



CARTAS CIENTÍFICAS

Rendimiento de la escala CardShock en pacientes con *shock* cardiogénico profundo tratados con membrana de oxigenación extracorpórea venoarterial



Predictive ability of the CardShock score in patients with profound cardiogenic shock undergoing venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support

Sr. Editor:

El *shock* cardiogénico presenta una elevada mortalidad. La detección precoz y una adecuada estratificación de riesgo son fundamentales para evitar demoras en el manejo terapéutico¹. La escala de riesgo CardShock², compuesta por 7 variables basales de fácil obtención (edad, cirugía cardíaca o infarto previo, disfunción neurológica al ingreso, lactato, filtrado glomerular, etiología del *shock* y fracción de eyección del ventrículo izquierdo) ha mostrado recientemente un adecuado rendimiento para predecir la mortalidad en pacientes con *shock* cardiogénico.

El soporte circulatorio con membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO) ha mostrado resultados prometedores^{3,4} en pacientes con *shock* cardiogénico refractario sin otras alternativas terapéuticas. No existe información sobre el rendimiento predictivo de la escala CardShock en pacientes con *shock* profundo tratados mediante ECMO venoarterial (ECMO-VA). El objetivo de este estudio fue describir la capacidad de esta escala para predecir la mortalidad hospitalaria en una serie de pacientes consecutivos con *shock* cardiogénico tratados mediante ECMO-VA.

Se incluyeron de forma consecutiva los pacientes con *shock* cardiogénico tratados mediante ECMO-VA en una unidad de cuidados intensivos cardiológicos (UCIC) entre enero de 2010 y septiembre de 2018. Se registraron prospectivamente características clínicas basales, datos hemodinámicos, analíticos, ecocardiográficos y angiográficos, así como la información referente a la evolución hospitalaria. A pesar de que la escala CardShock no se había publicado al inicio de período de reclutamiento, sus componentes formaban parte de las variables recogidas por lo que se pudo calcular su valor de forma retrospectiva. Dado el carácter observacional y retrospectivo del estudio clínico, se consideró la exención del consentimiento informado de los participantes. El tratamiento de los datos clínicos de

los pacientes se realizó acorde con lo especificado por la Ley Orgánica 3/2018, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. Este manuscrito ha sido revisado para su publicación por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitari de Bellvitge.

Se compararon las características clínicas de los pacientes en función de su estado vital al alta. Las variables cuantitativas se compararon mediante el test de la t de Student. Las variables categóricas se compararon mediante el test de Chi-cuadrado, con corrección de continuidad en caso indicado. La capacidad de la escala CardShock para predecir la mortalidad hospitalaria se analizó mediante regresión logística binaria, manteniendo la codificación de las variables original. Adicionalmente se analizó la capacidad predictiva de un modelo con las mismas variables, pero codificando la edad, el lactato y el filtrado glomerular como variables continuas. La capacidad discriminativa de los modelos se evaluó mediante las curvas Receiver Operating Characteristics (ROC) y su correspondiente área bajo la curva (ABC).

Se incluyeron un total de 83 pacientes, de edad media 53,4 años (DE: 13), siendo el 84,3% varones. La causa más frecuente de *shock* fue el síndrome coronario agudo en 27 casos (32,5%), seguido de miocardiopatía crónica descompensada en 14 (16,9%). Un 95,2% de los pacientes estaban en clase INTERMACS⁵ 1/2 al implante. El valor medio CardShock fue de 4,25. La duración media del soporte con ECMO fue de 6,7 días.

Un total de 40 pacientes (48,2%) presentaron complicaciones hemorrágicas durante el ingreso; 50 pacientes (60,2%) complicaciones infecciosas requiriendo antibioterapia, 21 pacientes (25,3%) presentaron complicaciones vasculares y 24 casos (28,9%) desarrollaron congestión pulmonar durante el soporte. La estancia media hospitalaria fue de 43,8 días. La estancia media en la UCIC fue de 28,2 días. La mortalidad hospitalaria fue de 39/83 (47%). Los pacientes fallecidos eran de mayor edad, y tenían una mayor prevalencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Presentaban una tensión arterial sistólica significativamente más baja al ingreso (tabla 1). La escala CardShock mostró una ABC para predecir la mortalidad de 0,55 (IC al 95%: 0,42-0,69; p=0,459). El modelo predictivo con edad, lactato y aclaramiento de creatinina codificadas como variables continuas mostró una ABC de 0,70 (IC al 95%: 0,58-0,83; p=0,001). La figura 1 muestra las curvas ROC para la predicción de la mortalidad hospitalaria de la escala CardShock (A) y de modelo con la edad, el lactato y el filtrado glomerular codificados como variables continuas (B).

Los datos de este estudio muestran un rendimiento subóptimo de la escala CardShock en este perfil de paciente.

Tabla 1 Características clínicas en función del estado vital al alta

	Éxito (n = 39)	Vivos (n = 44)	Valor de p
Edad (años)	56,1 (12)	52,6 (13)	0,223
Sexo masculino	31 (79,5)	39 (88,6)	0,252
Diabetes mellitus	9 (23,1)	9 (20,5)	0,772
Tabaquismo activo	18 (47,4)	20 (45,5)	0,226
Hipertensión arterial	17 (43,6)	15 (34,1)	0,375
Ictus previo	3 (7,7)	0	0,120
Arteriopatía periférica	3 (7,7)	1 (2,3)	0,250
EPOC	7 (17,9)	1 (2,3)	0,019
IAM previo	7 (17,9)	5 (11,4)	0,395
Cirugía cardíaca previa	1 (2,6)	1 (2,3)	0,931
Causa del shock			0,634
SCA	13 (33,3)	14 (31,8)	
Miocarditis	3 (7,7)	7 (15,9)	
Miocardiopatía crónica descompensada	9 (23,1)	5 (11,4)	
Arritmias ventriculares	5 (12,8)	6 (13,6)	
Otros	9 (23,1)	12 (27,2)	
Clase INTERMACS al ingreso			0,566
1	30 (76,9)	30 (69,8)	
2	7 (17,9)	11 (25,6)	
3	2 (5,2)	2 (4,7)	
TA sistólica al ingreso	74 (24)	86 (17)	0,021
TA diferencial al ingreso	29 (13)	34 (13)	0,138
Estrategia terapéutica			0,580
Puente a decisión	13 (33,3)	9 (20,5)	
Puente a recuperación	15 (38,5)	21 (47,7)	
Puente a trasplante	4 (10,3)	4 (9,1)	
Puente a intervención	7 (17,9)	10 (22,7)	
Paro cardiorrespiratorio	17 (43,6)	18 (40,9)	0,805
Disfunción neurológica al ingreso	13 (33,3)	10 (22,7)	0,196
FEVI	27 (18)	26 (13)	0,791
Aclaramiento creatinina basal	38 (21)	46 (22)	0,126
pH sérico basal	7,26 (0,2)	7,33 (0,2)	0,255
Bicarbonato sérico basal	19,5 (4)	19,5 (4)	0,988
Lactato basal	8,6 (7)	6,1 (5)	0,081
CardShock score	4,4 (1)	4,1 (2)	0,324
Análisis multivariable para la predicción de mortalidad hospitalaria			
Predictor	Razón de odds (IC al 95%)	Valor de p	
Edad	1,03 (0,97-1,10)	0,314	
Disfunción neurológica al ingreso	0,56 (0,08-4,07)	0,566	
IAM o cirugía coronaria previa	3,30 (0,45-24,02)	0,239	
Lactato al ingreso	1,10 (0,97-1,25)	0,150	
Filtrado glomerular	0,97 (0,93-1,01)	0,106	
Shock debido al SCA	2,34 (0,50-10,89)	0,279	
FEVI < 40%	2,55 (0,36-17,9)	0,346	

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IAM: infarto agudo de miocardio; SCA: síndrome coronario agudo; TA: tensión arterial.

Una de las razones más probables es sin duda la diferencia entre el perfil clínico de los pacientes. Mientras que el registro CardShock² utilizó los criterios clásicos de shock (es decir, hipotensión con signos de hipoperfusión periférica, alteración del estado mental, oliguria, frialdad periférica o lactato >2 mmol/l) en las primeras 6 h tras el diagnóstico, los pacientes incluidos en nuestra serie cumplen en su mayoría el perfil de shock cardiogénico

profundo, pues más del 95% de los casos se encontraban en clase INTERMACS 1 o 2 al ingreso. El shock cardiogénico profundo⁶, que presenta cifras de tensión arterial más bajas y signos de hipoperfusión más establecidos, es el escenario en el que mejores resultados ha mostrado la terapia ECMO⁷.

Además, los pacientes de esta serie eran significativamente más jóvenes, con cifras de lactato significativamente

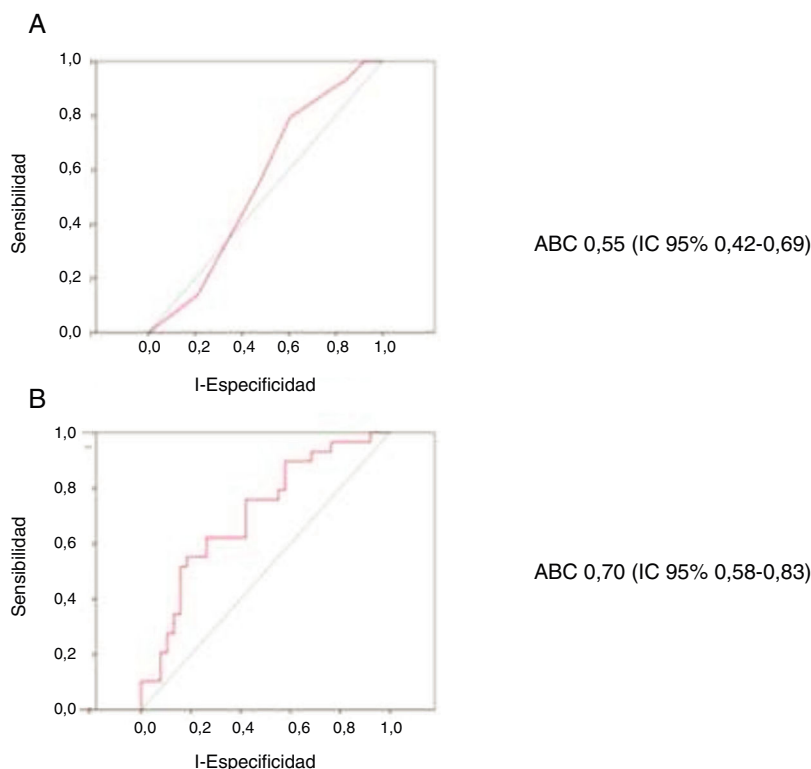


Figura 1 Curvas ROC para la predicción de la mortalidad hospitalaria de la escala CardShock (A) y del modelo con edad, lactato y filtrado glomerular codificados como variables continuas (B).

más elevadas que en el estudio CardShock². Cabe reseñar que el punto de corte de edad en la escala CardShock es de 75 años, umbral rebasado por el 25% de los casos en dicha serie, por solo uno de los 83 pacientes en nuestro estudio. Además, los umbrales de lactato en la escala CardShock son 2 y 4 puntos. Más del 80% de los pacientes de nuestra serie tenían lactato > 2. La escasa variabilidad alrededor de estos componentes de la escala justifica la pérdida de su valor predictivo en estos pacientes. La mejoría del rendimiento de la escala al codificar como variables continuas edad, lactato y filtrado glomerular apoya claramente esta hipótesis.

Este estudio presenta algunas limitaciones, como su limitado tamaño muestral o la naturaleza retrospectiva del cálculo de la escala CardShock. El tratarse de un registro observacional no permite descartar un sesgo de selección y el efecto de confusores no analizados. Finalmente, el tratarse de un registro de un solo centro hace que los hallazgos deban ser replicados en otras series de manejo clínico diferente.

A pesar de ello, los datos de este estudio ilustran razonablemente el rendimiento de la escala CardShock en el paciente con *shock* profundo. No se consiguió obtener un rendimiento predictivo adecuado al aplicar esta escala en este perfil de paciente, requiriendo probablemente ser adaptada con distintos puntos de corte en este escenario. Optimizar la estratificación de riesgo y el pronóstico de estos pacientes tan complejos podría conllevar importantes consecuencias clínicas, económicas y sociales.

Bibliografía

1. van Diepen S, Katz JN, Albert NM, Henry TD, Jacobs AK, Kapur NK, et al., American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Mission: Lifeline. Contemporary Management of Cardiogenic Shock: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;136:e232-68.
2. Harjola VP, Lassus J, Sionis A, Køber L, Tarvasmäki T, Spinar J, et al., CardShock Study Investigators; GREAT network. Clinical picture and risk prediction of short-term mortality in cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail*. 2015;17:501-9.
3. Ariza-Solé A, Sánchez-Salado JC, Lorente V, González-Costello J, Sbraga F, Cequier Á. Learning curve and prognosis in patients with refractory cardiogenic shock receiving ECMO ventricular support [Article in Spanish]. *Med Intensiva*. 2015;39:523-5.
4. Díez F, Sousa I, Juárez M, Díez-Villanueva P, Elizaga J, Fernández-Avilés F. Cardiopulmonary resuscitation with percutaneous ECMO: A new tool for the hemodynamics laboratory. *Med Intensiva*. 2015;39:251-3.
5. Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, Jessup M, Miller L, Kormos RL, et al. INTERMACS profiles of advanced heart failure: The current picture. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28:535-41.
6. Bellumkonda L, Gul B, Masri SC. Evolving Concepts in Diagnosis and Management of Cardiogenic Shock. *Am J Cardiol*. 2018;122:1104-10.
7. Sung PH, Wu CJ, Yip HK. Is Extracorporeal Membrane Oxygenator a New Weapon to Improve Prognosis in Patients With Profound Cardiogenic Shock Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention? *Circ J*. 2016;80:572-8.

J.C. Sánchez-Salado, V. Lorente, O. Alegre, I. Llaó, L. Blázquez y A. Ariza-Solé*

Unidad de Cuidados Intensivos Cardiológicos, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aariza@bellvitgehospital.cat (A. Ariza-Solé).

<https://doi.org/10.1016/j.medin.2019.03.003>

0210-5691/ © 2019 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

CD64 expression on monocytes and granulocytes in pediatric acute appendicitis scenario: A pilot study in pediatric critical care



Expresión de CD64 en monocitos y granulocitos en apendicitis aguda: estudio piloto en cuidados intensivos pediátricos

Dear Editor,

Acute appendicitis (AA) is one of the most common childhood surgical entities.¹ Anamnesis, physical examination, blood tests and imaging provide an accurate diagnosis in 98% of patients. However, there is a lack of reliable instruments to predict evolution and anticipate complications.^{2,3} To this aim, recent studies using flow cytometry (FC) have been done to evaluate expression profile in patients with acute abdomen. The FC is a laboratory technique that allows to evaluate immune status or response of an individual based on marking leukocyte populations with monoclonal antibodies. One of the biomarkers that have demonstrated clinical applicability is CD64. Increasing of its density on surface is directly related to the intensity of stimulation received by inflammatory cytokines. It could be quantified by flow cytometry as mean fluorescence intensity (MFI).⁴ The main objective of this preliminary study was to describe the CD64 expression in pediatric patients after appendectomy and pediatric critical care unit (PICU) admission. For this purpose, the percentage of CD64-positive cells and the degree of expression (MFI) of CD-64 on monocytes (mCD64) and granulocytes (gCD64) were determined. Afterwards, it was analyzed its association with common biomarkers, the therapeutic care, the hospitalization time and complications.

The study was prospectively conducted from November 2016 to January 2017. Peripheral blood samples were extracted after parents or legal guardians consent at PICU admission. The PICU admission was done by surgeon criteria and not protocolled. Samples were collected at first 24h after surgery in sterile EDTA at room temperature or refrigerated at 4°C, used for CD45+ cells marking and analyzed by flow cytometry in a time period shorter than 24h. Fifteen patients (6 female and 9 male) were recruited with a median age 7.3 ± 4.2 years. Median PICU stay was 1 ± 1.4 days with a median hospitalization of 5.5 ± 4.4 days. The CD64 expression on neutrophils and monocytes were mCD64 median MFI of $16,366 \pm 6762$ and gCD64 median

MFI of 2071 ± 2791.8 with a percentage of CD64+ granulocytes (%gCD64+) $75 \pm 24.4\%$ and a mCD64/gCD64 ratio of 5 ± 1.7 . Non-parametric test were applied. Time of stay in the PICU correlated with gCD64 ($r=0.56$; $p=0.03$), %gCD64+ ($r=0.6$; $p=0.02$), and mCD64/gCD64 ratio ($r=-0.6$; $p=0.02$) (Fig. 1). Also the hospitalization time showed correlation with mCD64/gCD64 ratio ($r=0.5$; $p=0.04$). The use of nasogastric tube, as an expression of bowel movement, was correlated with gCD64 ($r=0.5$; $p=0.03$) and %gCD64+ ($r=0.5$; $p=0.05$). Finally, Granulocytes of patients with parenteral nutrition necessity (PNT) showed greater positivity for CD64 (% gCD64+ - TPN 90 ± 14 vs not TPN 68 ± 27 , $p=0.045$). Among the classical parameters, none of them showed correlation or statistically significant association with the clinical data except for the C-reactive protein (CRP). At PICU admission leukocytes, C reactive protein and procalcitonin were obtained and there was observed a positive correlation with no signification with CD64 expression.

This pilot work describes, for the first time, the CD64 expression on peripheral blood monocytes and granulocytes from pediatric patients after appendectomy.⁵ Also, this is the first study that tries to correlate clinical and evolution data from acute appendicitis pediatric patients with CD64 values obtained by FC.

As said the FC interpretation may provide unique information letting know immunological changes in real-time. These properties would help to substantiate diagnostic suspicion, anticipate the evolution and modify therapeutic attitudes. In this study, CD64 expression in terms on granulocyte of MFI is lower, as our group has previously seen,⁶ than in other inflammatory and infectious contexts.⁷ These results could have two explanation. On the one hand, the AA is, with exceptions, a localized infection in which the systemic expression through CD64 quantification on granulocytes and monocytes in peripheral blood, may be underestimated. In this process, participating granulocytes would not be predominant in the bloodstream. At the same time, in this study, determination by FC was performed after surgery, so after having removed the inflammatory insult and having received, at least, one dose of antibiotic therapy. It is well known that CD64 reduces its expression once received appropriate antibiotic therapy. In the same way, it is known that the half-life of a human granulocyte in peripheral blood is 6h.⁸ Thus, in our experiment, leukocyte populations studied might not be under the same inflammatory context than those present at the onset of AA underestimating the value of MFI.^{5,6}

In order to minimize the potential effect of this confusion factor, CD64 expression ratio (mCD64/gCD64) was studied