

# Cirugía y Cirujanos

Volumen  
Volume **71**

Número  
Number **2**

Abril-Junio  
April-June **2003**

*Artículo:*

## Vasopresina para el tratamiento del choque refractario con vasodilatación en quemaduras graves

Derechos reservados, Copyright © 2003:  
Academia Mexicana de Cirugía

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

*Others sections in this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



**Edigraphic.com**

# Vasopresina para el tratamiento del choque refractario con vasodilatación en quemaduras graves

Acad. Dr. Raúl Carrillo-Esper,\* Dr. Benjamín Calvo-Carrillo\*\*

## Resumen

**Introducción:** el choque refractario con vasodilatación se presenta en enfermos con quemaduras graves y se caracteriza por su falta de respuesta al tratamiento con líquidos y vasopresores. **Objetivo:** evaluar el efecto terapéutico de la vasopresina en enfermos con quemaduras graves que son portadores y choque con vasodilatación refractario al tratamiento con líquidos y vasopresores. **Pacientes y métodos:** se realizó un estudio abierto y prospectivo en 15 enfermos con quemaduras graves que desarrollaron choque refractario con vasodilatación no infeccioso. Se practicó, monitoreo hemodinámico avanzado, ecocardiografía transcutánea, medición del CO<sub>2</sub> de la mucosa gástrica, gasometría arterial, venosa central, osmolaridad sérica y urinaria, electrolitos urinarios, diuresis, así como determinación de Troponina T y CPK-MB. Se tomaron cultivos a todos niveles basales se inició con infusión de vasopresina a dosis de 0.04 UI/min, con seguimiento a las 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72 y 96 h. Durante el período de infusión de vasopresina (72 h), se modificaron las dosis de las aminas presoras de acuerdo a la evolución hemodinámica. La vasopresina se disminuyó progresivamente para suspenderla en un lapso de 24 h. **Resultados:** con la infusión vasopresina se presentó incremento significativo en el IRVS de  $800 \pm 150$  a  $1,850 \pm 150$  din/cm<sup>5</sup>/seg/m<sup>2</sup> ( $p < 0.05$ ) y en la PAM de  $53 \pm 5$  a  $84 \pm 5$  mmHg ( $p < 0.05$ ), que se asoció a menores requerimientos de aminas presoras, con suspensión de la norepinefrina a las 72 h, para continuar la infusión de dopamina a 3 µg/kg/min. El gasto urinario se incrementó de  $70 \pm 15$  a  $120 \pm 10$  mmHg ( $p < 0.05$ ), que se relacionó con mejoría de la perfusión esplácnica manifestada por disminución en el  $\Delta\text{CO}_2$  de  $14.6 \pm 1.8$  a  $7 \pm 2$  ( $p < 0.05$ ). Una vez mejorada la perfusión sistémica el bicarbonato se incrementó de  $15 \pm 2$  a  $20 \pm 1$  ( $p < 0.05$ ). En 10 enfermos se mantuvo estabilidad hemodinámica al suspender la vasopresina y en cinco fue necesario reiniciar-

## Summary

**Introduction:** Vasodilatory refractory shock is common in patients with severe burns. It is defined by resistance to high doses of volume and vasopressor therapy.

**Objective:** Our objective was to investigate effects of vasopressin therapy in severe burn patients with vasodilatory refractory shock.

**Patients and methods:** We carried out an open, prospective study in 15 patients with severe burns with vasodilatory refractory shock. Patients were monitored with arterial line, pulmonary artery catheter, transthoracic echocardiography, arterial and central venous gases, gastric-arterial CO<sub>2</sub> gradient, serum and urinary osmolality, urinary electrolytes, diuresis, and troponin T and CPK-MB levels. All patients were cultivated. Vasopressin was used in continuous infusion at 0.04 IU/min for 72 h. Measurements of hemodynamic and metabolic parameters were recorded at 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72 and 96 h. During treatment with vasopressin, therapy with pressor amines was determined and reduced by hemodynamic evolution. At the end of 72-h infusion, vasopressin was slowly tapered in 24 h.

**Results:** After administration of vasopressin, systemic vascular resistance index (SVRI) and pre-arrest morbidity (PAM) were significantly increased ( $p < 0.05$ ). We observed a significant decrease in dopamine and norepinephrine requirements ( $p < 0.005$ ). Norepinephrine was discontinued at 72 h and dopamine infusion was continued at low dose. Urine output, urinary sodium, and serum bicarbonate were significantly increased.  $\Delta\text{CO}_2$  was increased and this finding was associated to decrease in norepinephrine and dopamine requirements; this effect translated in to better splanchnic perfusion. Left ventricular function indexes were normal. Patients did not develop evidence of myocardial, splanchnic, or limb ischemia during vasopressin infusion. In all patients vasopressin was weaned at 24 h and removed.

\* Academia Mexicana de Cirugía. Jefe de Servicio de Terapia Intensiva del HCSAE de PEMEX.  
Profesor Titular de Postgrado de Medicina del Enfermo en Estado Crítico.

\*\* Residente de segundo año de Medicina del Enfermo en Estado Crítico.

### Solicitud de sobretiros:

Acad. Dr. Raúl Carrillo-Esper  
Periférico Sur 4091  
Col. Fuentes del Pedregal  
Tel. 56451684  
E-mail: seconcapcma@mail.medinet.net.mx

Recibido para publicación: 07-02-2003.

Aceptado para publicación: 11-04-2003.

la con buena respuesta y sin necesidad de agregar otro vasopresor.

La Fe, la Fdiast del ventrículo izquierdo y el patrón contráctil no presentaron alteraciones durante la infusión de vasopresina.

No se presentaron manifestaciones de isquemia esplácnica, cardíaca y/o cutánea.

La infusión de vasopresina a dosis bajas de 0.04 UI/min es una alternativa terapéutica útil y no asociada a efectos colaterales, en enfermos con quemaduras graves que cursan con choque refractario con vasodilatación.

**Palabras clave:** quemaduras, vasopresina, choque refractario con vasodilatación, perfusión esplácnica.

In five patients, it was necessary to reinitiate vasopressin infusion for another 96 h without complications.

Low-dose vasopressin infusions (0.04 IU/min), are a useful therapy to severely burned patients with vasodilatory refractory shock and who are devoid of adverse effects.

**Key words:** Burns, Vasopressin, Vasodilatory refractory shock, Splachnic perfusion.

En el enfermo con quemaduras graves, el estado de choque que presenta en la fase inicial, es secundario a depleción de volumen intravascular por la gran pérdida de agua a través de la piel quemada, al incremento de la permeabilidad endotelial y a la depresión contráctil del ventrículo izquierdo. Con las técnicas actuales de reanimación basadas en el tratamiento agresivo con líquidos e inotrópicos, se ha logrado revertir esta condición disminuyendo de manera significativa la mortalidad relacionada a este tipo de choque<sup>(1-3)</sup>.

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) es frecuente en el enfermo con quemaduras graves, es secundario a lesión tisular o a infección agregada, y habitualmente se presenta posterior a la fase de reanimación inicial. Se desencadena por disregulación de la inmunidad innata que se refleja en un desequilibrio proinflamatorio/antiinflamatorio que al no controlarse evoluciona a estado de choque con vasodilatación y alteración orgánica múltiple<sup>(4-8)</sup>.

El choque con vasodilatación es una entidad recientemente redefinida que se caracteriza por hipotensión arterial secundaria a vasodilatación periférica, ésta es habitualmente refractaria a la terapéutica con vasopresores comunes como norepinefrina y dopamina, y se mantiene un gasto cardíaco elevado que evoluciona a un estado de hiperdinamia descompensada. Se describe asociado a: SRIS, sepsis, estados de hipotensión prolongada en choque hemorrágico y cardiogénico, intoxicaciones por monóxido de carbono, cianuro, milrinona y metformin, actividad eléctrica sin pulsos, trasplante cardíaco, derivación cardiopulmonar y a la colocación de dispositivos para asistencia mecánica ventricular<sup>(9-14)</sup>.

La vasopresina (VP) también conocida como hormona antidiurética tiene como función mantener el equilibrio hídrico y en condiciones fisiológicas contribuye de menor grado a la estabilidad cardiovascular. Su aplicación en la clínica se enfocaba exclusivamente, hasta hace algunos años, para el tratamiento de la diabetes insípida y de la hemorragia por várices esofágicas con dosis altas, lo cual tenía el riesgo de presentar efectos secundarios graves como isquemia cardíaca, esplácnica y de las extremidades<sup>(15-18)</sup>.

En 1971 Errington describió la cinética de la vasopresina en el estado de choque y Zerbe en 1982 la consideró como un agente fundamental para recuperar presión arterial posterior a choque hemorrágico, lo que destacó que la vasopresina no solamente intervenía en el metabolismo hídrico, sino que su acción era determinante para mantener la estabilidad hemodinámica en los estados de choque. Después de estos reportes se publicaron estudios en relación a la farmacocinética y efectos de la VP en el choque con vasodilatación, pero fue en 1997 cuando Landry y colaboradores propusieron por primera vez su uso en el choque con vasodilatación refractario secundario a sepsis<sup>(19-27)</sup>.

Posterior a esta publicación aparecieron en la literatura médica, reportes del uso de vasopresina para el manejo del choque con vasodilatación de diferente etiología, pero en ninguno de éstos se incluye al enfermo con quemaduras graves<sup>(28-39)</sup>.

El choque refractario con vasodilatación es una complicación del enfermo quemado grave y su manejo con vasopresina no ha sido publicado previamente, por lo anterior se desarrolló un protocolo en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de PEMEX para evaluar el efecto de la VP en esta entidad.

## Pacientes y métodos

Se realizó un estudio prospectivo y abierto que fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de PEMEX, con obtención del consentimiento informado por parte de los familiares de los enfermos.

### a) Pacientes

Se incluyeron en el estudio enfermos que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva y que reunieron criterios de quemaduras graves, choque refractario con vasodilatación y respuesta inflamatoria sistémica.

Se definió como quemadura grave, aquella que afectaba más de 40% de superficie corporal (calculada con la regla

de los 9), de segundo y tercer grado en profundidad y se asociaba a: afección de la vía aérea, cara, cuello, pliegues de flexión y región perineal.

Los criterios utilizados para el diagnóstico de choque refractario con vasodilatación fueron:

- Hipotensión persistente definida como presión arterial media menor de 60 mmHg a pesar de una adecuada reanimación con volumen, mediante el uso de líquidos (cristaloide y coloide) para lograr PCP entre 15 a 20 mmHg.
- Hiperdinamia caracterizada por: vasodilatación con índice de resistencia vascular sistémica (IRVS) por debajo de 1,200 dynas/cm/m<sup>2</sup> con índice cardíaco (IC) por arriba de 4 litros/min/m<sup>2</sup>.
- Uso de aminas presoras con incremento progresivo en su dosis sin obtener respuesta. Con dosis de escalamiento para norepinefrina (NE) de 0.3 a 1.0 mg/kg/min y dopamina de 10 a 15 µg/kg/min. Sin respuesta a dosis mayores sin lograr mejorar la resistencia vascular sistémica.

El diagnóstico de respuesta inflamatoria sistémica se basó en los criterios establecidos por la conferencia de consenso ACCP/SCCM: 1) temperatura > de 38.5 grados centígrados o < de 36 grados centígrados, 2) taquicardia de más de 90/min, 3) taquipnea de más de 20/min o PaCO<sub>2</sub> < de 32 mmHg, 4) leucocitosis por arriba de 12,000/mm<sup>3</sup> o leucopenia por debajo de 4,000/mm<sup>3</sup> o más de 10% de bandas.

Se eliminaron del estudio enfermos que a pesar de que llenaban criterios de inclusión eran portadores de cardiopatía isquémica, falla cardíaca, renal y/o que presentaban antecedentes de atherosclerosis grave con datos de isquemia a nivel cerebral, intestinal y/o de extremidades.

#### a) Protocolo de estudio

Se practicó monitoreo hemodinámico avanzado mediante electrocardiografía continua para valorar la onda T y segmento ST (en derivaciones DII y V5), colocación de línea arterial y catéter de flotación pulmonar. Se calcularon los siguientes parámetros: presión arterial media (PAM), índice cardíaco (IC), índice de resistencia vascular sistémica (IRVS), índice de resistencia vascular pulmonar (IRVP), presión capilar pulmonar (PCP). Mediante ecocardiografía transtorácica se evaluó la función sistólica a partir de la fracción de expulsión (Fe) y la función diastólica mediante la relación EA, además del patrón contráctil del ventrículo izquierdo.

Se efectuaron gasometrías arteriales y venosas centrales.

La perfusión esplácnica se evaluó mediante el gradiente gástrico-arterial de CO<sub>2</sub> ( $\Delta$  CO<sub>2</sub>). El CO<sub>2</sub> de la mucosa gástrica se determinó mediante tonómetro gástrico (Tonometrics®).

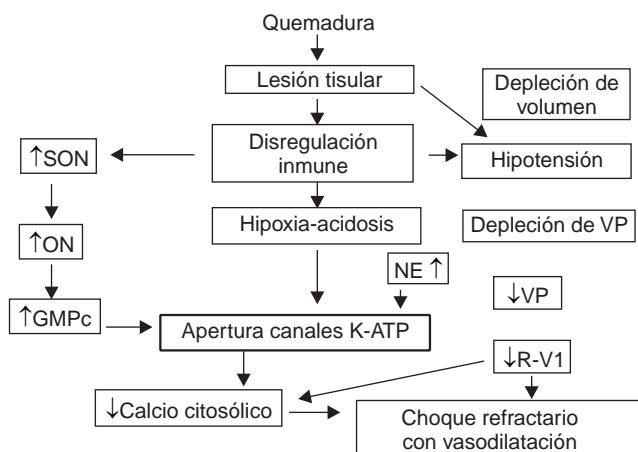
Se realizaron cultivos de: piel, sangre, orina y secreción bronquial al ingreso del enfermo a la Unidad de Terapia Intensiva, antes del protocolo de estudio y al terminar éste.

Una vez determinados los parámetros basales se inició con infusión de vasopresina a dosis de 0.04 UI/min, la cual se mantuvo por 72 h para disminuirla en forma progresiva y suspenderla en un lapso de 24 h. Se realizaron mediciones de las variables ya mencionadas a las 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72 y 96 h. La dosis de aminas presoras empleadas (dopamina y norepinefrina) se modificaron de acuerdo a la evolución hemodinámica y los requerimientos de líquidos se ajustaron para mantener la PCP entre 15 y 20 mmHg.

Se monitorizaron estrechamente datos de isquemia a nivel cardíaca, esplácnica y de extremidades con el siguiente protocolo: a) isquemia cardíaca: alteraciones de la onda T y/o supra o infradesniveles del ST, determinación de Troponina T, CPK con su fracción MB. b) isquemia esplácnica: diuresis, gradiente gástrico-arterial de CO<sub>2</sub>. c) isquemia de extremidades: cambio de coloración (palidez, cianosis), llenado capilar y pulsos.

La función renal se monitorizó mediante determinación de urea y creatinina séricas, osmolaridad urinaria, osmolaridad plasmática, electrolitos séricos y urinarios, así como volúmenes urinarios.

Se practicó ecocardiograma transtorácico previo al estudio y posteriormente a las 24, 48 y 96 h.



**Figura 1.** Algoritmo fisiopatológico del choque refractario con vasodilatación.

SON: Sintetasa de óxido nítrico. ON: Óxido nítrico. GMPc: Guanosin monofosfato ciclico. VP: Vasopresina. R-V1: Receptores V-1 de vasopresina. Canales K-ATP: Canales de potasio dependientes de trifosfato de adenosina.

### Análisis estadístico

Los resultados se expresan con la media  $\pm$  DS. Se aplicó la prueba de análisis de varianza y t-de Student pareada para comparar los valores obtenidos en cada medición con los valores preinfusión. El significado estadístico se definió como  $p < 0.05$ .

## Resultados

Se incluyeron en el estudio 15 enfermos, previamente sanos, que cumplían los criterios de ingreso. Todos eran de género masculino, la edad de  $32 \pm 6$  años. Las quemaduras eran de segundo y tercer grado con extensión del  $60 \pm 6\%$  de superficie corporal. Los pacientes incluidos en el grupo presentaron quemadura de vía aérea que ameritó intubación y ventilación mecánica.

Los enfermos presentaban previo al ingreso al estudio y a pesar del manejo agresivo con líquidos (cristaloide y coloide) y dosis en escalamiento de aminas presoras con dosis de dopamina de  $14.6 \pm 1.29 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  y norepinefrina de

$0.81 \pm 0.12 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , vasodilatación, incremento del IC e hipotensión refractarias. En esta fase de choque vasodilatado refractario al manejo habitual, el gradiente de  $\text{CO}_2$  se ensanchó a  $14.6 \pm 1.8 \text{ mmHg}$ , reflejo de hipoperfusión esplácnica, lo cual se asoció a acidosis metabólica y oliguria.

Una vez iniciada la infusión de vasopresina a dosis de  $0.04 \text{ UI}/\text{min}$  se observó a partir de las primeras 4 horas, incremento progresivo y significativo del IRVS y de la PAM, que se mantuvo a lo largo del estudio. La mejoría en el estado hemodinámico y en la perfusión sistémica se reflejó en disminución del gradiente de  $\text{CO}_2$ , reversión de la acidosis metabólica e incremento en los volúmenes urinarios, resultados que fueron estadísticamente significativos. El IC, IRVP, PCP, no presentaron modificaciones significativas (Cuadro I).

La mejoría en la resistencia vascular y en la presión de perfusión con la infusión de vasopresina hizo posible la disminución progresiva en las dosis de dopamina y norepinefrina, logrando suspender la norepinefrina al finalizar el protocolo. La dopamina se continuó a dosis de  $3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (Cuadro I).

La infusión de vasopresina se disminuyó progresivamente una vez lograda la estabilidad hemodinámica, lo que se

**Cuadro I.** Efectos hemodinámicos de la infusión de vasopresina en el choque vasodilatado refractario en enfermos con quemaduras graves. Nótense el incremento significativo en la PAM y el IRVS ( $p < 0.05$ ), asociado a disminución en los requerimientos de vasopresores y normalización de  $\Delta\text{CO}_2$ .

	Basal	2 h	4 h	8 h	12 h	24 h	48 h	72 h	P
PAM	$53 \pm 5$	$62 \pm 4$	$68 \pm 3$	$70 \pm 5$	$75 \pm 3$	$80 \pm 3$	$85 \pm 3$	$84 \pm 5$	< 0.05
IC	$4.9 \pm 1$	$5 \pm 1$	$4.8 \pm 1$	$5 \pm 0.5$	$4.7 \pm 1$	$4.8 \pm 1$	$4.6 \pm 1$	$4.8 \pm 0.5$	NS
IRVS	$800 \pm 150$	$1,110 \pm 100$	$1,200 \pm 150$	$1,400 \pm 100$	$1,600 \pm 150$	$1,850 \pm 100$	$1,930 \pm 150$	$1,850 \pm 150$	< 0.05
IRVP	$185 \pm 15$	$180 \pm 10$	$184 \pm 5$	$175 \pm 10$	$178 \pm 10$	$180 \pm 5$	$175 \pm 15$	$170 \pm 10$	NS
PCP	$18 \pm 1$	$17 \pm 2$	$17 \pm 1$	$18 \pm 1$	$16 \pm 1$	$17 \pm 1$	$16 \pm 1$	$16 \pm 1$	NS
F ex	$75 \pm 3$	-----	-----	-----	$70 \pm 2$	$70 \pm 3$	-----	NS	-----
F diast	NL	-----	-----	-----	NL	-----	NL	NS	-----
DOPA	$14.6 \pm 1.29$	$14.6 \pm 1.29$	$10.2 \pm 1.5$	$8 \pm 1$	$5 \pm 2$	$3 \pm 1$	$3$	$3$	< 0.05
Nepi	$0.81 \pm 0.12$	$0.81 \pm 0.12$	$0.5 \pm 0.2$	$0.3 \pm 0.1$	$0.2 \pm 0.15$	$0.2 \pm 0.15$	-----	-----	< 0.05
Vasop	-----	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	-----
$\Delta\text{CO}_2$	$14.6 \pm 1.8$	$13.5 \pm 1$	$12 \pm 2$	$11 \pm 1$	$10 \pm 1$	$8 \pm 2$	$7 \pm 1$	$7 \pm 2$	< 0.05

PAM: Presión arterial media (mmHg). IC: Índice cardíaco (l/min/m<sup>2</sup>). IRVS: Índice de resistencia vascular sistémica (din/seg/cm-5/m<sup>2</sup>). IRVP: Índice de resistencia vascular pulmonar (din/seg/cm-5/m<sup>2</sup>). PCP: Presión capilar pulmonar (mmHg). F ex: Fracción de expulsión (%). F diast: Función diastólica. DOPA: Dopamina ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ). Nepi: Norepinefrina ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ). Vasop: Vasopresina (UI/min). NL: Normal.  $\Delta\text{CO}_2$ : Gradiente gástrico-arterial de  $\text{CO}_2$ .

**Cuadro II.** Parámetros metabólicos durante la infusión de vasopresina. Incremento significativo en la diuresis, sodio urinario y bicarbonato sérico

	Basal	2 h	4 h	8 h	12 h	24 h	48 h	72 h	P
Osm U	$500 \pm 50$	$450 \pm 10$	$510 \pm 50$	$500 \pm 40$	$500 \pm 50$	$490 \pm 10$	$490 \pm 12$	$500 \pm 5$	NS
Osm S	$300 \pm 10$	$290 \pm 5$	$290 \pm 5$	$300 \pm 5$	$300 \pm 6$	$295 \pm 5$	$300 \pm 10$	$300 \pm 5$	NS
Na U	$80 \pm 10$	$90 \pm 10$	$150 \pm 5$	$160 \pm 10$	$160 \pm 15$	$150 \pm 10$	$170 \pm 10$	$160 \pm 5$	< 0.05
Diuresis	$70 \pm 15$	$90 \pm 10$	$90 \pm 15$	$100 \pm 10$	$120 \pm 10$	$120 \pm 10$	$110 \pm 5$	$120 \pm 10$	< 0.05
$\text{HCO}_3$	$15 \pm 2$	$16 \pm 3$	$18 \pm 2$	$20 \pm 2$	$21 \pm 2$	$19 \pm 1$	$21 \pm 2$	$20 \pm 1$	< 0.05

Osm U: Osmolaridad urinaria (mOsm/l). Osm S: Osmolaridad sérica (mOsm/l). Na U: Sodio urinario (mEq/l).  $\text{HCO}_3$ : Bicarbonato de sodio.

logró en 72 h, hasta lograr suspenderla a las 96 h del inicio de la infusión.

En cinco enfermos se presentó de nueva cuenta vasodilatación con hipotensión una vez que se suspendió, motivo por el cual se reinició a la misma dosis sin necesidad de otros vasopresores, logrando el efecto terapéutico. Se continuó por 96 h, para iniciar su retiro de manera progresiva sin que se presentara recaída de la vasodilatación y del estado de choque, sin que se presentara incremento en el  $\Delta\text{CO}_2$ .

Los volúmenes urinarios se incrementaron de manera significativa una vez que se inició la vasopresina y se disminuyó la dosis de norepinefrina y dopamina. Durante la infusión se incrementó el sodio urinario de manera significativa. Las osmolaridades séricas y urinarias no se modificaron.

La urea, creatinina y electrólitos séricos se mantuvieron dentro de lo normal (Cuadro II).

La Fe del ventrículo izquierdo, la función diastólica y el patrón contráctil no presentaron cambios y/o alteraciones durante la infusión de vasopresina.

No se presentaron alteraciones de la onda T y/o del segmento ST. Los niveles de CPK-MB dentro de lo normal. La determinación de Troponina T fue negativa. Durante el estudio los enfermos cursaron con taquicardia sinusal. No se presentaron otras arritmias ni bloqueos de conducción.

No se presentaron cambios de coloración en extremidades, disminución en la intensidad y llenado del pulso y/o retardo del llenado capilar.

Los cultivos tomados en el transcurso del estudio fueron negativos.

Todos los enfermos sobrevivieron y fueron dados de alta de la Unidad de Terapia Intensiva.

## Discusión

Éste es el primer estudio clínico en el que se evalúa el efecto de la vasopresina en enfermos quemados graves que presentan choque refractario con vasodilatación. Demostramos que la respuesta a la infusión de dosis bajas de vasopresina de 0.04 UI/min, en estos pacientes se caracteriza por incremento en la resistencia vascular, reversión del estado de choque, mejoría en la reactividad vascular que hace posible disminuir la dosis y suspender la infusión de vasopresores, con incremento de la perfusión sistémica y esplácnica, lo que apoya los resultados de trabajos previos publicados por Landry, Malay, Argenziano, Rosenzweig, Morales, Chen, Gold, Carrillo-Esper, Patel, O'Brien y Tsuneyoshi<sup>(28-35,36,38,39)</sup>.

La infusión de vasopresina a dosis bajas de 0.04 UI/min en esta subclase de choque es efectiva en revertir el estado refractario vascular, con mejoría de la vasodilatación, sin que se presenten efectos adversos durante su infusión. No se presentaron manifestaciones de isquemia cardíaca, esplácnica y/o de extremidades, lo que está en relación a que la dosis de

vasopresina es muy baja para producir vasoconstricción y a que los enfermos eran jóvenes y sin enfermedades asociadas. Leather y colaboradores publicaron recientemente que infusiones de vasopresina a dosis 10 a 100 veces mayores que las recomendadas de 0.04 UI/min se asocian a incremento de la resistencia vascular pulmonar, isquemia cardíaca y alteración en la distribución del flujo microvascular, lo que apoya que dosis bajas no tienen efecto deletéreo en esta subclase de enfermos y que su margen de seguridad terapéutica es amplio<sup>(40)</sup>.

Un hecho relevante en este estudio es el relacionado a los resultados de la tonometría gástrica debido a que la vasopresina por su efecto sobre receptores V1 puede condicionar vasoconstricción esplácnica e isquemia de la mucosa. Previo a la infusión de vasopresina el gradiente gástrico/arterial de  $\text{CO}_2$  ( $\Delta\text{CO}_2$ ) se encontraba ensanchado, lo cual se relacionaba a hipoperfusión secundaria al estado de choque y a las dosis elevadas de norepinefrina y dopamina utilizadas. Al iniciar la infusión de vasopresina y mejorar la presión de perfusión se logró disminuir y suspender la infusión de éstas, lo que se reflejó en incremento en la perfusión esplácnica con disminución del  $\Delta\text{CO}_2$ . En el grupo de enfermos que requirieron se reiniciara la infusión de vasopresina y en los que no se usó Norepinefrina ni dosis elevadas de Dopamina, no se incrementaron el  $\Delta\text{CO}_2$ , lo que indica que no se presentó isquemia de la mucosa y que la infusión de vasopresina a dosis bajas no presenta este efecto deletéreo, sino que más bien es secundario al efecto de dosis altas de norepinefrina y dopamina. Estos resultados difieren de los reportados por Klinzing y colaboradores, que mostraron en su estudio de 12 pacientes sépticos, que la infusión de vasopresina incrementaba el gradiente gástrico-arterial de  $\text{CO}_2$ , lo que sugiere a estos autores que la vasopresina se relaciona a isquemia de la mucosa. Por otro lado Auzinger y colaboradores demostraron que el uso de terlipresina, que es un análogo de la vasopresina, a dosis intermitentes de 1 a 3 mg en siete pacientes con choque séptico refractario a norepinefrina, mejoraba la presión arterial y la perfusión sistémica con disminución en los niveles de lactato, pero con incremento en el gradiente de  $\text{CO}_2$  gástrico-arterial. Patel y colaboradores no encontraron cambios en el gradiente de  $\text{CO}_2$  durante la infusión de vasopresina en enfermos con choque séptico<sup>(38,40,41)</sup>.

Las discrepancias en los resultados de nuestro estudio y el de otros autores pueden estar en relación al estado de perfusión del lecho esplácnico y de la mucosa gastrointestinal previo al empleo de la vasopresina, al tiempo de inicio de la vasopresina, a las dosis elevadas de norepinefrina que se utilizaban antes del inicio de vasopresina y a la potenciación del efecto de la norepinefrina cuando se utiliza junto con la vasopresina. Por lo anterior es prioritario que una vez iniciada la vasopresina y se logre el efecto terapéutico deberá de disminuirse la dosis de otras aminas presoras y suspenderlas tan pronto se logre estabilidad hemodinámica.

A pesar de su efecto antidiurético en condiciones fisiológicas, en pacientes graves portadores de choque con vasodilatación, la infusión de vasopresina incrementa la diuresis y natriuresis, como lo observamos en este estudio, lo que explica por mejoría en la perfusión esplácnica y el retiro de vasopresores potentes que disminuyen el flujo sanguíneo renal. En estados de choque con vasodilatación además de los efectos anteriores, la vasopresina tiene efecto natriurético en relación a que modula la liberación y acción del péptido natriurético auricular, renina, angiotensina y aldosterona<sup>(42,43)</sup>.

Los cultivos fueron negativos, con lo que descartamos que el cuadro de respuesta inflamatoria sistémica y choque vasodilatado estuvieran en relación a sepsis y choque séptico, por lo que concluimos que la etiología del choque con vasodilatación en estos enfermos es la disregulación de la respuesta inmune innata que lleva a la producción no controlada de citocinas inflamatorias, que se asocia a incremento en la síntesis de óxido nítrico y disminución en los niveles séricos de vasopresina, eventos que tienen efecto sinérgico disminuyendo la disponibilidad de calcio intracelular, lo cual se traduce en vasodilatación refractaria. Es importante mencionar que los enfermos no recibieron manejo antibiótico sistémico y que únicamente se usó la sulfadiacina argéntica para cubrir la piel posterior a sus curaciones diarias.

El estudio ecocardiográfico no mostró alteraciones. Todo el grupo de enfermos presentaban función sistólica adecuada, con Fe del  $75 \pm 3\%$  sin necesidad de inotrópico y la función diastólica fue normal. No se presentaron alteraciones en el patrón contráctil del ventrículo izquierdo. Los hallazgos anteriores reflejan de manera indirecta que la infusión de vasopresina a dosis bajas no inducen vasoconstricción e isquemia a nivel cardíaco. Dunser reportó recientemente que el uso de vasopresina en 41 enfermos con choque postcardiotomía refractario a norepinefrina y milrinona, mejoraba la presión de perfusión, la eficiencia miocárdica y se revertían arritmias supraventriculares a ritmo sinusal junto con disminución de los niveles de troponina y CPK, haciendo posible disminuir la dosis de norepinefrina y milrinona. Los autores sugieren que dosis altas de norepinefrina en estos enfermos tienen efectos deletéreos en la perfusión y eficiencia miocárdica, corroborando que la infusión de dosis bajas de vasopresina, a diferencia de la norepinefrina a dosis elevadas, no tienen efecto deletéreo en el flujo coronario y eficiencia miocárdica<sup>(44)</sup>.

La infusión de vasopresina debe de mantenerse hasta lograr la estabilidad hemodinámica y el descenso en la dosis de las aminas presoras. En nuestro estudio se logró en un lapso de 96 h, pero en la literatura se ha reportado que los tiempos de infusión pueden variar de 2 a 284 h. El retiro de la infusión debe efectuarse progresivamente, debido a que el retiro súbito se asocia a vasodilatación e hipotensión.

Al suspender la vasopresina cinco de los enfermos presentaron recaída en las siguientes 24 h, manifestada por vasodilatación e hipotensión, que revirtieron una vez que se reinició la infusión de vasopresina. Este fenómeno está reportado en otros trabajos, es reflejo de que aún no se normalizan los niveles de vasopresina endógena y a que la vida media es corta. En un estudio reciente de O'Brien en enfermos con choque séptico vasodilatado refractario se demostró que el uso de terlipresina, que es un análogo sintético de vasopresina con vida media prolongada, mantiene el estado hemodinámico por más tiempo sin recaídas una vez que se suspende la infusión<sup>(45,46)</sup>.

En este estudio no se pudieron determinar los niveles de vasopresina previo y durante la infusión, en reportes previos se describe que el margen basal es de 2.9 a 20 pg/ml y posterior a la infusión se incrementan entre 50 a 500 pg/ml.

Desde el punto de vista fisiopatológico el choque refractario con vasodilatación es secundario a pérdida de la regulación del tono vasomotor arteriolar en relación a: 1) incremento en los niveles de GMPc por efecto de óxido nítrico, 2) apertura de canales de potasio dependiente de ATP y, 3) disminución en los niveles de vasopresina, que tienen como consecuencia disminuir la disponibilidad de calcio a nivel citosólico y el efecto agonista sobre receptores V-1. La vasodilatación resultante habitualmente es grave y refractaria al empleo de dosis elevadas de vasopresores convencionales<sup>(9)</sup> (Figura 1).

En condiciones fisiológicas la vasopresina juega un papel menor en la regulación de la presión arterial, pero en estados de choque es fundamental para mantener la resistencia vascular sistémica, lo que se ha demostrado en modelos experimentales de choque hemorrágico y endotóxico, en los cuales el pretratamiento con antagonistas específicos de vasopresina amplifican el efecto vasodilatador. En estos mismos modelos el uso de vasopresina exógena evita la vasodilatación y mantiene las resistencias sistémicas y la presión arterial media<sup>(24-27,47-49)</sup>.

En el estado de choque la vasopresina tiene una respuesta bifásica. En fases tempranas se incrementan sus niveles séricos entre 100 a 1,800 pg/ml, para posteriormente desciender a 1 a 12 pg/ml, lo cual se asocia a choque, vasodilatación refractaria e hipoperfusión tisular. Este patrón de respuesta se presenta tanto en choque hemorrágico, séptico y relacionado a SIRS no infeccioso y por lo tanto en los quemados, lo cual se asocia a mal pronóstico<sup>(12,19,21,22,30,33)</sup>.

En base a estudios clínicos y experimentales se ha concluido que la disminución en los niveles séricos de vasopresina es fundamental en la génesis del choque refractario con vasodilatación. Los mecanismos propuestos para explicar su deplección son: 1) disminución de los depósitos de vasopresina en la hipófisis posterior que es secundaria a liberación exagerada relacionada a intensa estimulación osmótica y barorreceptora que se presenta en el estado de choque, lo que se ha demostrado mediante estudios de inmunohistoquímica y por imagen de resonancia magnética de hipófisis, 2) insuficiencia autonómica con

bloqueo de barorreceptores periféricos, lo que interfiere con la señal disparadora a nivel central, 3) niveles elevados de norepinefrina sérica, ya sea como parte de la respuesta endocrina al estado de choque o secundario a su uso exógeno, condicionan inhibición en la liberación de vasopresina a nivel central vía receptores alfa 1, 4) incremento en la síntesis de óxido nítrico del endotelio vascular de la hipófisis posterior el cual inhibe la liberación de vasopresina, evento que se amplifica por la producción exagerada de óxido nítrico a nivel sistémico y el efecto sinérgico que tiene la hipoxia, que conduce a la apertura de los canales de potasio dependientes de ATP con disminución en la disponibilidad de calcio citosólico<sup>(50-56)</sup>.

Los mecanismos involucrados en el efecto terapéutico de la vasopresina en el choque con vasodilatación son<sup>(57-61)</sup>:

1) Las concentraciones inapropiadamente bajas de vasopresina favorecen una mayor disponibilidad de receptores V-1, lo que condiciona que aún dosis muy bajas de ésta los ocupen, ejerciendo de esta manera acción vasoconstrictora.

2) La vasopresina potencia la acción vasopresora de la norepinefrina y otras aminas presoras.

3) Inhibición de los canales de potasio dependientes de ATP en el músculo liso vascular, con incremento en la disponibilidad de calcio citosólico.

4) Bloqueo del GMPc que es el segundo mensajero del óxido nítrico a nivel celular, evento que bloquea la acción vasodilatadora de éste.

5) Inhibición de la síntesis de la sintetasa inducible de óxido nítrico mediada por lipopolisacárido.

La vasopresina es una excelente opción terapéutica para el manejo del choque refractario con vasodilatación de diferente etiología, dentro de las que se incluye a las quemaduras graves<sup>(62)</sup>.

El número de individuos en este estudio es relativamente pequeño, al igual que en el resto de los trabajos publicados en la literatura, por lo que es necesario que se planifiquen estudios que incluyan un mayor número de enfermos, con la finalidad de validar los resultados obtenidos en éste y otros trabajos.

## Referencias

1. Warden GD. Burn shock resuscitation. *World J Surg* 1992;16:16-23.
2. Ramzy IP, Barret PJ, Herndon ND. Thermal injury. *Crit Care Med* 1999;15:333-352.
3. Sheridan LR. Burns. *Crit Care Med* 2002;30:S500.
4. Youn YK, LaLonde C, Demling R. The role of mediators in the response to thermal injury. *World J Surg* 1992;16:30-36.
5. Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL. Cytokine signaling-regulation of the immune response in normal and critically ill states. *Crit Care Med* 2000;28(Suppl):N3-N12.
6. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101:1644-1655.
7. Mubdor RS, Pugin J. Normal responses to injury prevent systemic inflammation and can be immunosuppressive. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:316-321.
8. Hotchkiss SR, Karl EI. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003;348:138-150.
9. Landry DW, Oliver JA. The Pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med* 2001;345:588-595.
10. Wenzel V, Prengel AW, Maier C. Vasopressin improves vital organ blood flow after prolonged cardiac arrest with postcardiac arrest pulseless electrical activity in pigs. *Crit Care Med* 1999;27:486-492.
11. Voelckel WG, Lindner KH, Zielinski T, et al. Vasopressin improves survival after cardiac arrest in hypovolemic shock. *Anesth Analg* 2000;91:627-634.
12. Holmes CL, Patel BM, Russell JA, Walley KR. Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. *Chest* 2001;120:989-1002.
13. Chon GO, García LS. Vasopresina: usos en la práctica cardiovascular. *Arch Cardiol Mex* 2002;72:249-260.
14. Lindner KH, Brinkmann A, Pfenniger EG, et al. Effect of vasopressin on hemodynamic variables, organ blood flow, and acid-base status in a pig model of cardiopulmonary resuscitation. *Anesth Analg* 1993;77:427-435.
15. Robertson GL. The regulation of vasopressin function in health and disease. *Prog Horm Res* 1997;33:333-385.
16. Schrier RW, Berl T, Anderson RJ. Osmotic and nonosmotic control of vasopressin release. *Am J Physiol* 1979;236:321-332.
17. Bichet D. Vasopressin receptors in health and disease. *Kidney* 1996;49:1706-1711.
18. Share L, Kimura T, Matsui K, et al. Metabolism of vasopressin. *Fed Proc* 1985;44:59-61.
19. Errington ML, Rocha M, Silva M. The secretion and clearance of vasopressin during the development of irreversible hemorrhagic shock. *J Physiol* 1971;217:43-45.
20. Zerbe RL. Vasopressin: an essential pressor factor for blood pressure recovery following hemorrhage. *Peptides* 1982;3:509-511.
21. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, et al. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilatation of septic shock. *Circulation* 1997;95:1122-1125.
22. Landry DW, Levin HR, Gallant EM. Vasopressin pressor hypersensitivity in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med* 1997;25:1279-1282.
23. Reid IA. Role of vasopressin deficiency in the vasodilatation of septic shock. *Circulation* 1997;95:1108-1110.
24. Arnauld E, Czernichow P, Fumoux F. The effects of hypotension and hypovolemia on the liberation of vasopressin during hemorrhage in the unanaesthetized monkey (*Macaca mulatta*). *Arch Eur J Physiol* 1977;371:193-200.
25. Cowley AW, Switzer SJ, Guinn MM. Evidence and quantification of the vasopressin arterial pressure control system in the dog. *Cir Res* 1980;46:58-67.
26. Schwartz J, Reid IA. Role of vasopressin in blood pressure regulation in conscious water deprived dogs. *Am J Physiol* 1983;244:74-77.
27. Zerbe RL, Henry DP, Robertson GL. Vasopressin response to orthostatic hypotension: etiologic and clinical implications. *Am J Med* 1983;74:265-271.
28. Malay MB, Ashton RC, Landry DW. Low dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock. *J Trauma* 1999;47:699-703.
29. Argenziano M, Choudri AF, Oz MC. Prospective randomized trial of arginine vasopressin in the treatment of vasodilatory shock after left ventricular assist device placement. *Circulation* 1997;96:286-290.
30. Argenziano M, Chen JM, Cullinan S. Arginine vasopressin in the management of vasodilatory hypotension after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:814-817.
31. Argenziano M, Chen JM, Choudri AF. Management of vasodilatory shock after cardiac surgery: the systemic inflammatory response. *Ann Thorac Surg* 1997;63:277-284.

32. Rosenzweig EB, Starc TJ, Chen JM. Intravenous arginine-vasopressin in children with vasodilatory shock after cardiac surgery. *Circulation* 1999;100:182-186.
33. Morales D, Madigan J, Cullinane S. Reversal by vasopressin of intractable hypotension in the late phase of hemorrhagic shock. *Circulation* 1999;100:226-229.
34. Morales D, Cullinane S, Spainer TB. Arginine vasopressin in the treatment of 50 patients with postcardiotomy vasodilatory shock. *Ann Thorac Surg* 2000;69:102-106.
35. Chen JM, Cullinane S, Spainer TB. Vasopressin deficiency and pressor hypersensitivity in hemodynamically unstable organ donors. *Circulation* 1999;100:244-246.
36. Gold JA, Cullinane S, Chen JM. Vasopressin as an alternative to norepinephrine in the treatment of milrinone induced hypotension. *Crit Care Med* 2000;28:249-252.
37. Tsuneyoshi I, Yamada H, Kakihana Y. Haemodynamic and metabolic effects of low dose vasopressin in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med* 2001;29:350-360.
38. Patel MB, Chittock RD, Russell AJ, Walley RK. Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology* 2002;96:576-582.
39. Carrillo ER, González SJ, Cruz SA, Calvo CB. Vasopresina para el manejo del choque refractario con vasodilatación. *Gac Med Mex* (In press).
40. Auzinger GM, O'Callahan PG, Harry RA, Wendom JA. Terlipressin in the treatment of catecholamine resistant septic shock (Abstract). *Crit Care* 2002;6:61.
41. Klinzing S, Schiergens V, Reinhart K, Meier-Hellman A. Could vasopressin be an alternative for vasopressor therapy in sepsis? *Eur J Anaesthesiol* 2002;19:169-170.
42. Leather HA, Segers P, Berends N, et al. Effects of vasopressin on right ventricular function in an experimental model of acute pulmonary hypertension. *Crit Care Med* 2002;30:2448-2452.
43. Kurtzman NA, Rogers PW, Boonjarern S, et al. Effect of infusion of pharmacologic amounts of vasopressin on renal electrolyte excretion. *Am J Physiol* 1975;228:890-894.
44. Dunser WM, May JA, Stallinger A, Ritsch N, et al. Cardiac performance during vasopressin infusion in postcardiotomy shock. *Intensive Care Med* 2002;28:746-751.
45. Shelly MP, Greatorex R, Calne RY, et al. The physiological effects of vasopressin when used to control intra-abdominal bleeding. *Intensive Care Med* 1988;14:526-531.
46. O'Brien A, Clapp L, Singer M. Terlipressin for norepinephrine-resistant septic shock. *Lancet* 2002;359:1209-1210.
47. Scharte M, Meyer J, Van Aken H, et al. Hemodynamic effects of terlipressin (a synthetic analog of vasopressin) in healthy and endotoxemic sheep. *Crit Care Med* 2001;29:1756-1760.
48. Brackett DJ, Schaefer CF, Wilson GL. The role of vasopressin in the maintenance of cardiovascular function during early endotoxin shock. *Adv Shock Res* 1983;9:147-156.
49. Mohrning J, Glanzer K, Maciel JA, et al. Greatly enhanced pressor response to antidiuretic hormone in patients with impaired cardiovascular reflexes due to idiopathic orthostatic hypotension. *J Cardiovas Pharmacol* 1980;2:367-376.
50. Goetz KL, Bond GC, Smith WE. Effect of moderate hemorrhage in humans on plasma ADH and renin. *Proc Soc Exp Biol Med* 1974;145: 277-280.
51. Reid IA. Role of nitric oxide in the regulation of renin and vasopressin secretion. *Front Neuroendocrinol* 1994;15:551-583.
52. Day TA, Randle JC, Renaud LP. Opposing alpha and beta adrenergic mechanisms mediate dose-dependent actions of norepinephrine on supraoptic vasopressin neurons *in vivo*. *Brain Res* 1985;358:171-179.
53. Oyama H, Suzuki Y, Satoh S, et al. Role of nitric oxide in the cerebral vasodilatory responses to vasopressin and oxytocin in dogs. *J Cereb Blood Flow Metab* 1993;13:285-290.
54. Wakatsuki T, Nakaya Y, Inoue I. Vasopressin modulates K(+) channel activities of cultured smooth muscle cells from porcine coronary artery. *Am J Physiol* 1992;263:491-496.
55. Rurark DW. Plasma vasopressin levels during hemorrhage in mature and immature fetal sheep. *J Dev Physiol* 1979;47:699-703.
56. Sharshar T, Carlier R, Blanchard A, Feydy A. Depletion of neurohypophyseal content of vasopressin in septic shock. *Crit Care Med* 2002;30:497-500.
57. Abid O, Akca S, Haji-Michael, et al. Strong vasopressor support may be futile in the intensive care unit patient with multiple organ failure. *Crit Care Med* 2000;28:947-949.
58. Umino T, Kusano E, Muto S, et al. AVP inhibits LPS and IL-1 B stimulated NO and cGMP via V-1 receptor in cultured rat mesangial cells. *Am J Physiol* 1999;276:433-441.
59. Nambi P, Whitman M, Gessner G, et al. Vasopressin mediated inhibition of atrial natriuretic factor stimulated cGMP accumulation in an established smooth muscle cell line. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:8492-8495.
60. Lindberg JS, Copley JB, Melton K, et al. Lysine vasopressin in the treatment of refractory hemodialysis induced hypotension. *Am J Nephrol* 1990;10:269-275.
61. Nelson MT, Quayle JM. Physiological roles and properties of potassium channels in arterial smooth muscle. *Am J Physiol* 1995;268:799-822.
62. Dunser M, Wenzel V, May JA, Hasibeder RW. Arginine vasopressin in vasodilatory shock: a new therapy approach? *Der Anaesthesist* 2002;51:650-659.

