

Artículo original

La escala de vasoactivos inotrópicos como predictora de mortalidad de adultos con *shock* cardiogénico tratados con y sin ECMO

Soo Jin Na^a, Chi Ryang Chung^a, Yang Hyun Cho^b, Kyeongman Jeon^{a,c}, Gee Young Suh^{a,c}, Joong Hyun Ahn^d, Keumhee C. Carriere^{d,e}, Taek Kyu Park^f, Ga Yeon Lee^f, Joo Myung Lee^f, Young Bin Song^f, Joo-Yong Hahn^f, Jin-Ho Choi^f, Seung-Hyuk Choi^f, Hyeon-Cheol Gwon^f y Jeong Hoon Yang^{a,f,*}

^a Department of Critical Care Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seúl, República de Corea

^b Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seúl, República de Corea

^c Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seúl, República de Corea

^d Biostatistics and Clinical Epidemiology Center, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seúl, República de Corea

^e Department of Mathematical and Statistical Sciences, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canadá

^f Division of Cardiology, Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seúl, República de Corea

Historia del artículo:

Recibido el 24 de julio de 2017

Aceptado el 18 de diciembre de 2017

On-line el 7 de mayo de 2018

Palabras clave:

Shock cardiogénico

Escala de inotrópicos vasoactivos

Oxigenador extracorpóreo de membrana

RESUMEN

Introducción y objetivos: Este estudio investigó si la escala de vasoactivos inotrópicos (VIS) es un predictor independientemente de la mortalidad en el *shock* cardiogénico (SC).

Métodos: Estudio observacional retrospectivo. Se estudió a los pacientes que ingresaron entre enero de 2012 y diciembre de 2015 en la unidad de cuidados intensivos cardíacos, y finalmente se incluyó a 493 pacientes con SC. Para cuantificar el apoyo farmacológico, se dividió a los pacientes en quintiles de VIS: 1-10, 11-20, 21-38, 39-85 y > 85 puntos. El objetivo primario fue la mortalidad hospitalaria.

Resultados: La mortalidad hospitalaria de los quintiles de VIS, en orden creciente, fue del 8,2, el 14,1, el 21,1, el 32,0 y el 65,7% respectivamente ($p < 0,001$). El análisis multivariable indicó que los valores de VIS de 39-85 (ORa = 3,85; IC95%, 1,60-9,22; $p = 0,003$) y > 85 puntos (ORa = 10,83; IC95%, 4,43-26,43; $p < 0,001$) siguieron siendo predictores de mortalidad hospitalaria. En la regresión logística múltiple para eliminar cualquier efecto de confusión, se halló que la probabilidad de muerte (tratamiento solo médico frente a combinado con oxigenador extracorpóreo de membrana) se cruzaron entre sí cuando el valor de VIS era de 130 puntos. En contraste con la correlación lineal entre la VIS y la mortalidad de los pacientes tratados solo con terapia médica, hubo poca asociación entre $VIS \geq 130$ puntos y la mortalidad hospitalaria de los pacientes tratados además con membrana de oxigenación extracorpórea.

Conclusiones: Un alto grado de apoyo con vasoactivos inotrópicos durante las primeras 48 h se asocia significativamente con mayor mortalidad hospitalaria de pacientes adultos con SC.

© 2018 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Vasoactive Inotropic Score as a Predictor of Mortality in Adult Patients With Cardiogenic Shock: Medical Therapy Versus ECMO

ABSTRACT

Introduction and objectives: This study investigated whether the vasoactive inotropic score (VIS) is independently predictive of mortality in cardiogenic shock (CS).

Methods: This study was retrospective, observational study. Patients who were admitted to the cardiac intensive care unit from January 2012 to December 2015 were screened, and 493 CS patients were finally enrolled. To quantify pharmacologic support, the patients were divided into 5 groups based on a quintile of VIS: 1 to 10, 11 to 20, 21 to 38, 39 to 85, and > 85. The primary outcome was in-hospital mortality.

Results: In-hospital mortalities in the 5 VIS groups in increasing order were 8.2%, 14.1%, 21.1%, 32.0%, and 65.7%, respectively ($P < .001$). Multivariable analysis indicated that VIS ranges of 39 to 85 (aOR, 3.85; 95%CI, 1.60-9.22; $P = .003$) and over 85 (aOR, 10.83; 95%CI, 4.43-26.43; $P < .001$) remained significant prognostic predictors for in-hospital mortality. With multiple logistic regression to remove any confounding effects, we found that the localized regression lines regarding the odds of death intersected each other's (medical therapy alone and combined extracorporeal membrane oxygenation group) path at $VIS = 130$. In contrast to linear correlation between VIS and mortality for patients treated with medical therapy alone, there was little association between a VIS of 130 or more and the probability of in-hospital mortality for patients who were treated with extracorporeal membrane oxygenation.

Keywords:

Cardiogenic shock

Vasoactive inotrope score

Extracorporeal membrane oxygenation

* Autor para correspondencia: Department of Critical Care Medicine and Division of Cardiology, Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Seúl 06351, Gangnam-gu, República de Corea.

Correo electrónico: jhysmc@gmail.com (J.H. Yang).

Conclusions: A high level of vasoactive inotropic support during the first 48 hours was significantly associated with increased in-hospital mortality in adult CS patients.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2018 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*
 ECMO: oxigenador extracorpóreo de membrana
 SC: *shock* cardiogénico
 UCIC: unidad de cuidados intensivos cardiacos
 VIS: escala de vasoactivos inotrópicos

INTRODUCCIÓN

El *shock* cardiogénico (SC) es un trastorno en el que el gasto cardiaco no permite mantener una perfusión suficiente de los órganos finales debido a un fallo de bombeo miocárdico a pesar de una precarga normal o elevada. Hasta ahora, el SC es un trastorno que conlleva peligro para la vida, con una tasa de mortalidad total de aproximadamente un 40%^{1,2}. Para la estabilización hemodinámica, el tratamiento inotrópico o vasopresor desempeña un papel central en el tratamiento inicial de los pacientes con SC^{3,4}. Los fármacos inotrópicos o vasopresores pueden mejorar la hemodinámica en la fase aguda a través de un aumento de la contractilidad miocárdica o una modificación del tono vascular. Sin embargo, estos fármacos pueden causar eventos adversos significativos y posibles riesgos, como los de arritmia, isquemia miocárdica e isquemia periférica, que pueden conducir a la progresión de un síndrome de disfunción multiorgánica y la muerte^{5,6}. Varios estudios han mostrado que la escala de vasoactivos inotrópicos (VIS), que indica la cantidad de apoyo cardiovascular aportado mediante

diversos inotrópicos o vasopresores, predijo de manera independiente los resultados clínicos en los pacientes pediátricos o adultos a los que se practicaron intervenciones de cirugía cardíaca⁷⁻⁹.

Sin embargo, son escasos los datos respecto a si el grado de apoyo cardiovascular farmacológico está correlacionado o no con los resultados clínicos en pacientes con SC no quirúrgicos. En consecuencia, en este estudio se investigó si el máximo apoyo cardiovascular farmacológico se asocia con los resultados clínicos en los pacientes con SC, según se usara o no oxigenador extracorpóreo de membrana (ECMO).

MÉTODOS

Se examinó para su posible inclusión a 2.931 pacientes consecutivos que ingresaron en la unidad de cuidados intensivos cardiacos (UCIC) del *Samsung Medical Center* entre enero de 2012 y diciembre de 2015. Se incluyó a los pacientes que se presentaban con SC de cualquier etiología. El SC se definió como: a) necesidad de apoyo inotrópico o vasopresor para mantener una presión arterial sistólica > 90 mmHg, y b) hipoperfusión tisular acompañante manifestada por lactato en suero $\geq 2,0$ mmol/l. Se excluyó a los pacientes en los que se daba alguno de los siguientes criterios: a) edad < 18 años; b) ausencia de diagnóstico de enfermedad cardiovascular, y c) duración del uso de inotrópicos o vasopresores < 1 h, ya que los vasopresores pueden usarse en la práctica clínica durante un breve lapso como consecuencia de haberse empleado un fármaco con efecto vasodilatador, como los sedantes, o para una respuesta vasovagal sin SC. A los pacientes aptos para el estudio (n = 493) se los dividió en 5 grupos en función del quintil de la VIS máxima según lo descrito por Gaies et al.⁷, para cuantificar el grado

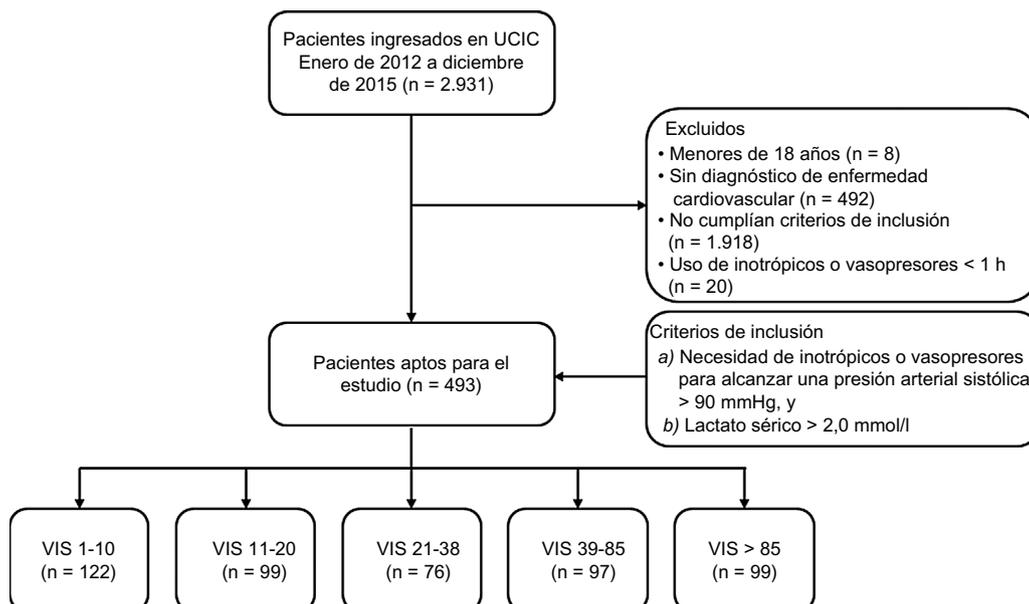


Figura 1. Esquema de la distribución del grupo; se examinó para su posible inclusión a 2.931 pacientes consecutivos ingresados en la UCIC entre enero de 2012 y diciembre de 2015. Se incluyó a los pacientes en las siguientes situaciones: a) necesidad de apoyo inotrópico o vasopresor durante más de 1 h para mantener una presión arterial sistólica > 90 mmHg, y b) hipoperfusión tisular asociada evidenciada por una concentración sérica de lactato $\geq 2,0$ mmol/l debido a enfermedad cardiovascular. Los pacientes aptos para el estudio (n = 493) se dividieron en 5 grupos en función del quintil de la VIS máxima, para cuantificar el nivel de apoyo farmacológico durante las primeras 48 h tras el diagnóstico de *shock*. Los 5 grupos de VIS fueron: 1-10, 11-20, 21-38, 39-85 y > 85. UCIC: unidad de cuidados intensivos cardiacos; VIS: escala de vasoactivos inotrópicos.

de apoyo farmacológico durante las primeras 48 h tras el diagnóstico de *shock* y para investigar en la medida de lo posible la asociación entre el nivel máximo de la VIS y los resultados clínicos en pacientes con SC y variables concentraciones de vasopresores. Los grupos de VIS son 1-10, 11-20, 21-38, 39-85 y > 85 (figura 1). El Comité de Ética de Investigación del *Samsung Medical Center* aprobó el protocolo y eximió de la exigencia de consentimiento informado.

La VIS se calculó así: dosis de dopamina ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) + dosis de dobutamina ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) + $100 \times$ dosis de adrenalina ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) + $10 \times$ dosis de milrinona ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) + $10.000 \times$ dosis de vasopresina (unidad/ kg/min) + $100 \times$ dosis de noradrenalina ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)⁷. Un coordinador del estudio adecuadamente formado extrajo retrospectivamente las dosis horarias de dopamina, dobutamina, adrenalina, milrinona, vasopresina y noradrenalina a partir de un examen de las historias clínicas electrónicas. La instauración, el tipo, el aumento gradual de dosis o la combinación de inotrópicos o vasopresores y el objetivo de presión arterial se dejaron al criterio de cada médico. El personal de enfermería que atendía directamente a los pacientes registró la siguiente información en el momento en el que se produjo un evento: hora de inicio, interrupción y ajuste de dosis de cada fármaco con dosis en $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, excepto la vasopresina, cuyas dosis se expresan en U/min. Los datos clínicos y analíticos obtenidos el primer día de ingreso en la UCIC se obtuvieron de manera retrospectiva, se analizaron y se utilizaron para el cálculo de las puntuaciones *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II).

El objetivo principal de este estudio es la mortalidad hospitalaria. Se exploró también la mortalidad en la UCIC, la estancia en la UCIC y hospitalaria, la tasa de reingresos en la UCIC durante el mismo periodo de hospitalización, y la tasa de reingresos en el hospital para una asistencia cardiaca aguda después del alta. Los resultados clínicos se registraron en las historias clínicas electrónicas hospitalarias. Se utilizó la base de datos nacional de Corea, que

incluye un número de registro único para cada ciudadano, para determinar si los pacientes habían fallecido o no.

Para comparar las características y los resultados clínicos de los 5 grupos de VIS, las variables continuas se presentan en forma de media \pm desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico], y se usó un análisis de la varianza o una prueba de Kruskal-Wallis, según procediera. Las variables discretas se describen mediante número y porcentaje y se compararon con la prueba de la χ^2 o la prueba exacta de Fisher cuando había pocos datos. También se compararon los grupos mediante el *log-rank test* para las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier. Se realizaron análisis de regresión univariados y multivariados para estimar el papel de la VIS en la mortalidad hospitalaria e identificar los factores de riesgo en cuanto a la predicción de la mortalidad hospitalaria. Las variables que parecían estar relacionadas en el análisis univariado con $p < 0,2$ se analizaron luego en modelos de regresión logística múltiples, y se utilizó un método de eliminación retrógrada escalonada para seleccionar los factores predictivos de la mortalidad. Se presenta el valor de *odds ratio* (OR) de cada variable junto con el intervalo de confianza del 95% (IC95%). Se evaluó la exactitud predictiva de la VIS con el área bajo la curva, utilizando el método propuesto por DeLong et al.¹⁰. Se usó el robusto método de estimación por validación cruzada para el modelo logístico múltiple mediante el procedimiento de «validación dejando uno fuera», y se presenta mediante la tasa de error de predicción.

También se consideró un modelo de regresión logística localizada para explorar de manera detallada el patrón de mortalidad en función de la VIS y del uso combinado de apoyo con ECMO. Dada la asimetría de la VIS, se utilizó una transformación logarítmica antes del ajuste del modelo. A continuación se representaron las rectas de regresión para el grupo con ECMO frente al sin ECMO. La intersección en la VIS de las dos líneas puede interpretarse como un punto de inflexión, que determina en qué momento pasar al uso del ECMO para minimizar el riesgo de muerte.

Tabla 1
Características iniciales

	VIS 1-10 (n = 122)	VIS 11-20 (n = 99)	VIS 21-38 (n = 76)	VIS 39-85 (n = 97)	VIS > 85 (n = 99)	p
Edad (años)	67 [58-77]	67 [58-75]	61 [54-75]	68 [61-78]	68 [51-77]	0,65
Varones	70 (57,4)	57 (57,6)	43 (56,6)	51 (52,6)	66 (66,7)	0,37
Índice de masa corporal	22,4 [20,5-24,8]	22,4 [20,2-25,5]	22,8 [20,1-25,1]	22,5 [19,8-25,3]	23,6 [21,2-25,5]	0,36
Diabetes mellitus	45 (36,9)	33 (33,3)	30 (39,5)	32 (33,0)	36 (36,4)	0,89
Hipertensión	65 (53,3)	48 (48,5)	39 (51,3)	50 (51,5)	43 (43,4)	0,65
Enfermedad cerebrovascular	11 (9,0)	12 (12,1)	10 (13,2)	16 (16,5)	7 (7,1)	0,26
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	8 (6,6)	7 (7,1)	6 (7,9)	11 (11,3)	5 (5,1)	0,54
Insuficiencia renal crónica	28 (23,0)	13 (13,1)	9 (11,8)	19 (19,6)	18 (18,2)	0,22
Cirrosis hepática	7 (5,7)	4 (4,0)	5 (6,6)	8 (8,2)	4 (4,0)	0,68
Cáncer	8 (6,6)	10 (10,1)	10 (13,2)	12 (12,4)	10 (10,1)	0,56
Causa principal de ingreso						0,04
Síndrome coronario agudo	47 (38,5)	44 (44,4)	41 (53,9)	39 (40,2)	38 (38,4)	
Insuficiencia cardiaca	61 (50,0)	35 (35,4)	26 (34,2)	35 (36,1)	40 (40,4)	
Endocarditis infecciosa	1 (0,8)	1 (1,0)	2 (2,6)	3 (3,1)	0	
Enfermedad pericárdica	0	3 (3,0)	0	4 (4,1)	0	
Síndrome aórtico agudo*	2 (1,6)	4 (4,0)	0	2 (2,1)	6 (6,1)	
Arritmia	10 (8,2)	12 (12,1)	6 (7,9)	12 (12,4)	15 (15,2)	
Tromboembolia pulmonar	1 (0,8)	0	1 (1,3)	2 (2,1)	0	
Tras parada cardiaca	11 (9,0)	15 (15,2)	15 (19,7)	30 (30,9)	34 (34,3)	< 0,001
Ácido láctico (mmol/l)	2,78 [2,24-3,96]	2,62 [2,28-4,00]	3,40 [2,30-5,47]	3,40 [2,56-6,67]	6,45 [3,40-9,90]	< 0,001
pH mínimo	7,37 [7,30-7,42]	7,34 [7,22-7,41]	7,31 [7,18-7,39]	7,23 [7,09-7,37]	7,11 [7,02-7,27]	< 0,001
APACHE II	17 [11-21]	17 [11-22]	17 [13-23]	21 [14-26]	24 [17-29]	< 0,001
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (%)	34,0 [21,5-53,5]	43,0 [28,0-55,0]	39,0 [27,0-55,0]	34,5 [23,8-55,0]	37,0 [29,0-55,0]	0,13

APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*; VIS: escala de vasoactivos inotrópicos.

Los valores expresan mediana [intervalo intercuartílico] o n (%).

* Todos los casos fueron del tipo B de Stanford.

Tabla 2
Características del tratamiento

	VIS 1-10 (n = 122)	VIS 11-20 (n = 99)	VIS 21-38 (n = 76)	VIS 39-85 (n = 97)	VIS > 85 (n = 99)	p
VIS	7 [5-10]	15 [13-20]	30 [25-34]	52 [45-60]	190 [120-246]	< 0,001
Fármacos inotrópicos/vasopresores						
<i>Dopamina</i>	32 (26,2)	44 (44,4)	30 (39,5)	44 (45,4)	58 (58,6)	< 0,001
Dosis máxima (μg/kg/min)	7,1 ± 2,4	11,5 ± 5,1	14,8 ± 7,0	18,3 ± 10,0	20,0 ± 9,4	< 0,001
<i>Dobutamina</i>	59 (48,4)	40 (40,4)	37 (48,7)	46 (47,4)	65 (65,7)	0,008
Dosis máxima (μg/kg/min)	5,6 ± 3,1	7,8 ± 4,7	9,3 ± 4,3	11,3 ± 7,0	15,4 ± 8,6	< 0,001
<i>Noradrenalina</i>	45 (36,9)	58 (58,6)	66 (86,8)	93 (95,9)	98 (99,0)	< 0,001
Dosis máxima (μg/kg/min)	0,07 ± 0,03	0,12 ± 0,06	0,20 ± 0,09	0,40 ± 0,17	1,61 ± 0,75	< 0,001
<i>Vasopresina</i>	0	3 (3,0)	4 (5,3)	16 (16,5)	41 (41,4)	< 0,001
Dosis máxima (U/min)	–	0,01 ± 0,01	0,04 ± 0,01	0,03 ± 0,01	0,05 ± 0,10	0,80
<i>Adrenalina</i>	0	6 (6,1)	9 (11,8)	6 (6,2)	25 (25,3)	< 0,001
Dosis máxima (μg/kg/min)	–	0,04 ± 0,01	0,10 ± 0,09	0,18 ± 0,08	0,44 ± 0,43	0,012
<i>Milrinona</i>	3 (2,5)	6 (6,1)	7 (9,2)	6 (6,2)	3 (3,0)	0,22
Dosis máxima (μg/kg/min)	0,27 ± 0,21	0,41 ± 0,15	0,81 ± 1,12	0,46 ± 0,26	0,33 ± 0,10	0,66
Balón de contrapulsación intraaórtico	18 (14,8)	19 (19,2)	19 (25,0)	22 (22,7)	19 (19,2)	0,43
Oxigenador extracorpóreo de membrana	17 (13,9)	23 (23,2)	24 (31,6)	26 (26,8)	41 (41,4)	< 0,001

VIS: escala de vasoactivos inotrópicos.

Los valores expresan media ± desviación estándar, mediana [intervalo intercuartílico] o n (%).

En todos los análisis, se consideró estadísticamente significativa una prueba bilateral con $p < 0,05$. Se utilizó el programa SAS 9.2 (SAS Institute Inc.; Cary, North Carolina, Estados Unidos) y el programa R 3.3.1 (The R Foundation for Statistical Computing; Viena, Austria) para Windows en todos los análisis estadísticos.

RESULTADOS

En la [tabla 1](#) se presentan las características clínicas basales de los 493 pacientes con SC según la VIS. Las características clínicas, como edad, sexo y comorbilidades, no mostraron diferencias significativas entre las 5 categorías de VIS. La mediana de edad fue 67 (intervalo, 57-77) años y el 58,5% de los pacientes eran varones. Por lo que respecta a las etiologías, el síndrome coronario agudo y la insuficiencia cardíaca fueron la causa, respectivamente, del 42,4 y

el 40,0% del total de SC. En términos generales, entre los pacientes con mayor VIS había mayor prevalencia de parada cardíaca recuperada, altas concentraciones séricas de lactato y puntuaciones APACHE II altas al ingreso, mientras que el pH arterial fue significativamente inferior según aumentaba la VIS. La mediana de VIS fue de 27 (intervalo, 10-60) en los pacientes con SC ([tabla 2](#)). Excepto en el grupo de VIS 1-10, en el que se utilizó más la dobutamina, la catecolamina más usada fue la noradrenalina (73,0%), y la dosis máxima fue de $0,61 \pm 0,74 \mu\text{g/kg/min}$. La vasopresina se utilizó con más frecuencia según aumentaba la VIS, pero las dosis máximas fueron similares. No hubo diferencias significativas en los 5 grupos de VIS respecto al porcentaje y las dosis máximas de milrinona. El uso de balón intraaórtico de contrapulsación en los distintos grupos de VIS no mostró diferencias significativas ($p = 0,43$). Sin embargo, el uso del ECMO (41,4%) fue significativamente superior en el grupo de VIS > 85 ($p < 0,001$).

Tabla 3
Resultados clínicos

	VIS 1-10 (n = 122)	VIS 11-20 (n = 99)	VIS 21-38 (n = 76)	VIS 39-85 (n = 97)	VIS > 85 (n = 99)	p
Mortalidad hospitalaria						
Muerte por cualquier causa	10 (8,2)	14 (14,1)	16 (21,1)	31 (32,0)	65 (65,7)	< 0,001
Muerte de causa cardiovascular	4 (3,3)	10 (10,1)	12 (15,8)	16 (16,5)	52 (52,5)	< 0,001
Muerte de causa no cardiovascular	6 (4,9)	4 (4,0)	4 (5,3)	15 (15,5)	13 (13,1)	0,006
Mortalidad en UCIC						
Muerte por cualquier causa	5 (4,1)	10 (10,1)	9 (11,8)	26 (26,8)	59 (59,6)	< 0,001
Muerte de causa cardiovascular	1 (0,8)	8 (8,1)	6 (7,9)	14 (14,4)	47 (47,5)	< 0,001
Muerte de causa no cardiovascular	4 (3,3)	2 (2,0)	3 (3,9)	12 (12,4)	12 (12,1)	0,003
Mortalidad a 30 días						
Muerte por cualquier causa	6 (4,9)	10 (10,1)	15 (19,7)	25 (25,8)	60 (60,6)	< 0,001
Muerte de causa cardiovascular	1 (0,8)	8 (8,1)	11 (14,5)	14 (14,4)	48 (48,5)	< 0,001
Muerte de causa no cardiovascular	5 (4,1)	2 (2,0)	4 (5,3)	11 (11,3)	12 (12,1)	0,013
Estancia (días)						
UCIC	3 [2-5]	4 [2-9]	5 [2-12]	4 [2-11]	4 [2-11]	0,06
Hospital	14 [8-39]	16 [9-46]	18 [8-47]	20 [11-54]	17 [4-37]	0,08
Reingreso						
UCIC	15 (12,8)	22 (24,7)	13 (19,4)	16 (22,5)	13 (32,5)	0,06
Hospital	12 (10,7)	9 (10,6)	5 (8,3)	3 (4,5)	3 (8,8)	0,70

UCIC: unidad de cuidados intensivos cardíacos; VIS: escala de vasoactivos inotrópicos.

Los valores expresan mediana [intervalo intercuartílico] o n (%).

Tabla 4

Factores predictivos de la mortalidad hospitalaria

	Univariable			Multivariable		
	OR	IC95%	p	ORa	IC95%	p
VIS^a						
VIS 1-10	—	—	—	—	—	—
VIS 11-20	1,84	0,78-4,36	0,16	2,03	0,79-5,22	0,14
VIS 21-38	2,99	1,28-6,99	0,01	2,34	0,89-6,14	0,08
VIS 39-85	5,26	2,42-11,42	< 0,001	3,85	1,60-9,22	0,003
VIS > 85	21,41	9,93-46,17	< 0,001	10,83	4,43-26,43	< 0,001
<i>Cirrosis hepática</i>	2,81	1,30-6,07	0,008	3,05	1,18-7,89	0,02
<i>Cáncer</i>	2,07	1,13-3,76	0,02	2,68	1,25-5,74	0,01
Causa principal de ingreso^b						
Síndrome coronario agudo	—	—	—	—	—	—
Insuficiencia cardíaca	1,93	1,24-3,01	0,004	3,64	1,99-6,67	< 0,001
Otros ^c	1,51	0,85-2,68	0,16	1,57	0,75-3,27	0,23
<i>Tras parada cardíaca</i>	2,45	1,56-3,85	< 0,001			
<i>Ácido láctico</i>	1,27	1,19-1,36	< 0,001	1,17	1,08-1,26	< 0,001
<i>APACHE II</i>	1,11	1,08-1,15	< 0,001	1,05	1,01-1,09	0,008
<i>Uso de oxigenador extracorpóreo de membrana</i>	1,89	1,23-2,90	0,004			
<i>Uso de ventilación mecánica</i>	2,43	1,60-3,69	< 0,001			
<i>Uso de terapia renal sustitutiva continua</i>	7,17	4,63-11,11	< 0,001	2,82	1,62-4,91	< 0,001

APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*; IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: *odds ratio*; ORa: OR ajustada; VIS: escala de vasoactivos inotrópicos.

^a El grupo de referencia es el de VIS 1-10.

^b El grupo de referencia es el de ingreso por síndrome coronario agudo.

^c Otros incluye arritmias, síndrome aórtico agudo, enfermedad pericárdica, tromboembolia pulmonar y endocarditis infecciosa.

En total, fallecieron durante la hospitalización 136 pacientes (27,6%), y 109 (22,1%) de ellos murieron en la UCIC (tabla 3). Las tasas de mortalidad hospitalaria fueron mayores entre los pacientes con VIS más alta (el 8,2, el 14,1, el 21,1, el 32,0, y el 65,7% en los grupos de VIS < 10, 11-20, 21-38, 39-85 y > 85 respectivamente; $p < 0,001$). Las muertes de causa no cardiovascular fueron casi una tercera parte del total y, al igual que las muertes de causa no cardiovascular, mostraron un aumento a medida que se incrementaba la VIS.

Las variables clínicas que se consideraron posibles factores pronósticos en el análisis de regresión logística univariable fueron: cirrosis hepática, cáncer, problemas cardiovasculares primarios, antecedentes de parada cardíaca, concentración de ácido láctico, APACHE II, uso de ECMO, ventilación mecánica y terapia renal sustitutiva continua. Tras un ajuste del modelo por esas covariables, los valores de OR ajustados (ORa) de los grupos de VIS mostraron un aumento de 2,03 (IC95%, 0,79-5,22; $p = 0,14$), 2,34 (IC95%, 0,89-6,14; $p = 0,08$) y 3,85 (IC95%, 1,60-9,22; $p = 0,003$) a 10,83 (IC95%, 4,43-26,43; $p < 0,001$) para los intervalos de VIS de 11-20, 21-38, 39-85 y > 85 respectivamente, en comparación con la VIS de 1-10 (tabla 4). La escala VIS continuó teniendo un valor pronóstico de mortalidad hospitalaria significativo, en especial para los pacientes con valores > 39. En el 52,9 y el 29,8% de nuestros pacientes, se utilizó ventilación mecánica y terapia renal sustitutiva continua durante una mediana de 4 (2-8) y 4 (3-8) días respectivamente. La proporción de pacientes con uso de ventilación mecánica y terapia renal sustitutiva continua aumentó con el aumento de la VIS, pero sus duraciones fueron similares en los 5 grupos de VIS. En total, el modelo de predicción multivariable tuvo un área bajo la curva de 0,8676 (IC95%, 0,83-0,90) y se verificó también la bondad de ajuste del modelo con la prueba de Osius-Rojek ($p = 0,835$). Nuestro modelo produjo una tasa de error de clasificación del 16,4% con la validación cruzada «dejando uno fuera». Ni las estancias ni las tasas de reingresos mostraron diferencias entre los 5 grupos de VIS.

Para un examen más detenido de la mortalidad hospitalaria, se exploró el papel de la VIS y el ECMO. En el análisis bruto, la

mortalidad hospitalaria fue superior en el grupo de VIS 1-85 e inferior en el de VIS > 85 en el grupo con ECMO en comparación con el grupo sin ECMO, y esta interacción fue muy significativa ($p = 0,007$). Se optó por un modelo de regresión logística localizado para la predicción de la mortalidad, con el objeto de hallar un patrón de la mortalidad predicha que se asociaba con la VIS según el uso combinado de apoyo con ECMO. Se observó que las rectas de regresión localizadas se cruzaban entre sí a un valor de VIS = 130 (figura 2). Sin embargo, empezaban de manera muy diferente, y a partir de aproximadamente una VIS ≥ 85 puntos convergía hasta

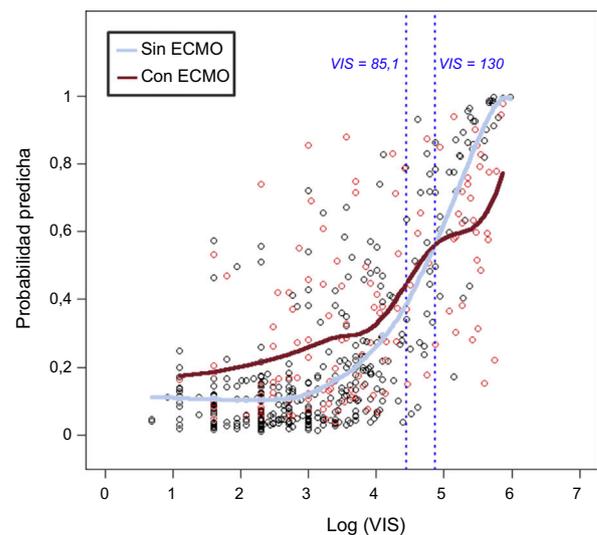


Figura 2. Probabilidad predicha de mortalidad hospitalaria frente al log (VIS). La probabilidad predicha de mortalidad hospitalaria de los pacientes con solo apoyo farmacológico (sin ECMO) fue significativamente inferior a la de los pacientes con ECMO y VIS < 85. Sin embargo, la diferencia entre los 2 grupos empezaba a reducirse a partir de un valor aproximado de VIS = 85 y la probabilidad predicha en el grupo sin ECMO fue significativamente superior a la del grupo con ECMO para una VIS > 130. ECMO: oxigenador extracorpóreo de membrana; VIS: escala de vasoactivos inotrópicos.

una VIS de 130, punto en el que se cruzaban. Esto indica que una VIS de 85-130 es el punto de inflexión en que la probabilidad de muerte de los pacientes que reciben solo apoyo farmacológico es peor que la de los tratados con apoyo combinado con ECMO.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se investigó la asociación entre el máximo apoyo cardiovascular farmacológico durante las primeras 48 h después del *shock* y los resultados clínicos en pacientes adultos no quirúrgicos con SC. Los resultados principales del estudio son: a) la VIS, que refleja la cantidad de tratamiento inotrópico o vasopresor, se asocia con la mortalidad hospitalaria y la mortalidad en la UCIC de los pacientes con SC que requieren cuidados críticos cardiacos; b) la VIS fue un factor pronóstico de la mortalidad hospitalaria significativo en el modelo de regresión logística multivariable; c) la VIS tiene un valor predictivo de la mortalidad hospitalaria y la mortalidad en la UCIC superior a los de la puntuación APACHE II y la concentración de lactato en suero; y d) en la VIS ≥ 130 , a diferencia de los pacientes tratados con solo tratamiento médico, los que recibieron tratamiento adicional con ECMO mostraron una correlación débil entre la VIS y la probabilidad predicha de muerte hospitalaria.

El presente estudio concuerda con estudios previos que mostraron asociación entre valores altos de VIS y mal resultado clínico después de la cirugía cardíaca en pacientes pediátricos y adultos. En 2010, Gaies et al.⁷ introdujeron el concepto de VIS en un estudio realizado en lactantes después de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea, y observaron que los pacientes con una VIS alta (definida como VIS ≥ 20 en las primeras 24 h o ≥ 15 en las 24 h siguientes) tenían un riesgo significativamente superior por lo que respecta a las variables de valoración combinadas de muerte, asistencia circulatoria mecánica, terapia renal sustitutiva, parada cardíaca y daño del sistema nervioso central. Posteriormente, varios estudios también han mostrado la capacidad de la VIS como predictora de la morbilidad y la mortalidad de niños y adolescentes tras cirugía cardíaca^{11,12}. Aunque Geppert et al.¹³ no utilizaron la VIS en un estudio de pacientes con SC complicado con infarto agudo de miocardio, esos autores observaron unas tasas de mortalidad a 30 días del 86 y el del 100% cuando la suma de las dosis de adrenalina y noradrenalina eran $> 0,31$ y $1,16 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ respectivamente.

Dado su efecto en el sistema cardiovascular, el tratamiento inotrópico y vasopresor es una parte esencial del tratamiento del SC. Sin embargo, este tratamiento puede asociarse también con eventos adversos cardiovasculares, como hipertensión/hipotensión, arritmias, isquemia periférica y cardíaca, que pueden ser mortales⁵. El uso de catecolaminas puede progresar a una disfunción multiorgánica y, en última instancia, dificultar la recuperación del SC debido a las alteraciones metabólicas inducidas por las catecolaminas, como aumentos del consumo de oxígeno, de la glucólisis, la glucogenólisis y la lipólisis, de la neoglucogénesis y la cetogénesis, de la resistencia periférica a la insulina y de la liberación de lactato¹⁴. Además, la acidosis puede reducir el efecto de los fármacos inotrópicos y vasopresores y con frecuencia puede ser motivo de aumento de las dosis. En el presente estudio se observó un aumento de las muertes de causa no cardiovascular, así como de las de causa cardiovascular, entre los pacientes con valores de VIS más altos. La sepsis fue la causa de un 69,0% de las muertes de causa no cardiovascular y las muertes asociadas con ella fueron más entre los pacientes con valores de VIS altos ($p = 0,001$), si bien no se observaron diferencias entre VIS 39-85 y > 85 . En un estudio se examinó la VIS perioperatoria de los pacientes sometidos a trasplante cardíaco, y se observó también que aquellos con VIS ≥ 20 tenían una incidencia de infección significativamente mayor⁹. Se sabe que las catecolaminas están relacionadas con la inmunosupresión, la estimulación de la proliferación bacteriana y la formación de *biofilm* y que conllevan un aumento del riesgo de infección¹⁵⁻¹⁷.

Tiene interés señalar que este estudio mostró un patrón diferente de la mortalidad hospitalaria predicha según la VIS entre los pacientes que recibieron solo apoyo farmacológico y los asistidos con ECMO combinado. Aunque la mortalidad hospitalaria predicha en el grupo de ECMO fue significativamente superior a la del grupo sin ECMO dentro de los valores de VIS < 85 , la probabilidad de muerte en el grupo con ECMO fue similar a la del grupo sin ECMO dentro de los valores de 85-130. La mortalidad hospitalaria predicha en el grupo con ECMO fue inferior a la del grupo sin ECMO con VIS ≥ 130 . Algunos posibles beneficios de la asistencia con ECMO proceden de su capacidad de revertir la alteración metabólica y los efectos sistémicos nocivos del SC^{18,19}. Por consiguiente, tanto la guía estadounidense como la europea para el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST proponen que se considere el uso de dispositivos de asistencia ventricular izquierda para el apoyo circulatorio de los pacientes con un SC refractario^{20,21}. Samuels et al.²² indicaron que el número y el nivel de apoyos inotrópicos están correlacionados con la mortalidad hospitalaria de los pacientes con SC tras una cardiectomía. Concretamente, la mortalidad hospitalaria de los pacientes que necesitaron 2 o más inotrópicos a dosis altas fue superior al 40%, y los autores consideraron las necesidades de dosis como criterio farmacológico para implantar un dispositivo de asistencia ventricular en el *shock* tras la cardiectomía. Transformado en un valor de VIS, este criterio corresponde a VIS $> 15-27$ en una persona de 60 kg de peso, lo cual es una puntuación relativamente baja en comparación con lo observado en nuestro estudio. Esta discrepancia podría estar relacionada en parte con diferencias entre los 2 estudios en las características de los pacientes incluidos. En este estudio no se incluyó a pacientes en el periodo posoperatorio inmediato. Además, la mortalidad predicha en los pacientes se comparó directamente según hubieran recibido o no tratamiento con ECMO, con objeto de ponderar el beneficio del ECMO en comparación con el riesgo que implica. A diferencia del efecto positivo del ECMO con una VIS > 130 , la mayor mortalidad predicha del grupo de ECMO con VIS < 85 podría explicarse por un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica asociado con el ECMO, así como por otras complicaciones de este, como hemorragia, infección e isquemia de extremidad²³⁻²⁶. Estos resultados indican que se debe considerar la instauración de una asistencia circulatoria mecánica como el ECMO para los pacientes con SC seleccionados que presenten una VIS > 85 , a pesar de los posibles riesgos y complicaciones asociados con los dispositivos de asistencia circulatoria.

Limitaciones

El presente estudio puede tener varias limitaciones. En primer lugar, se llevó a cabo de manera retrospectiva, no utilizó unos criterios predefinidos sobre las pautas de tratamiento inicial o combinado, los ajustes de dosis de los fármacos vasoactivos y el objetivo de presión arterial ni en cuanto al momento de aplicación del ECMO. Serán necesarios nuevos estudios controlados empleando protocolos establecidos para el uso de fármacos vasoactivos y del ECMO con objeto de esclarecer el papel de la VIS y el ECMO en el SC. En segundo lugar, los criterios hemodinámicos, como el índice cardíaco o la presión telediastólica de los ventrículos izquierdo y derecho, no se incluyeron en la definición del *shock*. En consecuencia, no se puede descartar un síndrome tras parada cardíaca, en el que predomina un componente distributivo del *shock*, en especial en los pacientes que se encuentran en el estado posterior a la parada cardíaca. En tercer lugar, se utilizó la VIS como forma de cuantificar el nivel de apoyo vasopresor o inotrópico y para reflejar la equivalencia de la propiedad de apoyo hemodinámico de cada fármaco. Sin embargo, la VIS máxima tiene ciertas limitaciones inherentes en la evaluación del estado hemodinámico del paciente, ya que la dosis máxima de cada vasopresor se ve influida por diversos trastornos

médicos como los fármacos sedantes, la aplicación de ventilación mecánica y el área de superficie corporal. Además, en el estudio solo se incluyeron fármacos en la fórmula de la VIS. En cuarto lugar, se asumió que la bomba de balón intraaórtico tiene poco efecto en los resultados clínicos. Esta presunción se basa en los estudios previos que no mostraron efecto positivo alguno de la bomba de balón intraaórtico en la mortalidad de los pacientes con infarto agudo de miocardio complicado con un SC^{3,27,28}. Por último, se utilizó la puntuación APACHE II para evaluar la capacidad de la VIS como parámetro predictivo de la mortalidad debido a la ausencia de un patrón de referencia para un sistema de puntuación del riesgo en el SC. Aunque la puntuación APACHE II se validó en un estudio previo que incluyó a pacientes con diversas enfermedades cardiovasculares, nuestro modelo predictivo puede ser inadecuado para reflejar las características específicas de los pacientes con SC²⁹.

CONCLUSIONES

Una VIS alta mostró asociación independiente con el aumento de la mortalidad hospitalaria y en la UCIC, aunque hubo poca asociación entre la VIS y la probabilidad de muerte hospitalaria de los pacientes tratados con ECMO y muy altas concentraciones de vasopresores, y se observó un alto valor predictivo de la mortalidad hospitalaria y la mortalidad en la UCIC de los pacientes con SC que necesitan cuidados críticos cardiacos. Estos resultados indican que la decisión de aumentar la posología de vasopresores o inotrópicos debe tomarse cuidadosamente tras considerar un análisis del riesgo-beneficio de los fármacos.

CONFLICTO DE INTERESES

No se declara ninguno.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- Los fármacos inotrópicos o vasopresores pueden mejorar la hemodinámica en la fase aguda a través de un aumento de la contractilidad miocárdica o una modificación del tono vascular. Sin embargo, estos fármacos pueden causar eventos adversos significativos y posibles riesgos, que pueden conducir a la progresión de un síndrome de disfunción multiorgánica y la muerte. Además, la VIS que refleja la cantidad de tratamiento inotrópico o vasopresor predijo de manera independiente los resultados clínicos en pacientes pediátricos y adultos tratados con cirugía cardíaca.

¿QUÉ APORTA ESTE ESTUDIO?

- La escala de vasoactivos inotrópicos se asocia con la mortalidad hospitalaria y la mortalidad en la UCIC de los pacientes con SC que requieren cuidados críticos cardiacos y tiene mayor valor predictivo de la mortalidad hospitalaria y la mortalidad en la UCIC que la puntuación APACHE II y la concentración sérica de lactato. Concretamente, en la VIS ≥ 130 , a diferencia de los pacientes con solo tratamiento médico, los que recibieron tratamiento adicional con ECMO mostraron una correlación débil entre la VIS y la probabilidad predicha de mortalidad hospitalaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reynolds HR, Hochman JS. Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes. *Circulation*. 2008;117:686–697.
2. Goldberg RJ, Makam RC, Yarzebski J, et al. Decade-Long Trends (2001–2011) in the Incidence and Hospital Death Rates Associated with the In-Hospital Development of Cardiogenic Shock after Acute Myocardial Infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016;9:117–125.
3. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 2012;367:1287–1296.
4. Chang CH, Chen HC, Caffrey JL, et al. Survival Analysis After Extracorporeal Membrane Oxygenation in Critically Ill Adults: A Nationwide Cohort Study. *Circulation*. 2016;133:2423–2433.
5. Overgaard CB, Dzavik V. Inotropes and vasopressors: review of physiology and clinical use in cardiovascular disease. *Circulation*. 2008;118:1047–1056.
6. De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*. 2010;362:779–789.
7. Gaies MG, Gurney JG, Yen AH, et al. Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass. *Pediatr Crit Care Med*. 2010;11:234–238.
8. Gaies MG, Jeffries HE, Niebler RA, et al. Vasoactive-inotropic score is associated with outcome after infant cardiac surgery: an analysis from the Pediatric Cardiac Critical Care Consortium and Virtual PICU System Registries. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15:529–537.
9. Barge-Caballero E, Segovia-Cubero J, Gonzalez-Vilchez F, et al. Evaluation of the preoperative vasoactive-inotropic score as a predictor of postoperative outcomes in patients undergoing heart transplantation. *Int J Cardiol*. 2015;185:192–194.
10. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;44:837–845.
11. Kumar M, Sharma R, Sethi SK, et al. Vasoactive Inotrope Score as a tool for clinical care in children post cardiac surgery. *Indian J Crit Care Med*. 2014;18:653–658.
12. Garcia RU, Walters 3rd HL, Delius RE, et al. Vasoactive Inotropic Score (VIS) as Biomarker of Short-Term Outcomes in Adolescents after Cardiothoracic Surgery. *Pediatr Cardiol*. 2016;37:271–277.
13. Geppert A, Dorninger A, Delle-Karth G, et al. Plasma concentrations of interleukin-6, organ failure, vasopressor support, and successful coronary revascularization in predicting 30-day mortality of patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Crit Care Med*. 2006;34:2035–2042.
14. Dunser MW, Hasibeder WR. Sympathetic overstimulation during critical illness: adverse effects of adrenergic stress. *J Intensive Care Med*. 2009;24:293–316.
15. Flierl MA, Rittirsch D, Huber-Lang M, et al. Catecholamines—crafty weapons in the inflammatory arsenal of immune/inflammatory cells or opening pandora's box? *Mol Med*. 2008;14:195–204.
16. Lyte M, Freestone PP, Neal CP, et al. Stimulation of *Staphylococcus epidermidis* growth and biofilm formation by catecholamine inotropes. *Lancet*. 2003;361:130–135.
17. Freestone PP, Lyte M, Neal CP, et al. The mammalian neuroendocrine hormone norepinephrine supplies iron for bacterial growth in the presence of transferrin or lactoferrin. *J Bacteriol*. 2000;182:6091–6098.
18. Werdan K, Gielen S, Ebel H, et al. Mechanical circulatory support in cardiogenic shock. *Eur Heart J*. 2014;35:156–167.
19. Rihal CS, Naidu SS, Givertz MM, 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 Cardiología Intervención; Affirmation of Value by the Canadian Association of Interventional Cardiology-Association Canadienne de Cardiologie d'intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:e7–e26.
20. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127:e362–e425.
21. Steg PG, James SK, Atar D, et al. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33:2569–2619.
22. Samuels LE, Kaufman MS, Thomas MP, et al. Pharmacological criteria for ventricular assist device insertion following postcardiotomy shock: experience with the Abiomed BVS system. *J Card Surg*. 1999;14:288–293.
23. Cheng R, Hachamovitch R, Kittleson M, et al. Complications of extracorporeal membrane oxygenation for treatment of cardiogenic shock and cardiac arrest: a meta-analysis of 1,866 adult patients. *Ann Thorac Surg*. 2014;97:610–616.
24. Moat NE, Shore DF, Evans TW. Organ dysfunction and cardiopulmonary bypass: the role of complement and complement regulatory proteins. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1993;7:563–573.
25. McILwain RB, Timpa JG, Kurundkar AR, et al. Plasma concentrations of inflammatory cytokines rise rapidly during ECMO-related SIRS due to the release of preformed stores in the intestine. *Lab Invest*. 2010;90:128–139.

26. Khoshbin E, Dux AE, Killer H, et al. A comparison of radiographic signs of pulmonary inflammation during ECMO between silicon and poly-methyl pentene oxygenators. *Perfusion*. 2007;22:15–21.
27. Zeymer U, Bauer T, Hamm C, et al. Use and impact of intra-aortic balloon pump on mortality in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: results of the Euro Heart Survey on PCI. *EuroIntervention*. 2011;7:437–441.
28. Zeymer U, Hochadel M, Hauptmann KE, et al. Intra-aortic balloon pump in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: results of the ALKK-PCI registry. *Clin Res Cardiol*. 2013;102:223–227.
29. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13:818–829.