros han descrito aumentos muy significativos de este parámetro en presencia de complicaciones que pueden afectar al paciente crítico, como son la sepsis o enfermedades respiratorias agudas de etiología no cardíaca (68-70).

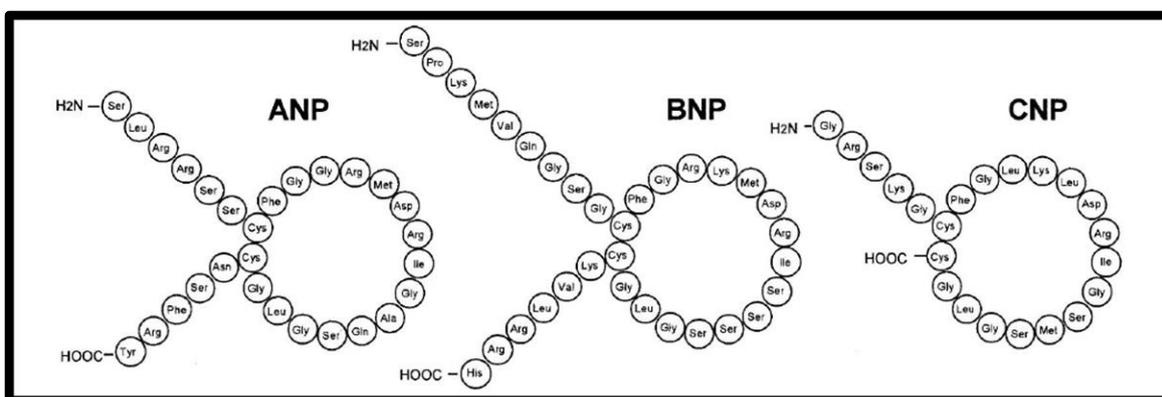
### **1.2.1 Bioquímica de los PN.**

Hasta la actualidad han sido aislados cuatro PN. El primer PN identificado fue el péptido natriurético atrial (ANP, siglas del término anglosajón atrial natriuretic peptide) en 1984 por Kangawa poco después de que en 1981 Bold el at observaran un aumento de la diuresis y la natriuresis en las ratas a las que se les infundía un extracto de homogeneizado atrial (71, 72). Cuatro años más tarde, otro péptido con propiedades diuréticas similares al ANP fue identificado en extractos de cerebro porcino, el péptido natriurético cerebral (BNP, siglas del término anglosajón brain natriuretic peptide) (73) aunque poco después se descubrió que este era sintetizado fundamentalmente en el cardiomiocito. El tipo C (CNP) es un péptido de 22 aminoácidos presente fundamentalmente en el sistema nervioso central y en el endotelio vascular renal, cardíaco y pulmonar con muy baja concentración en el

plasma humano ejerciendo su acción fundamentalmente a nivel local (74). Posteriormente fue descubierto el PN de Dendroaspis (DNP), aislado del veneno de la mamba verde con una estructura similar a la ANP, BNP, CNP (75).

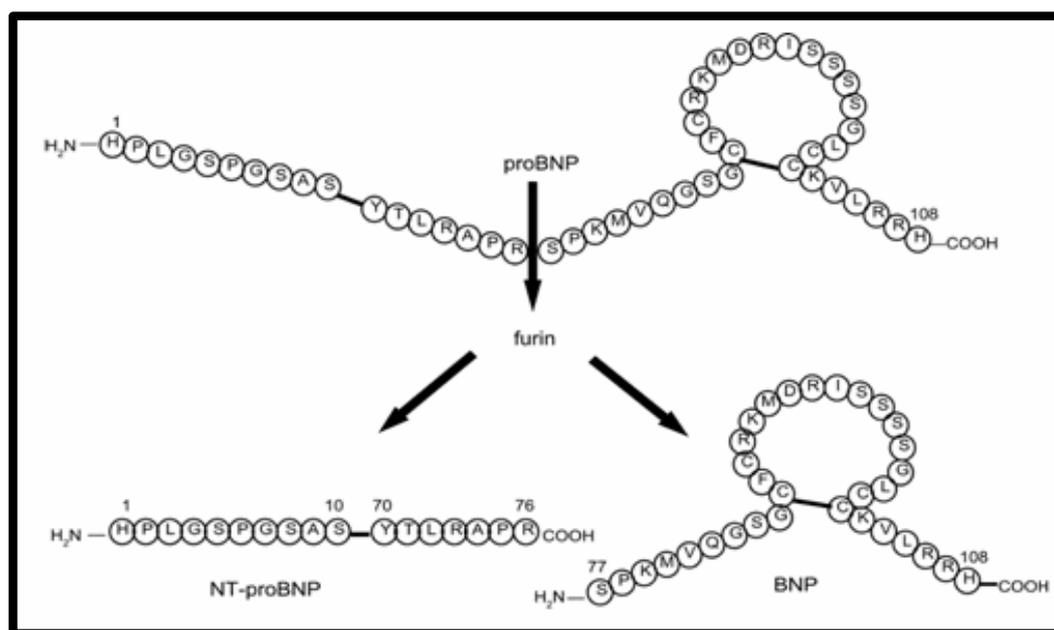
Los PN poseen una estructura bioquímica característica que consiste en un anillo común de 17 aminoácidos y un puente disulfuro entre dos moléculas de cisteína (Figura 3).

**Figura 3.** Estructura de los PN (76).



El BNP se sintetiza como una prohormona (proBNP) que comprende 108 aminoácidos. Tras su liberación a la circulación, se escinde en proporciones iguales en BNP, que se trata de la molécula biológicamente activa con 32 aminoácidos y que representa el fragmento C-terminal, y la molécula biológicamente inactiva de 76 aminoácidos o fragmento N-terminal (NT-proBNP) (Figura 4).

**Figura 4.** Estructura del BNP (76).

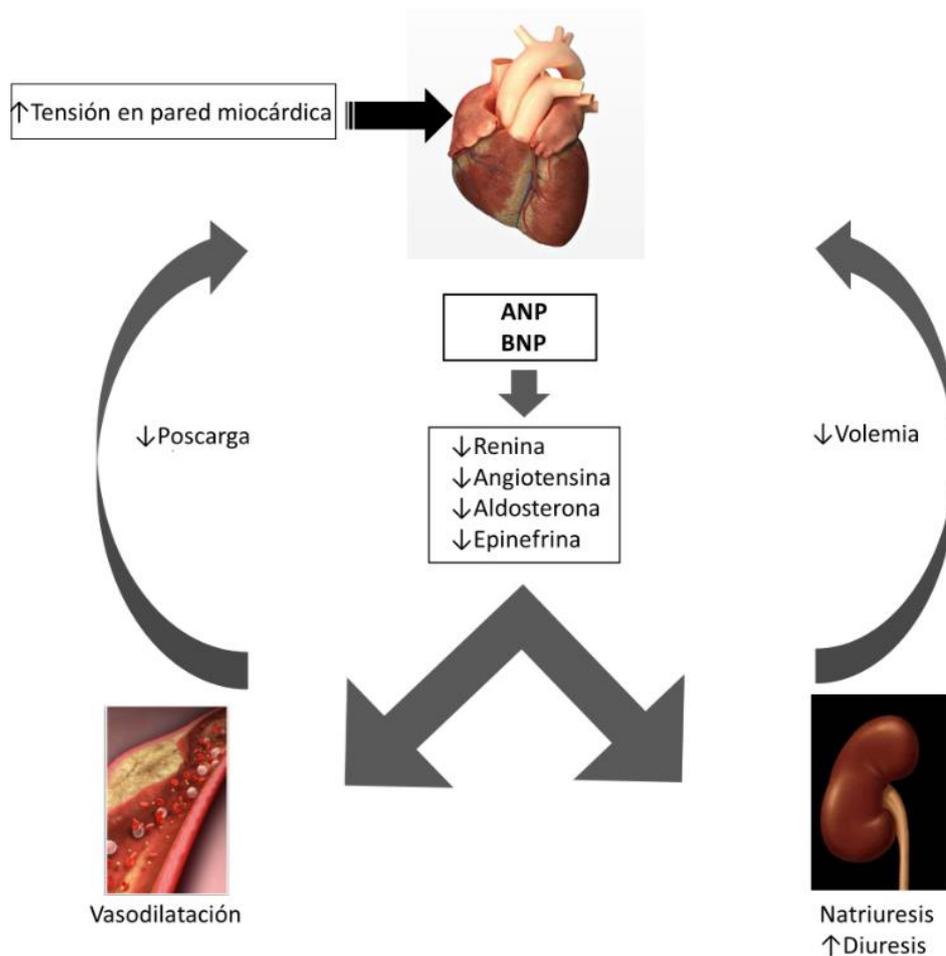


El principal estímulo de la síntesis y secreción tanto de BNP como de NT-proBNP es el aumento de la tensión sobre la pared miocárdica aunque existen otros factores tales como la regulación paracrina que juegan un papel importante (77).

Se han identificado tres receptores de los PN (NPR): NPR-A, NPR-B y NPR-C. El ANP y el BNP ejercen su acción fundamentalmente a través del receptor NPR-A y el CNP a través del NPR-B. Estos receptores se encuentran en varios tejidos como el músculo vascular liso, las células endoteliales, el pulmón, el riñón, las glándulas suprarrenales, el hígado e intestino. La mayoría de los efectos biológicos de los PN están mediados por el aumento intracelular de guanosina 3', 5'-monofosfato (GMPc) a través de la activación de una guanilil ciclasa. La eliminación de ANP y BNP se realiza fundamentalmente a través de su unión con el NPR-C y su posterior degradación enzimática por endopeptidasas. Esta metaloproteinasa está presente en el tejido vascular y en las células tubulares renales (76, 78). El NT-proBNP se elimina principalmente por aclaramiento renal. La vida media del BNP es de 20 minutos mientras que la del NT-proBNP es de 120 minutos, lo que explica por qué los valores séricos de NT-proBNP son mayores pese a que son liberados en proporciones equimolares (76, 77, 79, 80). Los efectos fisiológicos del BNP comprenden: natriuresis, diuresis, vasodilatación periférica y la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y del sistema nervioso simpático (SNS). Estos

péptidos, además, producen una disminución de la actividad simpática por efectos sobre el sistema nervioso central. También poseen efectos antiproliferativos sobre el músculo vascular liso, lo que reduce el remodelado, proceso al que contribuye también la propiedad antihipertrófica de los PN, con la consiguiente reducción de tamaño de las células del endotelio vascular (Figura 5).

**Figura 5.** Fisiopatología de los PN (78).



### 1.2.2 Variabilidad biológica de los PN.

Existen diferentes factores dentro de la población sin patología cardiovascular que podrían influir en la variabilidad biológica de los niveles de los PN:

- Género y edad: Múltiples trabajos han descrito la relación directamente proporcional entre los PN y la edad. Se ha observado que dentro de la población sin enfermedad cardiovascular, el efecto de la edad sobre los niveles de los PN es

independiente del volumen, la dimensión y la masa tanto de la aurícula como del VI. Estos hallazgos podrían sugerir la presencia de alteraciones todavía sin definir, en la producción, la secreción, o la degradación del BNP en relación con la edad. Una explicación posible es que el BNP aumenta en respuesta a la edad debido a alteraciones en la estructura o función cardíaca que no son claramente identificables por las técnicas diagnósticas actuales (hipertrofia, disminución de la complianza) (81, 82).

El efecto del género sobre el BNP también es muy notable siendo los valores de BNP ligeramente superiores en las mujeres. Se ha evidenciado que los estrógenos y la terapia hormonal sustitutiva podrían tener un papel en la regulación de este PN (83).

- IMC: Los niveles de NT-proBNP se han asociado inversamente con el IMC y se ha comunicado que sus valores son más bajos entre los individuos obesos, con y sin insuficiencia cardíaca (84, 85). El tejido adiposo posee una elevada concentración de receptores que promueven la degradación de las moléculas de BNP y de hecho se ha demostrado un mayor nivel de lipólisis y metabolismo graso en relación a niveles elevados de NT-proBNP (85). Numerosos estudios han demostrado una escasa correlación entre los niveles de PN y las presiones de llenado entre los individuos con obesidad en comparación con individuos con un IMC dentro de la normalidad (86). Esta relación inversa entre el IMC y el NT-proBNP ha generado controversia por el uso de los niveles de NT-proBNP para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca en la obesidad. A pesar de esta limitación existen trabajos en los que se ha demostrado que niveles más elevados de NT-pro BNP se asociaron con un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca incluso entre los individuos con obesidad (87).

- Función renal: Debido a que el NT-proBNP es eliminado del plasma fundamentalmente a través de aclaramiento renal se ha postulado que en los pacientes con disfunción renal los niveles basales de este péptido podrían ser más elevados (88). Así se ha confirmado en muchos trabajos y se han propuesto puntos de corte más elevados para el diagnóstico en este tipo de enfermos y fundamentalmente en aquellos con filtrado glomerular inferior  $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  (89-91). No obstante, es posible que los niveles de los biomarcadores cardíacos en estos pacientes resulten ser una combinación de la disminución del aclaramiento y al

mismo tiempo un aumento de la producción debido al síndrome cardiorenal y al hecho de que la enfermedad cardíaca sea más común entre los pacientes con función renal alterada. Con estas limitaciones, varios estudios indican que las elevaciones de NT-proBNP frecuentemente observadas en pacientes con la función renal alterada son probablemente un reflejo del aumento de la producción cardíaca más que de una disminución de su aclaramiento por lo que su capacidad para diagnóstico y pronóstico en el contexto de la insuficiencia cardíaca es de gran utilidad también en este subgrupo de pacientes teniendo presente que los puntos de corte podrían ser más elevados (92).

- **Respuesta inflamatoria:** Tanto la esternotomía media como la CEC con clampaje aórtico y la cardioplejia producen respuesta inflamatoria sistémica lo que puede afectar el curso postoperatorio de los biomarcadores plasmáticos y a la evolución clínica de los pacientes. Se ha demostrado en múltiples trabajos que esta respuesta inflamatoria está acompañada de una mayor liberación de citoquinas como la interleuquina-6 (IL-6) y la interleuquina 10 (IL-10), así como un aumento de la liberación de moléculas de adhesión tales como molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) y P-selectina, procalcitonina y PN (68, 93-95).

- **Tratamiento farmacológico:** Diferentes fármacos utilizados en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares modifican los niveles de los PN como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o los betabloqueantes (96, 97).

- **Estímulo adrenérgico:** El estímulo tanto  $\alpha$  como  $\beta$  adrenérgico modifica los niveles de ANP y BNP tanto en la célula muscular lisa como en el cardiomiocito (97).

### **1.2.3 Variabilidad analítica de los PN.**

Para la interpretación adecuada de los valores plasmáticos de los biomarcadores en general, debemos tener presente que pueden coexistir factores analíticos que pueden hacer que los niveles de los PN sufran modificaciones al margen de la presencia o no de patología cardiovascular. Estas variaciones pueden surgir a lo largo de las diferentes fases de la determinación analítica (98).

#### **1.2.4 Métodos de determinación de los PN.**

Inicialmente la determinación de los PN se realizó a través de métodos radiométricos que suponían un largo y complicado procesamiento por lo que actualmente se realiza a través de métodos más rápidos y automatizados con una elevada precisión y un procesado sencillo como el inmunoanálisis de quimioluminiscencia obteniendo resultados en pocos minutos y con una buena correlación con los métodos radiométricos (99).

#### **1.2.5 PN en la insuficiencia cardíaca y la cardiopatía isquémica.**

El papel de los PN ha sido ampliamente evaluado en el campo de la insuficiencia cardíaca y debido a su reconocido papel diagnóstico en esta patología se ha postulado como biomarcador de screening y predictor de patología cardiovascular (cardiopatía isquémica y accidente cerebrovascular) en la población con factores de riesgo cardiovascular (edad, género, hipertensión arterial, diabetes, tabaquismo, dislipemia) ofreciendo una mayor precisión pronóstica respecto a los parámetros exclusivamente clínicos (100).

En el ámbito del diagnóstico diferencial de la disnea aguda el papel tanto del BNP como del NT-proBNP es ampliamente conocido. La determinación de ambos péptidos ofrece una sensibilidad y especificidad superior al juicio clínico con un elevado valor predictivo negativo representando en la actualidad una herramienta fundamental en los servicios de urgencias, de forma que valores de BNP < 100 pg/ml o de NT-proBNP < 300 pg/ml hacen muy improbable el diagnóstico de insuficiencia cardíaca (101-103).

El área de la insuficiencia cardíaca crónica es al ámbito en el que más ampliamente se ha desarrollado la utilización de los biomarcadores. Se ha objetivado que en los pacientes con insuficiencia cardíaca y disfunción sistólica del VI los niveles de los PN son significativamente superiores a los de la población sin patología cardiovascular; así mismo los niveles de los PN se elevan significativamente tras una reagudización y se relacionan directamente con la severidad de la insuficiencia cardíaca prediciendo de forma independiente la morbimortalidad incluso en los pacientes con disfunción sistólica asintomática o disfunción ligera-moderada del VI

(104). Debido a la alta mortalidad y la necesidad de reingreso de la población con esta patología, los PN han sido utilizados para poder establecer el momento óptimo de estabilidad y así proceder al alta hospitalaria e incluso dirigir la terapéutica, observándose que aquellos pacientes en los que se optimizaba el tratamiento y disminuían los niveles de PN previamente al alta presentaban menor necesidad de reingreso y menor mortalidad a los 6 meses (59).

El trasplante cardíaco como terapia definitiva de la insuficiencia cardíaca también ha sido estudiado en relación con los PN. Se ha postulado que el NT-proBNP en los pacientes con insuficiencia cardíaca podría jugar un papel fundamental a la hora de decidir la necesidad de trasplante cardíaco. Siendo la mortalidad del trasplante cardíaco alrededor de 15-20% al año del trasplante, hay estudios que han encontrado que los niveles de este péptido son los únicos predictores de mortalidad global al año, por lo que los valores de estos péptidos podrían jugar un papel decisivo cuando la mortalidad predicha sea superior a la observada en el trasplante cardíaco (105).

Debido a la fisiopatología de la síntesis y liberación de los PN también han sido utilizados en el postrasplante cardíaco observando que los niveles más elevados (>250pg/ml) de BNP tras trasplante cardíaco están asociados con la disfunción del injerto y la vasculopatía del injerto cardíaco (58).

Dentro de la insuficiencia cardíaca, la insuficiencia cardíaca diastólica con función sistólica conservada representa una amplia y heterogénea población. La utilidad de los PN como biomarcadores en esta patología ha sido contrastada con otros métodos de diagnóstico como el estudio angiohemodinámico y la ecocardiografía, alcanzando los PN una capacidad discriminativa comparable a la medición de presiones telediastólicas del VI o el Doppler tisular y una elevado valor predictivo negativo (106).

La disfunción ventricular derecha aislada también ha sido evaluada a través de los PN. Se ha comunicado que existe una relación directa entre la disfunción ventricular derecha evaluada por ecocardiografía o resonancia magnética nuclear y los niveles de BNP (107).

### 1. 2. 6 PN en cirugía no cardíaca.

La determinación de los PN en población adulta sometida a cirugía mayor no cardíaca ha demostrado mejorar la precisión de la estratificación de riesgo preoperatoria y se ha incorporado a la práctica clínica, en pacientes sometidos a cirugía vascular, cirugía torácica, ortopédica o abdominal (108).

La determinación de los PN junto con la estratificación por el tipo de cirugía y las comorbilidades, podría ayudar a los profesionales médicos a planificar estrategias profilácticas en pacientes de alto riesgo (109).

### 1.2.7 PN en cirugía cardíaca.

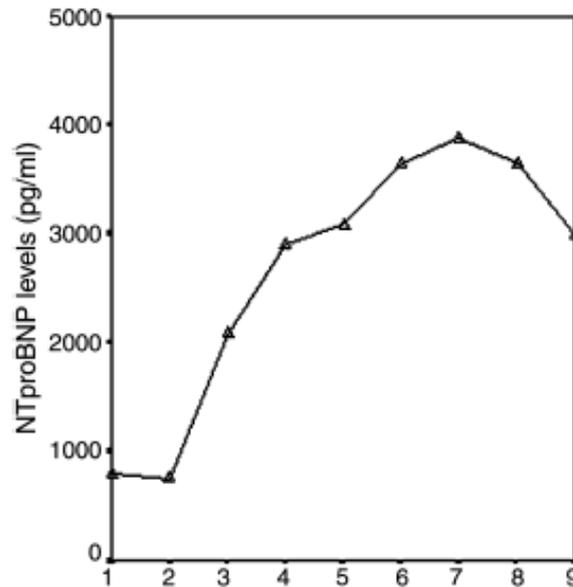
- Determinación preoperatoria.

Los PN han sido ampliamente utilizados en la cirugía cardíaca junto con los diferentes scores de estratificación de riesgo preoperatorios (Euroscore, Cleveland Clinic, Parsonnet). Han sido analizados tanto en cirugía valvular como en la cirugía coronaria así como en cirugía con o sin bypass cardiopulmonar. Además de haberse relacionado con la severidad y las características basales preoperatorias, también han sido utilizados para predecir diferentes complicaciones de origen cardiovascular como la fibrilación auricular (FA) postoperatoria, el SBGC/SC, el IAM postoperatorio, la insuficiencia respiratoria y el fracaso renal agudo postoperatorio (42, 110). Los niveles preoperatorios de los PN se han relacionado de forma directa con la estancia en las unidades de críticos, estancia hospitalaria y mortalidad a corto y largo plazo (7, 70, 111).

- Determinación postoperatoria.

A pesar de que la determinación preoperatoria de los PN en cirugía cardíaca se ha relacionado con múltiples complicaciones de origen cardiovascular como el SBGC, el SC y el IAM, existe mayor controversia en torno a la utilidad del mismo en el postoperatorio inmediato (62, 70). De acuerdo con diferentes autores, tanto el tipo de cirugía, el uso o no de circulación extracorpórea e isquemia como su duración y la presencia de complicaciones no cardíacas pueden producir una amplia variabilidad en el curso evolutivo de los PN sin relacionarse con un mayor número de complicaciones de origen cardiovascular o mortalidad (112) (Figura 6).

**Figura 6.** Evolución postoperatoria del NT-proBNP en cirugía cardíaca (112).



### 1.2.8 PN en las unidades de cuidados críticos.

Su papel en este escenario es más controvertido ya que ha sido posible demostrar que los PN pueden estar anormalmente elevados en patología tan diversa como el traumatismo craneoencefálico, la sepsis sin disfunción miocárdica y la insuficiencia respiratoria de origen no cardiogénico (70). A lo largo de esta última década existen numerosas publicaciones que han puesto de manifiesto que si bien los PN poseen una elevada capacidad para excluir la disfunción miocárdica cuando los PN son bajos, los niveles elevados de los mismos son poco específicos y pueden reflejar complicaciones de diferente índole (113-117).

Los PN han sido estudiados en el ámbito de la monitorización hemodinámica del paciente crítico y contrariamente a lo que cabría esperar, se ha observado una falta de concordancia entre los valores de las presiones de llenado obtenidas a través de catéter de Swan-Ganz y los niveles de los PN (118).

### **1.3 Reserva contráctil en el SBGC.**

Los estudios ecocardiográficos de estrés para determinar la reserva contráctil miocárdica han sido desarrollados fundamentalmente en el ámbito de pacientes con miocardiopatía de origen isquémico, con el objetivo de poner de manifiesto la presencia de miocardio hibernado pero viable tras la revascularización. Así mismo han sido utilizados en el diagnóstico diferencial de la estenosis aórtica de bajo gradiente, la pseudoestenosis aórtica, la determinación de reserva contráctil en los pacientes con insuficiencia mitral asintomática y la predicción de respuesta a medio plazo de la terapia de resincronización (119-121).

La prueba de la ecocardiografía con dobutamina consiste en la realización de una ecografía con dosis crecientes de este fármaco inotrópico, aumentando el consumo miocárdico de oxígeno y por lo tanto generando una situación de estrés y valorando la mejoría o alteración de la función ventricular regional o global. Los parámetros ecocardiográficos valorados son diferentes según la patología basal de los pacientes y se han utilizado la fracción de eyección (FE), la IVT del TSVI y el Wall Motion Index (WMI) (122).

La relación entre los niveles de PN y la respuesta contráctil con ecocardiografía-dobutamina ha sido estudiada en los pacientes con disfunción ventricular atribuida a miocardiopatía dilatada. Las muestras de PN por lo general son obtenidas antes de comenzar la exploración y 1-2 horas tras la infusión de dosis crecientes de dobutamina y en la mayoría de los trabajos publicados hasta el momento se ha observado una disminución de los niveles de PN respecto a los basales en los pacientes con reserva contráctil. Este efecto ha sido explicado a través de la posible disminución de tensión sobre la pared miocárdica y por tanto la menor producción de NT-proBNP (123, 124).

## **2. Hipótesis.**

## **“Parte 1” o “Estudio del valor de los PN en pacientes sometidos a cirugía cardíaca”**

**Hipótesis 1.** Los PN son una herramienta potencialmente útil para el diagnóstico diferencial de SBGC en el postoperatorio de pacientes sometidos a cirugía cardíaca.

**Hipótesis 2.** Las mediciones seriadas de PN pueden proporcionar información pronóstica precoz que facilite el manejo clínico de pacientes sometidos a cirugía cardíaca.

## **“Parte 2” o “Caracterización ecocardiográfica del SBGC postoperatorio”**

**Hipótesis 3.** Las mediciones cuantitativas derivadas de la ecocardiografía, junto con variables clínicas, hemodinámicas y biomarcadores específicos como los PN, pueden mejorar el diagnóstico precoz y caracterización de la respuesta aguda al tratamiento farmacológico.

**Hipótesis 4.** Las tendencias en parámetros hemodinámicos pueden definir patrones de respuesta al tratamiento en pacientes con SBGC postoperatorio.

### **3. Objetivos.**

- **Objetivo 1 (“Parte 1” o “Estudio del valor de los PN en pacientes sometidos a cirugía cardíaca”).** Evaluar el valor diagnóstico y pronóstico de los PN en el SBGC postoperatorio de pacientes sometidos a cirugía cardíaca.

**Objetivo específico 1.1.** Analizar la utilidad de la determinación seriada de PN (preoperatorios y postoperatorios) para predecir la incidencia de SBGC postoperatorio.

**Objetivo específico 1.2.** Analizar la utilidad de la determinación seriada de PN para el diagnóstico diferencial de complicaciones cardíacas frente a no cardíacas, y su variación según los tipos más habituales de cirugía cardíaca.

- **Objetivo 2 (“Parte 2” o “Caracterización ecocardiográfica del SBGC postoperatorio”).** Evaluar si las mediciones cuantitativas derivadas de la ecocardiografía mejoran la capacidad diagnóstica y pronóstica en el SBGC postoperatorio, en comparación con los criterios clínicos, hemodinámicos y los biomarcadores de forma aislada.

**Objetivo específico 2.1.** Comparar el valor diagnóstico de los parámetros ecocardiográficos cuantitativos para el SBGC postoperatorio, y compararlo con criterios clínicos, hemodinámicos y biomarcadores.

**Objetivo específico 2.2.** En la cohorte de pacientes con diagnóstico establecido de SBGC, evaluar la magnitud de respuesta a la dobutamina mediante mediciones ecocardiográficas, hemodinámicas y biomarcadores, y su asociación con la evolución clínica posterior.

**Objetivo específico 2.3.** Identificar patrones de respuesta al tratamiento en pacientes con SBGC postoperatorio basados en las tendencias de los parámetros hemodinámicos.

## 4. Métodos.

#### **4.1 Diseño del estudio.**

Se trata de un estudio observacional prospectivo que se compone de 2 partes (1 y 2), que se centran en los Objetivos 1 y 2, respectivamente.

#### **4.2. Período de realización: 2008-2019.**

#### **4.3. Selección de pacientes y aspectos éticos.**

##### **4.3.1. Ámbito del estudio y población de referencia.**

El estudio se ha llevado a cabo en el Hospital Universitari i Politècnic La Fe, de Valencia. Se trata del hospital terciario de referencia de la Comunidad Valenciana con una población de referencia de 300.000 habitantes, 1.000 camas de hospitalización, 36 camas de cuidados intensivos postoperatorios y más de 500 intervenciones de cirugía cardíaca al año.

##### **4.3.2. Selección de la muestra.**

El estudio fue aprobado por el CEIC (referencia: 2016/0319) de nuestro centro, y se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes previo a su inclusión en el estudio. Siguiendo la estructura del estudio según se ha indicado anteriormente, el reclutamiento se llevó a cabo de forma diferenciada en dos periodos de tiempo para las Partes 1 y 2, como se detalla a continuación:

-Parte 1: Estudio del valor de los PN en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. El reclutamiento se llevó a cabo de forma consecutiva en pacientes programados para una intervención de cirugía cardíaca en nuestro hospital. En esta cohorte, se seleccionó a los pacientes en la fase preoperatoria.

-Parte 2: Caracterización ecocardiográfica del SBGC postoperatorio. Se incluyeron pacientes con sospecha de SBGC tras cirugía cardíaca (ver definiciones en el apartado 4.4) y que se consideraban por tanto candidatos a tratamiento inotrópico.

-Criterios generales de inclusión: Pacientes mayores de 18 años, en los que se va a realizar un procedimiento de cirugía cardíaca electiva (no urgente), incluidas intervenciones de revascularización coronaria, recambio valvular o una cirugía combinada. Para la Parte 2, se reclutó un grupo "control" de pacientes intervenidos de

cirugía cardíaca en los que no existía sospecha de SBGC ni de otras complicaciones postoperatorias.

-Criterios generales de exclusión: Cirugía urgente, cirugía de trasplante cardíaco o implante de dispositivos de asistencia ventricular, pacientes que presenten inestabilidad clínica o hemodinámica durante las 48 horas previas a la cirugía, y la cirugía sin circulación extracorpórea. Para la Parte 2, se excluyó también a aquellos pacientes en los que el estudio ecocardiográfico era de mala calidad y no permitía la obtención de imágenes diagnósticas, y a los pacientes que habían requerido de inotrópicos o drogas vasoactivas tras la cirugía cardíaca, u otras medidas de soporte circulatorio como BCPIA, asistencia ventricular o ECMO).

#### **4.4. Definición de las variables del estudio y recogida de datos.**

##### **4.4.1. Definición de SBGC:**

En el presente estudio, se ha definido el SBGC de dos formas diferentes:

- En la Parte 1, el SBGC es el principal evento de estudio en una cohorte de pacientes en los que se lleva a cabo cirugía cardíaca electiva. En esta parte del estudio, y con la finalidad de evaluar su asociación con los cambios en niveles de los PN, el SBGC fue definido desde el punto de vista clínico por la aparición de un cuadro clínico compatible en base a los datos disponibles en base a la práctica habitual durante este periodo de seguimiento.

- En la Parte 2, se incluyen pacientes con “sospecha de SBGC” y en los que, para evaluar el papel diagnóstico y pronóstico de la ecocardiografía, se lleva a cabo un protocolo de pruebas específico. Así, esta definición de SBGC es el criterio de inclusión de la Parte 2, y se basó en criterios diagnósticos clínicos y/o hemodinámicos recomendados por las guías de práctica clínica (8, 125):

1) la presencia de al menos una de estas 3 condiciones: hipotensión (PAM < 65 mmHg) u oliguria (diuresis < 0.5 ml/kg/h) o hipoxemia (PaO<sub>2</sub> < 80 mmHg), y además: 2) la presencia de al menos una de las siguientes SvcO<sub>2</sub> <60%, o lactato > 3 mmol/l, y 3) en ausencia de signos de hipovolemia relativa.

Después del estudio de ecocardiografía inicial, los pacientes diagnosticados con SBGC de acuerdo con los criterios clínicos fueron excluidos si 1) los datos de ecocardiografía indicaban claramente un diagnóstico alternativo, previamente no

sospechado (por ejemplo, taponamiento cardíaco), y 2) la mala calidad de la ventana acústica impedía una medición cuantitativa adecuada.

#### 4.4.2. Variables del estudio.

Se recogieron las siguientes variables pre, intra y postoperatorias:

Variables clínicas preoperatorias: historia de HTA, DM, dislipemia, antecedente de IAM previo (6 semanas previas a la cirugía cardíaca por la que se incluye en el presente estudio), cirugía cardíaca previa, clase funcional para disnea según la clasificación de la NYHA, IRC (filtrado glomerular inferior a 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>), creatinina sérica (mg/dL), presencia de fibrilación auricular crónica, accidente cerebrovascular previo (ACV), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC, incluyendo bronquitis crónica y enfisema pulmonar), EUROSCORE II y enfermedad vascular periférica.

Datos ecocardiográficos preoperatorios: Se obtuvieron de los informes de ecocardiografía disponibles en la historia clínica de los pacientes.

-FEVI: categorizada como >50%, 30-50%, o < 30%.

-Disfunción sistólica del VD (definida de forma categórica por la presencia de los siguientes criterios: TAPSE < 17 mm, velocidad máxima de la onda sistólica s' en Doppler tisular del anillo tricúspide lateral menor a 9.5 cm/s, o un cambio fraccional de área inferior al 35%).

-Presencia y grado de hipertensión pulmonar (presión sistólica estimada en arteria pulmonar mayor a 40 mmHg)(126).

Variables intraoperatorias: tipo de cirugía cardíaca, tiempo de circulación extracorpórea, y tiempo de isquemia.

Variables postoperatorias:

Dado el diferente diseño de ambas partes del estudio, en la Parte 1 se llevaron a cabo las determinaciones de NT-proBNP según el protocolo, y se evaluó la incidencia de eventos. En la Parte 2, dado que la inclusión se realiza en la fase postoperatoria, se recogieron las siguientes variables como parte del protocolo del estudio:

1) Datos hemodinámicos: presión arterial media (PAM), presión venosa central (PVC), frecuencia cardíaca, y diuresis.

2) Entrega/consumo de oxígeno: saturación venosa central de oxígeno (SVcO<sub>2</sub>), hemoglobina, y el cociente PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>.

3) Biomarcadores circulantes relacionados con el SBGC: lactato y NT-proBNP.

#### 4.4.3 Ecocardiografía postoperatoria (Protocolo de la Parte 2).

Las imágenes de ETT se adquirieron y analizaron con un sistema de ultrasonido cardiovascular GE® ViVid e (GE Healthcare). Todas las imágenes fueron adquiridas por el mismo operador. El estudio ecocardiográfico incluyó una evaluación cualitativa inicial en la que se descartaron condiciones específicas asociadas con precarga anormalmente baja (hipovolemia o taponamiento pericárdico) o causas alternativas que justifiquen la condición clínica (obstrucción dinámica del TSVI que causa hipotensión). La hipovolemia se descartó a través de la variación de la IVT subaórtica y el incremento de la misma tras la elevación pasiva de las piernas >12% (12, 127).

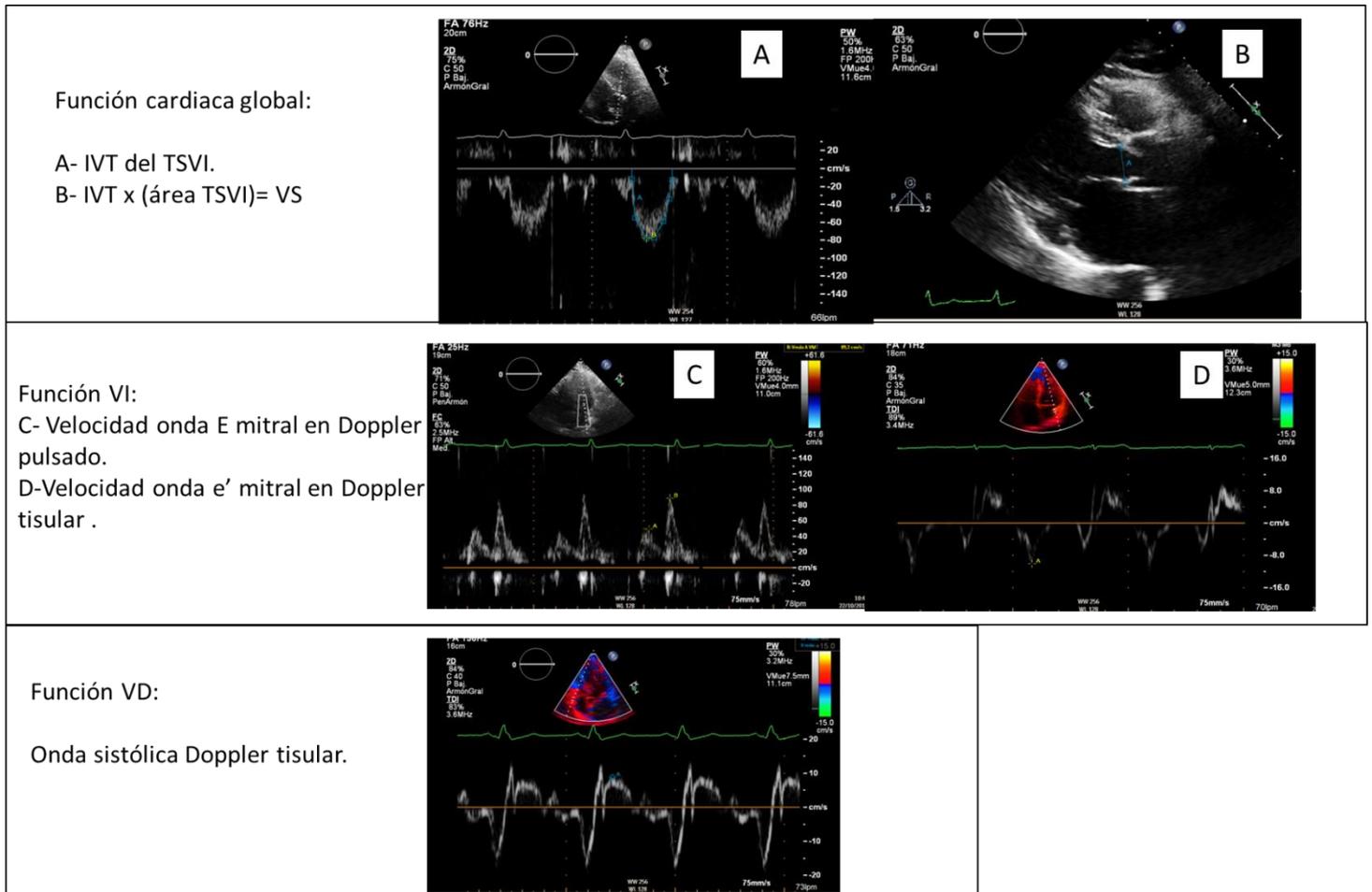
Posteriormente, se realizó una evaluación cuantitativa, con especial atención en tres aspectos principales asociados con el SBGC (Figura 7) :

1) Indicadores del rendimiento cardíaco global: a) IVT del TSVI y parámetros derivados basados en la ecuación de continuidad: volumen sistólico indexado ( $VS_i$ , ml / m<sup>2</sup>) = IVT \* (área de la sección transversal del TSVI); e índice cardíaco (IC, l / m<sup>2</sup>) =  $VS_i$  \* FC.

2) Función del VI. a) Parámetros sistólicos: Velocidad sistólica máxima del anillo lateral del VI (onda s' del VI) determinada a través de Doppler tisular (TDI), b) parámetros diastólicos: Velocidades máximas de la onda E a través de Doppler pulsado, y velocidad máxima de la onda é en el anillo lateral del VI a través de TDI. Posteriormente se calculó el cociente E / é.

3) Función sistólica del VD. Velocidad sistólica máxima del anillo tricúspide lateral a través de TDI (onda s' del VD).

**Figura 7.** Protocolo de ecocardiografía postoperatoria.



Una vez establecido el diagnóstico SBGC se realizaron todas las mediciones basales y posteriormente se inició la infusión inotrópica intravenosa. La dobutamina se usa habitualmente en nuestra unidad como terapia de primera línea. Como se trataba de un estudio observacional, la dosis inicial para cada paciente fue elegida por el médico a cargo, en el rango de 5 a 15 mcg / kg / min. Después de 2 h de infusión de dobutamina, se midieron todos los parámetros ecocardiográficos y hemodinámicos, y se obtuvieron muestras de sangre. Durante este período de 2 h, la dosis de dobutamina no se modificó y no se iniciaron otros fármacos vasoactivos ni

terapias de soporte hemodinámicas (ECMO, BCPIA). Se evaluaron los cambios absolutos en los parámetros y biomarcadores ecocardiográficos y hemodinámicos.

Los datos fisiológicos se obtuvieron con la asistencia técnica del sistema de monitorización IntelliSpace Cuidados Críticos y Anestesia (ICCA, © Koninklijke Philips). Los monitores Intellivue MX-800; Philips, se ubicaron a pie de cama de los pacientes. Se obtuvieron datos fisiológicos multiparamétricos; se procesaron las señales para derivar series temporales (tendencias) de medidas clínicas como la FC, la PAI, la PVC y la diuresis. Todos estos datos fueron transmitidos a una base de datos que posteriormente con permiso del paciente y de Philips se recuperaron en formato de base de datos Excel.

El proceso de adquisición de datos fue anonimizado y no interfirió con el análisis clínico, la atención a los pacientes o los métodos de seguimiento.

#### **4.5 Medición de los efectos principales y secundarios.**

Parte 1. La capacidad predictiva de los PN se evaluó para las principales complicaciones postoperatorias en este tipo de pacientes, definidas de la siguiente forma:

- Complicaciones cardíacas: se consideraron la muerte de causa cardíaca, el SBGC, IAM no fatal, y la FA de nueva aparición (“de novo” o en pacientes en ritmo sinusal antes de la intervención). Por su especial relevancia en el contexto postoperatorio, se definen:

- SBGC: necesidad de drogas inotrópicas a dosis medias-altas durante al menos 24 horas, o de BCPIA (esta definición de SBGC como evento se aplica en la Parte 1 del estudio, dado que en la Parte 2, la sospecha de SBGC en base a un protocolo específico es el criterio de inclusión de dicha cohorte).

- Requerimiento de tratamiento inotrópico prolongado (duración de infusión de dobutamina mayor a 72 horas).

- IAM no fatal: elevación de la troponina T  $\geq 10$  x percentil 99 durante las primeras 48 horas siguientes a la cirugía cuando se parte de un valor basal normal. Además se debe acompañar de alguno de los siguientes: a) nuevas ondas Q patológicas o bloqueo de rama izquierda de novo, b) documentación angiográfica de

oclusión coronaria c) evidencia de anomalías en el movimiento de segmentos miocárdicos de nueva aparición (128).

- Complicaciones no cardíacas: consideramos aquellas complicaciones de origen no cardíaco, incluyendo muerte de causa no cardíaca, insuficiencia respiratoria de origen no cardíaco, hemorragia, insuficiencia renal aguda, accidente cerebrovascular o infección de sitio quirúrgico. Se definen como:

-Insuficiencia respiratoria de origen no cardíaco que incluye: intubación durante un periodo mayor a 48 horas, necesidad de traqueostomía, neumonía definida como la presencia de infiltrados pulmonares de nueva aparición con signos de infección sistémica (leucocitosis, fiebre) esputo purulento y/o aislamiento microbiológico (129), SDRA definido como  $PaO_2/FIO_2 \leq 300$  mm Hg, infiltrados pulmonares, complianza del pulmonar  $\leq 40$  mL/cm H<sub>2</sub>O y necesidad de presión positiva al final de la espiración (31).

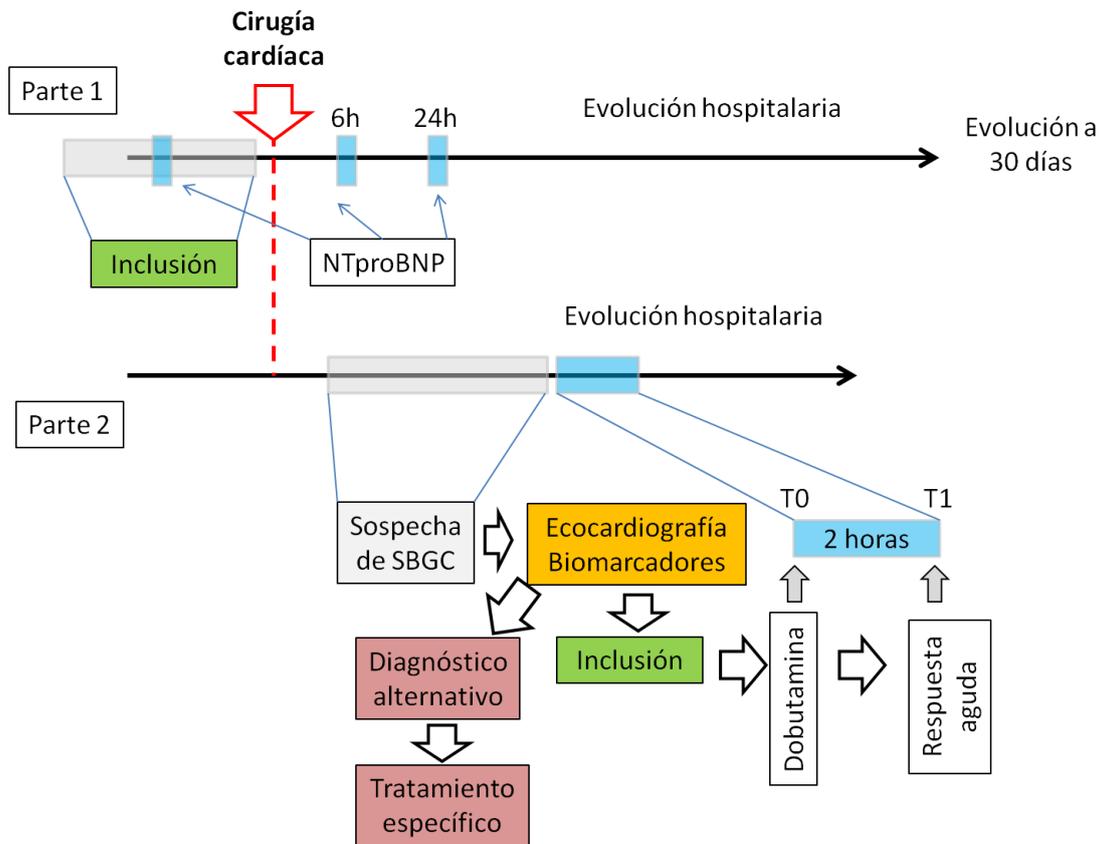
-Hemorragia: sangrado que causa situación de shock o hipotensión severa precisando soporte vasopresor, transfusión y/o reintervención.

-Insuficiencia renal aguda: incremento en la creatinina sérica basal 2 veces el rango basal o creatinina sérica mayor a 4 mg/dL con un incremento agudo de al menos 0,5 mg/dL o diuresis menor a 0,3ml/kg/h durante mayor a 24 horas o anuria durante más de 12 horas, o pacientes con necesidad de terapia renal sustitutiva de novo (28).

-Accidente cerebrovascular: disfunción neurológica global o focal causada por la lesión vascular cerebral debida a una hemorragia o infarto confirmado por neurólogo o técnica de imagen.

-Infección del sitio quirúrgico: infección superficial cuando afecta a piel y tejido subcutáneo, incisional profunda cuando afecta a tejidos blandos profundos y órgano-cavitarias cuando afecta a cualquier estructura anatómica manipulada durante la intervención quirúrgica (130).

**Figura 8.** Esquema de inclusión y procedimientos del estudio para las partes 1 y 2.



#### 4.6 Procedimientos del estudio.

##### 4.6.1 Anestesia y monitorización perioperatoria.

Los pacientes fueron premedicados con diazepam 5 mg vía oral la noche anterior y 1 h antes de la cirugía. En el caso de que el paciente no presentara depresión grave de la función ventricular o estenosis aórtica severa, se realizó premedicación con midazolam 0,015-0,025 mg/kg por vía intravenosa en la acogida/antequirófano. Se administró cefazolina 2 gramos por vía intravenosa entre 30 minutos y 1 hora antes de la incisión, repitiéndose la dosis a las 4 horas. Se procedió a monitorizar al paciente con electrocardiograma (derivaciones II y V5), presión arterial no invasiva (PANI), índice bispectral y pulsioximetría. Se canalizó la arteria radial izquierda de forma preferente y en el caso de que este acceso no fuera posible se procedió a canalizar la arteria radial derecha o la femoral. Se procedió entonces a la preoxigenación con mascarilla facial con

oxígeno al 100% correctamente sellada y con flujos de 8-12L/ realizando respiraciones espontáneas a volumen corriente durante 3 minutos. Posteriormente se procedió a la inducción anestésica intravenosa con midazolam 0,05 mg/kg, Etomidato 0,3 mg/kg, Fentanilo 2-5 mcg/kg y relajación muscular para proceder a la intubación orotraqueal con cisatracurio a 0,2mg/kg. El mantenimiento de la anestesia general se llevó a cabo con Sevoflurano 0,5-1,5%, Remifentanilo 0,5-1 mcg/kg/min y Besilato de cisatracurio 1-2µg/kg/min. Tras la intubación orotraqueal se inició la ventilación mecánica controlada por volumen con Volumen Tidal 6-8ml/kg y 5-10cmH<sub>2</sub>O de presión positiva telespiratoria y, se monitorizaron las presiones de la vía aérea (presión pico, presión plateau). La frecuencia respiratoria se fijó para alcanzar a través de la capnografía presiones espiradas de CO<sub>2</sub> de entre 30-40 mmHg y se analizaron las concentraciones inhaladas y exhaladas tanto de gases anestésicos como de oxígeno y CO<sub>2</sub>. Ya bajo anestesia general se procedió a la canalización de una vía venosa central preferentemente yugular interna derecha con técnica estéril. En los casos en los que el paciente presentaba depresión de la función ventricular, hipertensión pulmonar grave o cardiopatía compleja se procedió a canalizar catéter de Swan-Ganz para monitorización continua de las presiones pulmonares, GC y SVO<sub>2</sub>. En el caso de reparación valvular mitral se procedió a realizar una ecocardiografía transesofágica y en el resto de casos se practicó según el criterio del anestesiólogo y el cirujano o ante la presencia de alteraciones cardiovasculares. La temperatura fue monitorizada a través de termómetro esofágico. Se anticoaguló con heparina con dosis de 3mg/kg para alcanzar ACT >450 y se mantuvo un flujo de bomba de circulación extracorpórea entre 2.0–2.6 L/min/m<sup>2</sup> para mantener una presión arterial media de 60-80 mmHg durante el bypass cardiopulmonar. Se utilizó cardioplejia hemática ratio 4:1. Al finalizar la cirugía se administró protamina ratio 1:1 para revertir el efecto de la heparina y obtener ACT de control < 130.

#### **4.6.2 Determinación de NT-proBNP.**

Se obtuvieron muestras de 3 ml de sangre. Las concentraciones de NT-pro-BNP fueron determinadas con la técnica de sándwich-inmunoensayo de electroquimioluminiscencia utilizando anticuerpos policlonales que reconocen

epítomos situados en la parte N-terminal de pro-BNP. Se utilizó el analizador Elecsys (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania). Las concentraciones de NT-proBNP se expresan en picogramos por mililitro, con un rango de valores entre 5 y 35000 pg/ml.

En la Parte 1, se determinó el NT-proBNP antes de la intervención, y en el postoperatorio a las 6 y 24 horas tras la reperfusión miocárdica. En la Parte 2, el NT-proBNP se determinó en el postoperatorio una vez se estableció la sospecha de SBGC, y 2 horas después tras iniciarse el tratamiento con dobutamina.

#### 4.6.3 Monitorización continua durante el periodo postoperatorio en la Unidad de Reanimación.

Para la caracterización hemodinámica del SBGC se registraron de forma prospectiva las variables monitorizadas a lo largo del ingreso de los pacientes incluidos en la Parte 2 a través del sistema informático IntelliSpace Cuidados Críticos y Anestesia (ICCA, © Koninklijke Philips). Las características de las variables y aspectos concretos del registro continuo se detalla en la Tabla 2.

**Tabla 2.** Monitorización hemodinámica en la Unidad de Reanimación.

Variable	Descripción	Método de adquisición y almacenaje	Frecuencia (medidas por hora)	Fuentes de error o variabilidad
PAS, PAD, PAM	Presión arterial invasiva mediante catéter intraarterial	Automática	1min	Artefactos Dumping Desconexión
PANI S, PANI D	Presión arterial no invasiva mediante manguito.	Automática	15min	Tamaño manguito Movimientos
PVC	Medición invasiva a través de catéter venoso central.	Manual	1 hora	Artefactos respiratorios Obstrucción
Diuresis	Cuantificación visual	Manual	1 hora	Error de medición

**Abreviaturas.** PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media; PANI S: presión arterial no invasiva sistólica; PANI D: presión arterial no invasiva diastólica; PVC: presión venosa central.

#### **4.7 Seguimiento.**

El seguimiento clínico se realizó mediante registros de historia clínica y contacto telefónico o presencial en consulta tras el alta hospitalaria (hasta el día 30 tras la cirugía). Se recogió la aparición de los eventos clínicos según se ha detallado en el apartado 4.5.

#### **4.8 Estimación del tamaño muestral.**

Parte 1. Dado que se trata de un estudio observacional de naturaleza descriptiva mediante el uso de biomarcadores sobre diferentes grupos de pacientes, y la ausencia de estudios previos que hayan descrito específicamente las diferencias de biomarcadores (en concreto de PN), decidimos basar el cálculo del tamaño muestral en datos procedentes de un estudio piloto de similares características en el que generamos las hipótesis del presente estudio prospectivo, además de la información procedente de estudios previos con diseño similar. Se consideró que, asumiendo una incidencia de SBGC del 20%, y para poder detectar una diferencia del doble del valor de niveles de NT-proBNP, con una desviación estándar común conservadora de 300 pg/ml, para unos errores alfa =5% y beta=20%, el tamaño muestral necesario de 40 pacientes. Considerando que la cohorte de pacientes incluiría dos principales tipos de cirugía cardíaca (coronaria y valvular), y las pérdidas que pudiesen producirse durante el seguimiento así como una posible mayor variabilidad de los datos, decidimos planificar un mínimo de 45-50 pacientes por cada tipo de cirugía (para un total de 90-100 pacientes) en la Parte 1 del estudio.

Parte 2. Se estimó el tamaño muestral para considerando la principal variable de respuesta ecocardiográfica a la dobutamina (cambio en el VS<sub>i</sub> o en la ITV del TSVI). Dado que no encontramos en la literatura descripciones previas de los valores de ITV del TSVI para pacientes con SBGC postoperatorio, asumimos una mejoría del 15% para un SV<sub>i</sub> estimado de ~ 21 ml/m<sup>2</sup> (24, 25), con una desviación estándar del cambio de 5 ml/m<sup>2</sup> (tamaño del efecto de 0.6). En base a estos cálculos, se estimaron necesarios 32 pares de observaciones con un error alfa de 0.05 y una potencia de 0.9 (R package “pwr”).

## **4.9 Análisis estadístico.**

### Parte 1. Estudio de los PN en cirugía cardíaca

Las variables continuas se expresan como media  $\pm$  desviación estándar (DE) o mediana  $\pm$  rango intercuartílico [p25-p75] en función de la normalidad de la distribución determinada por la inspección visual de los histogramas y los gráficos Q-Q. Las variables categóricas se expresan como número total y porcentajes.

La comparación entre variables categóricas se realizó mediante el test  $\chi^2$ , y para las variables continuas el test de ANOVA seguido de análisis post hoc mediante el test de Bonferroni. Las concentraciones de NT-proBNP no presentaban una distribución normal (Test de Kolmogorov-Smirnov), y se expresan en mediana y percentiles 25 y 75; para el análisis univariado se empleó el test de Kruskal-Wallis.

Se utilizó el software R versión 3.1.1 (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria) y STATA versión 13.0 (StataCorp, College Station, Texas). Se utilizó el paquete pROC R para el análisis de las curvas ROC.

### Parte 2. Caracterización ecocardiográfica del SBGC.

Para la parte 2 el tamaño muestral se calculó para la hipótesis principal (cambio agudo en el VSi o de la IVT del TSVI en respuesta a la dobutamina). Dado que en la literatura no han sido reportadas cifras de IVT del TSVI para pacientes con SBGC, asumimos una mejoría esperada del 15% con respecto a un VSi basal de  $\sim 21$  ml / m<sup>2</sup> (122, 131), con una desviación estándar de cambio de 5 ml / m<sup>2</sup> (tamaño del efecto 0.6), que resultó en un tamaño muestral estimado de 32 observaciones pareadas para un alfa 0.05 y una potencia de 0.9 (paquete R "pwr").

En la parte 2 las comparaciones entre grupos se realizaron utilizando la prueba t-test para muestras independientes o prueba de Mann-Whitney, según correspondiera y se compararon con la prueba de  $\chi^2$ . Para las comparaciones de grupos pareados (mediciones pre y posexposición), se realizó una prueba t de muestras pareadas o la prueba de rango de Wilcoxon.

Curvas ROC y regresión logística. El rendimiento diagnóstico de las variables continuas se evaluó mediante el análisis de las características operativas del receptor (ROC). Para evaluar el valor de las variables preoperatorias, las variables ecocardiográficas, hemodinámicas y los biomarcadores postoperatorias, se

analizaron asociaciones univariadas con resultados predefinidos con fines exploratorios.

Se exploró la presencia de variables de confusión e interacción teniendo en cuenta aquellas que potencialmente pudiesen afectar a la asociación entre el NT-proBNP y la reserva contráctil, como las variables clínicas basales y ecocardiográficas previas a la infusión de dobutamina. Se realizó un ajuste de la odds ratio en el modelo de regresión logística. En caso de apreciarse un efecto de interacción, se describió mediante odds ratios estratificadas por la variable de interacción. El modelo de regresión logística, tanto con la variable NT-proBNP dicotomizada por el valor de corte óptimo determinado en la curva ROC, como en la categorización por cuartiles de la distribución, permite evaluar la odds ratio y su intervalo de confianza como medida de asociación con la presencia de reserva contráctil.

Una vez identificados las variables asociadas de forma univariada al evento principal (SBGC), y teniendo en cuenta la información disponible en la literatura sobre los potenciales predictores de dicha complicación postoperatoria, se realizaron análisis de regresión logística multivariante. El objetivo de dichos modelos fue valorar la asociación independiente entre los niveles de NT-proBNP tanto pre como postoperatorios y el SBGC postoperatorio.

Se utilizó el software R versión 3.1.1 (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria) y STATA versión 13.0 (StataCorp, College Station, Texas). Se utilizó el paquete pROC R para el análisis de las curvas ROC.

Se realizó el procesamiento de datos y la conversión de los datos a un modelo de acceso libre a través de software R versión 3.1.1 (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria).

## **5. Resultados.**

## **5.1 PARTE 1. ESTUDIO DE LOS PN EN CIRUGÍA CARDÍACA.**

### **5.1.1 Descripción de la población.**

Se reclutaron 123 pacientes sometidos a cirugía cardíaca no urgente. Las características generales de los pacientes están expresadas en la Tabla 3. Un 52,8% de los pacientes eran varones, 60,2% de los pacientes presentaba HTA y 29% de los pacientes padecían DM. Un 18,7% de los pacientes intervenidos de revascularización coronaria habían presentado IAM menos de 6 semanas antes de la cirugía. Del total de la población en torno al 8% de los pacientes presentó una FEVI<40% mientras que un estadio de la NYHA  $\geq$ III estaba presente en el 22,8% de la muestra. La IRC se encontraba presente en el 6,6% de los pacientes y un 28,5% de los pacientes presentaban FA preoperatoria.

Del total de la cohorte 20 pacientes recibieron tratamiento preoperatorio con betabloqueantes, 24 con IECA-ARA2 y 17 pacientes recibieron diuréticos.

La cirugía más frecuentes fue la cirugía coronaria seguida de la SVA. Dentro de la cirugía valvular la sustitución valvular aórtica fue la más frecuente seguida de la sustitución valvular mitral. Se implantó doble prótesis (mitral y aórtica) en 7 pacientes. Se realizó cirugía combinada en un 11,4% de los casos (Tabla 4).

**Tabla 3.** Características basales de los pacientes de la Parte 1.

	<b>N=123</b>
<b>Edad</b>	65,83 (9,7)
<b>Sexo varón</b>	65 (52,8)
<b>IMC</b>	29,20(4,6)
<b>HTA</b>	74 (60,2)
<b>DM</b>	36 (29,3)
<b>Dislipemia</b>	58 (47,2)
<b>IAM &lt;6 semanas</b>	23 (18,7)
<b>FEVI&lt;40%</b>	10 (8,1)
<b>Cirugía previa</b>	9 (7,4)
<b>NYHA≥III</b>	28 (22,8)
<b>IRC (%)</b>	8 (6,6)
<b>Creatinina *</b>	0,90 [0,80, 1,10]
<b>FA</b>	35 (28,5)
<b>ACV previo</b>	16 (13)
<b>Arteriopatía</b>	8 (6,5)
<b>EPOC</b>	9 (7,31)
<b>Euroscore II*</b>	2,25 [1,33, 4,08]

**Abreviaturas.** IMC: Índice de masa corporal; HTA: Hipertensión arterial; DM: Diabetes Mellitus; IAM: Infarto agudo de miocardio; FEVI: Fracción de eyección del VI; NYHA: New York Heart Association; IRC: Insuficiencia renal crónica; FA: Fibrilación auricular; ACV: Accidente cerebrovascular; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

\*mediana [rango intercuartílico]

**Tabla 4 .** Datos del tipo de cirugía y variables intraoperatorias Parte1.

	<b>Pacientes (%)</b>
<b>N</b>	123
<b>Tipo de cirugía</b>	
<b>BPAC</b>	48 (39,0)
<b>Cirugía valvular</b>	61 (49,6)
SVA	34 (27,6)
SVM	20 (16,3)
SVA+SVM	7 (5,7)
<b>Cirugía combinada</b>	14 (11,4)
BPAC+SVA	3 ( 2,4)
BPAC+SVM	3 ( 2,4)
SVA+ conducto aórtico	8 ( 6,5)
<b>Tiempo isquemia*</b>	70,00 [55,00, 90,00]
<b>Tiempo bypass*</b>	115,00 [95,00, 145,00]

**Abreviaturas.** BPAC: Bypass aortocoronario; SVA; Sustitución valvular aórtica; SVM; Sustitución valvular mitral.

\*mediana[rango intercuartílico]

### 5.1.2 Complicaciones postoperatorias.

Las principales complicaciones que aparecieron en el postoperatorio se muestran en la Tabla 5. Siete pacientes (5,7%) fallecieron antes de los 30 días. Las complicaciones de causa cardíaca aparecieron en 34 pacientes (27,6%). Dentro de las complicaciones de origen cardíaco el SBGC se diagnosticó en 25 pacientes del total de la población (20,3%). La mortalidad del SBGC fue de 16% (4 pacientes). 15 pacientes presentaron alguna complicación grave de causa no cardíaca. 74 pacientes no presentaron ninguna complicación grave durante los primeros 30 días.

**Tabla 5.** Complicaciones postoperatorias Parte 1.

Complicaciones	Pacientes(%)
<b>Mortalidad 30 días</b>	7 (5,7)
<b>Sin complicaciones</b>	74 (60,2)
<b>Complicaciones cardíacas</b>	34 (27,6)
<b>Muerte cardíaca</b>	4
<b>IAM no fatal</b>	4
<b>SBGC</b>	25
BCPIA	8
<b>FA de novo</b>	4
<b>Complicaciones no cardíacas</b>	15 (12,2)
<b>Muerte no cardíaca</b>	3
<b>Neumonía</b>	2
<b>IRA con TDER</b>	2
<b>Hemorragia</b>	9
<b>SDRA</b>	1
<b>IRA</b>	6
<b>ACV</b>	1

**Abreviaturas.** IAM; Infarto agudo de miocardio; SBGC: Síndrome de bajo gasto cardíaco; BCPIA: Balón de Contrapulsación Intraaórtico; FA: Fibrilación auricular; IRA: Insuficiencia renal aguda; TDER: Terapia de Depuración Extrarrenal; SDRA: Síndrome de distrés respiratorio agudo; ACV: Accidente cerebro vascular.

**Tabla 6.** SBGC según tipo de cirugía.

	No SBGC	SBGC
<b>BPAC</b>	37	11(22,9%)
<b>Cirugía valvular</b>	49	12(19,7%)
<b>Cirugía combinada</b>	12	2(14,3%)

**Abreviaturas.** BPAC: Bypass aortocoronario.

Por subtipos de cirugía los pacientes con SVM aislada o combinada (SVM o BPAC+SVM) fueron los que mayor incidencia de SBGC presentaron, 9 pacientes de 30 procedimientos mitrales totales (30%).

**Tabla 7.** SBGC según subtipos de cirugía.

	No SBGC	SBGC
<b>BPAC</b>	37	11 (22,9%)
<b>SVA</b>	30	4 (11,8%)
<b>SVM</b>	13	7 (35%)
<b>SVA+SVM</b>	6	1 (14,3%)
<b>BPAC+SVA</b>	3	0
<b>BPAC+SVM</b>	2	1 ( 33,3%)
<b>BPAC+SVM+SVA</b>	0	0
<b>SVA+conducto aórtico</b>	7	1 (12,5%)

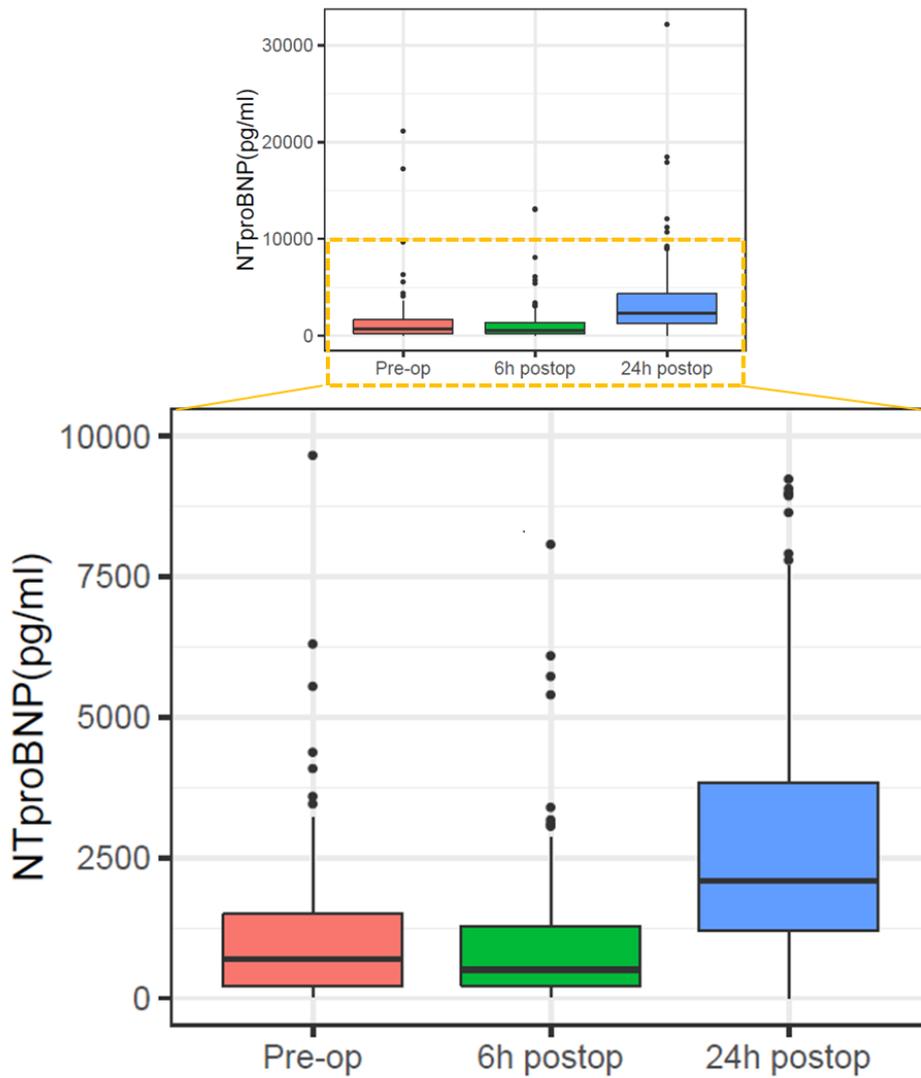
**Abreviaturas:** BPAC: Bypass aortocoronario; SVA; Sustitución valvular aórtica; SVM; Sustitución valvular mitral.

### 5.1.3 Curso evolutivo del NT-proBNP.

#### Evolución global del NT-proBNP.

La evolución del NT-proBNP en la cohorte global se muestra en la Figura 9. Observamos una mediana de NT-proBNP preoperatorio de 707 (207-1732) pg/ml. Transcurridas 24 horas desde la intervención, los niveles basales se multiplicaron por 3 hasta 2291 (1210-4329) pg/ml ( $p < 0.001$ ).

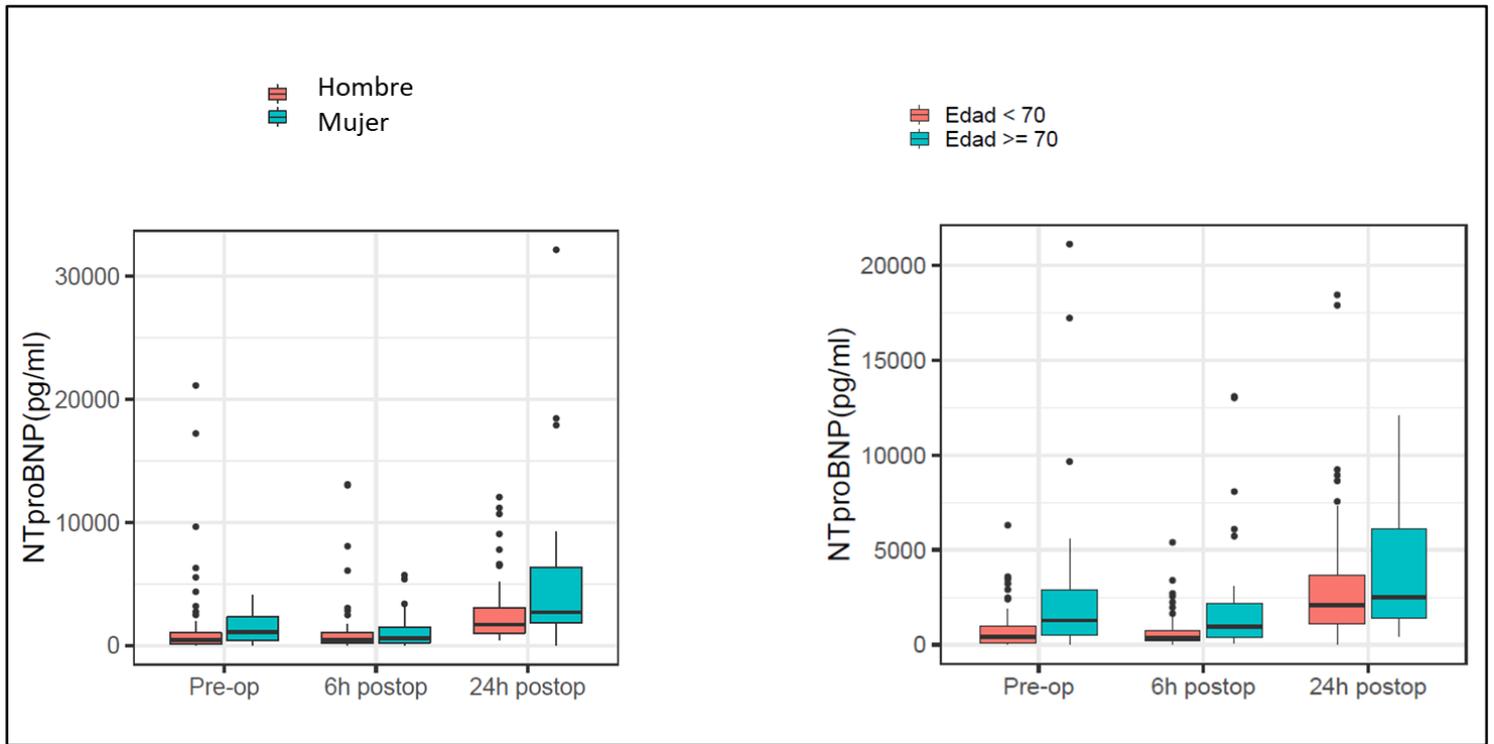
**Figura 9.** Evolución del NT-proBNP en la cohorte global de la Parte 1.



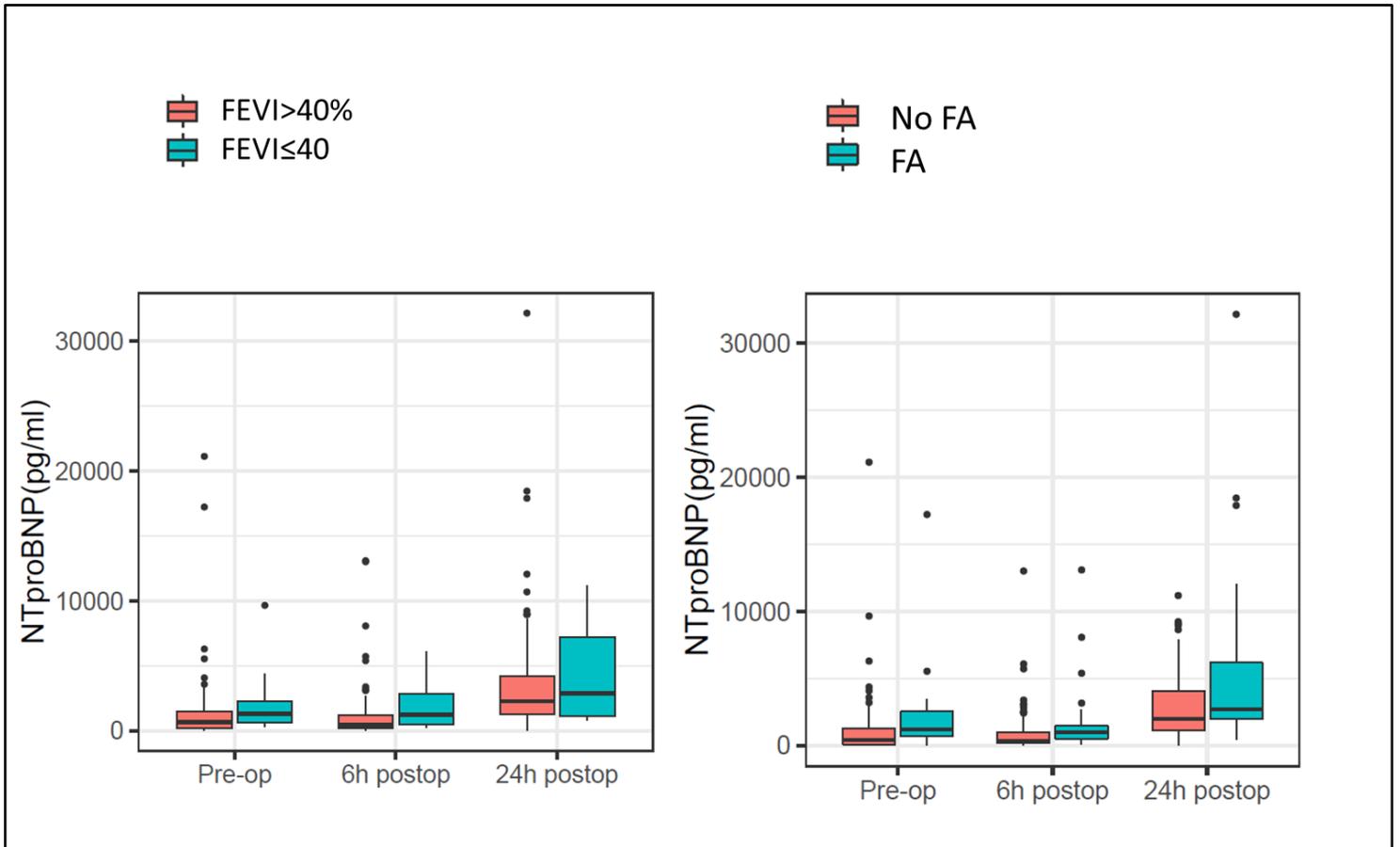
Niveles de NT-proBNP y según factores preoperatorios.

Las mujeres y los pacientes de > 70 años mostraron niveles preoperatorios y postoperatorios más elevados de forma global y estas diferencias fueron más marcadas a las 24 horas de la cirugía. Los pacientes con perfiles de riesgo más elevados; NYHA III o superior, disfunción ventricular izquierda y EUROSCORE > 3 demostraron niveles preoperatorios y postoperatorios a las 24 h más elevados (Figuras 10, 11, 12).

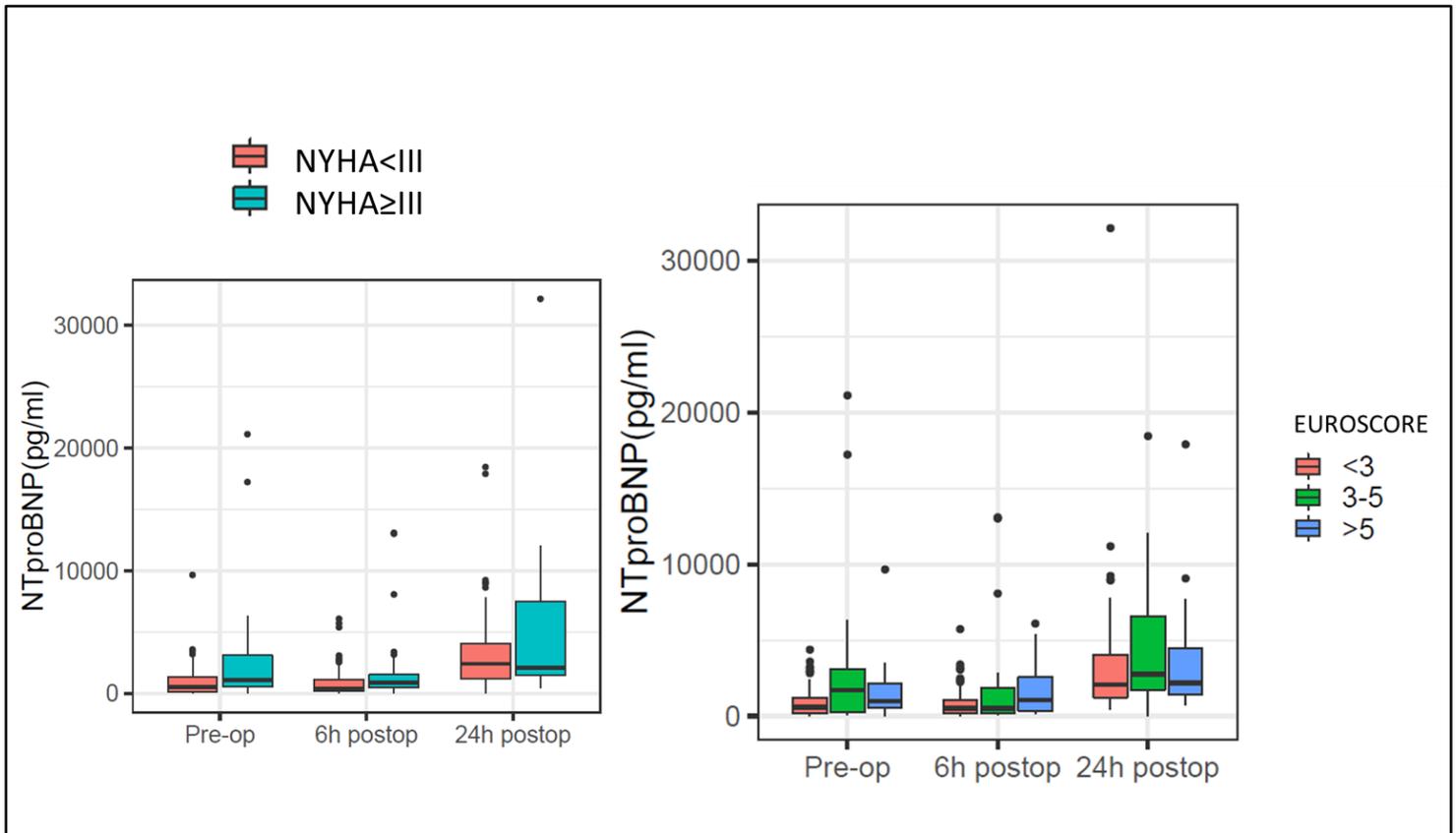
**Figura 10.** Evolución del NT-proBNP por sexo y edad.



**Figura 11.** Evolución del NT-proBNP por FEVI y presencia/ausencia FA.



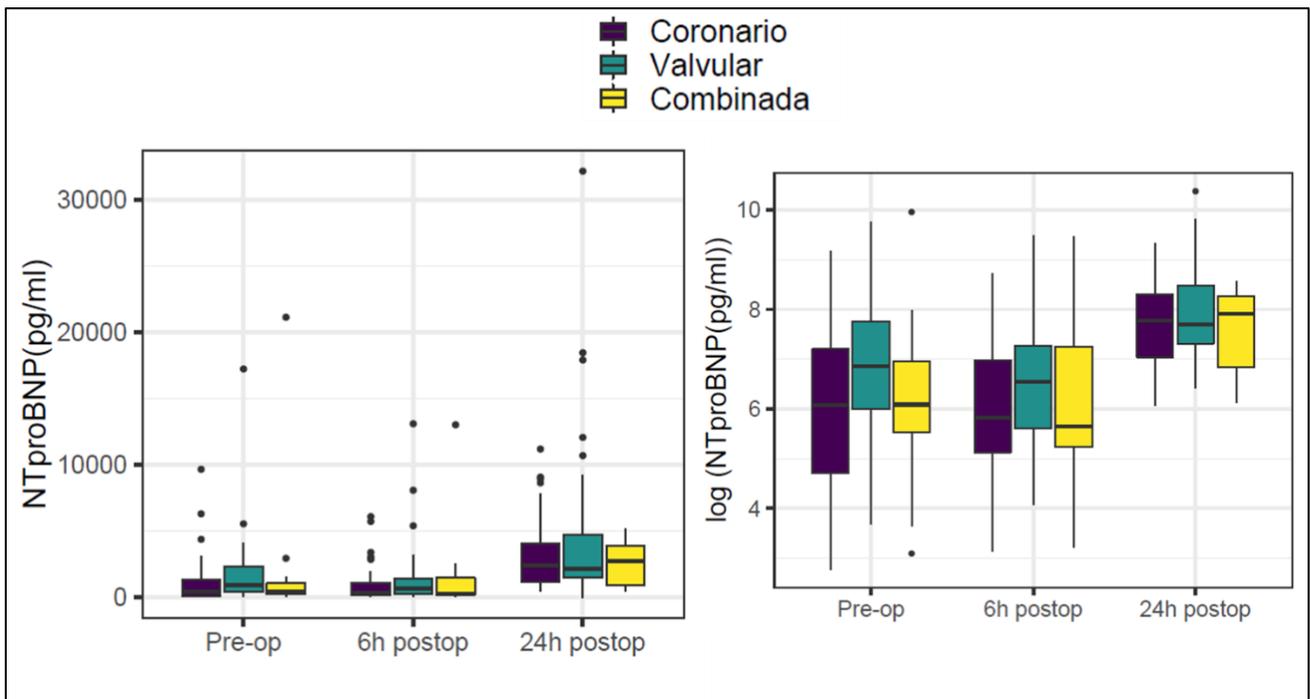
**Figura 12.** Evolución del NT-proBNP por estadio de la NYHA y EUROSCORE.



Curvas de NTproBNP por tipos de cirugía.

Tras analizar los niveles de NT-proBNP por tipos de cirugía, se obtuvieron niveles preoperatorios más elevados de NT-proBNP en los pacientes intervenidos de cirugía valvular aórtica y mitral que en los pacientes que solamente fueron intervenidos de cirugía coronaria sin embargo a las 24 horas postoperatorias no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre estos grupos (Figura 13).

**Figura 13.** Evolución del NT-proBNP según el tipo de cirugía cardíaca.

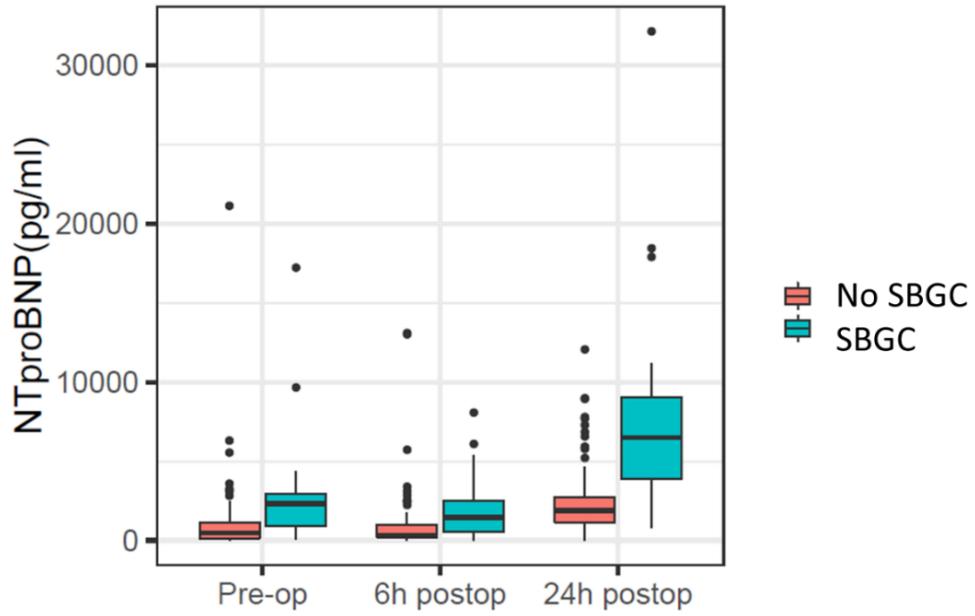


#### Niveles de NT-proBNP según la aparición de SBGC

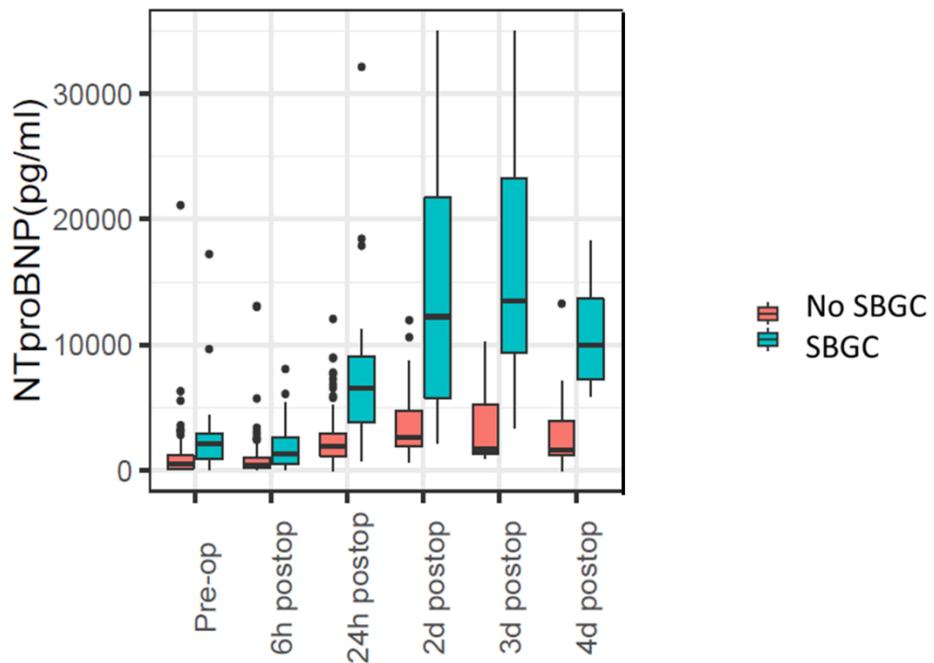
Los pacientes que presentaron SBGC presentaron niveles de NT-proBNP preoperatorios y postoperatorios más elevados. Esta diferencia fue estadísticamente significativa y se mantuvo a lo largo de las siguientes determinaciones postoperatorias (Figura 14). Los niveles de NT-proBNP ascendieron hasta el 3er y 4º día postoperatorio mientras que en los pacientes sin SBGC los niveles máximos se obtuvieron las primeras 24-48 horas y posteriormente descendieron (Figura 15).

Los pacientes intervenidos de cirugía valvular presentaron niveles de NT-proBNP más elevados en los pacientes intervenidos de revascularización coronaria (Figura 16).

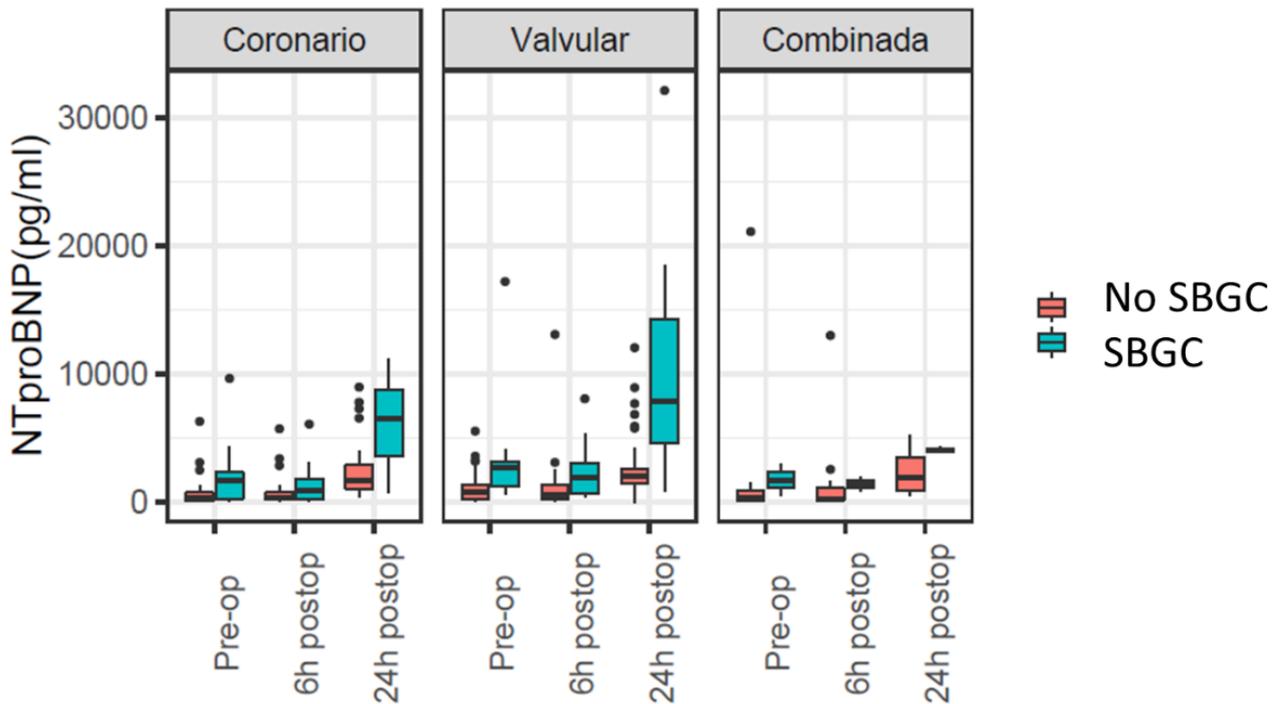
**Figura 14.** Niveles de NT-proBNP según la presencia/ausencia de SBGC hasta las primeras 24 h postoperatorias.



**Figura 15.** Niveles de NT-proBNP hasta el 4º día postoperatorio sin/con SBGC.



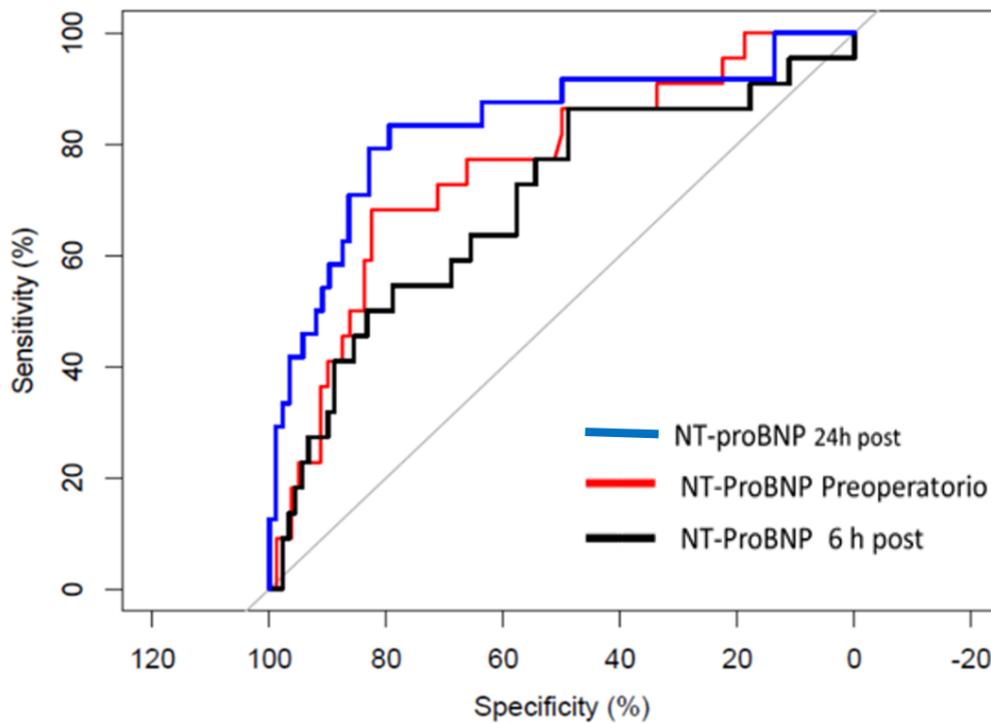
**Figura 16.** Niveles de NT-proBNP según la ausencia/presencia de SBGC y tipo de cirugía.



**5.1.4** Utilidad del NT-proBNP perioperatorio para el diagnóstico de SBGC: Curvas ROC y modelos de regresión.

Curvas ROC. La asociación entre los niveles de NT-proBNP (en los diferentes tiempos pre y postoperatorios) y la aparición de SBGC se evaluó inicialmente mediante análisis de curvas ROC (Figura 17). Se observó que la determinación de NT-proBNP a las 24 horas tras la cirugía mostró la máxima capacidad discriminativa entre pacientes que presentaron SBGC frente a los que no (AUC 0,83), mejorando ligeramente la capacidad predictiva de los valores preoperatorios (AUC 0,76). En contra de nuestro planteamiento inicial, una determinación precoz tras la cirugía (6 horas después) no mejoró la capacidad predictiva de SBGC comparado con los niveles preoperatorios (AUC 0,69).

**Figura 17.** Curvas ROC de NT-proBNP preoperatorio, a las 6h y a las 24 horas postoperatorias para desarrollo de SBGC.



Como puntos de corte aplicables para el diagnóstico de SBGC empleando los niveles de NT-proBNP preoperatorio y a las 24 horas tras la cirugía, observamos los siguientes valores basados en nuestra muestra: preoperatorio: 990 pg/ml (sensibilidad 71 %, especificidad 72 %); postoperatorio 24 horas: 3396 pg/ml (sensibilidad 80 %, especificidad 83%). En la Tabla 8 se resumen, por su especial interés práctico, los puntos de corte seleccionados de la curva ROC y su asociación a la aparición de SBGC.

**Tabla 8.** Puntos de corte de las curvas ROC para el NT-proBNP preoperatorio y postoperatorio (24h).

NTproBNP (pg/ml)	Sensibilidad	Especificidad	Riesgo de SBGC si valor >	RR de SBGC (no ajustado)
<b>Preoperatorio</b>				
<b>990*</b>	71	72	41% (vs 9,5%)	5,2
<b>1927</b>	50	85	48% (vs 13,9%)	3,5
<b>24horas</b>				
<b>3396*</b>	80	83	45,7% (vs 5,4%)	8,46
<b>5851</b>	58	90	60% (vs 11%)	5,45

\* valores seleccionados como puntos de corte para categorizar NT-proBNP en el modelo de regresión multivariante.

Por otro lado, la variación temporal absoluta en los niveles de NT-proBNP, calculados como: 1) la diferencia entre los niveles preoperatorios y a las 24 horas, y 2) el cambio postoperatorio (entre las 6 y las 24 horas), no mejoraron la capacidad discriminativa de las medidas aisladas en el preoperatorio o a las 24 horas (AUC 0,63 y 0,77, respectivamente), por lo que se descartó su utilización en posteriores análisis.

Modelos predictivos de SBGC y utilidad de la determinación de NTproBNP. Tras evaluar las curvas de NT-proBNP según la incidencia de SBGC (Figura 15), analizamos su valor tras ajustar por otras variables que potencialmente se relacionasen con dicho evento. Para poder valorar en nuestra cohorte las variables tanto preoperatorias como intraoperatorias que se asociasen a la aparición de SBGC a tener en cuenta en un modelo predictivo, comparamos la distribución de dichas variables como se muestra en la Tabla 9.

**Tabla 9. Modelo clínico.**

	No SBGC	SBGC	p	test
<b>N</b>	98	25		
<b>Edad (media (DS))</b>	64,96 (10,02)	69,67 (7,24)	0,063	
<b>Sexo H/M (%)</b>	55/43 (56,1/43,9)	10/15 (40,0/60,0)	0,224	
<b>HTA (%)</b>	57 (58,2)	17 (68,0)	0,504	
<b>DM (%)</b>	26 (26,5)	10 (40,0)	0,282	
<b>Dislipemia(%)</b>	44 (44,9)	14 (56,0)	0,442	
<b>EPOC (%)</b>	7 (7,1)	2 (8,0)	1	
<b>Insuficiencia renal (%)</b>	4 (4,1)	4 (16,0)	0,092	
<b>Creatinina preoperatoria (mediana [IQR])</b>	0,90 [0,80, 1,10]	1,00 [0,80, 1,20]	0,202	No norm
<b>NYHA3 = 1 (%)</b>	20 (20,4)	8 (32,0)	0,334	
<b>FA (%)</b>	22 (22,4)	13 (52,0)	0,007	
<b>ACV (%)</b>	11 (11,2)	5 (20,0)	0,406	
<b>Arteriopatía periférica(%)</b>	5 (5,1)	3 (12,0)	0,427	
<b>FEVI≤40 (%)</b>	6 (6,1)	4 (16,0)	0,229	
<b>HTP(%)</b>	2 (2,3)	4 (17,4)	0,02	
<b>Euroscore (mediana [IQR])</b>	2,01 [1,23, 3,80]	2,29 [1,68, 4,09]	0,199	No norm
<b>Tipo de cirugía (%)</b>			0,767	
Coronario	37 (37,8)	11 (44,0)		
Valvular	49 (50,0)	12 (48,0)		
Combinada	12 (12,2)	2 (8,0)		
<b>Tiempo de isquemia (mediana [IQR])</b>	69,50 [55,00, 90,00]	80,00 [64,50, 92,50]	0,107	No norm
<b>Tiempo de bypass (mediana [IQR])</b>	110,00 [90,00, 140,00]	135,00 [105,00, 157,50]	0,02	No norm

**Abreviaturas:** HTA: Hipertensión arterial; DM: Diabetes Mellitus; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; NYHA: New York Heart Association FA: Fibrilación auricular; ACV: Accidente cerebrovascular; FEVI: Fracción de eyección del VI; HTP: Hipertensión pulmonar.

Por otra parte, dado que se observó el evento SBGC en 25 pacientes (Tabla 5) consideramos que los modelos predictivos deberían incluir un máximo de 3 variables independientes.

Las variables consideradas para el ajuste que se incluyeron fueron las significativamente asociadas a SBGC (edad, IRC, FA crónica, HTP, tiempo de bypass) y referidas en la literatura previa (FEVI previa < 40%, Euroscore).

**Tabla 10.** Modelo clínico máximo sin NT-proBNP.

Variable	OR	IC	p
Edad	1,136957	1,029836 1,255221	0,011
IRC	,4836187	,04015 5,825326	0,56
FEVI < 40	5,127946	,9448287 27,83132	0,058
HTP	3,13173	,2596016 37,77993	0,37
FA	6,833361	1,759435 26,53966	0,006
Euroscore II	,9911229	,8877104 1,106582	0,87
Tiempo bypass	1,023209	1,004833 1,04192	0,013

**Tabla 11.** Modelo clínico reducido sin NT-proBNP (sólo variables con OR p<0,1).

Variable	OR	IC	p
Edad	1,119437	1,028133 1,21885	0,009
FEVI < 40	4,073399	,8374856 19,81238	0,082
FA	5,334594	1,673488 17,00514	0,005
Tiempo bypass	1,019387	1,003945 1,035066	0,014

**Tabla 12.** Modelos incluyendo NT-proBNP preoperatorio. Valor predictivo de NT-proBNP preoperatorio (categorizado según punto de corte 990).

Variable	OR	IC	p
NT-proBNP pre>990	6,608696	2,3- 19	<0,01

**Tabla 13.** Modelo reducido con NT-proBNP preoperatorio.

Variable	OR	IC	p
Edad	1,115719	1,011776 1,230341	0,028
FEVI < 40	3,270732	,6198753 17,25781	0,163
FA crónica	3,385261	,9578373 11,96444	0,058
Tiempo bypass	1,015799	1,000208 1,031634	0,014
NT-proBNP pre>990	2,916699	,7992208 10,64428	0,105

**Tabla 14.** Modelos incluyendo NT-proBNP postoperatorio. Valor predictivo de NTproBNP postoperatorio (categorizado según punto de corte 3396).

Variable	OR	IC	p
NTproBNP post>3396	14,7	4,595908 47,01792	<0,001

**Tabla 15.** Modelo reducido con NT-proBNP postoperatorio.

Variable	OR	IC	p
Edad	1,057477	,9701754 1,152634	0,204
FEVI < 40	3,692006	,6414122 21,2514	0,104
FA	6,09906	1,615441 23,02687	0,008
Tiempo bypass	1,014918	,9972553 1,032893	0,098
NTproBNP post> 3396	12,62468	2,853029 55,86431	0,001

Como se muestra en la Tabla 16 la incorporación del NT-proBNP a los modelos clínicos de predicción de SBGC mejoró la capacidad predictiva de los mismos.

**Tabla 16.** Comparativa de modelos.

	AIC	AUC	PFIT	SE	SP
<b>Modelo clínico</b>					
Edad FEVI $\leq$ 40 FA Tiempo de bypass Edad	79,34817	,817337	,366	36,8	92,6
FA Tiempo de bypass Edad	79,77	,816	,593	21,1	94,1
<b>Modelo clínico + NTproBNP post-24h</b>					
FA Tiempo de bypass Edad NT-proBNP 24h $\geq$ 3396	69,630	,88	,22	52,6	91,17
FEVI $<$ 40% FA NT-proBNP 24h $\geq$ 3396	70,7	,868	,028	57,89	92,6
FA NT-proBNP 24h $\geq$ 3396	71,06	,844	,686	42,1	94,1
FA Tiempo de bypass NT-proBNP 24h $\geq$ 3396	71,7	,86493808	,813	42,1	94,1
Tiempo de bypass NT-proBNP 24h $\geq$ 3396	74,54789	,8126	,981	21,1	94,1
<b>Modelo clínico + NT- proBNP preoperatorio</b>					
FA Tiempo de bypass Edad NT-proBNP preop $\geq$ 990	78,57	,82585	,5309	36,8	92,6
FA Edad NT-proBNP preop $\geq$ 990	82,279	,788	,439	31,6	92,6

**Abreviaturas.** FA: Fibrilación auricular; FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

**5.1.5** Capacidad discriminativa del NT-proBNP para complicaciones cardíacas y no cardíacas.

Tras agrupar a la población por tipos de complicaciones se observaron las siguientes diferencias (Tabla 17); En el grupo 1 (pacientes no complicados) los pacientes eran más jóvenes que en los grupos 2 y 3 ( $p=0,002$ ). En el grupo 2 (complicaciones cardíacas) fue más frecuente la presencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo ( $p=0,036$ ) y el ingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca durante el mes previo a la intervención, aunque también esto se observó en el grupo 3 (complicaciones no cardíacas) ( $p=0,039$ ). El tiempo de CEC fue más largo en el grupo 2 sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas (Tabla 18).

**Tabla 17.** Características clínicas según el tipo de complicación.

	<b>Grupo 1</b> n= 86	<b>Grupo 2</b> n=22	<b>Grupo 3</b> n=15	<b>P</b>
<b>Edad</b>	64 ± 9	70 ± 8	73 ± 8	0,002
<b>Sexo hombre</b>	48 (56)	10 (46)	7 (47)	0,60
<b>HTA</b>	50 (58)	15 (68)	9 (60)	0,69
<b>Hipercolesterolemia</b>	41 (48)	12 (55)	5 (33)	0,44
<b>DM</b>	22 (26)	8 (36)	6 (40)	0,38
<b>IMC &gt; 30</b>	31 (36)	6 (27)	5 (33)	0,72
<b>IAM &lt; 6 semanas</b>	15 (17)	5 (23)	3 (20)	0,84
<b>FEVI &lt; 40%</b>	5 (6)	5 (23)	1 (7)	0,036
<b>Cirugía previa</b>	4 (5)	3 (14)	1 (7)	0,32
<b>NYHA ≥ III</b>	16 (19)	8 (36)	4 (27)	0,19
<b>FA</b>	18 (21)	10 (46)	5 (33)	0,062
<b>ACV previo</b>	10 (12)	5 (23)	1 (7)	0,28
<b>IRC</b>	4 (5)	2 (9)	3 (20)	0,10
<b>EPOC</b>	6 (7)	2 (9)	1 (7)	0,93

**Abreviaturas:** IMC: Índice de masa corporal; HTA: Hipertensión arterial; DM: Diabetes Mellitus; IAM: Infarto agudo de miocardio; FEVI: Fracción de eyección del VI; NYHA; New York Heart Association; IRC: Insuficiencia renal crónica; FA: Fibrilación auricular; ACV: Accidente cerebrovascular; EPOC; Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

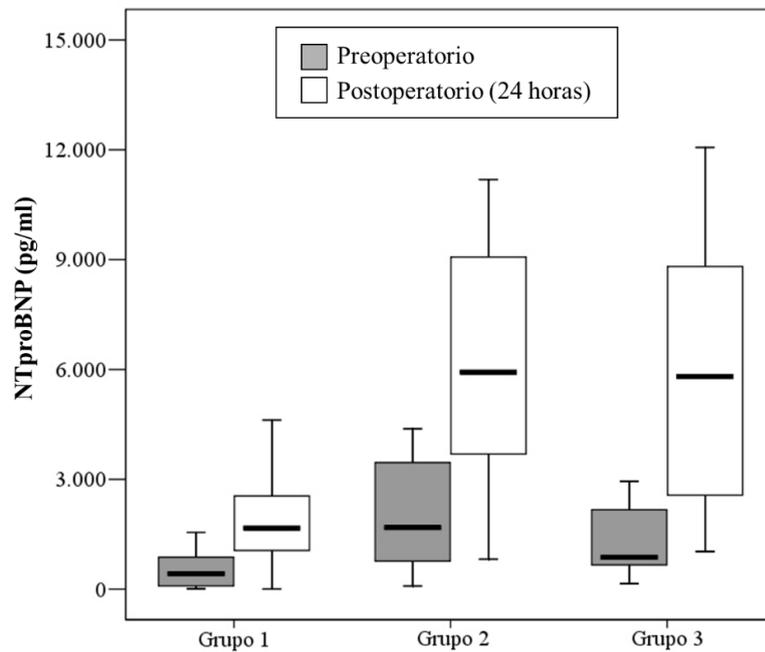
**Tabla 18.** Tipos de cirugía y tiempos por grupos.

<b>Tipo de cirugía</b>	<b>Grupo 1 n=86</b>	<b>Grupo 2 n=22</b>	<b>Grupo 3 n=15</b>	<b>p</b>
<b>Revascularización</b>	32 (37)	9 (41)	6 (40)	0,77
<b>Sustitución valvular</b>	54 (63)	13 (59)	9 (60)	
Aórtico	34	5	7	
Mitral	13	7	2	
Ambos	7	1	0	
<b>Tiempo de isquemia</b>	74 ± 33	80 ± 35	70 ± 28	0,59
<b>Tiempo de CEC</b>	116 ± 45	139 ± 37	108 ± 41	0,07

**Abreviaturas.** CEC: circulación extracorpórea.

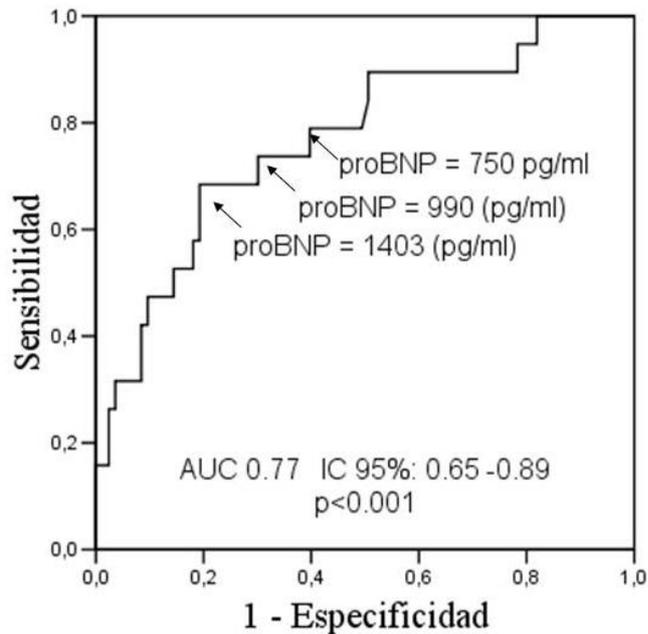
Por grupos, en la Figura 18 se representan los niveles de NT-proBNP antes y después de la cirugía. En el grupo 1, los niveles basales fueron 432 (95-1125)pg/ml, significativamente menores que en los grupos que asociaron alguna complicación postoperatoria, tanto en el grupo 2 como en el 3 (2332, [766-4086], y 1026, [698-2425] pg/ml respectivamente,  $p < 0.001$ ). Los niveles postoperatorios se incrementaron en todos los grupos; en los pacientes no complicados (grupo 1) el valor basal de NT-proBNP se multiplicó por cuatro (1735, [1096-2704] pg/ml). Las concentraciones postoperatorias fueron similares para los grupos 2 y 3 (6209 [3737-10289] y 6849 [2564-8813], pg/ml, respectivamente), siendo el incremento observado mayor en el grupo 3 dado que presentaba niveles basales más bajos que en el grupo 2.

**Figura 18.** Niveles séricos de NT-proBNP (pg/ml) antes y 24 horas después de la cirugía. Grupo 1 (no complicados), Grupo 2 (complicaciones cardíacas) y Grupo 3 (complicaciones no cardíacas).



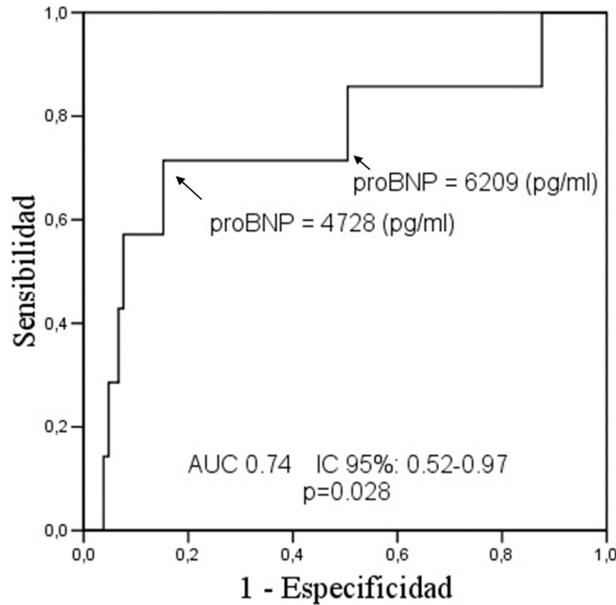
-NT-proBNP preoperatorio: Como se muestra en la Figura 19, el valor de NT-proBNP preoperatorio tuvo una capacidad predictiva para complicaciones cardíacas con área bajo la curva (AUC) de 0.77 (95% intervalo de confianza [IC]: 0.65 a 0.89;  $p < 0.001$ ); los puntos de corte considerados óptimos fueron 990 pg/ml (sensibilidad (S) 74%, especificidad (E) 70%) y 1403 pg/ml (S=68%, E=81%). Sin embargo, la determinación de NT-proBNP preoperatorio no fue útil para predecir mortalidad postoperatoria (AUC 0.67, 95% IC: 0.53-0.82;  $p = 0.15$ ) ni complicaciones no cardíacas (AUC 0.66, 95% IC: 0.54-0.78);  $p = 0.052$ ).

**Figura 19.** Curva ROC para NT-proBNP preoperatorio y desarrollo de complicaciones cardíacas tras la cirugía. El punto de corte considerado óptimo fue 990 pg/ml (sensibilidad 74% y especificidad 70%).

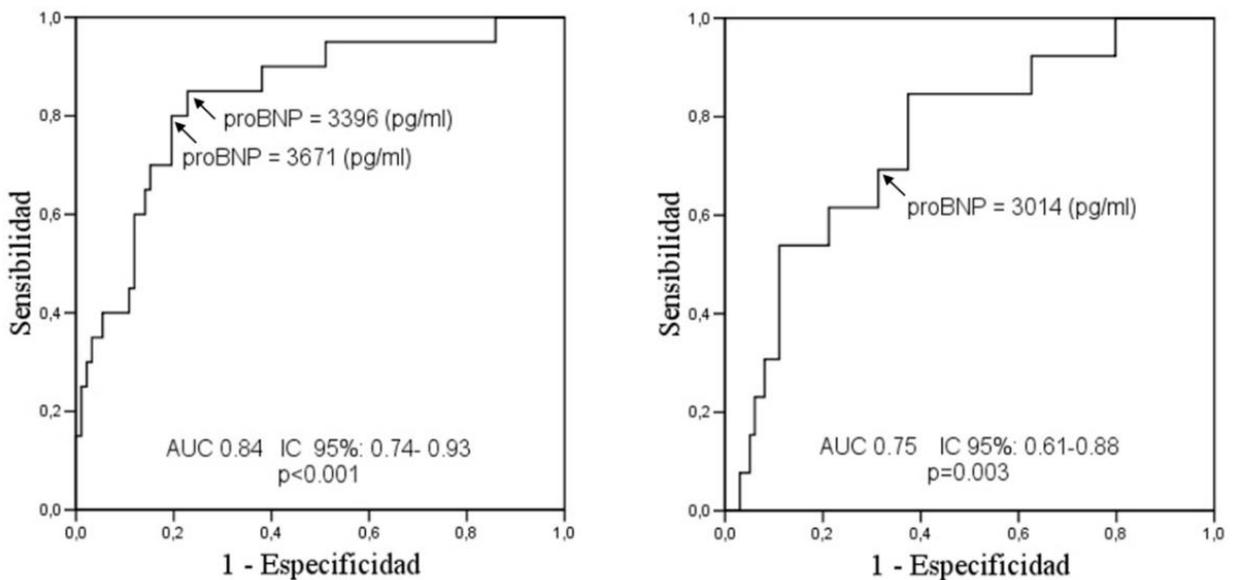


-NT-proBNP postoperatorio: Tras la cirugía, el valor de NT-proBNP fue útil para el diagnóstico de las tres principales complicaciones: mortalidad a los 30 días (AUC 0.74, 95% IC: 0.52-0.97; p=0.028), complicaciones cardíacas (AUC 0.84; 95% IC: 0.74-0.93; p<0.001) y complicaciones no cardíacas (AUC 0.75; 95% IC: 0.61-0.88; p=0.003). Los puntos de corte considerados óptimos fueron 4728 pg/ml para mortalidad (S=71%, E=80%), 3671 pg/ml para complicaciones cardíacas (S=80%, E=81%), y 3014 pg/ml para complicaciones no cardíacas (S=69%, E=69%) (Figuras 20 y 21).

**Figura 20.** Curva ROC para NT-proBNP postoperatorio y muerte por cualquier causa hasta el día 30. El punto de corte considerado óptimo fue 4728 pg/ml (sensibilidad 71%, especificidad 80%).



**Figura 21.** Curva ROC para NT-proBNP postoperatorio y complicaciones cardíacas (izquierda) y no cardíacas (derecha). Para complicaciones cardíacas se consideró el punto de corte óptimo 3671 pg/ml (S=80%, E=81%); para complicaciones no cardíacas, el punto de corte óptimo fue 3014 pg/ml (S=69%, E=70%).



## **5.2 PARTE 2. CARACTERIZACIÓN ECOCARDIOGRÁFICA DEL SBGC.**

### **5.2.1 Descripción de la población.**

De acuerdo con la sospecha clínica inicial de SBGC, 43 pacientes fueron reclutados para el estudio ecocardiográfico. Tras una primera evaluación cualitativa, 5 pacientes (11,6%) fueron excluidos de la cohorte final debido a hallazgos compatibles con hipovolemia. El diagnóstico SBGC se realizó dentro de las primeras 72 horas tras la cirugía, siendo la mayoría de los pacientes reclutados en las primeras 24 horas. El grupo de control consistió en 12 pacientes sometidos a cirugía cardíaca con curso clínico sin incidentes y que no cumplieron con ninguno de los criterios para el diagnóstico de SBGC y no tuvieron otras complicaciones cardiorrespiratorias, incluyendo necesidad de fármacos vasoactivos.

Los datos preoperatorios mostraron un perfil de riesgo más alto en los casos de SBGC en comparación con el control (Tabla 19). A pesar de que la mayoría de las comparaciones no alcanzaron significación estadística debido al pequeño tamaño de la muestra, se observaron las siguientes diferencias: 1) el sexo femenino y la disfunción renal preoperatoria fueron más frecuentes en el grupo SBGC; 2) una mayor proporción de pacientes en la cohorte de SBGC presentaba deterioro preoperatorio de la función sistólica del ventrículo izquierdo y derecho y aumento de las presiones pulmonares; 6 pacientes (16%) dentro del grupo SBGC mostraron al menos una disfunción leve del VD y 7 (18%) al menos hipertensión pulmonar moderada (esta última estadísticamente significativa con respecto a los controles) 3) Los pacientes con SBGC se habían sometido a procedimientos quirúrgicos más complejos (combinados frente a BPAC aislado o SVA), y en consecuencia se registraron tiempos más largos de isquemia y CEC para los pacientes con SBGC (Tabla 20).

**Tabla 19.** Características clínicas preoperatorias de los casos y los controles

	<b>Grupo Control</b>	<b>SBGC</b>	<b>p</b>
<b>n</b>	12	38	
<b>Edad</b>	69,58 (12,09)	68,81 (13,64)	0,862
<b>Sexo(varón)(%)</b>	10 (83,3)	23 (60,5)	0,269
<b>HTA (%)</b>	5 (41,7)	21 (55,3)	0,624
<b>DM (%)</b>	3 (25,0)	13 (34,2)	0,809
<b>EPOC (%)</b>	2 (16,7)	8 (21,1)	1
<b>IRC (%)</b>	1 (8,3)	12 (31,6)	0,221
<b>Creatinina (mg/dl)</b>	0,94 (0,29)	1,23 (0,87)	0,263
<b>Arteriopatía periférica (%)</b>	2 (16,7)	5 (13,2)	1
<b>Cirugía previa (%)</b>	1 (8,3)	4 (10,5)	1
<b>FEVI</b>			0,303
(0,30]	0(0,0)	3(7,9)	
(30,50]	2(16,7)	12 (31,6)	
(50,100]	10 (83,3)	23 (60,5)	
<b>Disfunción del VD</b>			0,541
Ausente	12 (100,0)	32 (84,2)	
Ligera	0 (0,0)	2 (5,3)	
Moderada	0 (0,0)	2 (5,3)	
Grave	0 (0,0)	2 (5,3)	
<b>HTP</b>			0,043
Ausente	12 (100,0)	21 (55,3)	
Ligera	0 (0,0)	10 (26,3)	
Moderada	0 (0,0)	3 (7,9)	
Grave	0 (0,0)	4 (10,5)	

**Abreviaturas.** HTA: Hipertensión arterial; DM: Diabetes; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IRC: Insuficiencia renal crónica; FEVI: Fracción de eyección del VI; HTP; Hipertensión pulmonar.

**Tabla 20.** Características intraoperatorias de los casos y los controles.

	<b>Grupo Control</b>	<b>SBGC</b>	<b>p</b>
<b>Tipo de cirugía</b>			0,362
Bypass coronario	4 (33,3)	8 (21,1)	
SVA	4 (33,3)	6 (15,8)	
Cirugía mitral (sustitución o reparación)	2 (16,7)	6 (15,8)	
SVA + Cirugía mitral	1 (8,3)	5 (13,2)	
Combinada (BPAC + valvular)	1 (8,3)	13 (34,2)	
<b>Tiempo de isquemia (minutos)</b>	84,67 (26,04)	109,30 (44,04)	0,074
<b>Tiempo de CEC (minutos)</b>	120,50 [91,75, 130,50]	138,00 [112,00, 180,00]	0,134

**Abreviaturas.** SVA: Sustitución valvular aórtica; BPAC: Bypass aortocoronario; CEC: Circulación extracorpórea.

Con respecto a otros tratamientos dirigidos al sistema adrenérgico, el 67.8% de los pacientes en el grupo de SBGC fueron tratados en el preoperatorio con  $\beta$ -bloqueantes, en comparación con el 75% de los pacientes en el grupo control. En el postoperatorio 14 pacientes del grupo SBGC recibieron noradrenalina durante el seguimiento, con dosis entre 0.3 y 1 mcg / kg / min (en 8 pacientes, la dosis fue  $\leq$  0.5 mcg / kg / min). Los pacientes que recibieron noradrenalina mostraron una PAM más baja al inicio y 2 horas después de la infusión de dobutamina (+ noradrenalina), a pesar de que el cambio absoluto fue ligeramente mayor en comparación con los pacientes que recibieron solo dobutamina (18.50 vs 14.29 mmHg,  $p = 0.445$ ). Es destacable que los pacientes con noradrenalina mostraron una PVC más alta antes y después del tratamiento, y una mejoría en los niveles de lactato a pesar de un cambio menor en la diuresis.

**5.2.2** Parámetros ecocardiográficos, hemodinámicos y biomarcadores en pacientes con SBGC frente a controles: Curvas ROC.

Los datos ecocardiográficos, hemodinámicos y biomarcadores se resumen en la Tabla 21. Entre los parámetros ecocardiográficos, se encontraron diferencias significativas entre los controles y los pacientes con SBGC para todas las variables de rendimiento global (IVT del TSVI, VSi e IC); el análisis de TDI mostró diferencias significativas para la función sistólica del VD (velocidad onda s' 10,42 frente a 7,94 cm/s,  $p=0,02$ ), pero no para estimaciones sistólicas del VI (velocidad onda s' del VI de 7,58 cm/s del frente a 7,27 cm/s).

Los tiempos de CEC e isquemia no mostraron una asociación lineal significativa con la IVT del TSVI (Pearson R -0.19,  $p = 0.18$  para CEC y -0.17,  $p = 0.21$  para los tiempos de isquemia). El análisis de la función VD mostró que 27 pacientes (70%) en el grupo de SBGC tenían una velocidad lateral  $s < 9,5$  cm / s. Dentro de este subgrupo (SBGC con signos ecocardiográficos de disfunción longitudinal del VD), la disfunción del VD preoperatoria estuvo presente en 6 pacientes, mientras que los 21 pacientes restantes desarrollaron disfunción del VD postoperatoria "de novo". Todos los pacientes con disfunción preoperatoria del VD tenían una velocidad deprimida postoperatoria del TDI del VD. El análisis hemodinámico reveló una PAM y diuresis significativamente más bajas y una PVC más alta entre los pacientes con SBGC. Se obtuvieron niveles plasmáticos más altos de NT-proBNP ( $p = 0.022$ ) y lactato ( $p = 0.026$ ) en el grupo SBGC.

Se analizó la capacidad de las variables ecocardiográficas, hemodinámicas y de los biomarcadores para identificar pacientes con SBGC. El análisis ROC de los parámetros ecocardiográficos (Figura 22) reveló el área más grande bajo la curva para la IVT del TSVI (AUC = 1), seguido de las estimaciones sistólicas del VD (TDI del VD; AUC = 0,81) y relación E / e' del VI ( AUC = 0,77); en contraste, la velocidad lateral del TDI del VI mostró un valor discriminatorio más bajo (AUC = 0.60). Un punto de corte óptimo de 16.6 cm de IVT del TSVI proporcionó 100% de sensibilidad y especificidad para la discriminación de pacientes con SBGC respecto a los controles. De las variables no ecocardiográficas (las incluidas en los criterios de inclusión de SBGC) la PAM mostró la mayor capacidad de diagnóstico (AUC = 0,88), seguida de la ScvO2

(AUC = 0,85), el lactato (AUC = 0,76) y el NT-proBNP y la diuresis (ambos AUC = 0,74) (Figura 22).

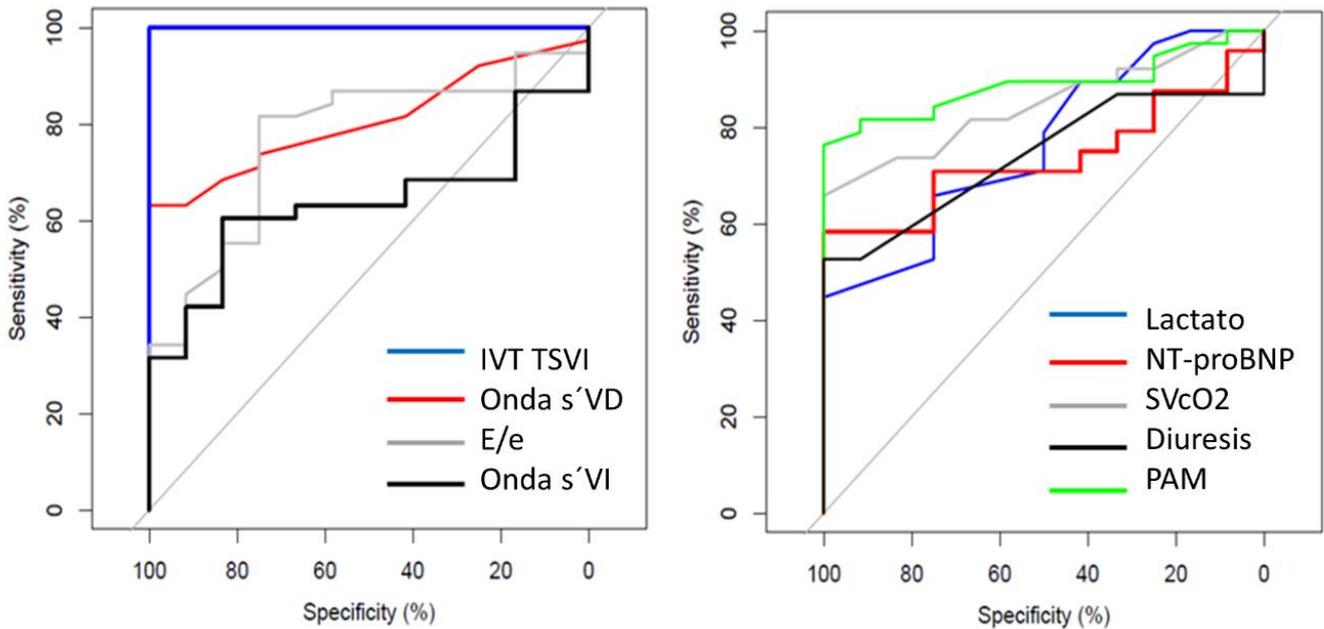
**Tabla 21.** Datos ecocardiográficos, hemodinámicos y biomarcadores en casos y controles.

	Grupo Control=12	SBGC=38	p
<b>Parámetros ecocardiográficos</b>			
IVT TSVI (cm)	19,08 (2,15)	11,75 (1,97)	<0,001
IVT TSVI > 18 cm	5 (62,5%)	0	<0,001
IVT TSVI 15-18 cm	3 (37,5%)	2 (5%)	
IVT TSVI < 15 cm	0	36 (95%)	
VSi (ml/m <sup>2</sup> )	35,78 (5,41)	22,48 (4,35)	<0,001
IC (ml/m <sup>2</sup> )	2878,77 (343,45)	1713,18 (318,06)	<0,001
Onda E (m/s)	73,33 (28,07)	103,71 (37,85)	0,014
Onda e' (m/s)	8,33 (1,87)	8,09 (2,80)	0,781
E/e'	9,01 (3,28)	14,55 (8,21)	0,028
Onda s' VI (cm/s)	7,58 (0,88)	7,27 (2,19)	0,63
Onda s' VD (cm/s)	10,42 (1,18)	7,94 (2,46)	0,002
<b>Parámetros hemodinámicos</b>			
PAM (mmHg)*	79,00 [74,25, 81,00]	54,00 [50,00, 60,00]	<0,001
FC (lpm)	81,25 (9,48)	77,55 (13,11)	0,371
PVC (mmHg)	8,50 (2,88)	12,18 (5,18)	0,023
Diuresis (ml/kg/h)	1,12 (0,26)	0,77 (0,59)	0,054
<b>Biomarcadores</b>			
Lactato (mmol/l)	1,04 (0,56)	2,38 (1,98)	0,026
NTproBNP (pg/ml)*	974,00 [617,00, 1623,75]	5978,50 [715,50, 7340,50]	0,022
<b>Suministro/Consumo de oxígeno</b>			
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	3,58 (2,53)	3,46 (1,79)	0,865
SVcO <sub>2</sub> (%)	70,58 (4,66)	61,61 (7,02)	<0,001

\*Datos expresados como mediana y 1er-3er cuartil

**Abreviaturas:** IVT TSVI: Integral velocidad tiempo del tracto de salida del VI; VSi: Volumen sistólico indexado; IC: Índice cardíaco; PAM: Presión arterial media; FC: Frecuencia cardíaca; PVC: Presión venosa central; PaO<sub>2</sub>: Presión arterial de oxígeno; FiO<sub>2</sub>: Fracción inspiratoria de oxígeno; SVcO<sub>2</sub>: Saturación venosa central de oxígeno.

**Figura 22.** Curvas ROC para el diagnóstico de SBGC.

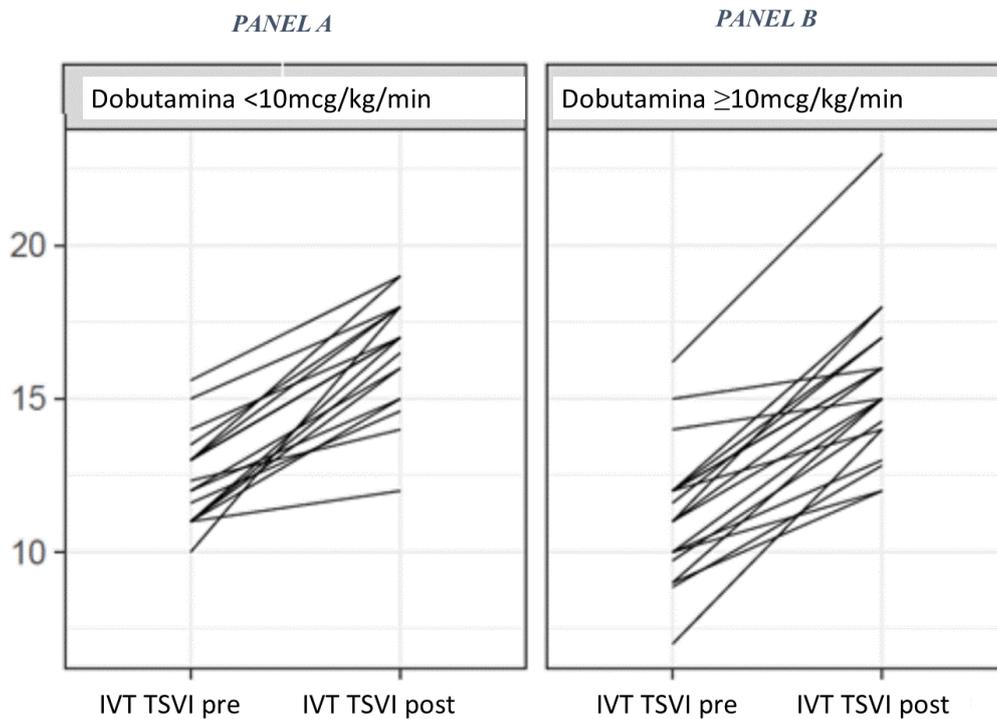


### 5.2.3 Respuesta aguda a la dobutamina en pacientes con SBGC.

Dos horas después del inicio de la dobutamina intravenosa, se repitieron las determinaciones plasmáticas, hemodinámicas y ecocardiográficas. El análisis de los parámetros ecocardiográficos reveló una mejoría significativa en el rendimiento global, la función del VI y la función del VD (Tabla 22). Se observaron aumentos precoces en el rendimiento cardíaco derivado de la IVT del TSVI (~ 37% de aumento en la IVT del TSVI) y en las velocidades de VI y del VD en términos de TDI (22.7% y 18.5%, respectivamente). Además, el análisis del efecto de la dosis de dobutamina durante las primeras 2 h (<10 vs  $\geq 10$  mcg / kg / min en 18 y 20 pacientes, respectivamente) no reveló diferencias significativas en el cambio en la IVT TSVI (4.1 vs 4.3 cm para dosis bajas y dosis altas de dobutamina, respectivamente; Figura 23). Las diferencias iniciales según la dosis de dobutamina mostraron una mayor proporción de disfunción preoperatoria del VI y del VD en pacientes que recibieron una dosis más alta de dobutamina, aunque esto no alcanzó significación estadística; el subgrupo de dosis más altas también mostró una tendencia hacia un índice de rendimiento cardíaco más bajo y valores de lactato más altos (Tabla 23).

Entre los parámetros hemodinámicos, un aumento en la frecuencia cardíaca (~ 18%) en pacientes con SBGC contribuyó a un aumento en el IC (59.8%), y la PAM fue 30% más elevada que los valores basales. Estos cambios fueron paralelos a una mejoría significativa en la diuresis (58%) y niveles más bajos de lactato (disminución del 34.9%) (Tabla 22). Los cambios agudos en los niveles de NT-proBNP reflejaron un aumento de los valores basales (5978.50 pg / ml al inicio respecto a 6531.50 pg / ml después de 2 h de dobutamina intravenosa).

**Figura 23.** Panel A. Aumento de la IVT del TSVI tras infusión de 2 horas de <math><10\text{mcg/kg/min}</math> de dobutamina. Panel B. Aumento de la IVT del TSVI tras infusión de 2 horas de <math>>10\text{mcg/kg/min}</math> de dobutamina.



**Tabla 22.** Respuesta ecocardiográfica, hemodinámica y de biomarcadores tras la infusión de dobutamina.

	Predobutamina	Postdobutamina	Cambio relativo (%)	p
IVT TSVI(cm)	11,75 (1,97)	15,95 (2,25)	4,21 (1,75)	<0,001
VSi (ml/m2)	22,48 (4,35)	30,62 (5,56)	8,14 (3,64)	<0,001
IC (ml/m2)	1713,18 (318,06)	2737,27 (572,07)	1024,08 (453,41)	<0,001
Onda E (m/s)	103,71 (37,85)	116,47 (36,75)	12,76 (24,58)	0,003
Onda é (m/s)	8,09 (2,80)	10,15 (4,29)	2,06 (3,22)	<0,001
E/e'	14,55 (8,21)	13,67 (7,82)	-0,88 (4,89)	0,276
Onda s' VI (cm/s)	7,27 (2,19)	8,92 (2,13)	1,65 (2,31)	<0,001
Onda s' VD (cm/s)	7,94 (2,46)	9,40 (2,15)	1,47 (1,89)	<0,001
PAM (mmHg)	54,00 [50,00, 60,00]	72,00 [65,00, 79,25]	15,84 (16,11)	<0,001
FC (lpm)	77,55 (13,11)	89,66 (11,42)	12,11 (12,35)	<0,001
PVC(mmHg)	12,18 (5,18)	11,05 (4,04)	-1,13 (3,95)	0,086
Diuresis (ml/kg/h)	0,77 (0,59)	1,22 (0,59)	0,45 (0,80)	0,016
SVcO2 (media (ds))	61,61 (7,02)	68,87 (4,79)	7,26 (6,77)	<0,001
Lactato (mmol/l)	2,38 (1,98)	1,55 (0,81)	-0,83 (1,56)	0,002
NT-proBNP (pg/ml)	5978,50[715,50,7340,5]	6531,50[2308,00,9447,5]	107,21(3505,3)	0,007

**Abreviaturas:** IVT TSVI: Integral velocidad tiempo del tracto de salida del VI; VSi: Volumen sistólico indexado; IC: Índice cardíaco; PAM: Presión arterial media; FC: Frecuencia cardíaca; PVC: Presión venosa central; SVcO2: Saturación venosa central de oxígeno.

**Tabla 23.** Datos clínicos, ecocardiográficos, hemodinámicos y de biomarcadores según dosis de dobutamina dentro del grupo SBGC.

	<b>Dobutamina &lt;10 mcg/kg/min (n=18)</b>	<b>Dobutamina &gt;= 10 mcg/kg/min (n=20)</b>	<b>p</b>
<b>Edad</b>	70,65 (11,27)	67,41 (15,55)	0,471
<b>Sexo varón) (%)</b>	10 (55,6)	13 (65,0)	0,793
<b>HTA (%)</b>	13 (72,2)	8 (40,0)	0,095
<b>DM(%)</b>	8 (44,4)	5 (25,0)	0,358
<b>EPOC (%)</b>	3 (16,7)	5 (25,0)	0,818
<b>IRC (%)</b>	6 (33,3)	6 (30,0)	1
<b>Creatinina (mg/dl)</b>	1,16 (0,55)	1,29 (1,09)	0,639
<b>Arteriopatía periférica (%)</b>	3 (16,7)	2 (10,0)	0,899
<b>Cirugía previa (%)</b>	1 (5,6)	3 (15,0)	0,676
<b>FEVI preoperatoria (%)</b>			0,229
0-30	0 (0,0)	3 (15,0)	
30-50	6 (33,3)	6 (30,0)	
50-100	12 (66,7)	11 (55,0)	
<b>Disfunción ventricular VD preoperatoria (%)</b>			0,258
Ausente	17 (94,4)	15 (75,0)	
Ligera	1 (5,6)	1 (5,0)	
Moderada	0 (0,0)	2 (10,0)	
Grave	0 (0,0)	2 (10,0)	
<b>HTP(%)</b>			0,251
Ausente	8 (44,4)	13 (65,0)	
Ligera	5 (27,8)	5 (25,0)	
Moderada	3 (16,7)	0 (0,0)	
Grave	2 (11,1)	2 (10,0)	
<b>Tipo de cirugía</b>			0,703
BPAC	2 (11,1)	6 (30,0)	
SVA	3 (16,7)	3 (15,0)	
SVM	3 (16,7)	3 (15,0)	
SVA+SVM	3 (16,7)	2 (10,0)	
Combinada	7 (38,9)	6 (30,0)	
<b>Tiempo de isquemia (min)</b>	110,06 (34,80)	108,58 (52,28)	0,92
<b>Tiempo de CEC (min)</b>	145,11 (42,31)	155,32 (60,99)	0,56
<b>Ecocardiografía</b>			
IVT TSVI (cm)	12,39 (1,51)	11,17 (2,18)	0,054
VSi (ml/m2)	23,95 (4,13)	21,16 (4,20)	0,047
IC (ml/m2)	1806,77 (347,52)	1628,96 (270,52)	0,085
Onda E (cm/s)	103,50 (34,14)	103,90 (41,79)	0,975

Onda e' (cm/s)	8,01 (2,47)	8,17 (3,14)	0,865
E/e'	13,24 (4,12)	15,73 (10,62)	0,356
Onda s' VI (cm/s)	7,57 (2,32)	7,00 (2,09)	0,427
Onda s VD' (cm/s)	7,97 (2,20)	7,90 (2,73)	0,933
<b>Hemodinámica</b>			
PAM (mmHg) *	55,00 [50,00, 63,75]	51,00 [50,00, 56,25]	0,359
FC (lpm)	76,00 (10,92)	78,95 (14,95)	0,496
PVC (mmHg)	11,94 (4,36)	12,40 (5,92)	0,791
Diuresis (ml/kg/h)	0,77 (0,56)	0,76 (0,64)	0,951
<b>Demanda/Entrega de oxígeno</b>			
SVcO2 (%)	61,44 (6,11)	61,75 (7,90)	0,896
Lactato (mmol/l)	1,78 (1,31)	2,92 (2,33)	0,077
NT-proBNP (pg/ml) *	4524,00 [580,00, 8276,00]	6412,00 [1211,50, 6992,00]	0,743

**Abreviaturas.** Ver Tabla 21.

#### 5.2.4 Resultados clínicos y asociación con parámetros diagnósticos de SBGC.

Se realizó un análisis univariado para identificar los predictores de la duración de la infusión de dobutamina. La duración de la infusión de dobutamina se clasificó como <72 h, correspondiente al tercer cuartil de la distribución de esta variable (31 pacientes, 72% del grupo con SBGC), y  $\geq 72$  h (7 pacientes, 28%). De las variables clínicas, los tiempos de isquemia y los tiempos de CEC fueron más largos en los pacientes que requirieron un soporte más prolongado de dobutamina (tiempo de isquemia 100 min en <72 h de dobutamina vs 159 min en  $\geq 72$  h de dobutamina; tiempo de CEC 141 vs 201 minutos; ambos  $p < 0,05$ ). No se encontraron diferencias significativas para las variables ecocardiográficas basales. Sin embargo, los pacientes que requirieron un soporte inotrópico más prolongado tuvieron peores parámetros de rendimiento cardíaco temprano tras el inicio de la dobutamina: IVT del TSVI (<72 h vs  $\geq 72$  h dobutamina), 16.26 (2.24) vs 14.57 (1.81) cm; VSi, 31,50 (4,86) frente a 26,73 (7,13) ml / m<sup>2</sup>; IC, 2859,42 (529,45) frente a 2196,32 (445,04) ml / m<sup>2</sup>. La única variable no ecocardiográfica que mostró una relación con la duración de la dobutamina fue la PVC, que fue mayor tanto antes como después del inicio de la dobutamina en pacientes que requirieron un soporte inotrópico más prolongado (Tabla 24).

Cinco pacientes (13%) fallecieron durante el período de hospitalización postoperatoria, todos ellos en la cohorte de SBGC. De las variables preoperatorias, solo el grado de disfunción preoperatoria del VI y del VD se asoció con la supervivencia (función sistólica del VI anormal en 2 pacientes; disfunción anormal del VD en 3 pacientes). Ninguno de los parámetros ecocardiográficos postoperatorios tempranos mostró una asociación significativa con la supervivencia en la evaluación inicial o a las 2 h después del inicio de la dobutamina. Un 23,68% de los pacientes presentaron FA de novo tras la administración de dobutamina.

**Tabla 24.** Predictores univariantes de la duración de soporte con dobutamina en pacientes con SBGC.

	Dobutamina < 72 h	Dobutamina ≥72 h	p
N	31	7	
<b>Predobutamina</b>			
IVT TSVI (cm)	11,88 (2,02)	11,14 (1,68)	0,375
VSi (ml/m <sup>2</sup> )	22,97 (4,10)	20,33 (5,09)	0,149
IC (ml/m <sup>2</sup> )	1748,48 (318,60)	1556,89 (285,30)	0,153
PVC (mmHg)	11,42 (5,13)	15,57 (4,16)	0,054
<b>Posdobutamina</b>			
IVT TSVI (cm)	16,26 (2,24)	14,57 (1,81)	0,071
VSi (ml/m <sup>2</sup> )	31,50 (4,86)	26,73 (7,13)	0,038
IC (ml/m <sup>2</sup> )	2859,42 (529,45)	2196,32 (445,04)	0,004
PVC (mmHg)	10,35 (3,67)	14,14 (4,41)	0,023

**Abreviaturas.** IVT TSVI: Integral velocidad tiempo del tracto de salida del VI; VSi: Volumen sistólico indexado; IC: Índice cardíaco; PVC: Presión venosa central.

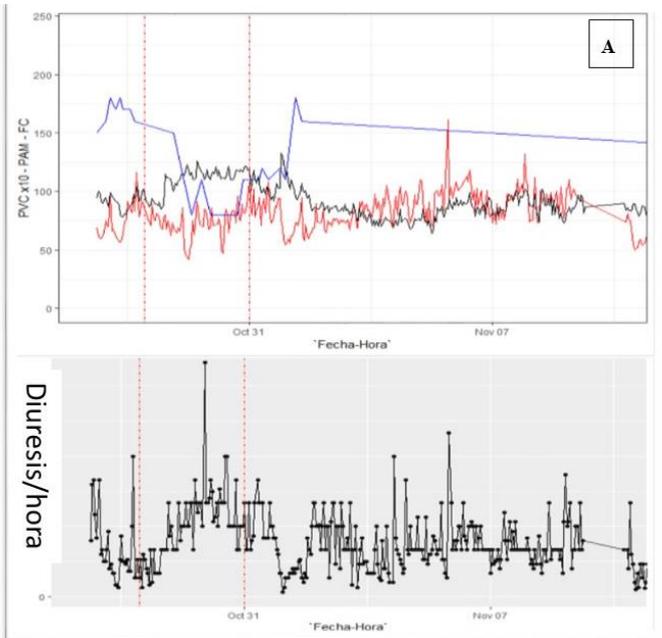
### **5.2.5 Patrones hemodinámicos del SBGC y su respuesta a la dobutamina.**

Tras analizar las tendencias de los datos hemodinámicos obtenidos a lo largo del ingreso en la unidad de Reanimación se pudieron describir los siguientes patrones hemodinámicos en relación con la respuesta ecocardiográfica a la dobutamina:

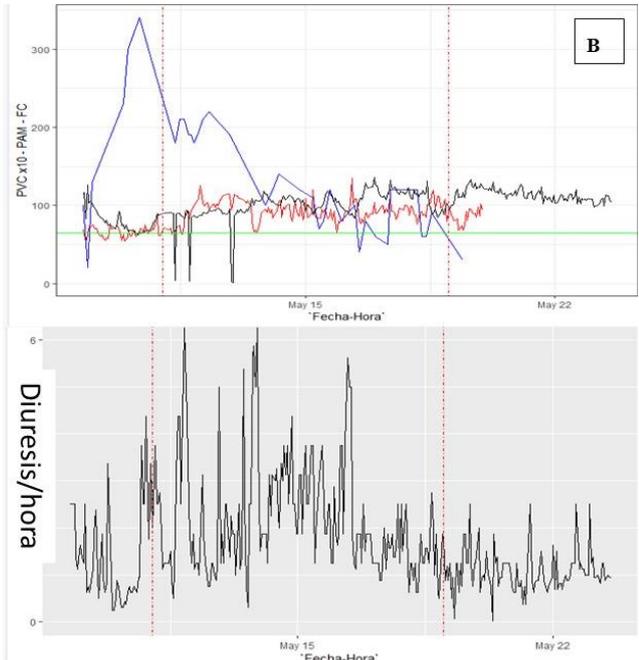
1. Pacientes con normalización de la IVT del TSVI. Dentro de este grupo de pacientes pudimos objetivar tres tipos fundamentales de respuesta hemodinámica a la infusión de dobutamina: 1) PAM sin cambios, descenso de PVC, aumento de diuresis (Figura 24A). 2) Aumento de PAM tras infusión de dobutamina , descenso de PVC, aumento de diuresis (Figura 24B). 3) Sin cambios (Figura 24C).

**Figura 24.** Tendencias hemodinámicas y datos ecocardiográficos de los pacientes con normalización de la IVT del TSVI tras la infusión de dobutamina.

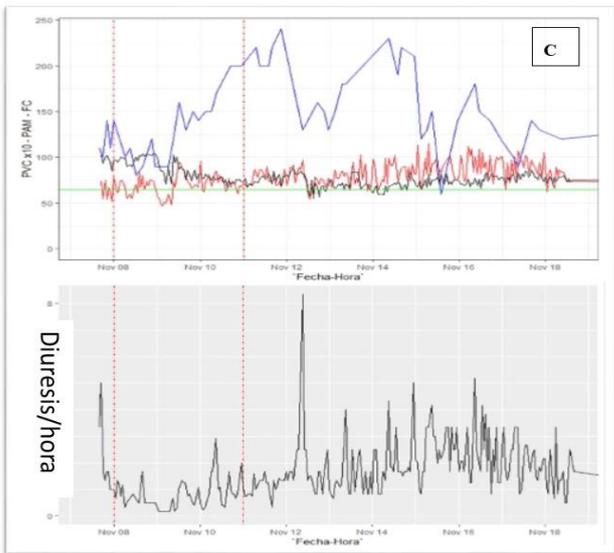
PVC ———  
 FC ———  
 PAM ———  
 Dobutamina ·····



Datos ecocardiográficos: IVT 13 -> 18 cm  
 Onda s' VD 7 -> 9 cm/s  
 Onda s' VI 9,4->13,45cm/s



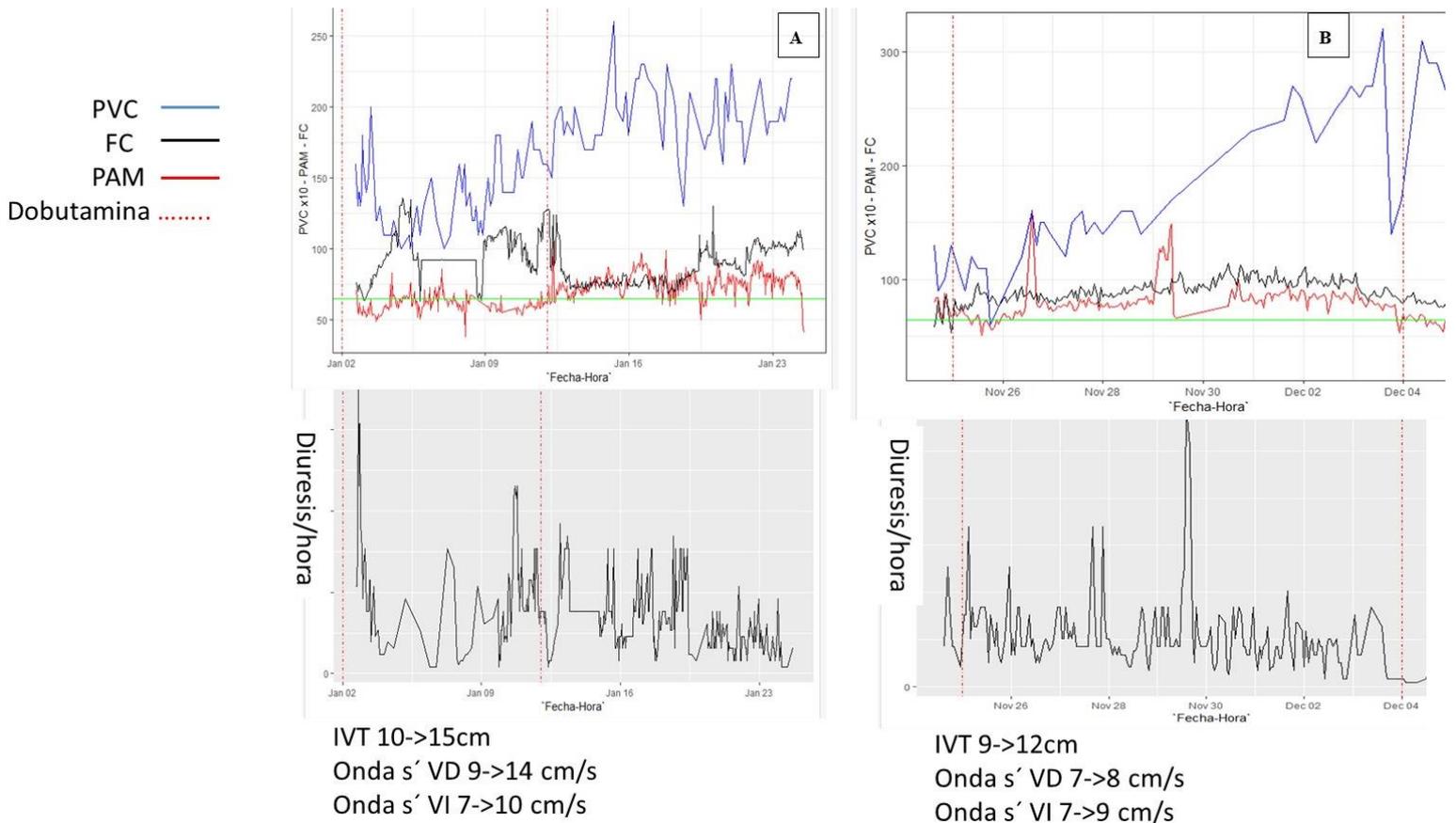
Datos ecocardiográficos IVT 11->17cm  
 Onda s' VD 7->9cm/s  
 Onda s' VI 6,6->8cm/s



IVT 12->16cm  
 Onda s' VD 6->6cm/s  
 Onda s' VI 6->15cm/s

2. Pacientes sin normalización de IVT del TSVI tras la infusión de dobutamina. La evolución hemodinámica estuvo determinada por una escasa variación en las cifras de PAM, elevación progresiva de la PVC y una respuesta diurética menos estable (Ejemplo Figura 25).

**Figura 25.** Tendencias hemodinámicas y datos ecocardiográficos de los pacientes sin normalización de la IVT del TSVI tras la infusión de dobutamina.



## **6. Discusión.**

## **6.1 ESTUDIO DE LOS PN EN CIRUGIA CARDÍACA.**

### **Incidencia y factores de riesgo para SBGC**

El SBGC es una complicación frecuente y grave en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca. Sin embargo tanto la incidencia como la respuesta al tratamiento y su posterior evolución son ampliamente variables en las diferentes publicaciones hasta el momento.

El SBGC ha sido relacionado con múltiples factores preoperatorios e intraoperatorios. La disfunción sistólica preoperatoria del ventrículo izquierdo ha sido considerada un factor determinante para el desarrollo postoperatorio de SBGC (2, 5). En la población representada en la primera fase de reclutamiento, la presencia de FA preoperatoria y los niveles de NT-proBNP fueron los únicos factores predictivos de SBGC postoperatorio. La FE <40% no alcanzó niveles de significación estadísticamente significativos aunque si mostró una tendencia hacia la significación si bien cabe mencionar la baja proporción de pacientes con disfunción ventricular con FE <30%. La HTP como reflejo de cardiopatía avanzada también demostró ser más frecuente entre los pacientes que desarrollaron SBGC aunque sin alcanzar niveles de significación estadística . Dado que ambos factores son muy consistente a lo largo de la literatura es esperable que al aumentar el tamaño muestral tanto la FEVI disminuida como la HTP significativa fueran factores de riesgo para el desarrollo de SBGC. Por otro lado al agrupar a los pacientes por tipos de complicaciones los pacientes con complicaciones cardíacas postoperatorias (incluyendo el SBGC) fueron más mayores y presentaron mayor disfunción ventricular izquierda preoperatoria con diferencias estadísticamente significativas respecto a los no complicados o a las complicaciones no cardíacas. Por otro lado los predictores del SBGC han sido estudiados por diferentes grupos en base a los diferentes tipos de patología cardíaca y cirugía (BPAC, cirugía valvular) (2, 3, 5, 11) mientras que nuestra muestra incluye todo tipo de patología pudiendo no ser comparable al resto de estudios. Dentro de los criterios de exclusión decidimos no incluir a los pacientes inestables o las intervenciones emergentes. Este factor es muy consistente a lo largo de la literatura como factor de riesgo para el desarrollo de SBGC, Maganti et al (2) en su trabajo sobre los factores de riesgo para el desarrollo de SBGC en el paciente sometido a cirugía valvular mitral describe la cirugía emergente como un factor de riesgo para el SBGC.

Los criterios diagnósticos para el SBGC tanto de las guías de práctica clínica como de las series publicadas son en ocasiones poco específicos y complicados de establecer (3, 8, 125). Aunque la incidencia de SBGC en nuestra serie de pacientes de la primera parte (20,3%) fue similar a la descrita por otros autores, existe una gran variabilidad en la literatura, con cifras que pueden oscilar entre el 1 y el 45% según el tipo de cirugía (132). El diagnóstico del SBGC es habitualmente establecido mediante criterios clínicos y hemodinámicos. En la mayoría de los trabajos analizados, el diagnóstico se realiza por la presencia de hipotensión arterial y necesidad de catecolaminas o vasopresores excluyendo previamente la situación de hipovolemia (44). Clásicamente el diagnóstico de hipovolemia se ha realizado a través de parámetros clínicos y hemodinámicos así como la determinación de la PVC y la PCP. Actualmente se ha podido demostrar a través de diferentes estudios que la PVC no es un marcador preciso de hipo o hipervolemia y su utilidad en este campo es limitada (43). La PCP como indicador de volumen y respuesta al mismo también ha sido puesta en duda. Así en las situaciones con alteraciones diastólicas significativas puede existir un aumento de esta cifra sin reflejar de forma precisa el estado de la volemia (12). Por otro lado el SBGC definido como hipotensión arterial y necesidad de catecolaminas o vasopresores puede resultar inespecífico pudiendo englobar otras entidades frecuentes que suceden en el postoperatorio de la cirugía cardíaca. El SRIS en el que los pacientes presentan hipotensión arterial refractaria no debe ser considerado dentro del diagnóstico SBGC a pesar de que normalmente estos pacientes precisan de elevadas dosis de vasopresores y que también con frecuencia asocian tratamiento con catecolaminas (28). El taponamiento cardíaco una situación con una incidencia en torno al 4% tras la cirugía cardíaca también puede inducir una situación de bajo gasto pero que en sí mismo se trata de una compresión extrínseca del corazón que impide un correcto llenado del mismo (133). De igual manera la obstrucción del TSVI es una compresión intrínseca de la salida del VI donde las catecolaminas agravan la obstrucción generando una mayor inestabilidad hemodinámica. Estas dos últimas complicaciones pueden ser confirmadas a través de la ecocardiografía y su tratamiento por lo tanto es diferente al del SBGC (134). Por todos estos motivos la incidencia del SBGC puede estar sobreestimada y explica la variabilidad de las cifras reflejadas en diferentes publicaciones. En nuestro trabajo a

través del reclutamiento de pacientes de la segunda serie con sospecha clínica de SBGC pudimos excluir 5 pacientes (11,62%) en los que la etiología fundamental de la hipotensión arterial era la hipovolemia. Este diagnóstico fue establecido a través de la elevación pasiva de las piernas obteniendo una IVT >10% respecto a la basal y una mejoría de la PAM. Además en estos pacientes no se apreció ninguna alteración cuantificable de la función miocárdica del VD o del VI.

Tras analizar dos poblaciones en épocas diferentes pudimos observar que la mortalidad del SBGC ha disminuido en la última década en nuestro centro pasando del 16% al 13%. Este hecho puede estar motivado por diferentes factores; por un lado la mejoría preoperatoria de la condición de los pacientes mediante fármacos de nueva generación, la selección e indicación más temprana de la cirugía y por otro lado la posibilidad de acondicionamiento preoperatorio. Además el diagnóstico de SBGC en la primera parte del estudio fue establecido a través de parámetros clínicos; este hecho podría haber incluido entidades clínicas diferentes al SBGC como el SRIS o el shock séptico con mortalidad más elevada.

A través de la primera fase de reclutamiento obtuvimos una población representativa de los pacientes intervenidos en nuestro centro. Los objetivos fundamentales en esta fase del estudio comprendían evaluar las complicaciones principales en el postoperatorio inmediato y determinar la capacidad predictiva de los PN para las complicaciones tanto cardíacas como no cardíacas.

Los PN y en concreto el BNP y su promolécula el NT-pro BNP han demostrado ampliamente su utilidad clínica en el paciente con insuficiencia cardíaca. Multitud de estudios han descrito que dichos péptidos presentan incrementos en situaciones de insuficiencia cardíaca aguda o crónica prácticamente de forma independiente de su etiología (53-58). A pesar de que los valores de NT-proBNP preoperatorios son ampliamente utilizados tanto en la cirugía cardíaca como en la cirugía no cardíaca (61-69), son múltiples los estudios que han indicado que los valores postoperatorios de estos biomarcadores pueden verse incrementados de forma muy significativa en situaciones como la sepsis o en complicaciones asociadas a SDRA (61, 69, 70, 135).

#### NT-proBNP preoperatorio.

En el presente trabajo hemos observado una asociación entre los valores preoperatorios de NT-proBNP y la aparición de complicaciones de causa cardíaca. El

NT-proBNP preoperatorio obtuvo una buena capacidad predictiva para la predicción y el diagnóstico de SBGC.

Así mismo la determinación NT-proBNP preoperatorio tuvo una buena capacidad predictiva para complicaciones cardíacas (evento combinado) con área bajo la curva (AUC) de 0.77 (95% intervalo de confianza [IC]: 0.65 a 0.89;  $p < 0.001$ ); los puntos de corte considerados óptimos fueron 990 pg/ml (sensibilidad (S) 74%, especificidad (E) 70%) y 1403 pg/ml (S=68%, E=81%). Este hecho ha sido previamente descrito con diferentes tipos de PN analizados y la aparición de complicaciones cardiovasculares graves, tiempos prolongados de ventilación mecánica y de apoyo inotrópico con catecolaminas o BCPIA. Fox et al encontraron que la concentración preoperatoria de BNP predice de forma independiente el desarrollo de SBGC (OR = 1,92, 95% IC = 1,12 - 3,29; P = 0,018). Se identificó un límite de concentración de BNP preoperatorio  $>292$  pg/mL como altamente específico para el desarrollo de SBGC de acuerdo con niveles similares reportados por Hutfless et al de BNP de  $> 385$  pg/mL (63, 136). Así mismo Holm et al en su trabajo en pacientes sometidos a revascularización coronaria demostraron que una concentración preoperatoria  $>1028$  ng litro<sup>-1</sup> [odds ratio (OR) 9.9, 95% IC 1.01–98.9;  $P < 0.049$ ] predecía de forma independiente el SBGC (137).

Cuando se consideró la mortalidad postoperatoria, algunos autores encontraron un buen valor discriminativo para la determinación preoperatoria de PN (63, 66), mientras que otros estudios incluido el nuestro no han hallado utilidad en este aspecto (65). En el metaanálisis publicado por Rodseth et al, niveles preoperatorios de BNP de 0 a 100,  $> 100$  a 250 y  $> 250$  ng / l demostraron una frecuencia de evento combinado de mortalidad a los 30 días y/o IAM no fatal de 5,1%, 11,6% y 26,3%, respectivamente. Los pacientes con niveles preoperatorios de NT-proBNP de 0 a 300, de 300 a 900, de 900 a 3.000, y  $> 3.000$  ng / l demostraron para el mismo evento una frecuencia de 5,2%, 16,1%, 26% y 39,5% (109).

Cabe mencionar la amplia variabilidad en torno al tipo de PN analizado en los diferentes estudios publicados, habiéndose determinado a través de diferentes técnicas el ANP, el BNP y el NT-proBNP; así como las diferentes variaciones en sus niveles que pueden atribuirse a las características demográficas (IMC, sexo), tratamiento preoperatorio (IECA,  $\beta$ -bloqueantes) y su metabolismo (endopeptidasas,

vs aclaramiento renal), siendo así aún si cabe más complicado la interpretación de los diferentes resultados obtenidos (7, 62-64, 138-141) (Tabla 25). La Tabla 25 permite comparar nuestro estudio respecto a: tipo de CCV, definición de SBGC e incidencia, determinación de NT-proBNP/BNP pre y/o postoperatorio, valores de AUC como medida de asociación entre PN y la incidencia de SBGC. Las AUC en la mayoría de estudios se sitúan en torno al 0,70, con cierta variabilidad entre estudios. Cuanto más tardía la medición de NT-proBNP, más certera en el diagnóstico, aunque probablemente demasiado tardía y menos útil en la práctica clínica. En algunos estudios, aunque no en todos, las mediciones pre o postoperatorias son incluso predictivas de eventos a largo plazo (mortalidad a 1 año), aunque en algunos estudios este valor desaparece al ajustar por variables clínicas. En algunos estudios, una estrategia multimarcador ha sido más útil que la medida aislada de NT-proBNP (troponina, procalcitonina), tanto para predecir eventos, como para diagnóstico diferencial de complicaciones no cardíacas.

#### NT-proBNP postoperatorio.

En nuestro estudio, las diferencias clínicas entre los grupos divididos por complicaciones (cardíacas vs no cardíacas) podrían explicar los niveles preoperatorios de NT-proBNP más elevados en el grupo 2; una edad más avanzada, peor función sistólica ventricular izquierda, o la mayor frecuencia de ingreso hospitalario reciente, por lo que cabría analizar en series más amplias si los niveles preoperatorios de PN añaden información pronóstica independiente respecto a variables clínicas clásicas incluidas en los scores de riesgo empleados en la práctica clínica (142).

Los incrementos de NT-proBNP observados en la mayoría de pacientes sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea, independientemente de su evolución clínica postoperatoria, han sido descritos por estudios previos (65). Debido al daño miocárdico que se produce durante la cirugía, la elevación de las concentraciones séricas de PN parece hacerse evidente trascurridas 24 horas tras la reperusión miocárdica (143). La respuesta inflamatoria que se produce en respuesta al bypass cardiopulmonar y la agresión quirúrgica parecen explicar en parte estas elevadas concentraciones, ya que en cirugía sin circulación extracorpórea su incremento se ve atenuado (144).

La utilidad de los PN para el diagnóstico de complicaciones cardiovasculares en el postoperatorio inmediato de la cirugía cardíaca es apoyada por los resultados de varios estudios, que analizaron este parámetro desde las 12 a las 72 horas tras la intervención, o considerando los valores máximos de los mismos (1, 62, 63, 65).

El SBGC postoperatorio se desarrolla fundamentalmente las primeras 24-48 horas tras la cirugía (14). Tras analizar la capacidad predictiva del NT-proBNP en diferentes momentos postoperatorios pudimos observar que la determinación precoz (6h postoperatorias) de este péptido no presenta una buena capacidad discriminativa para el SBGC mientras que su determinación a las 24 horas mostró un AUC de 0,83 siendo un hallazgo previamente descrito por otros autores (112). Este hecho hace necesario por lo tanto que en las primeras horas postoperatorias el diagnóstico de SBGC se acompañe de otras herramientas diagnósticas.

Sin embargo, ninguno de estos trabajos valoró los cambios que se producen en pacientes que presentan complicaciones de otras etiología. De hecho, el valor pronóstico de los niveles de PN ha sido descrito de forma consistente en situaciones clínicas distintas a la insuficiencia cardíaca, fundamentalmente en el paciente crítico (12, 21). Aunque las presiones de llenado de las cavidades cardíacas y el estiramiento miocárdico del VI son considerados el principal mecanismo que incrementa la síntesis y liberación de los PN, en el periodo del postoperatorio inmediato, así como también en el paciente críticamente enfermo, otros mecanismos como la hipoxia, la sobrecarga de volumen, la anemia, el estímulo catecolaminérgico mantenido y una menor eliminación renal pueden influir en sus niveles ; además, no se ha observado una correlación entre las presiones de llenado ventricular y los PN en el paciente crítico, y tras cirugía cardíaca (118, 145).

En resumen, el NT-proBNP preoperatorio es útil y mejora ligeramente la predicción de riesgo global, y de complicaciones cardíacas. El postoperatorio apoya el diagnóstico en caso de sospecha y siempre que se hayan excluido otras complicaciones no cardíacas, pero no es útil como medida de screening de forma rutinaria (es poco sensible, y se ve alterado en patología no cardíaca).

**Tabla 25.** Comparativa de los principales estudios de PN perioperatorios.

Estudio (autor año)	Muestra y tipos de cirugía cardíaca	Medición (BNP vs NTproBNP) y momento de medición	Evaluación SBGC Incidencia	Definición SBGC	Asociación PN con SBGC
Hutfless 2004	N=98 (77%BPAC)	BNP Preoperatorio	Si 10,2%	Necesidad de BPCIA	AUC 0,7
Provenchere 2006	N=92 (43 BPAC, 49 valvular)	BNP Preop + Postop 24h	Si 19,6%	IC<2,2	AUC 0,73 (preop) AUC 0,81 (postop)
Elíasdóttir 2008	N=135 (68 BPAC)	NT-proBNP Preoperatorio	Si 24,4%	Necesidad de catecolaminas o BPCIA	AUC 0,84
Cuthbertson 2009	N=1010 (73% BPAC, 27% valvular)	NT-proBNP Preoperatorio	Si 22,1%	Necesidad de catecolaminas o BPCIA> 24 horas	OR 1,03
Fox 2010	N=1023 (100% BPAC)	BNP Preoperatorio	Si 11,6%	Necesidad de catecolaminas o BCPIA	AUC 0,67
Nozohoor 2011	N=407 (70% BPAC)	BNP Postoperatorio	Si 13,3%	Necesidad de catecolaminas o BCPIA	AUC 0,82 (muerte a 1 año)
Fellahi 2011	N=208 (45% BPAC, 40% valvular)	BNP Preoperatorio	Si 12%	Necesidad de catecolaminas	AUC 0,76 (muerte a 30d)
Jiang 2019	N=203 (100% valvular aórtico)	NT-proBNP Preop + postop 24 y 72h	Si 8,9%	Necesidad de catecolaminas o BCPIA	AUC 0,61 (preop) AUC 0,82 (posop)

**Abreviaturas.** BCIA: balón de contrapulsación intraaórtico; IC: índice cardíaco.

## **6.2 CARACTERIZACION ECOCARDIOGRAFICA DEL SBGC.**

En la parte 2 del estudio evaluamos el papel de la ecocardiografía transtorácica en el diagnóstico clínico y el seguimiento de pacientes con sospecha de SBGC en el postoperatorio de cirugía cardíaca. Los hallazgos más destacados de este estudio son: 1) las variables ecocardiográficas, particularmente aquellas que indican un rendimiento cardíaco global, proporcionan información diagnóstica relevante para confirmar la sospecha de SBGC; 2) en la mayoría de los pacientes con SBGC, se observa una mejoría significativa en los parámetros de rendimiento cardíaco tras la administración de inotropos, en estrecha asociación con cambios positivos en los parámetros hemodinámicos y los biomarcadores; 3) el resultado clínico (mortalidad y duración del soporte inotrópico) no fue predicho por los parámetros ecocardiográficos postoperatorios o el grado de cambio temprano al inicio de dobutamina.

A nuestro parecer se trata del primer estudio que describe y analiza las características ecocardiográficas postoperatorias concretas en el SBGC (146). La mayoría de los estudios previos han analizado características ecocardiográficas preoperatorias para predecir el SBGC y no para definirlo (14).

### **Rendimiento cardíaco global: IVT del TSVI en el SBGC**

A pesar de que el papel de la ecocardiografía ha sido enfatizado en el cuidado postoperatorio de pacientes adultos sometidos a cirugía cardíaca (8, 14, 147), el diagnóstico de SBGC se basa principalmente en la evaluación clínica. En la mayoría de los estudios entre los cuales se incluyen ensayos clínicos, el diagnóstico de SBGC se establece por la necesidad de soporte inotrópico (apoyo farmacológico o mecánico) para mantener la estabilidad hemodinámica (2, 10, 148) y no se requiere una estimación del GC a través de ninguna técnica (8, 125, 147).

La ecocardiografía permite la estimación del rendimiento cardíaco utilizando el Doppler de onda pulsada: IVT del TSVI. Este parámetro ha sido ampliamente validado como un subrogado del volumen sistólico eyectado (31, 149), y varios estudios han demostrado su valor pronóstico en diferentes condiciones (21, 150).

El valor de la IVT del TSVI destaca por su alto valor diagnóstico en pacientes con sospecha de SBGC y su mayor reproducibilidad en el postoperatorio que otras medidas de la función del VI, como la FEVI o el strain. En nuestra cohorte, se obtuvo

un rendimiento diagnóstico perfecto para SBGC con un punto de corte IVT del TSVI de 16,6 cm. Hasta donde sabemos, este hallazgo no se ha informado previamente en este entorno clínico. Curiosamente, este valor es similar al límite inferior de distribución de IVT del TSVI reportado en grandes cohortes sin enfermedad cardiovascular (14-15 cm) (151). En estudios previos sobre SBGC, las estimaciones de VS con termodilución se situaban entre 38 y 46 ml (122, 131, 152). Suponiendo un área de TSVI media de  $\sim 3.5$  cm<sup>2</sup> (calculada a partir del estudio NORRE) (153), que coincide exactamente con el área de TSVI media observada en el presente estudio, esto reflejaría una IVT del TSVI en el rango de 10.9-13.1 cm para esta población de SBGC (en comparación con 11,75 cm en el presente estudio). En conjunto, un valor de corte de 16,6 cm para el diagnóstico de SBGC en el postoperatorio debe interpretarse con precaución teniendo en cuenta la representación insuficiente de las características de alto riesgo en el presente estudio (cirugía urgente y disfunción sistólica preoperatoria del VI o inestabilidad hemodinámica).

En el presente estudio la IVT del TSVI fue identificada como el parámetro ecocardiográfico más preciso para la detección de SBGC. La IVT ha demostrado evaluar el GC de forma precisa en comparación con la monitorización invasiva (31, 149) sin embargo ningún estudio ha descrito de forma precisa la capacidad predictiva de la IVT del TSVI en el escenario del SBGC. Además la IVT del TSVI representa el volumen sistólico que avanza en el tracto de salida durante cada sístole, por lo que podría reflejar la hemodinámica aguda y la perfusión tisular mejor que la FE. La dificultad en la identificación de los bordes endocárdicos y la mala ventana acústica en el paciente postoperado hace que la FE no sea un parámetro preciso y reproducible como se ha podido demostrar en publicaciones recientes (131).

#### Parámetros de contractilidad miocárdica en el diagnóstico de SBGC:VD,VI.

La evaluación de la función del VD es un aspecto clave en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, no solo antes de la intervención, sino también en el período del postoperatorio precoz (154-156). La disfunción postoperatoria del VD está fuertemente asociada con los resultados clínicos (157). En el contexto del SBGC, el fracaso ventricular derecho definido por un cambio fraccional de área (CFA) anormal es un fenómeno frecuente ( $\sim 40\%$ ) en pacientes con hipotensión (9) o signos clínicos de SBGC (129) en el postoperatorio de diferentes tipos de cirugía cardíaca y están

asociados con un mayor riesgo de mortalidad. En el presente estudio, se observó una mayor incidencia de disfunción longitudinal del VD postoperatoria en el grupo SBGC (71%, frente a 13% en pacientes control). Si bien algunos estudios han demostrado una buena correlación entre el rendimiento longitudinal (TAPSE y onda s' del VD) y el rendimiento global (FE del VD) en el contexto de la cirugía cardíaca (158), el valor pronóstico del deterioro postoperatorio de la función longitudinal del VD ha sido cuestionado por varios autores (159-161). El deterioro de la función longitudinal del VD se produce en los procedimientos en los que se procede a la apertura pericárdica en ausencia de lesión miocárdica intrínseca (15, 162, 163), y el GC se mantiene (161) debido a un aumento compensatorio en la función transversal del VD (164). Por lo tanto, aunque la determinación postoperatoria de la función longitudinal del VD puede ofrecer datos diagnósticos de apoyo en pacientes con sospecha de SBGC, especialmente en combinación con otros parámetros como la IVT del TSVI, no debe interpretarse de forma aislada en ausencia de otros signos clínicos.

En comparación con la IVT del TSVI y la velocidad de la onda s' del VD, se encontró un valor discriminativo más bajo ( $AUC \sim 0.75$ ) para la relación  $E / \dot{e}$  en pacientes con sospecha de SBGC, mientras que los parámetros longitudinales del VI (velocidad máxima de la onda s' anterolateral y la onda  $\dot{e}$ ) proporcionaron un escaso valor discriminativo en este contexto. La velocidad de la onda s' del VI es el reflejo de la contracción longitudinal del VI (127). Nuestro estudio no ha encontrado diferencias significativas entre los casos y el grupo control en la determinación de la onda s' del VI. Ha sido publicado que en el reemplazo o reparación de la válvula mitral, el bloqueo de la rama izquierda, los parámetros de TDI pueden disminuirse y no reflejar un diagnóstico de SBGC lo que podría explicar nuestro hallazgo (70). Utilizando el umbral para  $E/\dot{e} > 12$  (25) como un estimador de elevación de las presiones de llenado, observamos una incidencia de 33% y 55% en los grupos control y SBGC, respectivamente, lo que indica una superposición significativa, similar a estudios previos que muestran una alta prevalencia de anomalías diastólicas después de la cirugía cardíaca (22) sin por ello asociar SBGC. La asociación moderada entre los valores de  $E / \dot{e}$  postoperatorios con el SBGC en nuestro estudio está de acuerdo con el valor pronóstico descrito en cohortes más grandes en este contexto clínico (165, 166). No obstante su precisión diagnóstica no está establecida (167). Tras la cirugía

con circulación extracorpórea y el clampaje aórtico existe un tiempo de isquemia variable que puede generar una disminución de la complianza del VI y por lo tanto una elevación de las presiones de llenado. En el presente estudio no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes diagnosticados de SBGC y el grupo control. Este hecho ha sido descrito previamente por otros grupos (168-170) en los que no se apreció relación entre las medidas invasivas de las presiones de llenado a través de catéter de arteria pulmonar y la determinación del cociente E/é.

### **6.3 PARAMETROS ANALITICOS EN EL SBGC.**

Los PN se han estudiado ampliamente en el contexto de la cirugía cardíaca, y tanto los niveles preoperatorios como los aumentos postoperatorios se correlacionan bien con los eventos clínicos (61, 63). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los casos y los controles en los niveles de NT-proBNP y la SVcO<sub>2</sub> en el momento del reclutamiento. En las últimas guías clínicas, se describe que los niveles preoperatorios altos de NT-proBNP son un factor de riesgo para complicaciones cardiovasculares en cirugía no cardíaca (108). En cirugía cardíaca también se ha demostrado esta capacidad en el entorno preoperatorio y postoperatorio en comparación con pacientes no complicados (135). Nuestros datos indican que los pacientes con SBGC muestran niveles más altos de NT-proBNP como ya se había descrito en estudios previos (61, 63), que apoyan el diagnóstico de SBGC en pacientes con diagnóstico incierto en combinación con parámetros clínicos y ecocardiográficos.

La SVcO<sub>2</sub> fue el parámetro seleccionado para reflejar el suministro / consumo de oxígeno en nuestra serie ya que la mayor parte de los pacientes no son portadores de catéter de arteria pulmonar siguiendo las últimas recomendaciones (9). La SVcO<sub>2</sub> fue un marcador fiable de SBGC y se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos (10).

Incluso pequeños incrementos en las concentraciones de lactato se han relacionado con una mayor mortalidad en pacientes críticos (144). En el presente estudio, se encontraron valores más altos de lactato en el grupo con SBGC y se

registró una disminución del 16,87% tras 2 horas de infusión de dobutamina, probablemente debido a una mejoría en la perfusión sistémica (35).

#### **6.4 RESPONDEDORES A DOBUTAMINA Y SOSTENIBILIDAD DE LA RESPUESTA**

En el contexto intraoperatorio y postoperatorio, las predicciones de respuesta de volumen se han discutido ampliamente (12). A la inversa, los parámetros que podrían ayudar a identificar a los respondedores de catecolaminas son desconocidos. En el escenario preoperatorio y cardiológico, la ecocardiografía de esfuerzo y los PN se han utilizado para evaluar la reserva de contractilidad del miocardio. En el presente estudio, analizamos la respuesta aguda de dobutamina utilizando un enfoque multidisciplinar: hemodinámica, ecocardiografía y biomarcadores.

La identificación precoz de pacientes respondedores a catecolaminas es actualmente un terreno inexplorado en el ámbito del paciente sometido a cirugía cardíaca. Los pacientes sometidos a cirugía cardíaca pueden presentar de base una alteración de la función ventricular que se vea agravada en las primeras horas conduciendo a un desequilibrio de los mecanismos de adaptación (14). Por lo general esta situación es transitoria pero en ocasiones la ausencia de respuesta a catecolaminas en estos pacientes puede conducir rápidamente a una situación de fracaso multiorgánico que perpetúe la situación. Es por ello de vital importancia poder identificar y estratificar a los pacientes que sean respondedores y no respondedores.

La respuesta aguda a la dobutamina se ha caracterizado ampliamente en la insuficiencia cardíaca crónica con baja FE (169) y en la estenosis aórtica con FE del VI disminuida (119). En estos contextos, la reserva contráctil caracterizada por la respuesta aguda a la dobutamina se asoció con el resultado clínico. En el presente estudio, un aumento en la mayoría de los parámetros ecocardiográficos, particularmente en la IVT del TSVI, puede interpretarse como la presencia de reserva contráctil en la gran mayoría de los pacientes con SBGC tras cirugía cardíaca, que fue paralelo a la mejoría de la presión arterial, el aumento en la diuresis y el descenso del lactato.

Un hallazgo clave del presente estudio fue el efecto positivo de la dobutamina en la mayoría de los parámetros ecocardiográficos, particularmente aquellos que

indican el rendimiento cardíaco (IC, VS y IVT TSVI), que fue paralelo a un aumento en la PAM y la mejora de los marcadores de perfusión tisular (diuresis y lactatemia). En el contexto de SBGC, los efectos hemodinámicos agudos de la dobutamina se han evaluado en varios estudios, con resultados inconsistentes. En línea con nuestros resultados, algunos estudios informaron aumentos significativos tanto en VS como en la FC que contribuyeron a un mayor IC (122, 131); sin embargo, otros descubrieron que los cambios del IC se debieron principalmente al cronotropismo, con poca modificación en VS (35, 152). Esta disparidad puede estar relacionada con el perfil de gravedad de SBGC, la proporción de pacientes con disfunción sistólica del VI preoperatoria (en nuestra cohorte solo ~ 8% de los pacientes tenían FEVI preoperatoria <30%) y el protocolo de dosis / duración de dobutamina. En el presente estudio, no investigamos específicamente los predictores de la respuesta temprana de dobutamina en el SBGC; sin embargo, las diferencias significativas entre los pacientes con SBGC (típicamente con corazones no dilatados y diversos grados de disfunción sistólica) y la insuficiencia cardíaca sistólica crónica (a menudo con miocardiopatía dilatada de larga evolución) sugieren que los mecanismos subyacentes difieren a nivel fisiopatológico y celular (171).

A pesar de que estos resultados deben interpretarse con cautela, dado el carácter observacional de este estudio, el grado de cambio no estuvo relacionado con la dosis inicial de dobutamina (dentro de un rango medio-bajo en todos los pacientes) lo que sugiere una respuesta consistente en toda la cohorte SBGC.

El valor predictivo de la respuesta temprana a inotropos para las variables ecocardiográficas, hemodinámicas y biomarcadores seleccionados no ha sido explorado en la población con SBGC. En este estudio, observamos que los estimadores de rendimiento cardíaco (IVT TSVI, VSi e IC), así como los valores de PVC, se asociaron con necesidad de soporte inotrópico más prolongado (pero no con la mortalidad hospitalaria). A pesar de que estas asociaciones son exploratorias y se basan en una muestra pequeña con una baja incidencia de eventos, son coherentes con nuestra hipótesis inicial; sin embargo, es necesaria una mayor validación de estos hallazgos en cohortes más grandes, así como su posible aplicación para la evaluación de riesgos en pacientes con SBGC.

Dada la elección aleatoria del momento de la exploración cardíaca y la determinación de NT-proBNP, es posible que la elevación del NT-proBNP esté sujeta a la evolución natural de este biomarcador en la cirugía cardíaca ya que la mayor parte de los pacientes con sospecha de SBGC se encontraban en las primeras 24 horas tras la cirugía; los niveles de los PN en este momento no se encuentran sujetos únicamente a la respuesta ventricular sino a la evolución normal tras la cirugía como ha sido reportado en estudios previos (112).

#### **6.5 CARACTERIZACION HEMODINAMICA DEL SBGC Y LA RESPUESTA HEMODINAMICA A DOBUTAMINA.**

En el contexto de los cuidados críticos, las decisiones terapéuticas de la resucitación cardiorrespiratoria son derivadas generalmente de la elevación de la FC, la hipotensión arterial, la desaturación y/o la oliguria. En ocasiones estas actuaciones están determinadas por adquisiciones puntuales y en ocasiones tardías de las constantes monitorizadas. Los sistemas de monitorización que determinan patrones cardiorrespiratorios basados en la fusión y recopilación de variables pueden ayudar al diagnóstico precoz y la predicción de la respuesta al tratamiento (172). Datos recientes apoyan la integración de sistemas de monitorización que crean parámetros fusionados derivados del uso algoritmos de aprendizaje automático (machine learning) (173).

El postoperatorio de la cirugía cardíaca se trata de un contexto altamente especializado que requiere de múltiples métodos de monitorización. La toma de decisiones médicas en este ámbito clínico a menudo se realiza en base a parámetros heterogéneos y puntuales dentro de la evolución postoperatoria del paciente. De forma continuada las unidades de cuidados críticos postoperatorios generan multitud de datos que a través de nuevos métodos como el Machine Learning pueden ser de gran ayuda para la toma de decisiones y elaboración de algoritmos diagnósticos y terapéuticos (26, 120). Esta campo está siendo ya desarrollado en ámbitos como la sepsis en donde una respuesta rápida es fundamental (38).

A pesar de tratarse de un trabajo piloto en el que se describen de forma cualitativa diferentes comportamientos hemodinámicos, el diagnóstico de SBGC, las decisiones terapéuticas y su respuesta no vienen determinados únicamente por la PAM o la IVT del TSVI. En la literatura, el diagnóstico clínico de SBGC se ha basado

fundamentalmente en la PAM o presión arterial sistólica y la necesidad de catecolaminas (3, 10, 11). En el presente estudio la PAM fue significativamente más baja en el grupo con SBGC que en los controles, pero como hemos mencionado previamente la hipotensión se puede atribuir a otras complicaciones frecuentes como hipovolemia, taponamiento, obstrucción del TSVI o síndrome de respuesta inflamatoria sistémica que puede simular la SBGC. Además, aunque la gran mayoría de los pacientes presentan hipotensión, ha sido descrito en otros trabajos al igual que en nuestra población, que algunos pacientes que se encuentran normotensos o hipertensos pueden encontrarse en situación de bajo gasto y demostrar principalmente un bajo ritmo de diuresis o hipoxemia (6, 14).

En la mayor parte de los pacientes se observó un aumento en el PAM con la infusión de dobutamina, pero en algunos pacientes no encontramos cambios o incluso se objetivó una PAM <65mmHg. Esto está de acuerdo con la observación previa que se puede atribuir al efecto vasodilatador de los receptores  $\beta$ -2 y la mejora de la relajación (169).

Dentro de los pacientes que normalizaron la IVT del TSVI pudimos describir tres comportamientos hemodinámicos. El primero en el que los pacientes responden con un aumento de diuresis y descenso de la PVC de forma predominante, manteniendo una PAM sin cambios significativos; podría estar motivado por una mejora de la congestión venosa renal debido a una mejora de la función del VD y/o a vasodilatación renal debido al efecto vasodilatador de los receptores  $\beta$ 2 sobre los que actúa la dobutamina o disminución de la poscarga del mismo debido a vasodilatación del lecho vascular pulmonar. En el contexto de la disfunción del ventricular, las catecolaminas pueden contribuir al gasto cardíaco con un aumento de la contractilidad o con una disminución de las resistencias vasculares sistémicas o pulmonares (169). Así pues el sistema nervioso vegetativo y las resistencias vasculares tanto sistémicas como pulmonares pueden jugar un papel fundamental. El estudio de Feneck et al (122) y el trabajo de Tarr et al (133) en los que se investigó el efecto hemodinámico de la dobutamina en SBGC se identificaron además incrementos en la FC de más del 25%, y reducciones significativas en las RVS por lo que el aumento del GC puede incrementarse por este factor. La respuesta de la IVT

del TSVI a la dobutamina solo informa del cambio tras la infusión de dobutamina debido a inotropismo o descenso de la poscarga.

Tanto dentro del grupo pacientes que normalizaron la IVT del TSVI como en los que no lo hicieron pudimos observar pacientes con PAM <65mmHg de forma persistente. Tras la cirugía cardíaca el síndrome vasopléjico puede jugar un papel fundamental. En muchas ocasiones la vasoplejia y el SBGC pueden coexistir o solaparse de forma que la hipoperfusión avoque a un SBGC (28) por lo que la adición de fármacos vasopresores puede ayudar a mejorar la perfusión coronaria y por tanto a mejorar el gasto cardíaco.

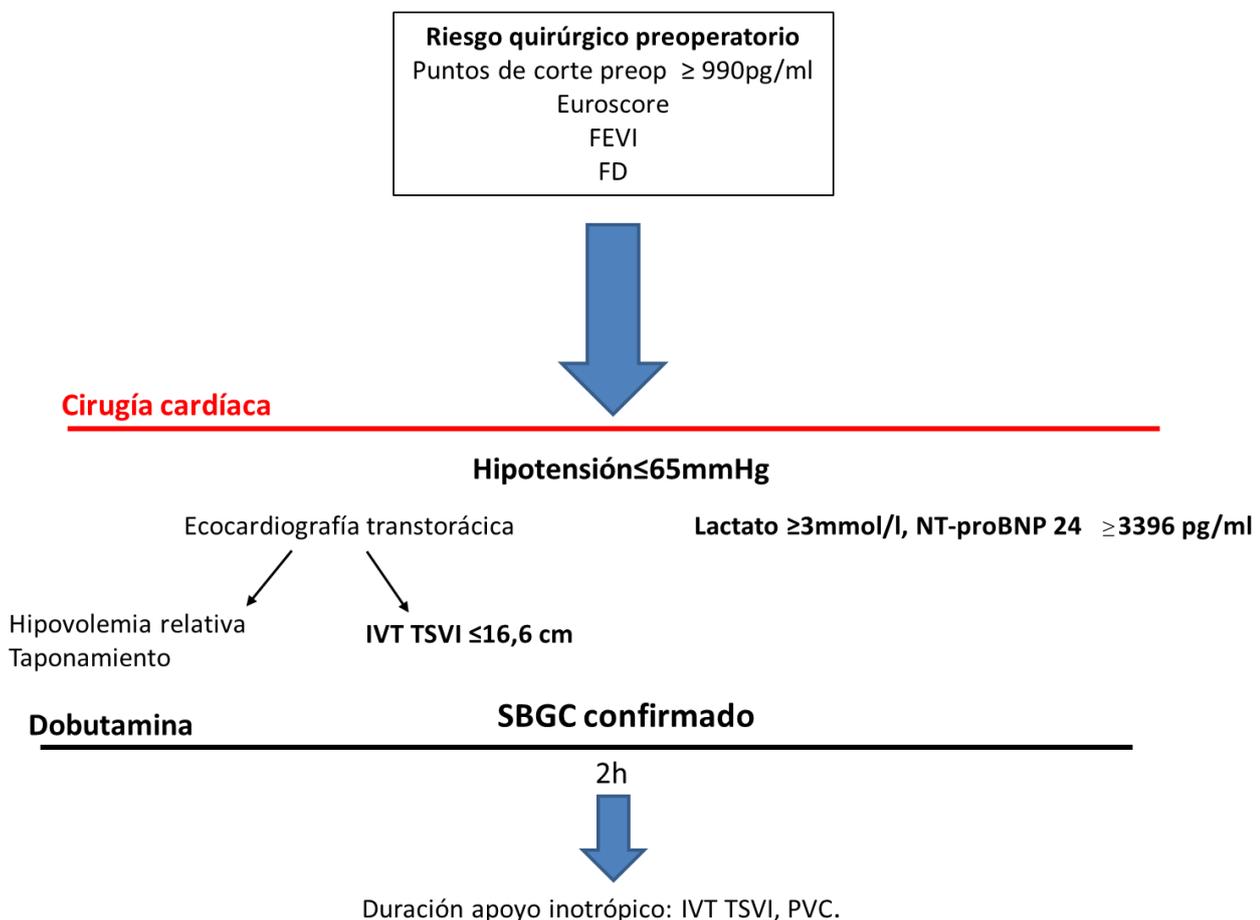
Los algoritmos de respuesta rápida basados en la determinación de los parámetros de monitorización básica han sido desarrollados fundamentalmente en el ámbito de la sepsis y han demostrado reducir la mortalidad hospitalaria (36). El análisis de tendencias hemodinámicas y generación de parámetros puede ayudar a la toma de decisiones y generación de algoritmos diagnóstico terapéuticos. Además la respuesta o falta de respuesta a los tratamientos implementados puede ayudar a instaurar de forma precoz otras líneas de tratamientos que eviten la progresión al fracaso multiorgánico y por ende a la muerte. Mediante el estudio de las tendencias de los pacientes en SBGC pudimos determinar diferentes patrones hemodinámicos que en poblaciones más amplias puede situarnos a través del Machine Learning en un contexto diagnóstico, pronóstico y terapéutico de forma precoz.

En la cirugía cardíaca, los fármacos inotrópicos se utilizan entre el 20 y el 90% de los pacientes dependiendo de la función ventricular preoperatoria, la complejidad del procedimiento y la decisión del anestesiólogo. El efecto nocivo de las catecolaminas, incluso a bajas dosis, ha sido ampliamente estudiado relacionándose con niveles elevados de lactato, hiperglucemia, desarrollo de arritmias, insuficiencia renal aguda y mayor mortalidad (38, 47) y su administración profiláctica preoperatoria y postoperatoria ha sido cuestionada por recientes ensayos clínicos (44).

En nuestra población la complicación fundamental atribuida al tratamiento con dobutamina fue la FA de novo que se produjo en el 23,68% de los casos de SBGC. La FA es una complicación común en el postoperatorio de la cirugía cardíaca (15-45%), y se asocia con una hospitalización más prolongada y mayores tasas de

complicaciones y mortalidad (149). A pesar la amplia utilización de las catecolaminas y la dobutamina en especial, no existen ensayos clínicos randomizados para recomendar el uso generalizado de estos fármacos en el postoperatorio de cirugía cardíaca (134). Identificar a aquellos pacientes que van a ser respondedores a las catecolaminas a través de la ecocardiografía, los PN y los patrones de comportamiento hemodinámico abre la vía para disminuir los efectos adversos de estos fármacos y poder ofrecer un tratamiento alternativo y precoz a aquellos que no son respondedores (Figura 26).

**Figura 26.** Algoritmo diagnóstico.



## **7. Limitaciones.**

A pesar de tratarse de uno de los estudios de este tipo con más pacientes incluidos, la principal limitación de este estudio es el tamaño muestral. Así, uno de las principales inconvenientes es que debido a la baja incidencia de complicaciones como la muerte o IAM (normalmente inferior al 5%) suelen analizarse eventos combinados que pueden dificultar la interpretación de los resultados. Además, el paciente que es sometido a cirugía cardíaca suele presentar características clínicas heterogéneas existiendo importantes subgrupos de pacientes (presencia/ausencia de disfunción ventricular, hipertensión pulmonar, disfunción diastólica) o procedimientos (cirugía de revascularización coronaria sin CEC, cirugía mínimamente invasiva) que no están incluidos en este estudio y a los que podrían no ser aplicables los resultados observados.

En lo que respecta a la determinación de los PN las variaciones analíticas atribuibles a la determinación analítica o la variabilidad biológica cuyo objetivo no es el presente trabajo, pueden determinar un papel adicional.

Dentro de la caracterización ecocardiográfica la mala ventana acústica tras la cirugía cardíaca puede limitar la reproducibilidad de los datos obtenidos así como la alineación del Doppler con la estructura de interés. Además la dificultad técnica que implica realizar ecocardiografía a pacientes en el postoperatorio de cirugía cardíaca hace en ocasiones imposible determinar parámetros como las presiones pulmonares que ayudarían a perfilar el SBGC.

La caracterización y análisis de las curvas hemodinámicas postoperatorias se realizó de forma cualitativa siendo un resultado preliminar de un trabajo en desarrollo. Este análisis se trata de forma básica del análisis retrospectivo por lo que puede estar sujeto a errores de medición.

## **8. Conclusiones.**

Los principales hallazgos de nuestro estudio fueron los siguientes:

1- En presencia de complicaciones que cursen con inestabilidad hemodinámica, tanto de causa cardíaca (principalmente SBGC) como de causa no cardíaca, se producen incrementos muy marcados de NT-proBNP, en comparación con aquellos pacientes que evolucionan sin complicaciones, y también respecto a los niveles descritos en otros escenarios clínicos.

2- Pese a no tener un gran valor para discriminar la etiología de las complicaciones descritas, la determinación postoperatoria de NT-proBNP añade una información pronóstica útil a la valoración clínica del paciente.

3- La ecocardiografía es una técnica de expansión en pacientes críticos que ofrece información valiosa en términos de pronóstico y monitorización de respuesta al tratamiento.

4- El GC puede ser determinado con precisión a través de la ecocardiografía y a pesar de sus limitaciones (medición de la dimensión del TSVI, desalineación con la muestra del Doppler, ventana acústica deficiente postoperatoria y falta de experiencia) es un excelente monitor de rendimiento cardíaco no continuo pero no invasivo.

5- Una respuesta positiva al desafío inotrópico podría relacionarse con un mejor resultado clínico. La identificación de los no respondedores podría estratificar la gravedad del SBGC y ayudar a la implementación de terapias no farmacológicas como las asistencias mecánicas, evitando la progresión a fracaso multiorgánico y evitar efectos secundarios de la catecolaminas.

## **9. Bibliografía.**

1. Bertini P, Guarracino F. Anticoagulation in extracorporeal membrane oxygenation: still a challenge. *Minerva anesthesiologica*. 2020;86(1):7-8. Epub 2019/12/11.
2. Maganti M, Badiwala M, Sheikh A, Scully H, Feindel C, David TE, et al. Predictors of low cardiac output syndrome after isolated mitral valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;140(4):790-6. Epub 2010/02/16.
3. Ariyaratnam P, McLean LA, Cale AR, Loubani M. Extra-corporeal membrane oxygenation for the post-cardiotomy patient. *Heart failure reviews*. 2014;19(6):717-25. Epub 2014/04/01.
4. Ahn HJ, Lee JW, Joo KH, You YH, Ryu S, Kim SW. Point-of-Care Ultrasound-Guided Percutaneous Cannulation of Extracorporeal Membrane Oxygenation: Make it Simple. *The Journal of emergency medicine*. 2018;54(4):507-13. Epub 2018/01/04.
5. Lamb KM, Hirose H. Vascular Complications in Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Critical care clinics*. 2017;33(4):813-24. Epub 2017/09/10.
6. Niebler RA, Parker H, Hoffman GM. Impact of Anticoagulation and Circuit Technology on Complications During Extracorporeal Membrane Oxygenation. *ASAIO J*. 2019;65(3):270-6. Epub 2018/05/11.
7. Cuthbertson BH, Croal BL, Rae D, Gibson PH, McNeilly JD, Jeffrey RR, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels and early outcome after cardiac surgery: a prospective cohort study. *British journal of anaesthesia*. 2009;103(5):647-53. Epub 2009/08/29.
8. Perez Vela JL, Martin Benitez JC, Carrasco Gonzalez M, de la Cal Lopez MA, Hinojosa Perez R, Sagredo Meneses V, et al. [Summary of the consensus document: "Clinical practice guide for the management of low cardiac output syndrome in the postoperative period of heart surgery"]. *Medicina intensiva / Sociedad Espanola de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias*. 2012;36(4):277-87. Epub 2012/03/27. Resumen del documento de consenso <<Guías de practica clinica para el manejo del sindrome de bajo gasto cardiaco en el postoperatorio de cirugia cardiaca>>.
9. Oude Lansink-Hartgring A, de Vries AJ, Droogh JM, van den Bergh WM. Hemorrhagic complications during extracorporeal membrane oxygenation - The role of anticoagulation and platelets. *Journal of critical care*. 2019;54:239-43. Epub 2019/10/21.
10. Panigada M, G EI, Brioni M, Panarello G, Protti A, Grasselli G, et al. Thromboelastography-based anticoagulation management during extracorporeal membrane oxygenation: a safety and feasibility pilot study. *Annals of intensive care*. 2018;8(1):7. Epub 2018/01/18.
11. Wood KL, Ayers B, Gosev I, Kumar N, Melvin AL, Barrus B, et al. Venoarterial ECMO Without Routine Systemic Anticoagulation Decreases Adverse Events. *The Annals of thoracic surgery*. 2019. Epub 2019/09/30.
12. Protti A, Iapichino GE, Di Nardo M, Panigada M, Gattinoni L. Anticoagulation Management and Antithrombin Supplementation Practice during Veno-venous Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Worldwide Survey. *Anesthesiology*. 2019. Epub 2019/11/26.
13. Cahill CM, Blumberg N, Schmidt AE, Knight PA, Melvin AL, Massey HT, et al. Implementation of a Standardized Transfusion Protocol for Cardiac Patients Treated With Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation Is Associated With Decreased Blood Component Utilization and May Improve Clinical Outcome. *Anesthesia and analgesia*. 2018;126(4):1262-7. Epub 2017/07/14.
14. Lamb KM, DiMuzio PJ, Johnson A, Batista P, Moudgill N, McCullough M, et al. Arterial protocol including prophylactic distal perfusion catheter decreases limb ischemia

complications in patients undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *Journal of vascular surgery*. 2017;65(4):1074-9. Epub 2017/03/28.

15. Pollak U. Heparin-induced thrombocytopenia complicating extracorporeal membrane oxygenation support: Review of the literature and alternative anticoagulants. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2019;17(10):1608-22. Epub 2019/07/18.

16. Epting CL, McBride ME, Wald EL, Costello JM. Pathophysiology of Post-Operative Low Cardiac Output Syndrome. *Current vascular pharmacology*. 2016;14(1):14-23. Epub 2015/10/16.

17. Distelmaier K, Wiedemann D, Binder C, Haberl T, Zimpfer D, Heinz G, et al. Duration of extracorporeal membrane oxygenation support and survival in cardiovascular surgery patients. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2018;155(6):2471-6. Epub 2018/02/06.

18. Price LC, Wort SJ, Finney SJ, Marino PS, Brett SJ. Pulmonary vascular and right ventricular dysfunction in adult critical care: current and emerging options for management: a systematic literature review. *Critical care*. 2010;14(5):R169. Epub 2010/09/23.

19. Asami Y, Yasuda S, Morii I, Kakuchi H, Otsuka Y, Kawamura A, et al. Favourable clinical outcome in patients with cardiogenic shock due to fulminant myocarditis supported by percutaneous extracorporeal membrane oxygenation. *European heart journal*. 2005;26(20):2185-92. Epub 2005/07/15.

20. Scherrer V, Lasgi C, Hariri S, Dureuil B, Savoure A, Tamion F, et al. Radiofrequency ablation under extracorporeal membrane oxygenation for atrial tachycardia in postpartum. *Journal of cardiac surgery*. 2012;27(5):647-9. Epub 2012/07/05.

21. Burstein B, Wieruszewski PM, Zhao YJ, Smischney N. Anticoagulation with direct thrombin inhibitors during extracorporeal membrane oxygenation. *World journal of critical care medicine*. 2019;8(6):87-98. Epub 2019/11/22.

22. Deatrick KB, Galvagno SM, Mazzeffi MA, Kaczoroswki DJ, Herr DL, Rector R, et al. Pilot study evaluating a non-titrating, weight-based anticoagulation scheme for patients on veno-venous extracorporeal membrane oxygenation. *Perfusion*. 2020;35(1):13-8. Epub 2019/05/28.

23. Buckvold SM, Kinsella JP. Bleeding and Thrombosis in Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation. Can We Improve Anticoagulation Strategies? *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2017;196(6):676-7. Epub 2017/09/16.

24. Carroll BJ, Shah RV, Murthy V, McCullough SA, Reza N, Thomas SS, et al. Clinical Features and outcomes in adults with cardiogenic shock supported by extracorporeal membrane oxygenation. *The American journal of cardiology*. 2015;116(10):1624-30. Epub 2015/10/08.

25. Tramm R, Ilic D, Davies AR, Pellegrino VA, Romero L, Hodgson C. Extracorporeal membrane oxygenation for critically ill adults. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015;1:CD010381. Epub 2015/01/23.

26. Sy E, Sklar MC, Lequier L, Fan E, Kanji HD. Anticoagulation practices and the prevalence of major bleeding, thromboembolic events, and mortality in venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: A systematic review and meta-analysis. *Journal of critical care*. 2017;39:87-96. Epub 2017/02/27.

27. Berei TJ, Lillyblad MP, Wilson KJ, Garberich RF, Hryniewicz KM. Evaluation of Systemic Heparin Versus Bivalirudin in Adult Patients Supported by Extracorporeal Membrane Oxygenation. *ASAIO J*. 2018;64(5):623-9. Epub 2017/10/28.

28. Ranucci M, Cotza M, Isgro G, Carboni G, Ballotta A, Baryshnikova E. Anti-Factor Xa-Based Anticoagulation during Extracorporeal Membrane Oxygenation:

Potential Problems and Possible Solutions. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2019. Epub 2019/09/29.

29. Hsu PS, Chen JL, Hong GJ, Tsai YT, Lin CY, Lee CY, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock after cardiac surgery: predictors of early mortality and outcome from 51 adult patients. *European journal of cardiothoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2010;37(2):328-33. Epub 2009/09/15.

30. Temporelli PL, Scapellato F, Eleuteri E, Imparato A, Giannuzzi P. Doppler echocardiography in advanced systolic heart failure: a noninvasive alternative to Swan-Ganz catheter. *Circ Heart Fail*. 2010;3(3):387-94. Epub 2010/03/04.

31. Faulkner AL, Bacon JD, Fischer BA, Grupke SL, Hatton KW. Successful Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) Use without Systemic Anticoagulation for Acute Respiratory Distress Syndrome in a Patient with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Case reports in neurological medicine*. 2019;2019:9537453. Epub 2019/07/31.

32. Javidfar J, Wang D, Zwischenberger JB, Costa J, Mongero L, Sonett J, et al. Insertion of bicaval dual lumen extracorporeal membrane oxygenation catheter with image guidance. *ASAIO J*. 2011;57(3):203-5. Epub 2011/04/19.

33. Chiumello D, Brochard L, Marini JJ, Slutsky AS, Mancebo J, Ranieri VM, et al. Respiratory support in patients with acute respiratory distress syndrome: an expert opinion. *Critical care*. 2017;21(1):240. Epub 2017/09/14.

34. Macielak S, Burcham P, Whitson B, Abdel-Rasoul M, Rozycki A. Impact of anticoagulation strategy and agents on extracorporeal membrane oxygenation therapy. *Perfusion*. 2019;34(8):671-8. Epub 2019/05/07.

35. Prakash S, Wiersema UF, Bihari S, Roxby D. Discordance between ROTEM(R) clotting time and conventional tests during unfractionated heparin-based anticoagulation in intensive care patients on extracorporeal membrane oxygenation. *Anaesthesia and intensive care*. 2016;44(1):85-92. Epub 2015/12/18.

36. Beely BM, Campbell JE, Meyer A, Langer T, Negaard K, Chung KK, et al. Electron Microscopy as a Tool for Assessment of Anticoagulation Strategies During Extracorporeal Life Support: The Proof Is on the Membrane. *ASAIO J*. 2016;62(5):525-32. Epub 2016/06/04.

37. Trudzinski FC, Minko P, Rapp D, Fahndrich S, Haake H, Haab M, et al. Runtime and aPTT predict venous thrombosis and thromboembolism in patients on extracorporeal membrane oxygenation: a retrospective analysis. *Annals of intensive care*. 2016;6(1):66. Epub 2016/07/20.

38. Buscher H, Vukomanovic A, Benzimra M, Okada K, Nair P. Blood and Anticoagulation Management in Extracorporeal Membrane Oxygenation for Surgical and Nonsurgical Patients: A Single-Center Retrospective Review. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2017;31(3):869-75. Epub 2017/01/14.

39. Shahin J, DeVarenes B, Tse CW, Amarica DA, Dial S. The relationship between inotrope exposure, six-hour postoperative physiological variables, hospital mortality and renal dysfunction in patients undergoing cardiac surgery. *Critical care*. 2011;15(4):R162. Epub 2011/07/09.

40. Belletti A, Castro ML, Silvetti S, Greco T, Biondi-Zoccai G, Pasin L, et al. The Effect of inotropes and vasopressors on mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *British journal of anaesthesia*. 2015;115(5):656-75. Epub 2015/10/18.

41. Gillies M, Bellomo R, Doolan L, Buxton B. Bench-to-bedside review: Inotropic drug therapy after adult cardiac surgery -- a systematic literature review. *Critical care*. 2005;9(3):266-79. Epub 2005/07/01.

42. Hoechter DJ, von Dossow V, Winter H, Muller HH, Meiser B, Neurohr C, et al. The Munich Lung Transplant Group: Intraoperative Extracorporeal Circulation in Lung Transplantation. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*. 2015;63(8):706-14. Epub 2015/08/21.
43. Bermudez CA, Shiose A, Esper SA, Shigemura N, D'Cunha J, Bhama JK, et al. Outcomes of intraoperative venoarterial extracorporeal membrane oxygenation versus cardiopulmonary bypass during lung transplantation. *The Annals of thoracic surgery*. 2014;98(6):1936-42; discussion 42-3. Epub 2014/12/03.
44. Landoni G, Lomivorotov VV, Alvaro G, Lobreglio R, Pisano A, Guarracino F, et al. Levosimendan for Hemodynamic Support after Cardiac Surgery. *N Engl J Med*. 2017;376(21):2021-31. Epub 2017/03/23.
45. Kwak YL, Lee CS, Park YH, Hong YW. The effect of phenylephrine and norepinephrine in patients with chronic pulmonary hypertension\*. *Anaesthesia*. 2002;57(1):9-14. Epub 2002/02/15.
46. Currigan DA, Hughes RJ, Wright CE, Angus JA, Soeding PF. Vasoconstrictor responses to vasopressor agents in human pulmonary and radial arteries: an in vitro study. *Anesthesiology*. 2014;121(5):930-6. Epub 2014/09/10.
47. Bermudez CA, Adusumilli PS, McCurry KR, Zaldonis D, Crespo MM, Pilewski JM, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for primary graft dysfunction after lung transplantation: long-term survival. *The Annals of thoracic surgery*. 2009;87(3):854-60. Epub 2009/02/24.
48. Wouters PF RS MC. Pharmacological Support of the Failing Right Ventricle 2008.
49. Harjola VP, Mebazaa A, Celutkiene J, Bettex D, Bueno H, Chioncel O, et al. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *European journal of heart failure*. 2016;18(3):226-41. Epub 2016/03/21.
50. Rihal CS, Naidu SS, Givertz MM, Szeto WY, Burke JA, Kapur NK, et al. 2015 SCAI/ACC/HFSA/STS Clinical Expert Consensus Statement on the Use of Percutaneous Mechanical Circulatory Support Devices in Cardiovascular Care (Endorsed by the American Heart Association, the Cardiological Society of India, and Sociedad Latino Americana de Cardiologia Intervencion; Affirmation of Value by the Canadian Association of Interventional Cardiology-Association Canadienne de Cardiologie d'intervention). *Journal of cardiac failure*. 2015;21(6):499-518. Epub 2015/06/04.
51. Schiller P, Vikholm P, Hellgren L. The Impella(R) Recover mechanical assist device in acute cardiogenic shock: a single-centre experience of 66 patients. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2016;22(4):452-8. Epub 2016/01/15.
52. Kapur NK, Jumean MF. Defining the role for percutaneous mechanical circulatory support devices for medically refractory heart failure. *Current heart failure reports*. 2013;10(2):177-84. Epub 2013/02/08.
53. Almenar Bonet L, Martinez-Dolz L. [Natriuretic peptides in heart failure]. *Revista espanola de cardiologia*. 2006;6 Suppl F:15-26. Epub 2006/12/06. Peptidos natriureticos en insuficiencia cardiaca.
54. Berger R, Huelsman M, Strecker K, Bojic A, Moser P, Stanek B, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2002;105(20):2392-7. Epub 2002/05/22.
55. Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA, Lainchbury JG, Troughton RW, Elliott J, et al. B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction. *Circulation*. 2003;107(22):2786-92. Epub 2003/05/29.

56. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine*. 2001;345(14):1014-21. Epub 2001/10/06.
57. Arnau-Vives MA, Almenar L, Hervás I, Osa A, Martínez-Dolz L, Rueda J, et al. Predictive value of brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart transplant rejection. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2004;23(7):850-6. Epub 2004/07/21.
58. Mehra MR, Uber PA, Potluri S, Ventura HO, Scott RL, Park MH. Usefulness of an elevated B-type natriuretic peptide to predict allograft failure, cardiac allograft vasculopathy, and survival after heart transplantation. *The American journal of cardiology*. 2004;94(4):454-8. Epub 2004/08/25.
59. Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, Frieoes F, Ferreira S, Ferreira A. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation*. 2004;110(15):2168-74. Epub 2004/09/29.
60. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet*. 2000;355(9210):1126-30. Epub 2000/05/03.
61. Kerbaul F, Collart F, Giorgi R, Oddoze C, Lejeune PJ, Guidon C, et al. Increased plasma levels of pro-brain natriuretic peptide in patients with cardiovascular complications following off-pump coronary artery surgery. *Intensive care medicine*. 2004;30(9):1799-806. Epub 2004/05/13.
62. Provenchère S, Berroeta C, Reynaud C, Baron G, Poirier I, Desmots JM, et al. Plasma brain natriuretic peptide and cardiac troponin I concentrations after adult cardiac surgery: association with postoperative cardiac dysfunction and 1-year mortality. *Critical care medicine*. 2006;34(4):995-1000. Epub 2006/02/18.
63. Hutfless R, Kazanegra R, Madani M, Bhalla MA, Tuluá-Tata A, Chen A, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in predicting postoperative complications and outcomes in patients undergoing heart surgery. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(10):1873-9. Epub 2004/05/18.
64. Eliasdóttir SB, Klemenzson G, Torfason B, Valsson F. Brain natriuretic peptide is a good predictor for outcome in cardiac surgery. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2008;52(2):182-7. Epub 2007/10/24.
65. Jógia PM, Kalkoff M, Sleight JW, Bertinelli A, La Pine M, Richards AM, et al. NT-pro BNP secretion and clinical endpoints in cardiac surgery intensive care patients. *Anaesthesia and intensive care*. 2007;35(3):363-9. Epub 2007/06/27.
66. Chello M, Mastroroberto P, Perticone F, Cirillo F, Bevacqua E, Olivito S, et al. Plasma levels of atrial and brain natriuretic peptides as indicators of recovery of left ventricular systolic function after coronary artery bypass. *European journal of cardiothoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2001;20(1):140-6. Epub 2001/06/26.
67. Suttner S, Boldt J, Lang K, Rohm KD, Piper SN, Mayer J. Association of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac troponin T with in-hospital cardiac events in elderly patients undergoing coronary artery surgery. *European journal of anaesthesiology*. 2008;25(10):834-41. Epub 2008/05/13.
68. Kerbaul F, Giorgi R, Oddoze C, Collart F, Guidon C, Lejeune PJ, et al. High concentrations of N-BNP are related to non-infectious severe SIRS associated with cardiovascular dysfunction occurring after off-pump coronary artery surgery. *British journal of anaesthesia*. 2004;93(5):639-44. Epub 2004/09/07.

69. Jelic D, Lee JW, Savoy-Moore RT, Rosman HS. Utility of B-type natriuretic peptide and N-terminal pro B-type natriuretic peptide in evaluation of respiratory failure in critically ill patients. *Chest*. 2005;128(1):288-95. Epub 2005/07/09.
70. Giani M, Scaravilli V, Stefanini F, Valsecchi G, Rona R, Grasselli G, et al. Continuous Renal Replacement Therapy in Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Retrospective Study on Regional Citrate Anticoagulation. *ASAIO J*. 2019. Epub 2019/05/03.
71. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life sciences*. 1981;28(1):89-94. Epub 1981/01/05.
72. Kangawa K, Matsuo H. Purification and complete amino acid sequence of alpha-human atrial natriuretic polypeptide (alpha-hANP). *Biochemical and biophysical research communications*. 1984;118(1):131-9. Epub 1984/01/13.
73. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature*. 1988;332(6159):78-81. Epub 1988/03/03.
74. Barr CS, Rhodes P, Struthers AD. C-type natriuretic peptide. *Peptides*. 1996;17(7):1243-51. Epub 1996/01/01.
75. Schweitz H, Vigne P, Moinier D, Frelin C, Lazdunski M. A new member of the natriuretic peptide family is present in the venom of the green mamba (*Dendroaspis angusticeps*). *The Journal of biological chemistry*. 1992;267(20):13928-32. Epub 1992/07/15.
76. Suttner SW, Boldt J. Natriuretic peptide system: physiology and clinical utility. *Current opinion in critical care*. 2004;10(5):336-41. Epub 2004/09/24.
77. Stoupakis G, Klapholz M. Natriuretic peptides: biochemistry, physiology, and therapeutic role in heart failure. *Heart Dis*. 2003;5(3):215-23. Epub 2003/06/05.
78. Pollak U. Heparin-induced thrombocytopenia complicating extracorporeal membrane oxygenation support in pediatric patients: review of the literature and alternative anticoagulants. *Perfusion*. 2018;33(1\_suppl):7-17. Epub 2018/05/24.
79. Weber M, Hamm C. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. *Heart*. 2006;92(6):843-9. Epub 2006/05/16.
80. de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet*. 2003;362(9380):316-22. Epub 2003/08/02.
81. Davis KM, Fish LC, Minaker KL, Elahi D. Atrial natriuretic peptide levels in the elderly: differentiating normal aging changes from disease. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 1996;51(3):M95-101. Epub 1996/05/01.
82. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC, Jr. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40(5):976-82. Epub 2002/09/13.
83. Gallagher PE, Li P, Lenhart JR, Chappell MC, Brosnihan KB. Estrogen regulation of angiotensin-converting enzyme mRNA. *Hypertension*. 1999;33(1 Pt 2):323-8. Epub 1999/02/04.
84. Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, et al. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *American heart journal*. 2006;151(5):999-1005. Epub 2006/04/29.
85. Wang TJ. The natriuretic peptides and fat metabolism. *The New England journal of medicine*. 2012;367(4):377-8. Epub 2012/07/27.
86. Dokainish H, Gonzalez R, Hartley WB, Caldera A, Koshy S, Sengupta R, et al. Usefulness of B-type natriuretic peptide levels to predict left ventricular filling pressures

in patients with body mass index >35, 31 to 35, and < or =30 kg/m<sup>2</sup>. *The American journal of cardiology*. 2007;100(7):1166-71. Epub 2007/09/22.

87. Ndumele CE, Matsushita K, Sang Y, Lazo M, Agarwal SK, Nambi V, et al. N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and Heart Failure Risk Among Individuals With and Without Obesity: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 2016;133(7):631-8. Epub 2016/01/10.

88. Luchner A, Hengstenberg C, Lowel H, Riegger GA, Schunkert H, Holmer S. Effect of compensated renal dysfunction on approved heart failure markers: direct comparison of brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro-BNP. *Hypertension*. 2005;46(1):118-23. Epub 2005/06/09.

89. Tsutamoto T, Wada A, Sakai H, Ishikawa C, Tanaka T, Hayashi M, et al. Relationship between renal function and plasma brain natriuretic peptide in patients with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(3):582-6. Epub 2006/02/07.

90. Jo YY, Kwak YL, Lee J, Choi YS. Relationship between N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and renal function: the effects on predicting early outcome after off-pump coronary artery bypass surgery. *Korean journal of anesthesiology*. 2011;61(1):35-41. Epub 2011/08/24.

91. McCullough PA, Duc P, Omland T, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, et al. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2003;41(3):571-9. Epub 2003/03/04.

92. Manzano-Fernandez S, Januzzi JL, Boronat-Garcia M, Pastor P, Albaladejo-Oton MD, Garrido IP, et al. Impact of kidney dysfunction on plasma and urinary N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with acute heart failure. *Congest Heart Fail*. 2010;16(5):214-20. Epub 2010/10/05.

93. Cremer J, Martin M, Redl H, Bahrami S, Abraham C, Graeter T, et al. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *The Annals of thoracic surgery*. 1996;61(6):1714-20. Epub 1996/06/01.

94. Loebe M, Locziewski S, Brunkhorst FM, Harke C, Hetzer R. Procalcitonin in patients undergoing cardiopulmonary bypass in open heart surgery-first results of the Procalcitonin in Heart Surgery study (ProHearts). *Intensive care medicine*. 2000;26 Suppl 2:S193-8. Epub 2008/05/13.

95. Czerny M, Baumer H, Kilo J, Lassnigg A, Hamwi A, Vukovich T, et al. Inflammatory response and myocardial injury following coronary artery bypass grafting with or without cardiopulmonary bypass. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2000;17(6):737-42. Epub 2000/06/17.

96. Shimada Y, Yaku H, Shuntoh K, Oka K, Okano T, Matsushita T, et al. Impact of myocardial angiotensin-converting enzyme activity on coronary vascular resistance and serum brain natriuretic peptide concentration in coronary bypass surgery. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2003;67(5):379-83. Epub 2003/05/09.

97. Luchner A, Schunkert H. Interactions between the sympathetic nervous system and the cardiac natriuretic peptide system. *Cardiovascular research*. 2004;63(3):443-9. Epub 2004/07/28.

98. Wu AH. Analytical validation of novel cardiac biomarkers used in clinical trials. *American heart journal*. 2015;169(5):674-83. Epub 2015/05/13.

99. Hughes D, Talwar S, Squire IB, Davies JE, Ng LL. An immunoluminometric assay for N-terminal pro-brain natriuretic peptide: development of a test for left ventricular dysfunction. *Clin Sci (Lond)*. 1999;96(4):373-80. Epub 1999/03/24.
100. Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N, Ray KK, Gobin R, Saleheen D, et al. B-type natriuretic peptides and cardiovascular risk: systematic review and meta-analysis of 40 prospective studies. *Circulation*. 2009;120(22):2177-87. Epub 2009/11/18.
101. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *The New England journal of medicine*. 2002;347(3):161-7. Epub 2002/07/19.
102. Januzzi JL, Jr., Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *The American journal of cardiology*. 2005;95(8):948-54. Epub 2005/04/12.
103. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Martina B, Schindler C, Buser P, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *The New England journal of medicine*. 2004;350(7):647-54. Epub 2004/02/13.
104. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Maeda Y, Fukai D, et al. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation*. 1997;96(2):509-16. Epub 1997/07/15.
105. Gardner RS, Ozalp F, Murday AJ, Robb SD, McDonagh TA. N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *European heart journal*. 2003;24(19):1735-43. Epub 2003/10/03.
106. Tschope C, Kasner M, Westermann D, Gaub R, Poller WC, Schultheiss HP. The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements. *European heart journal*. 2005;26(21):2277-84. Epub 2005/07/15.
107. Tulevski, II, Groenink M, van Der Wall EE, van Veldhuisen DJ, Boomsma F, Stoker J, et al. Increased brain and atrial natriuretic peptides in patients with chronic right ventricular pressure overload: correlation between plasma neurohormones and right ventricular dysfunction. *Heart*. 2001;86(1):27-30. Epub 2001/06/19.
108. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Botker HE, Hert SD, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *European heart journal*. 2014;35(35):2383-431. Epub 2014/08/03.
109. Rodseth RN, Biccari BM, Le Manach Y, Sessler DI, Lurati Buse GA, Thabane L, et al. The prognostic value of pre-operative and post-operative B-type natriuretic peptides in patients undergoing noncardiac surgery: B-type natriuretic peptide and N-terminal fragment of pro-B-type natriuretic peptide: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(2):170-80. Epub 2013/10/01.
110. Litton E, Ho KM. The use of pre-operative brain natriuretic peptides as a predictor of adverse outcomes after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2012;41(3):525-34. Epub 2012/02/22.
111. Cuthbertson BH, Croal BL, Rae D, Harrild K, Gibson PH, Prescott GJ, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations and long-term outcome after

cardiac surgery: a prospective cohort study. *British journal of anaesthesia*. 2013;110(2):214-21. Epub 2012/11/28.

112. Reyes G, Fores G, Rodriguez-Abella RH, Cuerpo G, Vallejo JL, Romero C, et al. NT-proBNP in cardiac surgery: a new tool for the management of our patients? *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2005;4(3):242-7. Epub 2007/08/03.

113. Tung RH, Garcia C, Morss AM, Pino RM, Fifer MA, Thompson BT, et al. Utility of B-type natriuretic peptide for the evaluation of intensive care unit shock. *Critical care medicine*. 2004;32(8):1643-7. Epub 2004/08/03.

114. Ma G, Liao W, Qiu J, Su Q, Fang Y, Gu B. N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide and weaning outcome in postoperative patients with pulmonary complications. *The Journal of international medical research*. 2013;41(5):1612-21. Epub 2013/08/03.

115. Winkler AM. Managing the Precarious Hemostatic Balance during Extracorporeal Life Support: Implications for Coagulation Laboratories. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2017;43(3):291-9. Epub 2017/02/07.

116. Menaker J, Tabatabai A, Rector R, Dolly K, Kufera J, Lee E, et al. Incidence of Cannula-Associated Deep Vein Thrombosis After Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation. *ASAIO J*. 2017;63(5):588-91. Epub 2017/09/01.

117. Fisser C, Reichenbacher C, Muller T, Schneckenpointner R, Malfertheiner MV, Philipp A, et al. Incidence and Risk Factors for Cannula-Related Venous Thrombosis After Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation in Adult Patients With Acute Respiratory Failure. *Critical care medicine*. 2019;47(4):e332-e9. Epub 2019/03/12.

118. Forfia PR, Watkins SP, Rame JE, Stewart KJ, Shapiro EP. Relationship between B-type natriuretic peptides and pulmonary capillary wedge pressure in the intensive care unit. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(10):1667-71. Epub 2005/05/17.

119. Pibarot P, Dumesnil JG. Low-flow, low-gradient aortic stenosis with normal and depressed left ventricular ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(19):1845-53. Epub 2012/10/16.

120. Koster A, Niedermeyer J, Gummert J, Renner A. Low dose bivalirudin anticoagulation for lung transplantation with extracorporeal membrane oxygenation in a patient with acute heparin-induced thrombocytopenia. *European journal of cardiothoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2017;51(5):1009-11. Epub 2017/01/04.

121. Magne J, Mahjoub H, Dulgheru R, Pibarot P, Pierard LA, Lancellotti P. Left ventricular contractile reserve in asymptomatic primary mitral regurgitation. *European heart journal*. 2014;35(24):1608-16. Epub 2013/09/10.

122. Raiten JM, Wong ZZ, Spelde A, Littlejohn JE, Augoustides JGT, Gutsche JT. Anticoagulation and Transfusion Therapy in Patients Requiring Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2017;31(3):1051-9. Epub 2016/11/07.

123. Parthenakis F, Patrianakos A, Nyktari E, Arfanakis D, Zacharis E, Vardas P. Prognostic value of NT-pro BNP, left ventricular inotropic reserve and cardiopulmonary exercise test in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. *International journal of cardiology*. 2011;147(2):326-8. Epub 2011/01/25.

124. Schinkel AF, Vourvouri EC, Bax JJ, Boomsma F, Bountiokos M, Rizzello V, et al. Relation between left ventricular contractile reserve during low dose dobutamine echocardiography and plasma concentrations of natriuretic peptides. *Heart*. 2004;90(3):293-6. Epub 2004/02/18.

125. Malfertheiner MV, Philipp A, Lubnow M, Zeman F, Enger TB, Bein T, et al. Hemostatic Changes During Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Prospective Randomized Clinical Trial Comparing Three Different Extracorporeal Membrane Oxygenation Systems. *Critical care medicine*. 2016;44(4):747-54. Epub 2015/12/10.
126. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(1):1-39 e14. Epub 2015/01/07.
127. Cho HJ, Kim DW, Kim GS, Jeong IS. Anticoagulation Therapy during Extracorporeal Membrane Oxygenator Support in Pediatric Patients. *Chonnam medical journal*. 2017;53(2):110-7. Epub 2017/06/07.
128. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third universal definition of myocardial infarction. *Global heart*. 2012;7(4):275-95. Epub 2012/12/01.
129. Hartley EL, Singh N, Barrett N, Wyncoll D, Retter A. Screening pulmonary angiogram and the effect on anticoagulation strategies in severe respiratory failure patients on venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2020;18(1):217-21. Epub 2019/09/21.
130. Padhya DP, Prutsky GJ, Nemergut ME, Schears GS, Flick RP, Farah W, et al. Routine laboratory measures of heparin anticoagulation for children on extracorporeal membrane oxygenation: Systematic review and meta-analysis. *Thrombosis research*. 2019;179:132-9. Epub 2019/05/28.
131. Tomasko J, Prasad SM, Dell DO, DeCamp MM, Bharat A. Therapeutic anticoagulation-free extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2016;35(7):947-8. Epub 2016/05/29.
132. Rudiger A, Businger F, Streit M, Schmid ER, Maggiorini M, Follath F. Presentation and outcome of critically ill medical and cardiac-surgery patients with acute heart failure. *Swiss medical weekly*. 2009;139(7-8):110-6. Epub 2009/02/24.
133. Sklar MC, Sy E, Lequier L, Fan E, Kanji HD. Anticoagulation Practices during Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation for Respiratory Failure. A Systematic Review. *Annals of the American Thoracic Society*. 2016;13(12):2242-50. Epub 2016/10/04.
134. Sanfilippo F, Asmussen S, Maybauer DM, Santonocito C, Fraser JF, Erdoes G, et al. Bivalirudin for Alternative Anticoagulation in Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Systematic Review. *Journal of intensive care medicine*. 2017;32(5):312-9. Epub 2016/07/01.
135. Fox AA, Nascimben L, Body SC, Collard CD, Mitani AA, Liu KY, et al. Increased perioperative b-type natriuretic peptide associates with heart failure hospitalization or heart failure death after coronary artery bypass graft surgery. *Anesthesiology*. 2013;119(2):284-94. Epub 2013/05/23.
136. Chung YS, Cho DY, Sohn DS, Lee WS, Won H, Lee DH, et al. Is Stopping Heparin Safe in Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment? *ASAIO J*. 2017;63(1):32-6. Epub 2016/09/24.
137. Holm J, Vidlund M, Vanky F, Friberg O, Hakanson E, Walther S, et al. EuroSCORE II and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for risk evaluation: an observational longitudinal study in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *British journal of anaesthesia*. 2014;113(1):75-82. Epub 2014/04/15.

138. Fox AA, Muehlschlegel JD, Body SC, Shernan SK, Liu KY, Perry TE, et al. Comparison of the utility of preoperative versus postoperative B-type natriuretic peptide for predicting hospital length of stay and mortality after primary coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology*. 2010;112(4):842-51. Epub 2010/03/11.
139. Kessler A, Coker B, Townsley M, Zaky A. Extracorporeal Membrane Oxygenator Rotational Cannula Catastrophe: A Role of Echocardiography in Rescue. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2016;30(3):720-4. Epub 2015/10/17.
140. Griffie MJ, Tonna JE, McKellar SH, Zimmerman JM. Echocardiographic Guidance and Troubleshooting for Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation Using the Dual-Lumen Bicaval Cannula. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2018;32(1):370-8. Epub 2017/12/19.
141. Aissaoui N, Luyt CE, Leprince P, Trouillet JL, Leger P, Pavie A, et al. Predictors of successful extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) weaning after assistance for refractory cardiogenic shock. *Intensive care medicine*. 2011;37(11):1738-45. Epub 2011/10/04.
142. Gratz J, Pausch A, Schaden E, Baierl A, Jaksch P, Erhart F, et al. Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin for anticoagulation during perioperative extracorporeal membrane oxygenation: a single center experience in 102 lung transplant patients. *Artificial organs*. 2020. Epub 2020/01/18.
143. Grecu L. Anticoagulation for Extracorporeal Membrane Oxygenation: Between the Rock and the Hard Place. *Critical care medicine*. 2020;48(2):264-6. Epub 2020/01/16.
144. Massicotte MP, Bauman ME. Anticoagulation and Antithrombin in Veno-venous Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Anesthesiology*. 2019. Epub 2020/01/04.
145. Mekontso-Dessap A, Tual L, Kirsch M, D'Honneur G, Loisanche D, Brochard L, et al. B-type natriuretic peptide to assess haemodynamic status after cardiac surgery. *British journal of anaesthesia*. 2006;97(6):777-82. Epub 2006/10/19.
146. Batra J, Toyoda N, Goldstone AB, Itagaki S, Egorova NN, Chikwe J. Extracorporeal Membrane Oxygenation in New York State: Trends, Outcomes, and Implications for Patient Selection. *Circulation Heart failure*. 2016;9(12). Epub 2016/12/13.
147. Northrop MS, Sidonio RF, Phillips SE, Smith AH, Daphne HC, Pietsch JB, et al. The use of an extracorporeal membrane oxygenation anticoagulation laboratory protocol is associated with decreased blood product use, decreased hemorrhagic complications, and increased circuit life. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2015;16(1):66-74. Epub 2014/10/17.
148. Saini A, Spinella PC. Management of anticoagulation and hemostasis for pediatric extracorporeal membrane oxygenation. *Clinics in laboratory medicine*. 2014;34(3):655-73. Epub 2014/08/30.
149. Aubron C, McQuilten Z, Bailey M, Board J, Buhr H, Cartwright B, et al. Low-Dose Versus Therapeutic Anticoagulation in Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Pilot Randomized Trial. *Critical care medicine*. 2019;47(7):e563-e71. Epub 2019/04/30.
150. Shum HP, Kwan AM, Chan KC, Yan WW. The use of regional citrate anticoagulation continuous venovenous hemofiltration in extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO J*. 2014;60(4):413-8. Epub 2014/04/15.
151. O'Meara LC, Alten JA, Goldberg KG, Timpa JG, Phillips J, Laney D, et al. Antixa directed protocol for anticoagulation management in children supported with extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO J*. 2015;61(3):339-44. Epub 2015/02/25.

152. Lim JY, Kim JB, Choo SJ, Chung CH, Lee JW, Jung SH. Anticoagulation During Extracorporeal Membrane Oxygenation; Nafamostat Mesilate Versus Heparin. *The Annals of thoracic surgery*. 2016;102(2):534-9. Epub 2016/04/17.
153. Weingart C, Lubnow M, Philipp A, Bein T, Camboni D, Muller T. Comparison of Coagulation Parameters, Anticoagulation, and Need for Transfusion in Patients on Interventional Lung Assist or Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Artificial organs*. 2015;39(9):765-73. Epub 2015/04/30.
154. Baird CW, Zurakowski D, Robinson B, Gandhi S, Burdis-Koch L, Tamblyn J, et al. Anticoagulation and pediatric extracorporeal membrane oxygenation: impact of activated clotting time and heparin dose on survival. *The Annals of thoracic surgery*. 2007;83(3):912-9; discussion 9-20. Epub 2007/02/20.
155. Balasubramanian SK, Tiruvoipati R, Chatterjee S, Sosnowski A, Firmin RK. Extracorporeal membrane oxygenation with lepirudin anticoagulation for Wegener's granulomatosis with heparin-induced thrombocytopenia. *ASAIO J*. 2005;51(4):477-9. Epub 2005/09/15.
156. Colby CE, Sheehan A, Benitz W, Van Meurs K, Halamek LP, Moss RL. Maintaining adequate anticoagulation on extracorporeal membrane oxygenation therapy: Hemochron Junior Low Range versus Hemochron 400. *The journal of extra-corporeal technology*. 2003;35(1):35-8. Epub 2003/04/12.
157. Herbert DG, Buscher H, Nair P. Prolonged venovenous extracorporeal membrane oxygenation without anticoagulation: a case of Goodpasture syndrome-related pulmonary haemorrhage. *Critical care and resuscitation : journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine*. 2014;16(1):69-72. Epub 2014/03/05.
158. Nguyen T, Musick M, Teruya J. Anticoagulation monitoring during extracorporeal membrane oxygenation: is anti-factor Xa assay (heparin level) a better test?\*. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2014;15(2):178-9. Epub 2014/02/05.
159. Bembea MM, Annich G, Rycus P, Oldenburg G, Berkowitz I, Pronovost P. Variability in anticoagulation management of patients on extracorporeal membrane oxygenation: an international survey. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2013;14(2):e77-84. Epub 2013/01/05.
160. Bharat A, DeCamp MM. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation without therapeutic anticoagulation for intra-operative cardiopulmonary support during lung transplantation. *Journal of thoracic disease*. 2017;9(7):E629-E31. Epub 2017/08/26.
161. Lappa A, Donfrancesco S, Contento C, Vitalini E, Pisani P, Menichetti A, et al. Weaning from venovenous extracorporeal membrane oxygenation without anticoagulation: is it possible? *The Annals of thoracic surgery*. 2012;94(1):e1-3. Epub 2012/05/15.
162. Hines MH. Anticoagulation monitoring during pediatric extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO J*. 2013;59(1):1-2. Epub 2012/12/29.
163. Bembea MM, Schwartz JM, Shah N, Colantuoni E, Lehmann CU, Kickler T, et al. Anticoagulation monitoring during pediatric extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO J*. 2013;59(1):63-8. Epub 2012/12/25.
164. Ranucci M, Ballotta A, Kandil H, Isgro G, Carlucci C, Baryshnikova E, et al. Bivalirudin-based versus conventional heparin anticoagulation for postcardiotomy extracorporeal membrane oxygenation. *Critical care*. 2011;15(6):R275. Epub 2011/11/22.

165. Muntean W. Coagulation and anticoagulation in extracorporeal membrane oxygenation. *Artificial organs*. 1999;23(11):979-83. Epub 1999/11/24.
166. Graves DF, Chernin JM, Kurusz M, Zwischenberger JB. Anticoagulation practices during neonatal extracorporeal membrane oxygenation: survey results. *Perfusion*. 1996;11(6):461-6. Epub 1996/11/01.
167. Lequier L, Massicotte MP. Monitoring of anticoagulation in extracorporeal membrane oxygenation: is anti-Xa the new activated clotting time? *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2015;16(1):87-9. Epub 2015/01/07.
168. Preston TJ, Dalton HJ, Nicol KK, Ferrall BR, Miller JC, Hayes D, Jr. Plasma exchange on venovenous extracorporeal membrane oxygenation with bivalirudin anticoagulation. *World journal for pediatric & congenital heart surgery*. 2015;6(1):119-22. Epub 2014/12/31.
169. Watanabe Y, Sakakura K, Akashi N, Ishikawa M, Taniguchi Y, Yamamoto K, et al. Venous-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation with Conventional Anticoagulation Can Be a Best Solution for Shock Due to Massive PE. *International heart journal*. 2017;58(5):831-4. Epub 2017/10/03.
170. Chu DC, Abu-Samra AG, Baird GL, Devers C, Sweeney J, Levy MM, et al. Quantitative measurement of heparin in comparison with conventional anticoagulation monitoring and the risk of thrombotic events in adults on extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive care medicine*. 2015;41(2):369-70. Epub 2014/12/04.
171. Stocker CF, Horton SB. Anticoagulation strategies and difficulties in neonatal and paediatric extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). *Perfusion*. 2016;31(2):95-102. Epub 2015/06/11.
172. Esper SA, Welsby IJ, Subramaniam K, John Wallisch W, Levy JH, Waters JH, et al. Adult extracorporeal membrane oxygenation: an international survey of transfusion and anticoagulation techniques. *Vox sanguinis*. 2017;112(5):443-52. Epub 2017/05/04.
173. Martucci G, Panarello G, Occhipinti G, Ferrazza V, Tuzzolino F, Bellavia D, et al. Anticoagulation and Transfusions Management in Venous-Venous Extracorporeal Membrane Oxygenation for Acute Respiratory Distress Syndrome: Assessment of Factors Associated With Transfusion Requirements and Mortality. *Journal of intensive care medicine*. 2019;34(8):630-9. Epub 2017/05/04.

