

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

“Factores de riesgo para vasoplejía post-operatoria en pacientes sometidos
a cirugía cardíaca”

Área de Investigación:
Cirugía Cardiovascular

Autor:
Br. Plasencia Vargas César Hendrik

Jurado Evaluador:
Presidente: Sanchez Bardales, Luis Fernando
Secretario: Cabanillas Mejia, Elias Alberto
Vocal: Burgos Chavez, Othoniel Abelardo

Asesor:
Segura Plasencia, Niler Manuel
Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-0872-6696>

Trujillo – Perú
2022
Fecha de sustentación: 2022/06/02

DEDICATORIA

A mis abuelos RICARDO PLASENCIA DÍAZ † y ELCIRA LEÓN PLASENCIA, MARIO VARGAS VÁSQUEZ e ISABEL OBANDO NARRO, por ser una motivación durante mi vida universitaria y por alimentarme cada vez que así lo requería.

AGRADECIMIENTO

A mi asesor el Dr. NILER SEGURA PLASENCIA, por la confianza brindada y por aportar rigurosamente sus conocimientos en investigación científica.

A mi coasesor el Dr. CARLOS CASTAÑEDA RAMOS, por ser el mentor de esta investigación y brindar sus conocimientos en la especialidad.

A mis padres, CÉSAR PLASENCIA LEÓN y CRISTINA VARGAS OBANDO, por brindarme su ayuda emocional y económica en mí educación.

A mi novia SUSSANIE JACINTO MACEDA, por ser mi compañera de vida y un pilar fundamental en todo momento.

RESUMEN

Objetivo: El objetivo de este estudio fue agrupar la evidencia disponible sobre los factores de riesgo para vasoplejía post cirugía cardíaca, y realizar una revisión sistemática con metaanálisis. La identificación de factores predictores o protectores servirá para mejorar las estrategias terapéuticas e incrementar la supervivencia de los pacientes.

Materiales y métodos: Se realizaron las búsquedas en Pubmed, Cochrane central, EBSCO, LILACS, OpenGrey y DarkEurope de artículos que comparen las variables de interés con vasoplejía, sin límite de tiempo. Dos investigadores independientes examinaron y seleccionaron los estudios. Se extrajeron datos preoperatorios y operatorios de pacientes que se sometieron a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea, y fueron procesados con Revman 5.

Resultados: Se obtuvieron 155 publicaciones potenciales para el estudio, de las cuales 13 fueron seleccionadas para el análisis. Se incluyeron un total de 30361 pacientes, de los cuales 1618 presentaron vasoplejía postoperatoria y 28743 no la presentaron. En variables preoperatorias, las que mostraron ser factores de riesgo para vasoplejía fueron, insuficiencia renal (OR 1,48 IC 95% 1,17- 1,86), hemodiálisis (OR 4,54 IC 95% 2,27 - 9,09), y cirugía cardíaca previa (OR 1,90 IC 95% 1,29 - 2,79). En variables operatorias, se evidenció la duración de la circulación extracorpórea (DM 25,96 IC 95% 14,29 - 37,63), así como el tiempo de pinzamiento aórtico (DM 17,72 IC 95% 9,04 - 26,40) y la transfusión operatoria de paquetes globulares (DM 0,38 IC 95% 0,09 - 0,68), son factores de riesgo para vasoplejía.

Conclusiones: La insuficiencia renal preoperatoria, hemodiálisis y cirugía cardíaca previa aumenta el riesgo de desarrollar vasoplejía. Así mismo los pacientes con duración prolongada en circulación extracorpórea, tiempo prolongado de pinzamiento aórtico y mayor número de transfusiones intraoperatorias de paquetes globulares, tienen un mayor riesgo de desarrollar vasoplejía post cirugía cardíaca.

Palabras clave: Procedimientos quirúrgicos cardíacos, vasoplejía, factor de riesgo cardiovascular (Pubmed, términos Mesh).

ABSTRACT

Objective: The objective of this study was to group the available evidence on risk factors for vasoplegia after cardiac surgery, and to perform a systematic review with meta-analysis. The identification of predictive or protective factors will serve to improve therapeutic strategies and increase patient survival.

Materials and methods: Pubmed, Central Cochrane, EBSCO, LILACS, OpenGrey and DarkEurope were searched for articles comparing the variables of interest with vasoplegia, without time limit. Two independent investigators reviewed and selected the studies. Preoperative and operative data were extracted from patients who underwent cardiac surgery with extracorporeal circulation, and were processed with Revman 5.

Results: 155 potential publications were obtained for the study, of which 13 were selected for analysis. A total of 30,361 patients were included, of which 1,618 presented postoperative vasoplegia and 28,743 did not. In preoperative variables, those that were shown to be risk factors for vasoplegia were renal failure (OR 1.48 95% CI 1.17-1.86), hemodialysis (OR 4.54 95% CI 2.27-9.09), and previous cardiac surgery (OR 1.90 95% CI 1.29 - 2.79). In operative variables, the duration of cardiopulmonary bypass was evidenced (MD 25.96 95% CI 14.29 - 37.63), as well as the time of aortic clamping (MD 17.72 95% CI 9.04 - 26, 40) and operative blood pack transfusion (MD 0.38 95% CI 0.09 - 0.68) are risk factors for vasoplegia.

Conclusions: Preoperative renal failure, hemodialysis and previous cardiac surgery increase the risk of developing vasoplegia. In addition, patients with prolonged cardiopulmonary bypass, prolonged aortic clamping time, and a greater number of intraoperative blood bundle transfusions have a greater risk of developing post-cardiac surgery vasoplegia.

Key words: Cardiac surgical procedures, vasoplegia, Heart Disease Risk Factors (Pubmed, Mesh terms).

PRESENTACIÓN

De acuerdo con el Reglamento de Grados y Títulos de la Universidad Privada Antenor Orrego, presento la Tesis Titulada “FACTORES DE RIESGO PARA VASOPLEJÍA POST-OPERATORIA EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA CARDÍACA”, una revisión sistemática y metaanálisis que tiene el objetivo de identificar factores de riesgo preoperatorios y operatorios para vasoplejía postoperatoria en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. Con la finalidad de contribuir a la creciente evidencia científica imprescindible para prevenir y controlar la vasoplejía como complicación y se obtenga un ambiente más seguro para los pacientes que se someten a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea.

Por lo tanto, someto la presente Tesis para obtener el Título de Médico Cirujano a evaluación del Jurado.

ÍNDICE

DEDICATORIA	1
AGRADECIMIENTO	3
RESUMEN.....	4
ABSTRACT	5
PRESENTACIÓN	6
I. INTRODUCCIÓN.....	8
II. ENUNCIADO DEL PROBLEMA	11
III. HIPÓTESIS	11
IV. OBJETIVOS	11
4.1 OBJETIVO GENERAL:	11
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:.....	11
V. MATERIAL Y MÉTODOS.....	11
5.1. DISEÑO DE ESTUDIO:	11
5.2. POBLACIÓN Y MUESTRA.....	11
5.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	11
5.4. MUESTRA:	12
5.5. VARIABLES:	12
5.6. DEFINICIONES OPERACIONALES:.....	13
5.7. PROCEDIMIENTO:.....	15
5.8. PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS:	16
VI. RESULTADOS.....	16
VII. DISCUSIÓN	27
VIII. CONCLUSIONES	30
IX. RECOMENDACIONES	31
X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	32
XI. ANEXOS	38

I. INTRODUCCIÓN

Durante la cirugía cardíaca, el paciente se conecta a un sistema de circulación extra corpórea (CEC), el cual permite bombear el flujo de sangre al organismo, mientras el corazón y los pulmones no cumplen con esta función. Cuando la cirugía termina y los pacientes son desconectados del sistema de CEC, sufren una disminución de la resistencia vascular sistémica que se denomina síndrome de vasoplejía, el cual tiene una incidencia de hasta 30% en los post operados.(1,2)

La vasoplejía por CEC es semejante al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, ya que ambos tienen en común atrapamiento vascular y disfunción orgánica. La vasoplejía se explica por una exposición prolongada de los componentes sanguíneos a las superficies del CEC, lo que conlleva a estrés celular, que en general, termina en una sobre estimulación del sistema inflamatorio. El síndrome de vasoplejía no ha logrado tener una definición uniforme, esto debido a su muy variable forma de presentación. De manera general, vasoplejía se define como una baja resistencia vascular sistémica asociada a hipotensión severa, a pesar de la administración agresiva de fármacos vasopresores. (3,4)

Sin embargo, la vasoplejía va más allá de la explicación antes mencionada; si queremos explicar este proceso a nivel celular, el shock vasodilatador de la vasoplejía, está causado por un déficit en la contracción del músculo liso vascular. El proceso de contracción vascular está equilibrado y regulado por moléculas vasodilatadoras, como el óxido nítrico o el péptido natriurético auricular. Estas moléculas efectúan un mecanismo inverso al de la contracción, conduciendo a un aumento intracelular de la concentración de monofosfato de guanosina cíclico, que produce la activación de la miosina fosfatasa, por consiguiente, la desfosforilación de miosina y vasodilatación. Este mecanismo responde de forma precisa, conduciendo a un estado de equilibrio vasomotor y funcionando solo en las ocasiones que el organismo lo requiera. (5,6)

La exposición de la sangre a los circuitos de circulación extracorpórea así como a los fármacos anticoagulantes, genera un aumento del estrés oxidativo en los tejidos, como resultado aparece una mayor producción de radicales libres de oxígeno, endotelinas, óxido nítrico, factores activadores de plaquetas,

tromboxano A2, prostaglandinas, y una amplia variedad de citosinas y más moléculas vasoactivas. Estos eventos respaldan la hipótesis que la vasoplejía es una respuesta inflamatoria exagerada, ya que el efecto posterior a los sucesos inflamatorios es una vasodilatación no controlada. (7,8)

Sin embargo, la respuesta inflamatoria no es la única causa de la vasoplejía por exposición a CEC, existe una deficiencia de vasopresina que juega un papel muy importante y sugiere un deficiente control neuro humoral. Esta deficiencia de vasopresina es parecida, pero aún más grave que la que se presenta en el shock séptico, lo que sugiere que la exposición a la circulación extracorpórea es un desencadenante particularmente estresante. Por lo tanto, el desarrollo de vasoplejía post cirugía con CEC es probablemente secundario al acoplamiento de un profundo estado inflamatorio y una deficiencia relativa de vasopresina. (9,10)

Se han identificado factores que aumentan el riesgo de vasoplejía post cirugía cardíaca, como el requerimiento de fármacos vasopresores antes de la cirugía, así también al tiempo de exposición a circulación extracorpórea, reportándose que los pacientes con vasoplejía moderada o severa, tuvieron una duración media de exposición de 92 minutos. Los niveles elevados de presión arterial sistólica, y presión arterial media, antes de la cirugía, fueron identificados como factores protectores para vasoplejía post operatoria. (12,13)

Se ha documentado que la coexistencia de hipotensión arterial y bajas temperaturas corporales, sumado a un tiempo prolongado de exposición a CEC, contribuye al desarrollo de vasoplejía postoperatoria, se reportó que 100 min de CEC, presión arterial media menos de 50 mmHg y temperatura corporal de 34°, propician la vasoplejía. También se identificó a las enfermedades que propician un estado de inflamación persistente como desencadenantes para vasoplejía postoperatoria. (16,17)

Se han asociado a los fármacos vasodilatadores, como inhibidores de la fosfodiesterasa, betabloqueantes, bloqueadores de canales de calcio, como posibles desencadenantes de vasoplejía, pero esto no se ha demostrado claramente. Algunos investigadores han decidido clasificar los factores de riesgo como preoperatorios y operatorios, a fin de facilitar su estudio. Se ha identificado a la insuficiencia renal y a las transfusiones de paquetes globulares durante la

cirugía, como factores de riesgos preoperatorios y operatorios respectivamente. (19,20)

Si bien hay factores que son constantes en la mayoría de estudios, hay algunos que varían, lo que nos muestra una clara indicación de que la lista de factores que aumentan la incidencia de esta complicación aún es larga y poco estudiada. Además, no existe un consenso que defina los factores de riesgo, y mucho menos investigaciones referentes a este tema, en nuestro medio. Incluso, aunque se conocen algunos factores de riesgo, estos pertenecen a informes aislados y con datos contradictorios, por lo tanto, se requiere mayor investigación para examinar si la modificación de los factores de riesgo puede mejorar los resultados a largo plazo después de la cirugía cardíaca. (14, 15)

Está demostrado que la vasoplejía está asociada con un peor pronóstico de los pacientes post cirugía cardíaca. Se reportó que la supervivencia es menor en pacientes que desarrollaron vasoplejía en el postoperatorio en comparación con pacientes que no hicieron vasoplejía, con probabilidad de supervivencia de 50% frente a 84% a los 2 años de la cirugía respectivamente. (21,22)

Cuando la vasoplejía se presenta de forma severa, además de significar un problema serio para la recuperación de los pacientes, conlleva a un alto riesgo de mortalidad, como ha sido mencionado. La vasoplejía post operatoria también genera una estancia prolongada en la unidad de cuidados intensivos, mayor necesidad de respiración mecánica, mayor tiempo de estancia hospitalaria y un aumento en los requerimientos de fármacos y transfusiones; que en general conllevan a un mayor gasto económico en el sistema de salud. (23,24)

La finalidad de este estudio es agrupar la evidencia que se encuentra disponible sobre los factores predictores y protectores para vasoplejía postoperatoria en cirugía cardíaca, y realizar una revisión sistemática con metaanálisis. Con esto se espera poder contribuir con el rápido y creciente avance de la cirugía cardíaca, sirviendo de eslabón en futuras investigaciones sobre el tema. Así mismo, para poder anticipar la presencia de factores de riesgo y por consiguiente, ayudar en la mejora de estrategias para el tratamiento. Los factores de riesgo pueden ser no modificables, y estos nos aportarán indicadores útiles al momento de anticipar esta complicación, sirviendo de medio para preparar un entorno más seguro para el paciente, y además, disponer de un tratamiento

rápido y oportuno en el momento debido. Por otro lado, los factores de riesgo que sean modificables, pueden ser, en su totalidad, eliminados o controlarlos, de manera que se asegure un buen pronóstico para el paciente. (25,28)

II. ENUNCIADO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son los factores de riesgo para Vasoplejía postoperatoria en pacientes sometidos a cirugía cardíaca?

III. HIPÓTESIS

Hipótesis Nula (H0): No se identifican factores de riesgo para Vasoplejía postoperatoria en pacientes sometidos a cirugía cardíaca.

Hipótesis Alternativa (Hi): Se identifican factores de riesgo para Vasoplejía postoperatoria en pacientes sometidos a cirugía cardíaca.

IV. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL:

- Determinar factores de riesgo para Vasoplejía postoperatoria en pacientes sometidos a cirugía cardíaca.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Determinar factores de riesgo pre operatorios para Vasoplejía postoperatoria en pacientes sometidos a cirugía cardíaca.
- Determinar factores de riesgo operatorios para Vasoplejía postoperatoria en pacientes sometidos a cirugía cardíaca.

V. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. DISEÑO DE ESTUDIO: Revisión Sistemática y Metaanálisis.

5.2. POBLACIÓN Y MUESTRA

POBLACIÓN DE ESTUDIO: Investigaciones publicadas que se encuentren disponibles en las bases de datos, que determinen factores de riesgo para Vasoplejía postoperatoria en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, y cumplieron los criterios de selección.

5.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Artículos observacionales que comparen variables preoperatorias y operatorias, entre los pacientes que desarrollaron vasoplejía post operatoria y los que no desarrollaron vasoplejía post operatoria.
- Estudios con pacientes que fueron sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea.
- Estudios en población adulta.
- Estudios sin límite de tiempo.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Artículos en los que se describa vasoplejía por causas ajenas a la cirugía cardíaca.
- Artículos en población pediátrica.
- Artículos que describan vasoplejía en pacientes post trasplante cardíaco.
- Artículos de reporte de serie de casos.
- Artículos de revisión.
- Artículos de reporte de casos.

5.4. MUESTRA:

El tipo de muestreo empleado es el no probabilístico, la unidad de análisis son los pacientes sometidos a cirugía cardíaca que desarrollaron vasoplejía postoperatoria, la unidad de muestreo son las publicaciones originales disponibles en la base de datos que cumplen los criterios de inclusión y exclusión, el tamaño muestra no es aplicable.

5.5. VARIABLES:

Nombre	Tipo	Medición estadística	Registro
Edad	Continua	DM ^y	Media y DS ^{fl} .
Sexo	Dicotómica	Odds Ratio	Pacientes / eventos.
Hipertensión Arterial	Dicotómica	Odds Ratio	Pacientes / eventos.

Insuficiencia renal	Dicotómica	Odds Ratio	Pacientes / eventos.
Diabetes Mellitus	Dicotómica	Odds Ratio	Pacientes / eventos.
Cirugía cardíaca previa	Dicotómica	Odds Ratio	Pacientes / eventos.
Duración en CEC*	Continua	DM	Media y DS.
Duración de Pinzamiento aórtico	Continua	DM	Media y DS.
Transfusión operatoria	Continua	DM Std [†]	Media y DS.
Uso de IECA ^x	Dicotómica	Odds Ratio	Pacientes / eventos.
Uso de beta bloqueadores	Dicotómica	Odds Ratio	Pacientes / eventos.
Uso de diuréticos	Dicotómica	Odds Ratio	Pacientes / eventos.
Tipo de cirugía cardíaca	Categórica	Odds Ratio	Valvular, Coronaria, etc
Vasoplejía postoperatoria	Dicotómica	Odds Ratio	Pacientes / eventos.

* CEC, circulación extracorpórea; ^x IECA, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ^y DM, Diferencia de medias, [†] Std, estandarizada; [‡] DS, desviación estantalar.

5.6. DEFINICIONES OPERACIONALES:

- **Edad:** Edad cronológica de los pacientes expresada en media y desviación estándar registrado en cada artículo; se analizará mediante la diferencia de medias. (14)
- **Sexo:** Sexo del paciente según su registro en cada artículo; registrado en número de hombres, mujeres y número total de pacientes, se analizará mediante Odds ratio por el método de Mantel-Haenszel. (14)
- **Hipertensión Arterial:** Presión arterial elevada, por encima de los valores normales según cada artículo; registrado en número de eventos y número total de pacientes, se analizará mediante Odds ratio por el método de Mantel-Haenszel. (27)
- **Insuficiencia renal crónica:** Pérdida permanente e irreversible de la tasa de filtración glomerular según el registro de cada artículo; registrado en número de eventos y número total de pacientes, se analizará mediante Odds ratio por el método de Mantel-Haenszel. (4)

- **Diabetes Mellitus:** Enfermedad metabólica crónica caracterizada por hiperglucemia según el registro de cada artículo; registrado en número de eventos y número total de pacientes, se analizará mediante Odds ratio por el método de Mantel-Haenszel. (5)
- **Cirugía cardíaca previa:** Antecedente de cirugía cardíaca previa en los pacientes registrados en cada estudio; registrado en número de eventos y número total de pacientes, se analizará mediante Odds ratio por el método de Mantel-Haenszel. (15)
- **Duración en Circulación Extracorpórea:** Tiempo en minutos en que el paciente permanece conectado al equipo de circulación extracorpórea durante la cirugía, expresado en media y desviación estándar registrado en cada artículo; se analizará mediante la diferencia de medias. (4)
- **Duración de Pinzamiento aórtico:** Tiempo en minutos en que el paciente permanece en pinzamiento aórtico durante la cirugía, expresado en media y desviación estándar registrado en cada artículo; se analizará mediante la diferencia de medias. (15)
- **Transfusión operatoria:** Cantidad de paquetes globulares en número de unidades administrados al paciente durante la cirugía, expresado en media y desviación estándar registrado en cada artículo; se analizará mediante la diferencia de medias estandarizada. (20)
- **Uso de IECA:** Uso de fármacos Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, como: Captopril, Enalapril, Fosinopril, etc; registrados en cada estudio; registrado en número de eventos y número total de pacientes, se analizará mediante Odds ratio por el método de Mantel-Haenszel. (16,18)
- **Uso de beta bloqueador:** Uso de fármacos que bloquean al receptor adrenérgico- β , como: Atenolol, metoprolol, propranolol, etc., registrados en cada estudio; registrado en número de eventos y número total de pacientes, se analizará mediante Odds ratio por el método de Mantel-Haenszel. (16)
- **Uso de diuréticos:** Uso de fármacos que aumentan la secreción y excreción de orina, como: Clorotiazida, furosemida, espironolactona, etc., registrados en cada estudio; registrado en número de eventos y número

total de pacientes, se analizará mediante Odds ratio por el método de Mantel-Haenszel. (28)

- **Tipo de cirugía cardíaca:** Tipo de cirugía realizada a los pacientes registrados en los estudios, como puede cirugía coronaria, de remplazo valvular, etc; se analizará mediante Odds Ratio. (15)
- **Vasoplejía postoperatoria:** Registro del desarrollo de vasoplejía, entendido como presión arterial media baja con uso de uno o más vasopresores, siguiendo la definición establecida por cada estudio para este evento; registrado en número de eventos y número total de pacientes, se analizará mediante Odds ratio por el método de Mantel-Haenszel. (19)

5.7. PROCEDIMIENTO:

Se presentó la solicitud correspondiente a la dirección de escuela de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego, para la inscripción y aprobación del proyecto de tesis.

Posterior a la aprobación, los investigadores procedieron con la búsqueda avanzada de las publicaciones científicas en concordancia con la pregunta de investigación; se accedió a las bases de datos medicas de mayor importancia, a través de buscadores: Pubmed (Medline), Cochrane Library (Cochrane central), EBSCO host (Academic Search Premier, MedicLatina, General Science), BVS (LILACS), OpenGrey y DarkEurope (Literatura gris: Repositorio europeo, tesis doctorales, artículos de conferencia), durante un periodo de tiempo asignado de 5 días, la estrategia de búsqueda usada está especificada en el Anexo N°1.

Con el total de publicaciones encontradas, se procedió a formar una base de datos para el descarte de duplicados y posterior revisión en título y resumen a fin de obtener los artículos que comparen las variables de interés para el estudio, después se obtuvo el texto completo de los artículos seleccionados para su lectura, acto seguido se excluyeron los estudios que no cumplan con los criterios de inclusión y exclusión, obteniendo así el número final de artículos a metaanalizar. El proceso de selección de artículos para este estudio se realizó de acuerdo al protocolo PRISMA. Luego se extrajo: materiales, métodos, resultados y discusión de cada artículo para la revisión sistemática y

metaanálisis. Posterior a ello, se metaanalizó los datos extraídos mediante el software REVMAN 5 de la fundación Cochrane.

5.8. PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS:

ANÁLISIS DE DATOS:

Los datos fueron procesados con el programa de análisis REVMAN 5 de Cochrane.

ESTADÍSTICA ANALÍTICA:

Para el análisis de datos se utilizó la medida estadística Odds Ratio (OD) por el método de Mantel-Haenszel para las variables dicotómicas, y diferencia de medias (DM) para las variables continuas, o diferencia de medias estandarizada para variables en las que se detectó variaciones entre los estudios, todas las herramientas estadísticas con intervalo de confianza (IC) de 95%.

El sesgo del estudio se evaluó mediante gráficos, utilizando la herramienta de evaluación de riesgo de sesgo de Revman 5 de la fundación Cochrane, modificada para su uso a través de la escala “Newcastle Ottawa” para la evaluación de calidad en estudios observacionales. “El metaanálisis se realizó utilizando Review Manager Versión 5 (Rev Man 5, The Cochrane Collaboration) obtenido con licencia académica personal.

ASPECTOS ÉTICOS

La investigación se realizó con el debido respeto al lineamiento ético y moral, que está redactado en las guías de investigación biomédica, conforme a la Ley General de Salud (N° 26842) y el Código de Ética y Deontología del Colegio Médico del Perú. Además, la investigación respetó la normativa internacional y nacional que regula la investigación con seres humanos, tal como la Declaración de Helsinki. En orden con el artículo 46 de la ley general de salud, la información obtenida de la investigación, será presentada sin incurrir en el plagio y falsificación. (29)

VI. RESULTADOS

Producto de la búsqueda avanzada en las bases de datos, se obtuvieron un total de 151 publicaciones, de las cuales se descartaron 28 por tratarse de duplicados,

quedando un total de 123 publicaciones para revisión en título y resumen, posteriormente se eliminaron 90 publicaciones debido a que no estudian ni comparan las variables de interés con la variable vasoplejía, quedando un total de 33 publicaciones para revisión en texto completo, por último se descartaron 18 publicaciones que comprendieron, 13 artículos de revisión, 5 de trasplante cardiaco y 2 en población pediátrica. También se obtuvo 4 publicaciones provenientes de literatura gris, de las cuales se eliminaron 4 porque no estudiaban las variables de interés. Los artículos que se incluyeron en el metaanálisis fueron un total de 13, los cuales comparaban la presencia de factores de riesgo con la aparición de vasoplejía postoperatoria y que cumplían con los criterios de inclusión del estudio, el proceso de selección y descarte se realizó siguiendo el diagrama PRISMA (Figura N°1).

Los artículos seleccionados incluyeron un total de 30361 pacientes, de los cuales 1618 presentaron vasoplejía postoperatoria (5.4%) y 28743 no la presentaron (94.6%). Todos los artículos incluidos son estudios observacionales, y en correspondencia con los objetivos de la investigación, dichos artículos reportan la presencia de factores de riesgo preoperatorios y operatorios asociados con la aparición de vasoplejía post cirugía cardíaca en pacientes sometidos a la misma. Las características de los estudios, así como la definición individual de vasoplejía usada en cada uno de los estudios se detallan en la tabla 1 y 2 respectivamente (Tabla N°1) (Tabla N°2).

Por último, el riesgo de sesgo para todos los estudios que se incluyeron en la investigación se evaluó a través de la herramienta de riesgo de sesgo de Revman 5 de la fundación Cochrane, modificada para su uso a través de la escala "Newcastle Ottawa" para la evaluación de calidad en estudios observacionales, el riesgo de sesgo se expresa en porcentaje en el gráfico de riesgo de sesgo (Figura N°2), y en resumen por ítems (Figura N°3). Para el análisis de las variables dicotómicas se utilizó el Odds Ratio con Intervalo de confianza de 95% y para las variables continuas la diferencia de medias y diferencia de medias estandarizada, la variable "tipo de cirugía cardíaca" no pudo ser estudiada debido a que Revman 5 no permite el análisis de variables categóricas.

Figura N°1. Diagrama PRISMA de selección e inclusión de los estudios que comparan la presencia de factores de riesgo y la aparición de vasoplejía postoperatoria. (36)

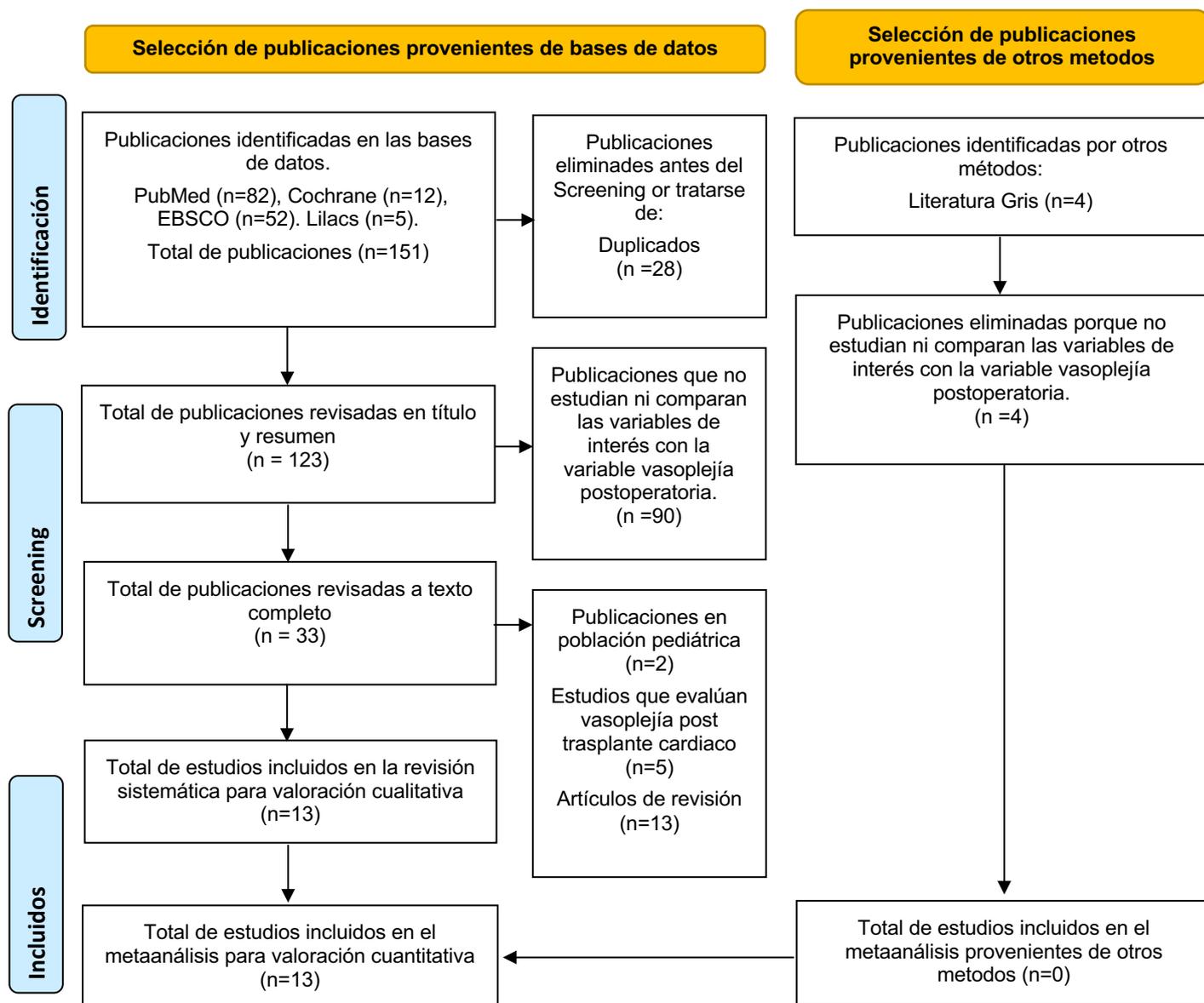


Figura N°2. Gráfico de riesgo de sesgo para los estudios incluidos en la investigación, expresado en porcentaje.

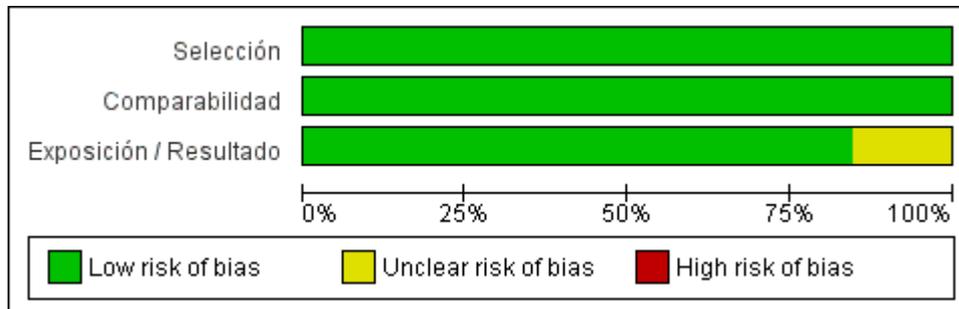


Figura N°3. Resumen de riesgo de sesgo por ítems, para cada uno de los estudios incluidos en la investigación.

	Selección	Comparabilidad	Exposición / Resultado
A. Alfievic 2011	+	+	+
A. Mekontso 2001	+	+	+
A. Tsiouris 2017	+	+	?
E. Van Vessem 2016	+	+	+
K. Kortekaas 2013	+	+	+
M. Argenziano 1998	+	+	+
M. Durán 2014	+	+	+
M. Palmén 2018	+	+	+
M. Tecson 2018	+	+	?
O. Abou 2018	+	+	+
P. Colson 2011	+	+	+
T. Carrel 2000	+	+	+
X. Sun 2011	+	+	+

Tabla N°1: Características de los estudios incluidos en el metaanálisis, detallando autor, año, diseño del estudio, y número de pacientes incluidos.

N°	Autor	Año	Diseño	Pacientes incluidos	Paciente con vasoplejía	Pacientes sin vasoplejía
1	M. Argenziano (35)	1998	Cohorte	145	11	134
2	T. Carrel (34)	2000	Cohorte	685	60	625
3	A. Mekontso (33)	2001	Caso y control	108	36	72
4	A. Alfirevic (20)	2011	Cohorte	25960	754	25206
5	X. Sun (32)	2011	Caso y control	629	75	554
6	P. Colson (31)	2011	Cohorte	64	10	54
7	K. Kortekaas (30)	2013	Cohorte	39	15	24
8	M. Durán (4)	2014	Cohorte	188	92	96
9	E. Van Vesseem (28)	2016	Cohorte	225	66	159
10	A. Tsiouris (5)	2017	Caso y control	1992	405	1587
11	O. Abou (26)	2018	Cohorte	28	11	17
12	M. Palmén (23)	2018	Cohorte	113	26	87
13	M. Tecson (15)	2018	Caso y control	185	57	128

Tabla N°2: Definición de vasoplejía usada en cada uno de los estudios incluidos en el metaanálisis.

N°	Autor	Año	Criterios para definir vasoplejía
1	M. Argenziano (35)	1998	PAM* <70mmHg e índice cardiaco >2,5 l/min/m2
2	T. Carrel (34)	2000	PAM* <60mmHg e índice cardiaco >3,5 l/min/m2
3	A. Mekontso (33)	2001	PAM* ≤70mmHg e índice cardiaco >2,5 l/min/m2
4	A. Alfirevic (20)	2011	Requerimiento de Vasopresores
5	X. Sun (32)	2011	PAM* <70mmHg e índice cardiaco >2,5 l/min/m2
6	P. Colson (31)	2011	PAM* <60mmHg e índice cardiaco >2,2 l/min/m2
7	K. Kortekaas (30)	2013	PAM* <60mmHg e índice cardiaco >2,5 l/min/m2
8	M. Durán (4)	2014	PAM* <50mmHg e índice cardiaco >2,2 l/min/m2
9	E. Van Vesseem (28)	2016	PAM* ≤65mmHg e índice cardiaco >2,2 l/min/m2
10	A. Tsiouris (5)	2017	PAM* ≤50mmHg e índice cardiaco >2,5 l/min/m2
11	O. Abou (26)	2018	PAM* <65mmHg con uso de vasopresores
12	M. Palmén (23)	2018	Vasopresores ≥ 0.2 mg/kg/min con IC >2,2 l/min/m2
13	M. Tecson (15)	2018	Vasopresores ≥ 0.2 mg/kg/min con IC ≥2,2 l/min/m2

*PAM: Presión arterial media.

VARIABLES PREOPERATORIAS.

De las variables preoperatorias estudiadas, las únicas que mostraron ser factores de riesgo para VP fueron, insuficiencia renal, hemodiálisis, y cirugía cardíaca previa (Figura N°4). La variable diabetes mellitus, hipertensión arterial (Figura N°5); sexo masculino, sexo femenino, edad (Figura N°6); uso de diuréticos, uso de beta bloqueadores y uso de IECA (Figura N°7), no mostraron asociación significativa. Respecto a las variables operatorias estudiadas, se evidenció que tanto la duración de la circulación extracorpórea, así como el tiempo de pinzamiento aórtico y la transfusión operatoria de paquetes globulares, son factores de riesgo para VP (Figura N°8).

VARIABLES OPERATORIAS.

Respecto a las variables operatorias estudiadas, se evidenció que tanto la duración de la circulación extracorpórea, así como el tiempo de pinzamiento aórtico y la transfusión operatoria de paquetes globulares, son factores de riesgo para VP (Figura N°8).

FIGURA N°4: Forest Plot para riesgo de vasoplejía postoperatoria según (A) Insuficiencia renal, (B) Hemodiálisis, (C) Cirugía cardíaca previa.

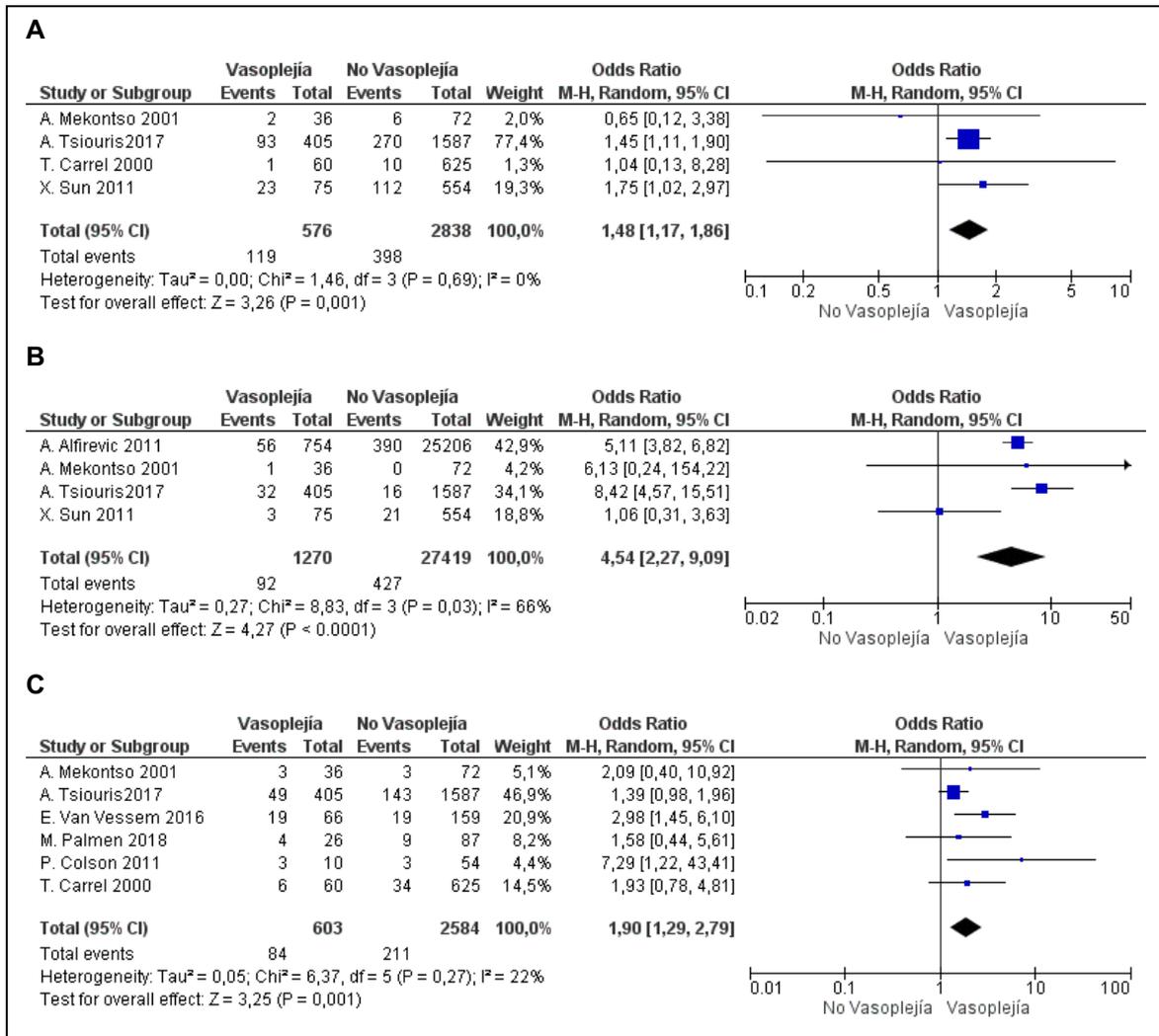


FIGURA N°5: Forest Plot para riesgo de vasoplejía postoperatoria según (A) Diabetes Mellitus, (B) Hipertensión arterial.

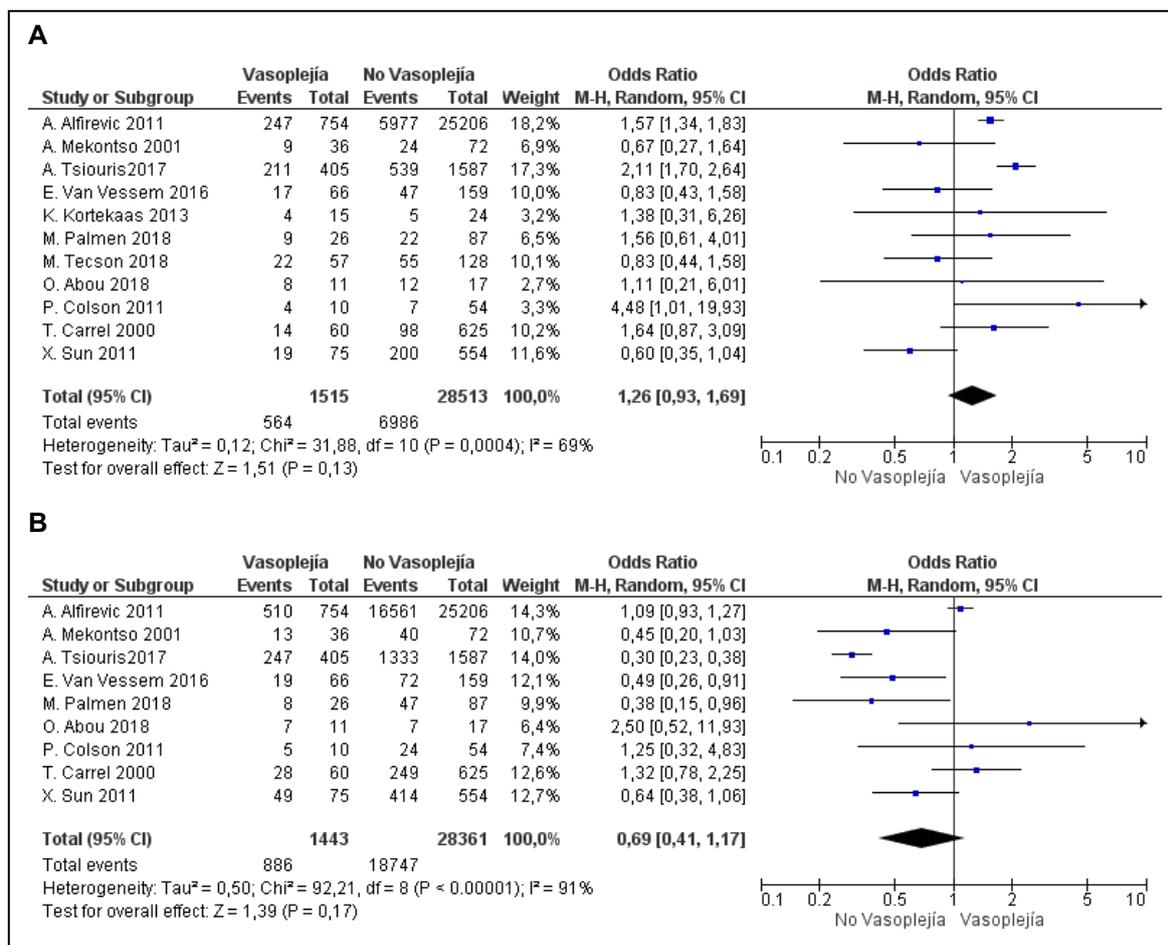


FIGURA N°6: Forest Plot para riesgo de vasoplejía postoperatoria según (A) Sexo masculino, (B) Sexo femenino, (C) Edad.

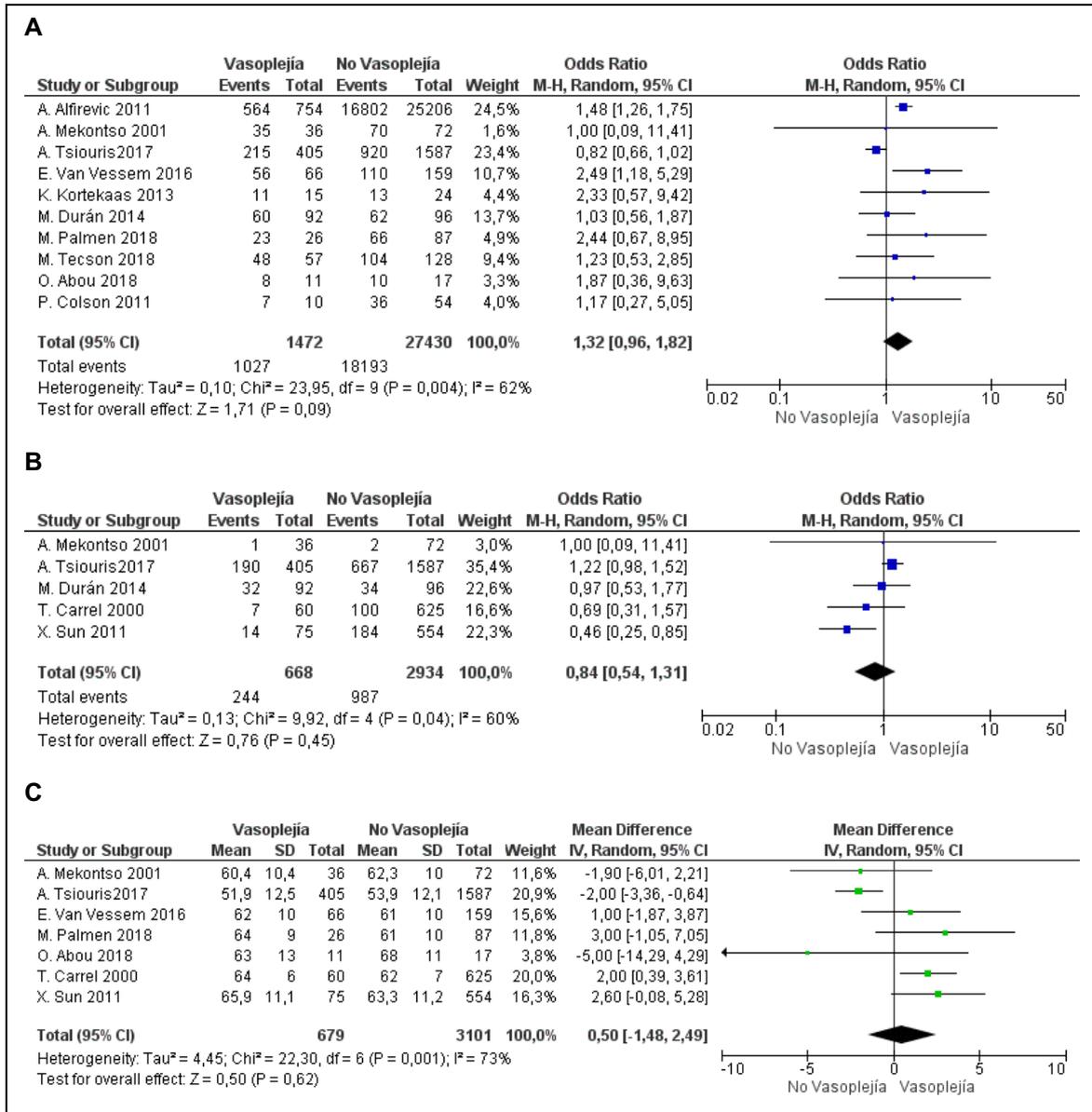


FIGURA N°7: Forest Plot para riesgo de vasoplejía postoperatoria según uso de (A) Uso de diuréticos, (B) Uso beta bloqueadores, (C) IECA.

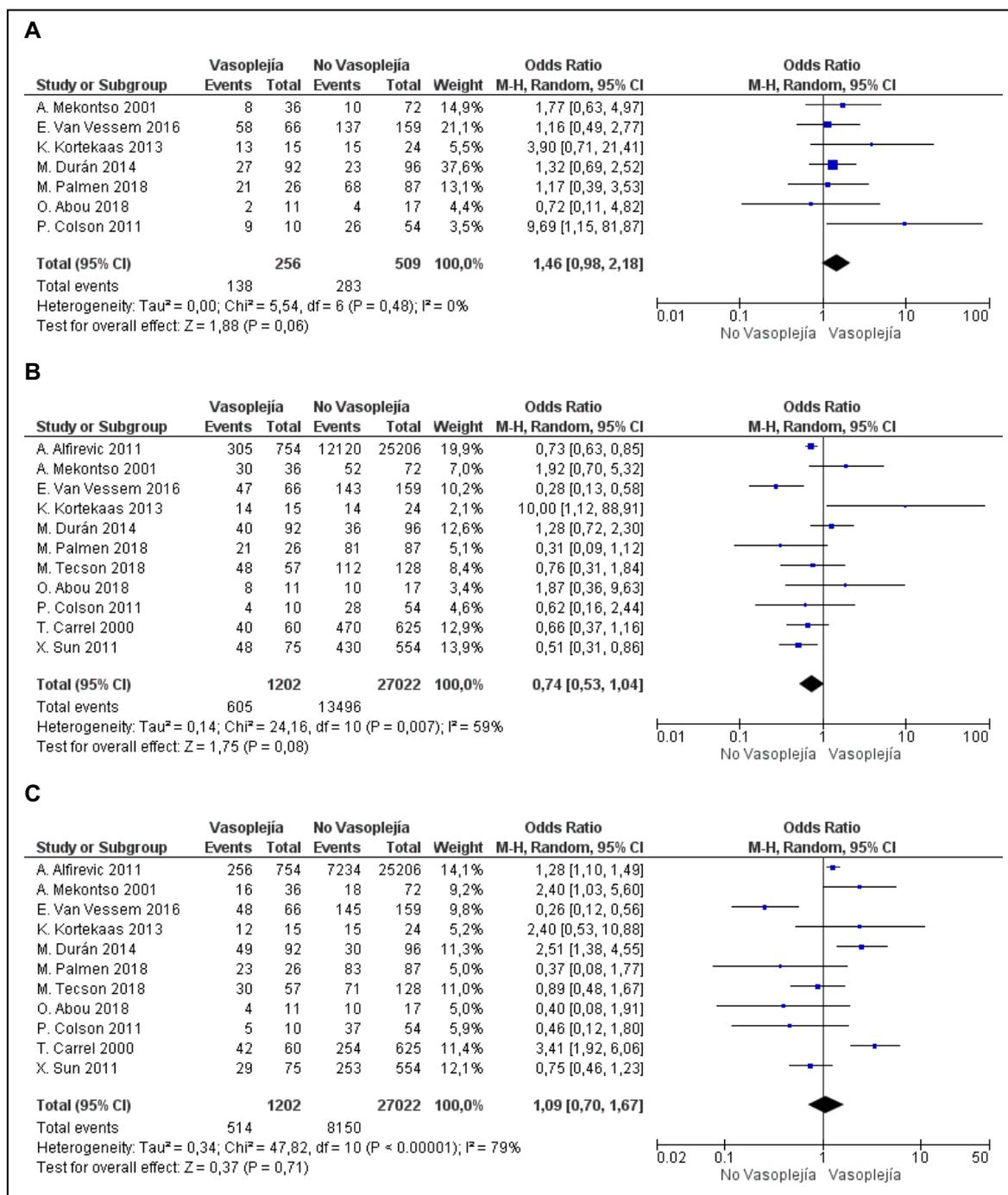
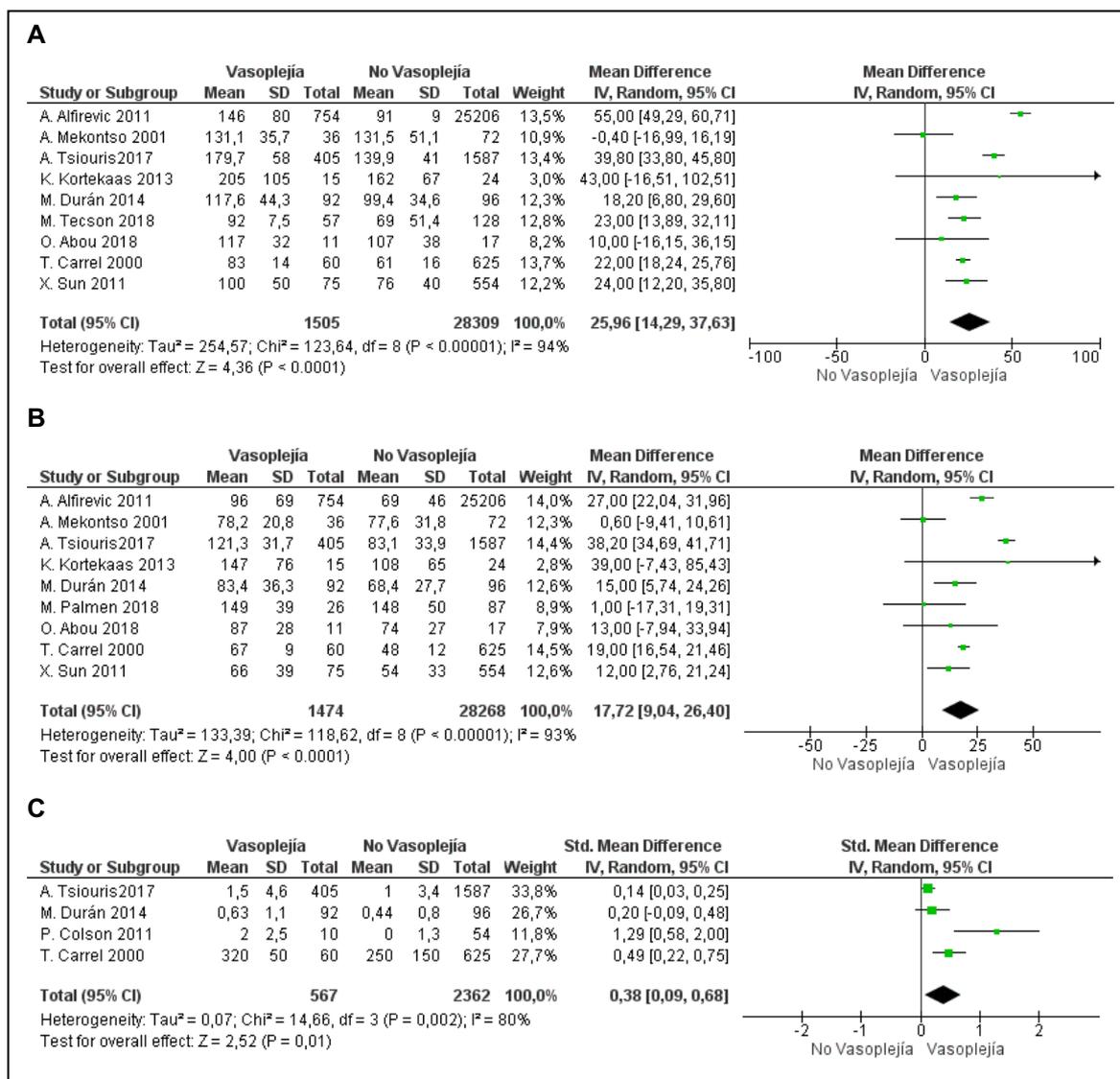


FIGURA N°8: Forest Plot para riesgo de vasoplejía postoperatoria según (A) Duración en circulación extracorpórea, (B) Tiempo de pinzamiento aórtico, (C)Trasfusión intraoperatoria de paquetes globulares.



VII. DISCUSIÓN

Nuestro estudio identificó factores de riesgo preoperatorios y operatorios para vasoplejía postoperatoria, el cual es un tipo de shock vasodilatador que aparece luego de la cirugía cardíaca con circulación extracorpórea hasta en un 44% de los pacientes (37). Este síndrome, se explica a nivel hemodinámico por la activación masiva de citoquinas, que ocasionan una respuesta inflamatoria que termina en vasodilatación generalizada (17).

Identificamos a la insuficiencia renal y la hemodiálisis como factores de riesgo preoperatorios para vasoplejía. Se ha evidenciado que la insuficiencia renal crónica ocasiona un permanente estado inflamatorio, esto suscitado por el ambiente urémico que fuerza a los monocitos a incrementar la producción de citoquinas inflamatorias, con ayuda de estímulos como la circulación extracorpórea, siendo así, por este medio se explica el mayor riesgo de vasoplejía (19). De igual importancia, durante la hemodiálisis acontece una interacción entre los monocitos y las membranas no biocompatibles del equipo, que no solo perjudica su funcionamiento, incluso aumenta la apoptosis de estas células, contribuyendo al estado inflamatorio del paciente, lo que incrementa el riesgo de vasoplejía (38). Vale la pena mencionar que ambas variables se relacionan para aumentar el riesgo de vasoplejía, puesto que un paciente renal crónico por lo general se encontrará siendo usuario de hemodiálisis.

Al mismo tiempo, logramos identificar a la duración en circulación extracorpórea y la transfusión de paquetes globulares, como factores de riesgo asociados a vasoplejía. Varios investigadores sostienen que un mayor tiempo en CEC, conlleva a una mayor activación y acumulación de agentes vasodilatadores, y, por lo tanto, a que aumente el riesgo de vasoplejía (40). Del mismo modo, una mayor cantidad de transfusiones globulares, aumenta en gran proporción los mediadores inflamatorios, que, finalmente revela la mayor incidencia de vasoplejía; dentro del contexto, estudios sugieren que pese a la necesidad de la transfusión, su uso está asociado con vasoplejía y aumenta la morbilidad. De todas formas, se debe comprender que la necesidad de paquetes globulares durante la cirugía, responde a causas que suelen ser de mal pronóstico y por sí mismas conllevan a la mortalidad del paciente (4).

Adicionalmente, se determinó que un mayor tiempo de pinzamiento aórtico se asocia al riesgo de vasoplejía. Esta variable siempre fue descrita en relación a la duración en CEC, no obstante, la respuesta inflamatoria no es el único origen de la vasoplejía propiciada por el pinzamiento aórtico, paralelamente, existe una deficiencia de vasopresina que sugiere un deficiente control neurohumoral. Se conoce que en los pacientes que no presentan vasoplejía, el nivel sérico de vasopresina es elevado o normal, sin embargo, en los pacientes con vasoplejía, las concentraciones de vasopresina son inapropiadamente bajas, lo que sugiere un agotamiento de las reservas de esta hormona en la neurohipófisis, acarreada por la prolongada estimulación barorrefleja durante el pinzamiento aórtico (9,11). La cirugía cardíaca previa (CCP) también fue identificada como un factor de riesgo para vasoplejía, y esto se debe a que el tiempo de la circulación extra corpórea y pinzamiento aórtico, fue más extenso en los pacientes con cirugía cardíaca previa (41).

Por añadidura, merece la pena mencionar que el sexo femenino fue asociado en algunos estudios a la protección. Recientes informes refieren que las mujeres muestran mejor respuesta después de un shock hemorrágico, comparado con el sexo masculino. Esto debido a los estrógenos, en virtud que se demostró que la administración de estradiol exógeno en pacientes con shock, mejoraría la capacidad de respuesta vascular, y que dicho efecto, estaría mediado por un efecto en las proteínas de choque térmico (42). No obstante, nuestro estudio no encontró asociación a la protección, probablemente, debido a que los mecanismos antes exuestos, dependen de la edad, y esta última varía entre las poblaciones de los estudios (43).

La hipertensión arterial fue identificada por nuestro estudio sin asociación a vasoplejía. Por encima de un reciente fundamento, que manifiesta una reducción en la disponibilidad del óxido nítrico (NO) en los hipertensos, lo que evitaría la vasodilatación y por repercusión otorgaría protección para vasoplejía. A pesar de ello, otros estudios indican que la síntesis de NO en pacientes con hipertensión esencial, se logra normalizar luego de la reducción de la presión arterial con medicamentos hipotensores, y no supondría un efecto crónico. (39,44,45).

Por último, el uso de fármacos siempre ha tenido gran interés cuando se trata de vasoplejía, ya que son factores potencialmente modificables. Se ha señalado que los diuréticos reducen la precarga, provocan hiponatremia, y, por lo tanto, se cree que empeoran la vasoplejía del paciente. De forma contraria, existe la teoría que los beta bloqueadores atenúan la alteración causada por la CEC sobre el receptor beta adrenérgico, haciendo que el miocardio sea más sensible a las catecolaminas, por cuanto, se conseguiría un efecto protector sobre vasoplejía (9). Para finalizar, los Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), fueron tradicionalmente descritos como agentes que predisponían la vasoplejía, ya que disminuyen la angiotensina II, que es un potente vasoconstrictor. Ante los reportes expuestos, se han descrito intentos por modificar la utilización de fármacos, sin embargo, la incidencia de vasoplejía en los últimos tiempos no ha cambiado. En conformidad, nuestro estudio no encontró alguna asociación entre estas variables y vasoplejía, en unanimidad muchos estudios han informado lo mismo, y se cree que quizá estos fármacos solo propicien una vasoplejía leve que puede ser controlada con dosis bajas de vasoconstrictores (10).

La limitación más importante de nuestra investigación, es la variación en las definiciones operacionales de las variables de interés entre los estudios incluidos, así mismo, existieron algunas otras bases de datos pagadas a las que no se pudo acceder.

VIII. CONCLUSIONES

1. Los pacientes con insuficiencia renal preoperatoria, como los sometidos a hemodiálisis, y los que tuvieron una cirugía cardíaca previa, poseen un mayor riesgo de desarrollar vasoplejía post operatoria.
2. Los pacientes con una duración prolongada en circulación extracorpórea, también los que mantuvieron un tiempo prolongado de pinzamiento aórtico, tal como los que presentaron un mayor número de transfusiones intraoperatorias de paquetes globulares, tienen un mayor riesgo de desarrollar vasoplejía post operatoria.

IX. RECOMENDACIONES

1. Se deben realizar nuevos estudios observacionales en cirugía cardíaca, que comparen factores de riesgo poco estudiados, para que futuros metaanálisis de estos estudios, puedan obtener mayor información.
2. Realizar estudios observacionales sobre factores de riesgo para vasoplejía post cirugía cardíaca en nuestro medio, puesto que se dispone de pocas investigaciones en América latina.
3. Los nuevos estudios deberían incluir una definición uniforme para vasoplejía, basada en guías estandarizadas para cirugía cardíaca, dado que los datos que se informen podrían variar de acuerdo a ello.
4. Los futuros estudios a realizarse sobre factores de riesgo para vasoplejía, deberían incluir el fármaco de anestesia usado, pues podrían tener un efecto sobre la vasoplejía.

X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Miura, S., Inoue, K., Kumamaru, H., Yamashita, T., Hanyu, M., Shirai, S., & Ando, K. Clinical impact of pathology-proven etiology of severely stenotic aortic valves on mid-term outcomes in patients undergoing surgical aortic valve replacement. *PLOS ONE*, 2020, 15(3), e0229721. doi:10.1371/journal.pone.0229721
2. Desser AS, Arentz-Hansen H, Fagerlund B, Harboe I, Lauvrak V. Sutureless aortic valve replacement for treatment of severe aortic stenosis: A single technology assessment of Perceval sutureless aortic valve. Oslo, Norway: Knowledge Centre for the Health Services at The Norwegian Institute of Public Health (NIPH); 2017 Aug 25. No. 2017-01. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482075/>
3. Guihaire J, Haddad F, Hoppenfeld M, Amsallem M, Christle JW, Owyang C, Shaikh K, Hsu JL, Physiology of the Assisted Circulation in Cardiogenic Shock, a State of the Art Perspective, *Canadian Journal of Cardiology*, 2019, doi: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.11.002>
4. M. Durán Bruce C. Gomar Sancho J.C. Holguera y E. Muliterno, Factores implicados en el desarrollo de vasoplejía tras cirugía cardíaca con circulación extracorpórea. Estudio prospectivo observacional, *Rev. Esp. Anestesiología y Reanimación*. 2014; 61:246---253.
5. Athanasios Tsiouris, Lynn Wilson, Ala S. Haddadin, James J. Yun, Abeel A. Mangi. Risk assessment and outcomes of vasoplegia after cardiac surgery, *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 4 June 2017, DOI 10.1007/s11748-017-0789-6.
6. Shah, R., Wenger, R. K., Patel, P. A., Davis, S., Ha, B., Feinman, J. W., Augoustides, J. G. Severe Vasoplegic Shock During Coronary Artery Bypass Surgery: Therapeutic challenges and Dilemmas in Hemodynamic Rescue. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2020. doi:10.1053/j.jvca.2020.01.058
7. Träger, Karl, Christian Skrabal, Guenther Fischer, Janpeter Schroeder, Larissa Marenski, Andreas Liebold, Helmut Reinelt, and Thomas Datzmann. "Hemoadsorption Treatment with CytoSorb® in Patients with Extracorporeal Life Support Therapy: A Case Series." *The International*

Journal of Artificial Organs, December 2019.
doi:10.1177/0391398819895287

8. Liu, H., Yu, L., Yang, L., & Green, M. S. Vasoplegic syndrome: An update on perioperative considerations. *Journal of Clinical Anesthesia*, 2017, 40, 63–71. doi:10.1016/j.jclinane.2017.04.017
9. Shaefi, S., Mittel, A., Klick, J., Evans, A., Ivascu, N. S., Gutsche, J., & Augoustides, J. G. T. Vasoplegia After Cardiovascular Procedures Pathophysiology and Targeted Therapy. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 2018, 32(2), 1013–1022. doi:10.1053/j.jvca.2017.10.032
10. Lambden, S., Creagh-Brown, B. C., Hunt, J., Summers, C., & Forni, L. G. Definitions and pathophysiology of vasoplegic shock. *Critical Care*, 2018, 22(1). doi:10.1186/s13054-018-2102-1
11. Chow, Jonathan H. MD; Abuelkasem, Ezeldeen MBBCh, MSc; Sankova, Susan MD; Henderson, Reney A. MD; Mazzeffi, Michael A. MD, MPH; Tanaka, Kenichi A. MD, MSc, Reversal of Vasodilatory Shock: Current Perspectives on Conventional, Rescue, and Emerging Vasoactive Agents for the Treatment of Shock, *Anesthesia & Analgesia*: January 2020 - Volume 130 - Issue 1 - p 15-30 doi: 10.1213/ANE.0000000000004343
12. Neethling E., Moreno Garijo J., Mangalam T.K., Badiwala M.V., Billia P., Wasowicz M., Van Rensburg A., Slinger P. Intraoperative and Early Postoperative Management of Heart Transplantation: Anesthetic Implications, *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 2019, DOI: <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2019.09.037>
13. Chan, J. L., Kobashigawa, J. A., Aintablian, T. L., Li, Y., Perry, P. A., Patel, J. K., Esmailian, F. Vasoplegia after heart transplantation: outcomes at 1 year. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*, (2017), 25(2), 212–217. doi:10.1093/icvts/ivx081
14. Asleh, R., Alnsasra, H., Daly, R. C., Schettle, S. D., Briasoulis, A., Taher, R., Kushwaha, S. S. Predictors and Clinical Outcomes of Vasoplegia in Patients Bridged to Heart Transplantation With Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices. *Journal of the American Heart Association*, 2019, 8(22). doi:10.1161/jaha.119.013108

15. Tecson, K. M., Lima, B., Lee, A. Y., Raza, F. S., Ching, G., Lee, C., Joseph, S. M. Determinants and Outcomes of Vasoplegia Following Left Ventricular Assist Device Implantation. *Journal of the American Heart Association*, 2018, 7(11), e008377. doi:10.1161/jaha.117.008377
16. Orozco Vinasco, D. M., Triana Schoonewolff, C. A., & Orozco Vinasco, A. C. Vasoplegic syndrome in cardiac surgery: Definitions, pathophysiology, diagnostic approach and management. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación (English Edition)*, 2019, 66(5), 277–287. doi:10.1016/j.redare.2018.12.010
17. Omar, S., Zedan, A., & Nugent, K. Cardiac Vasoplegia Syndrome: Pathophysiology, Risk Factors and Treatment. *The American Journal of the Medical Sciences*, 2015, 349(1), 80–88. doi:10.1097/maj.0000000000000341
18. Truby, Lauren K.; Takeda, Koji; Farr, Maryjane; Beck, James; Yuzefpolskaya, Melana; Colombo, Paolo C.; Topkara, Veli K.; Mancini, Donna; Naka, Yoshifumi; Takayama, Hiroo. Incidence and Impact of On-Cardiopulmonary Bypass Vasoplegia During Heart Transplantation, *ASAIO Journal: January/February 2018 - Volume 64 - Issue 1 - p 43-51* doi: 10.1097/MAT.0000000000000623
19. Victor Dayan, Rosana Cal, Fiorella Giangrossi, Risk factors for vasoplegia after cardiac surgery: a meta-analysis, *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*, June 2019, Volume 28, Issue 6, Pages 838–844, <https://doi.org/10.1093/icvts/ivy352>
20. Alfirevic, A., Xu, M., Johnston, D., Figueroa, P., & Koch, C. G. Transfusion Increases the Risk for Vasoplegia After Cardiac Operations. *The Annals of Thoracic Surgery*, 2011, 92(3), 812–819. doi:10.1016/j.athoracsur.2011.04.020
21. Dardas, T. F. Impact of Mechanical Circulatory Support on Posttransplant Outcomes. *Cardiology Clinics*, 2018, 36(4), 551–560. doi:10.1016/j.ccl.2018.06.009
22. Chan, J. L., Kobashigawa, J. A., Aintablian, T. L., Dimbil, S. J., Perry, P. A., Patel, J. K. Esmailian, F. Characterizing Predictors and Severity of Vasoplegia Syndrome After Heart Transplantation. *The Annals of Thoracic Surgery*, 2018, 105(3), 770–777. doi:10.1016/j.athoracsur.2017.09.039

23. Van Vessel, M. E., Palmen, M., Couperus, L. E., Stijnen, T., Berendsen, R. R., Aarts, L. P. H. J. Beeres, S. L. M. A. Vasoplegia after Surgical Left Ventricular Restoration: Two Year Follow-Up. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2018, doi:10.1016/j.athoracsur.2018.06.068
24. Fayed S. Raza , Andy Y. Lee , Aayla K. Jamil , Huanying Qin , Joost Felius , Aldo E. Rafael , Gonzalo V. Gonzalez-Stawinski , Shelley A. Hall , Susan M. Joseph , Brian Lima , Amarinder S. Bindra , Relation of Vasoplegia in the Absence of Primary Graft Dysfunction to Mortality Following Cardiac Transplantation, *The American Journal of Cardiology* 2018, doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.08.035>
25. Ortoleva, J. P., & Cobey, F. C. A Systematic Approach to the Treatment of Vasoplegia Based on Recent Advances in Pharmacotherapy. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2018. doi:10.1053/j.jvca.2018.11.025
26. Abou-Arab, O., Martineau, L., Bar, S., Huette, P., Amar, A. B., Caus, T., Lorne, E. Postoperative Vasoplegic Syndrome Is Associated With Impaired Endothelial Vasomotor Response in Cardiac Surgery: A Prospective, Observational Study. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 2018. doi:10.1053/j.jvca.2018.02.006
27. Patarroyo, M., Simbaqueba, C., Shrestha, K., Starling, R. C., Smedira, N., Tang, W. H. W., & Taylor, D. O. Pre-operative risk factors and clinical outcomes associated with vasoplegia in recipients of orthotopic heart transplantation in the contemporary era. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2012, 31(3), 282–287. doi:10.1016/j.healun.2011.10.010
28. Marieke E. van Vessel, Meindert Palmen, Lotte E. Couperus, Bart Mertens, Remco R. Berendsen, Laurens F. Tops, Harriette F. Verwey, Evert de Jonge, Robert J.M. Klautz, Martin J. Schalij, Saskia L.M.A. Beeres, Incidence and predictors of vasoplegia after heart failure surgery, *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, Volume 51, Issue 3, March 2017, Pages 532–538, <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezw316>
29. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human

- Subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191–2194.
doi:10.1001/jama.2013.281053
30. Kortekaas, K. A., Lindeman, J. H. N., Reinders, M. E. J., Palmen, M., Klautz, R. J. M., de Groot, P. G., & Roest, M. Pre-existing endothelial cell activation predicts vasoplegia after mitral valve surgery†. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*, 2013, 17(3), 523–530. doi:10.1093/icvts/ivt243
31. Colson, P. H., Bernard, C., Struck, J., Morgenthaler, N. G., Albat, B., & Guillon, G. Post cardiac surgery vasoplegia is associated with high preoperative copeptin plasma concentration. *Critical Care*, 2011, 15(5), R255. doi:10.1186/cc10516
32. Sun, X., Boyce, S. W., Herr, D. L., Hill, P. C., Zhang, L., Corso, P. J., ... Molyneaux, R. E. Is vasoplegic syndrome more prevalent with open-heart procedures compared with isolated on-pump CABG surgery? *Cardiovascular Revascularization Medicine*, 2011, 12(4), 203–209. doi:10.1016/j.carrev.2010.10.004
33. Mekontso-Dessap, A., Houël, R., Soustelle, C., Kirsch, M., Thébert, D., & Loisançe, D. Y. Risk factors for post-cardiopulmonary bypass vasoplegia in patients with preserved left ventricular function. *The Annals of Thoracic Surgery*, 2001, 71(5), 1428–1432. doi:10.1016/s0003-4975(01)02486-9
34. Carrel, T., Englberger, L., Mohacsi, P., Neidhart, P., & Schmidli, J. Low Systemic Vascular Resistance After Cardiopulmonary Bypass: Incidence, Etiology, and Clinical Importance. *Journal of Cardiac Surgery*, 2000, 15(5), 347–353. doi:10.1111/j.1540-8191.2000.tb00470.x
35. Argenziano, M., Chen, J. M., Choudhri, A. F., Cullinane, S., Garfein, E., Weinberg, A. D., ... Oz, M. C. Management of vasodilatory shock after cardiac surgery: Identification of predisposing factors and use of a novel pressor agent. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 1998, 116(6), 973–980. doi:10.1016/s0022-5223(98)70049-2
36. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*, 2009, 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

37. Byrne, J. Risk factors and outcomes for “vasoplegia syndrome” following cardiac transplantation. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 2004, 25(3), 327–332. doi:10.1016/j.ejcts.2003.11.032.
38. Memoli, B., Minutolo, R., Bisesti, V., Postiglione, L., Conti, A., Marzano, L., ... Tetta, C. Changes of serum albumin and C-reactive protein are related to changes of interleukin-6 release by peripheral blood mononuclear cells in hemodialysis patients treated with different membranes. *American Journal of Kidney Diseases*, 2002, 39(2), 266–273. doi:10.1053/ajkd.2002.30545.
39. Ahmad, K. A., Yuan Yuan, D., Nawaz, W., Ze, H., Zhuo, C. X., Talal, B., ... Qilong, D. Antioxidant therapy for management of oxidative stress induced hypertension. *Free Radical Research*, 2017, 51(4), 428–438. doi:10.1080/10715762.2017.1322205
40. Hessel, E. A. What’s new in Cardiopulmonary Bypass. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 2019. doi:10.1053/j.jvca.2019.01.039
41. Norton, E. L., Rosati, C. M., Kim, K. M., Wu, X., Patel, H. J., Deeb, G. M., & Yang, B. Is Previous Cardiac Surgery A Risk Factor for Open Repair of Acute Type a Aortic Dissection? *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2019, doi:10.1016/j.jtcvs.2019.07.093
42. Bösch, F., Angele, M. K., & Chaudry, I. H. Gender differences in trauma, shock and sepsis. *Military Medical Research*, 2018, 5(1). doi:10.1186/s40779-018-0182-5
43. Franconi, F., Rosano, G., Basili, S., Montella, A., & Campesi, I. Human cells involved in atherosclerosis have a sex. *International Journal of Cardiology*, 228, 2017, 983–1001. doi:10.1016/j.ijcard.2016.11.118
44. Cyr AR, Huckaby LV, Shiva SS, Zuckerbraun BS. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction, 2020, *Crit Care Clin* 36:307-321. doi: 10.1016/j.ccc.2019.12.009.
45. Kannenkeril D, Bosch A, Kolwelter J, Jung S, Striepe K, Ott C, Delles C, Schmieder RE. Dependency of flow-mediated vasodilatation from basal nitric oxide activity, 2021 Jul, *Clin Physiol Funct Imaging*, 4:310-316. doi: 10.1111/cpf.12696. Epub 2021 Mar 24. PMID: 33621423.

XI. ANEXOS

Anexo N°1. Cuadros que especifican la búsqueda avanzada en las bases de datos.

En PUBMED (Medline):

```
(((((Vasoplegia[Title/Abstract]) OR (vasoplegic syndrome[Title/Abstract])) OR (vasoplegic shock[Title/Abstract])) AND (cardiac surgery[Title/Abstract])) OR (heart failure surgery[Title/Abstract])) AND (Heart Transplantation[Title/Abstract]) OR ("Cardiac Surgical Procedures"[Mesh]) AND "Vasoplegia"[Mesh]) AND ((humans[Filter]) AND (english[Filter] OR spanish[Filter]))
```

En Cochrane Library:

```
#1 (Vasoplegia):ti,ab,kw OR (vasoplegic syndrome):ti,ab,kw OR (vasoplegic shock):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#2 ("cardiac-surgery"):ti,ab,kw OR (heart failure surgery):ti,ab,kw OR ("heart transplantation"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#3 #1 AND #2
#4 MeSH descriptor: [Vasoplegia] explode all trees
#5 MeSH descriptor: [Cardiac Surgical Procedures] 1 tree(s) exploded
```

En EBSCO host (Academic Search Premier, MedicLatina, General Science):

```
S1: Vasoplegia OR vasoplegic syndrome OR vasoplegic shock
S2: cardiac-surgery
```

En BVS (LILACS):

```
1: ( ("VASOPLEGIA" ) or "VASOPLEJÍA" ) or "VASOPLEGIC"
2: AND ( "CARDIACSURGERY" ) or "CARDIAC SURGICAL PROCEDURE"
3: OR ( vasoplegia ) and "cardiac surgery "
```

En OpenGrey y DarkEurope (Literatura gris).

```
OpenGrey: Vasoplegia, vasoplejic síndrome, surgery cardiac.
DarkEurope: Vasoplegia, vasoplejic síndrome, surgery cardiac.
```