

Revista de la Asociación Mexicana de
Medicina Crítica y Terapia Intensiva

Volumen
Volume **17**




Número
Number **5** Septiembre-Octubre
September-October **2003**

Artículo:




**Vasopresina: una nueva alternativa
terapéutica en el enfermo grave**

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva, AC

**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***

Vasopresina: una nueva alternativa terapéutica en el enfermo grave

Dr. Raúl Carrillo Esper,* Dr. Roberto Carvajal Ramos,† Dr. César Hernández Aguilar†

RESUMEN

En los últimos años se han descrito una serie de alteraciones endocrinológicas asociadas a deterioro hemodinámico y vasodilatación refractaria en el estado de choque y paro cardíaco, una de las cuales por su relevancia es la deficiencia de vasopresina. La vasopresina actúa a través de 3 diferentes receptores de proteína G denominados V_{1a} , V_{1b} y V_2 . En diversos estudios experimentales y ensayos clínicos se ha demostrado su utilidad en choque séptico, choque post-cardiotomía, choque hipovolémico en fase dilatada, intoxicaciones y en paro cardíaco secundario a taquicardia ventricular sin pulsos y fibrilación ventricular.

En estados de choque con vasodilatación la dosis recomendada es de 0.01 a 0.04 UI/min, dosis más elevadas se asocian a isquemia miocárdica, esplácnica y cutánea. En taquicardia ventricular sin pulsos y fibrilación ventricular de acuerdo a la Asociación Americana de Cardiología es recomendación IIb y se utiliza a dosis única de 40 UI.

Palabras clave: Vasopresina, vasodilatación, choque, paro cardíaco, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular.

En el estado de choque se presenta una respuesta hemodinámica e inmunometabólica denominada respuesta inflamatoria sistémica que tiene como finalidad mantener la homeostasis, perfusión y oxigenación tisulares. Conforme el estado de choque se acentúa, se hace evidente el desequilibrio inflamatorio/anti-inflamatorio y el enfermo evoluciona a una fase de choque irreversible asociado a vasodilatación en la cual existe pobre respuesta a líquidos y vasopresores.

SUMMARY

Several endocrinological alterations have been reported in hemodynamic deterioration associated to refractory vasodilated shock and cardiac arrest. Vasopressin plays a major role in the development of these complications. Vasopressin interacts with three different protein G related receptors denominated V_{1a} , V_{1b} and V_2 . Experimental and clinical trials have shown the efficacy of vasopressin in the management of septic shock, post-cardiotomy shock, dilated phase of hemorrhagic shock, intoxications and cardiac arrest due to pulseless ventricular tachycardia and ventricular fibrillation.

The recommended dose of vasopressin for management of vasodilated shock is 0.01 to 0.04 UI/minute. Higher doses are associated with myocardial ischemia and cutaneous and splanchnic hypoperfusion. The American Heart Association recommends the use of vasopressin as a bolus of 40 UI in the management of pulseless ventricular tachycardia and ventricular fibrillation; this is considered a IIb recommendation.

Key words: Vasopressin, vasodilation, shock, cardiac arrest, ventricular fibrillation, ventricular tachycardia.

En los últimos años se han descrito una serie de alteraciones endocrinológicas asociadas al deterioro hemodinámico en la fase vasodilatada del estado de choque y en paro cardíaco, una de las cuales por su relevancia es la deficiencia de vasopresina.

El objetivo de este artículo es el describir la cinética de la vasopresina en el estado de choque con vasodilatación y su empleo en esta entidad.

1. FISIOLÓGÍA

La vasopresina (VP) también conocida como hormona antidiurética (HAD), es un nonapéptido con dos puentes disulfuro entre dos cisteínas. Se sintetiza como prohormona en las neuronas magnocelulares de los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo, se transporta unida a la neurofisisina

* Jefe del Servicio de Unidad de Terapia Intensiva, Profesor de Post-Grado de Medicina del Enfermo en Estado Crítico, Hospital Central Sur de Alta Especialidad.

† Residente de Medicina del Enfermo en Estado Crítico, Hospital Central Sur de Alta Especialidad.

por el tracto supraóptico-hipofisiario a la neurohipófisis donde es almacenada para liberarse en pulsos del 10 al 20% del contenido total. Una vez que se inicia su liberación, la síntesis hipotalámica continúa a una menor tasa, evento que se acentúa en los estados de choque. La oxitocina que es otra hormona de la hipófisis posterior es estructuralmente similar a la vasopresina pero se diferencia por tener una isoleucina en posición 3 y una leucina en posición 8, sustituyendo a la fenilalanina y a arginina respectivamente.¹⁻³

La regulación de la síntesis y liberación de vasopresina es secundaria a estímulos osmóticos y no osmóticos.

a. Regulación osmótica

La hiperosmolaridad es uno de los principales estímulos para la liberación de vasopresina. Ésta es sensada por osmorreceptores centrales y periféricos. Los osmorreceptores periféricos se encuentran localizados en el sistema portal y están encargados de sensar cambios en la osmolaridad sérica inducidos por líquidos y alimentos. El estímulo aferente viaja a través del vago a las neuronas magnocelulares. Los osmorreceptores centrales se encuentran en regiones cerebrales excluidas de la barrera hematoencefálica y las mismas neuronas magnocelulares actúan como sensores de osmolaridad respondiendo con despolarización a la hipertonidad.^{4,5}

b. Regulación no osmótica

La hipotensión y la disminución de volumen intravascular son los principales estímulos no osmóticos que inducen síntesis y liberación de vasopresina a través de receptores de estiramiento que se encuentran en aurícula izquierda, arco aórtico y seno carotídeo.

Otros estímulos no osmóticos que directamente inducen la liberación de vasopresina son: dolor, hipoxia, acidosis y vómito, los cuales actúan a través de mediadores como son: acetilcolina, histamina, nicotina, dopamina, prostaglandinas, angiotensina II y catecolaminas. La hipoxia y la hipercapnia a su vez, estimulan quimiorreceptores del cuerpo carotídeo y a través de este mecanismo inducen liberación de vasopresina.

El óxido nítrico influye en la cinética de la vasopresina por vía del GMPc. La norepinefrina estimula por acción central a través de recep-

tores $\alpha 1$ la liberación de vasopresina y por otro lado inhibe la liberación de ésta a través de su acción sobre receptores β y αII .^{8,9}

Los niveles de vasopresina en condiciones de normotensión y buena hidratación son < de 4 pg/mL. La deshidratación, la hiperosmolaridad y la hipotensión incrementan sus niveles de 10 a 20 pg/mL. Su vida media es de 10 a 35 minutos y se metaboliza por vasopresinasas hepática y renal.¹⁰⁻¹²

La vasopresina actúa a través de tres diferentes receptores de proteína G denominados V_{1a} , V_{1b} (en algunas nomenclaturas denominado receptor V_3) y V_2 ¹³ (cuadro I).

- Receptor V_{1a} . Se localiza preferentemente en células musculares lisas. Median vasoconstricción a través de activación de fosfolipasa C y liberación de calcio por la vía de fosfoinositol. Se han descrito también en riñón, miometrio, vejiga, adipocitos, hepatocitos, plaquetas, bazo y testículos.
- Receptor V_{1b} . Se localiza en hipófisis y media la producción de ACTH a través del sistema de proteína G e incremento de AMPc intracelular.
- Receptor V_2 . Se localiza en células del sistema colector tubular renal. Median la reabsorción de agua a través de adenilciclase e incremento del AMPc, lo que induce fosforilación de acuaporinas y formación de canales apicales de agua.

Los efectos fisiológicos de la vasopresina son:

Cuadro I. Receptores de vasopresina.

Receptor	Mecanismo de acción	Efecto clínico
V_{1a}	Activación de fosfolipasa C y liberación de calcio por vía de fosfoinositol	Vasoconstricción
V_{1b}	Incremento de AMP intracelular, interacción con proteínas G	Producción de ACTH
V_2	Incremento de AMP cíclico, interacción con adenilciclase, fosforilación de acuaporinas y formación de canales apicales de agua	Reabsorción de agua

1. Osmorregulación y mantenimiento de normovolemia.
2. Efecto antidiurético mediante su interacción con receptores V_2 .
3. Mantener ritmos circadianos de sueño y regulación de temperatura.
4. Vasoconstricción.
5. Secretagogo de ACTH.
6. Liberación de factor de Von-Willebrand (desmopresina).
7. Agregación plaquetaria.

La vasopresina en condiciones fisiológicas y concentraciones normales, tiene poco efecto sobre el control de la presión arterial. Deben alcanzarse concentraciones de 50 pg/mL para lograr un incremento significativo en la presión arterial media, sin embargo en estados de hipotensión inducidos por hipovolemia, la vasopresina a través de su efecto sobre receptores V_1 es fundamental para mantener presión arterial. En este aspecto la vasopresina difiere de las catecolaminas en que ésta es un vasopresor débil cuando hay integridad del sistema autonómico. En modelos experimentales la vasopresina es un potente vasoconstrictor en piel, músculo esquelético, grasa, páncreas y tiroides, con menos efecto a nivel coronario y de la circulación cerebral. Además de su efecto vasopresor, la vasopresina mediante su interacción con el receptor V_2 induce vasodilatación a nivel cutáneo y de arteriola aferente. La vasopresina disminuye la presión de la arteria pulmonar en estados de hipoxia y en situaciones fisiológicas, efecto que se revierte a concentraciones de 30 a 50 pg/mL.^{14,15}

2. CHOQUE CON VASODILATACIÓN

El choque con vasodilatación se ha redefinido recientemente como una entidad caracterizada por hipotensión, vasodilatación refractaria a catecolaminas e hiperdinamia que evoluciona a hipoperfusión tisular grave y disfunción orgánica múltiple.¹⁶

La sepsis es la causa más frecuente de esta entidad pero también se ha descrito en acidosis láctica, intoxicación por monóxido de carbono, choque hemorrágico, choque cardiogénico, posterior a bypass cardiopulmonar, intoxicación por metformin, intoxicación por cianuro y paro cardiaco con actividad eléctrica sin pulso.

En el estado de choque vasodilatado a pesar de las altas concentraciones de catecolaminas plasmáticas y de actividad del sistema renina-angioten-

sina existe falla del músculo liso vascular para responder a éstos. Los mecanismos involucrados en este proceso son: (figura 1)

- Activación de los canales de potasio sensibles a ATP en la membrana celular del músculo liso vascular.
- Activación de la sintetasa inducible de óxido nítrico.
- Deficiencia de vasopresina.

2A. CANALES DE POTASIO SENSIBLES A ATP

La activación de los canales de potasio sensibles a ATP hiperpolarizan la membrana plasmática y bloquean la entrada de calcio a la célula. Este mecanismo es crítico dado que la disponibilidad de calcio en el aparato contráctil es fundamental para mantener la contracción inducida por diferentes estímulos incluyendo las catecolaminas, como está descrito en casos de choque séptico, paro cardiaco y estadios avanzados de choque hemorrágico refractario a volumen. Existen activadores neuro-hormonales

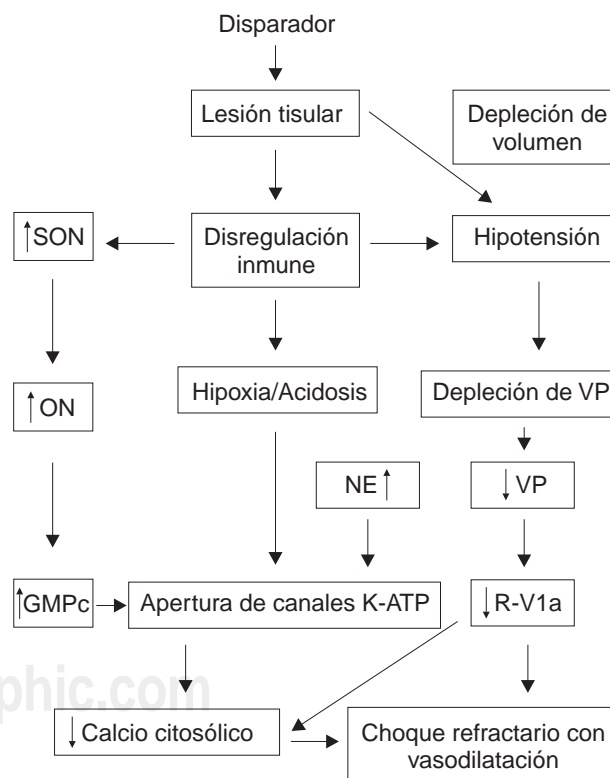


Figura 1. Fisiopatología de vasodilatación en estado de choque refractario.

de los canales de potasio sensibles a ATP, los cuales pueden perpetuar el choque vasodilatado como son el péptico natriurético auricular, el péptido relacionado al gen de la calcitonina y la adenosina. Este canal también puede ser activado por óxido nítrico a través de GMPc.¹⁷⁻¹⁹

2B. ÓXIDO NÍTRICO

El incremento en la síntesis de óxido nítrico contribuye a la hipotensión y a la resistencia a vasopresores en el choque con vasodilatación. Este fenómeno es secundario a incremento en la expresión de la sintetasa inducible de óxido nítrico en diferentes células pero fundamentalmente a nivel de células endoteliales por acción de varias citocinas como la interleucina 1β , interleucina 6, factor de necrosis tumoral e interferón gamma. Dentro de sus efectos el óxido nítrico hiperpolariza el canal de calcio citosólico a través de la nitrosilación directa del canal y activación de proteincinasa dependiente de GMPc. Este proceso conduce a una disminución a la disponibilidad de calcio citosólico y a vasodilatación refractaria a catecolaminas y endotelina.²⁰⁻²²

2C. VASOPRESINA

La osmorregulación y el control de la normovolemia a través de su efecto antidiurético son la principal función fisiológica de la vasopresina, sin embargo, también está involucrada en la homeostasis cardiovascular a través de vasoconstricción inducida por barorreflexos. En situaciones fisiológicas la vasopresina a través del mecanismo ya comentado juega un papel menor en la regulación de la presión arterial, pero en hipotensión y estado de choque secundarios a hemorragia o sepsis contribuye de una manera fundamental al control de la presión arterial.

El efecto antidiurético de la vasopresina se logra con niveles plasmáticos de 1 a 7 pg/mL, su efecto vasoconstrictor para mantener el tono vascular en estados de choque requiere de niveles de 10 a 200 pg/mL. En situaciones agudas los niveles de vasopresina se incrementan para disminuir posteriormente fenómeno al que Landry denominó niveles inapropiadamente bajos de vasopresina, debido a que a pesar de que los niveles de esta hormona se encontraban en rango fisiológico o por debajo de éste, eran insuficientes para mantener el tono vascular. El mismo autor en modelos de choque hemorrágico y séptico describió una cinética característica de la vasopresina en la cual en la fase inicial del

estado de choque los niveles séricos de ésta se incrementan hasta 300 pg/mL y en una segunda fase disminuyen entre 5 y 30 pg/mL asociándose ésta a vasodilatación refractaria. Recientemente el grupo de Annane corroboró los hallazgos de Landry y demostró en un excelente ensayo clínico que los enfermos con choque séptico refractario cursaban con deficiencia relativa de vasopresina o bajos niveles de ésta.²³⁻²⁶

Se ha demostrado que la vasopresina potencia los efectos de las catecolaminas en los vasos sanguíneos de tal manera que la deficiencia de ésta acentúa la hipotensión y la resistencia a las catecolaminas. Por otro lado, el tono vascular es altamente dependiente de los niveles de cortisol y como fue comentado la vasopresina es factor permisivo para la síntesis y liberación de ACTH y de esta manera de cortisol, por lo tanto la deficiencia de vasopresina acentúa la vasodilatación inducida por deficiencia de cortisol.²⁷

Los niveles séricos bajos de vasopresina en el choque refractario son secundarios a:

- Depleción de vasopresina en hipófisis posterior secundaria a liberación masiva por estimulación osmótica y barorreceptora.
- Insuficiencia autonómica con bloqueo de barorreceptores periféricos e interferencia de la señal disparadora a nivel central.
- Niveles elevados de norepinefrina como parte de la respuesta metabólica al estado de choque o secundaria al uso terapéutico de ésta inhibe la liberación de vasopresina.
- Incremento en la síntesis de óxido nítrico del endotelio vascular de la hipófisis posterior con la subsecuente inhibición en la liberación de vasopresina.

Experimentalmente los efectos de la vasopresina en estados de choque se observan en los primeros 15 minutos de iniciada la infusión y se caracterizan por el incremento de la resistencia vascular sistémica y de la presión arterial media con dosis tan bajas de 0.04 U/min.

EMPLEO DE VASOPRESINA EN ESTADOS DE CHOQUE

La vasopresina tiene en la actualidad varias indicaciones para el manejo de las siguientes entidades asociadas a vasodilatación en el enfermo grave:

- 3a. Choque séptico.
- 3b. Choque postcardiotomía.
- 3c. Choque hipovolémico en fase dilatada.
- 3d. Reanimación cardiopulmonar.

3A. CHOQUE SÉPTICO

En 1997 Landry publicó el primer estudio clínico en el que demostró los efectos benéficos de la infusión de vasopresina en pacientes con choque séptico vasodilatado y que se caracterizaba por incremento en la resistencia vascular periférica y en la presión arterial media. A partir de este estudio aparecieron publicaciones por Malay, Tsuneyoshi, Holmes, Danzer, Argenziano, Rosenzweig, Morales, Chen, Carrillo, O'Brien y Patel en los cuales se corroboran los resultados de Landry. En todos ellos se emplearon dosis bajas de vasopresina a dosis de infusión de 0.01 a 0.06 U/min. En todos estos estudios se demostró de manera uniforme la mejoría hemodinámica de los enfermos una vez iniciada la infusión de vasopresina, lo cual permitió la disminución y aun el retiro de otros vasopresores como norepinefrina y dopamina. Un hallazgo relevante es la mejoría e incremento de la diuresis una vez iniciada la infusión de vasopresina, lo cual parecería un efecto paradójico de ésta pero se explica por la mejoría hemodinámica lograda, el incremento en la perfusión esplácnica al disminuir y/o suspender otros vasopresores y su efecto natriurético. Los enfermos que no responden al empleo de vasopresina habitualmente tienen mal pronóstico y fallecen en estado hiperdinámico descompensado con vasodilatación refractaria.²⁸⁻⁴⁰

Los mecanismos involucrados en el efecto hemodinámico de la vasopresina para revertir la vasodilatación en choque refractario son:

- Las concentraciones inapropiadamente bajas de vasopresina favorecen una mayor disponibilidad de receptores V_{1a} . Este proceso favorece que la vasopresina administrada aun a dosis bajas los ocupe y se ejerza su efecto vasoconstrictor.
- Potencia el efecto vasoconstrictor de catecolaminas.
- Inhibe los canales de potasio dependientes de ATP en el músculo liso vascular, lo cual favorece mayor disponibilidad de calcio citosólico en el músculo liso.
- Bloquea al GMPc que es el segundo mensajero del óxido nítrico, lo cual inhibe su acción vasodilatadora.

- Inhibe la síntesis de la sintetasa inducible de óxido nítrico.

La vasopresina acuosa usada en infusión tiene una vida media corta, motivo por el cual al suspenderse puede reactivarse el mecanismo fisiopatológico que lleva a vasodilatación, por este motivo O'Brien realizó un estudio con el empleo de terlipresina, que es un análogo de la vasopresina y que tiene vida media prolongada. Demostró que un bolo único de 1 a 2 mg fue efectivo para revertir el choque y vasodilatación en 8 enfermos refractarios al empleo de norepinefrina, esteroides y azul de metileno, lo cual hizo posible mejorar la presión de perfusión y disminuir la dosis de norepinefrina. Estos hallazgos fueron corroborados por otros autores aun en enfermos con hipotensión transoperatoria refractaria secundaria al empleo crónico de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.^{41,42}

3B. CHOQUE POSTCARDIOTOMÍA

En el estado de choque vasodilatado refractario postcardiotomía el cual es secundario a una intensa respuesta inflamatoria, se ha demostrado que la infusión de vasopresina a dosis de 2 a 6 U/h, mejora el estado hemodinámico, la presión de perfusión y el trabajo miocárdico sin condicionar isquemia cardiaca, lo cual hace posible el retiro de los dispositivos de asistencia mecánica ventricular y la disminución en la dosis de vasopresores e inotrópicos.

3C. CHOQUE HIPOVOLÉMICO EN FASE DILATADA

El choque hipovolémico que se torna refractario al empleo de volumen como se ve en trauma con hemorragia exsanguinante y reemplazo masivo de volumen, habitualmente tiene un mal pronóstico y una muy elevada tasa de mortalidad. En estos casos uno de los principales mecanismos fisiopatológicos que se asocia a vasodilatación y refractariedad es la depleción de vasopresina. Morales fue el primero en demostrar en un modelo experimental de perros en estado de choque hipovolémico refractario a volumen y norepinefrina que la infusión continua de vasopresina de 1 a 4 μ u/kg/min mejoraba el estado hemodinámico y revertía el estado de choque. Voelckel corroboró los resultados de Morales en un modelo porcino de choque hemorrágico secundario a trauma penetrante de hígado. En otro modelo porcino se de-

mostró que la vasopresina a diferencia del placebo, el volumen y la norepinefrina mejoraba el estado hemodinámico, revertía el estado de choque e incrementaba la sobrevida.^{43,44}

3D. REANIMACIÓN CARDIOPULMONAR

Durante el paro cardiocirculatorio se presenta un estado de intensa vasodilatación con estasis sanguínea esplácnica y muscular que se asocia a una grave hipoperfusión coronaria y cerebral.

El objetivo del empleo de vasopresores durante la reanimación cardiopulmonar (RCP) es el de revertir la vasodilatación e inducir vasoconstricción para mantener perfusión coronaria y cerebral, optimizar el gasto cardíaco y la presión arterial media para mantener presión de perfusión cerebral por lo menos en 30 mmHg.⁴⁵

El vasopresor ideal durante las maniobras de RCP sería aquel que incrementara la perfusión miocárdica y cerebral sin causar disminución del flujo sanguíneo sistémico, que pudiese aplicarse por varias vías obteniendo niveles séricos adecuados, que mejorara la sobrevida y la recuperación neurológica, que la hipoxia, la hipercarbia y acidosis no interfirieran con su acción y que sus efectos secundarios fueran mínimos o no existieran.⁴⁶

La efectividad de las maniobras de RCP no depende exclusivamente del empleo de vasopresores sino también de otras variables como son: Entrenamiento del personal que las realiza, tiempo de respuesta, enfermedades asociadas, ritmo cardíaco inicial, edad, raza, lugar donde se presentó el paro, disponibilidad de una unidad de medicina intensiva, accesibilidad de equipo de reanimación y manejo hospitalario postparo.

La adrenalina es hasta el momento uno de los medicamentos más usados durante las maniobras de RCP a pesar de que la Asociación Americana de Corazón (American Heart Association) y el Consejo Europeo de Reanimación no han mostrado evidencia contundente de que incremente la sobrevida y recuperación neurológica, motivo por el cual de clase IIb ha pasado a clase indeterminada. Estudios experimentales han mostrado que la estimulación β intensa de la epinefrina a las dosis empleadas durante la RCP induce: Arritmias de reentrada, incremento del consumo miocárdico de oxígeno, arritmias ventriculares y alteración en la relación ventilación-perfusión. Su efecto terapéutico se bloquea por la hipoxia, acidosis e hipercarbia que se presenta durante el paro cardiocirculatorio.⁴⁷⁻⁵²

En un estudio clínico australiano la epinefrina no mejoró la sobrevida o el alta hospitalaria comparada con placebo. Varios estudios multicéntricos no han mostrado que dosis altas de epinefrina mejoren la sobrevida. Dosis acumuladas de 4 mg *versus* 1 mg son deletéreas y se asocian a un peor pronóstico neurológico.⁵³

En modelos experimentales y ensayos clínicos de paro cardíaco se ha demostrado que la sobrevida y la recuperación neurológica es mejor cuando los niveles endógenos de vasopresina y endotelina son mayores. En no sobrevivientes de paro cardíaco los niveles de ACTH y cortisol endógeno son menores y la vasopresina a través de receptores V_{1b} incrementan los niveles séricos de éstos, lo cual mejora el estado hemodinámico de los enfermos. Por lo anterior, se postuló que la vasopresina pudiese tener un efecto relevante durante las maniobras de RCP.⁵⁴⁻⁵⁶

1. MODELOS EXPERIMENTALES

Lindner llevó a cabo un estudio en el que comparó vasopresina a dosis de 0.2, 0.4 y 0.8 U/kg con epinefrina y demostró que la vasopresina era más efectiva para mantener la perfusión y el flujo sanguíneo orgánico el cual se mantenía por más tiempo y los animales pudieron ser reanimados con más éxito. La combinación de vasopresina con epinefrina *versus* epinefrina sola mantuvo la misma perfusión ventricular pero incrementó de manera significativa el hipoflujo cerebral, lo cual es secundario a que la combinación vasopresina/adrenalina por acción sobre receptores V_1 y α alteran la disponibilidad de calcio y los niveles de óxido nítrico a nivel de los vasos cerebrales que favorecen la vasodilatación. Wenzel demostró que la vasopresina por vía endobronquial mejoraba la perfusión coronaria 4 minutos después de su administración cuando se empleaba a la misma dosis que la intravenosa, a diferencia de la epinefrina de la cual se requirieron dosis aproximadamente 10 veces más altas para obtener el mismo efecto. En un modelo porcino de fibrilación ventricular la vasopresina administrada por vía intraósea alcanzó buenos niveles séricos y estabilizó las variables hemodinámicas como presión de perfusión coronaria y de retorno espontáneo del ritmo cardíaco. En base a los estudios previos se ha concluido que la vasopresina empleada a las mismas dosis puede ser administrada por vía endovenosa, endobronquial e intraósea en modelos animales de paro cardíaco y fibrilación ventricular con buenos resultados.⁵⁷⁻⁶¹

A pesar de los conocimientos actuales sobre el efecto de la vasopresina en RCP y la toxicidad inducida por catecolaminas, la adrenalina sigue siendo recomendada en aplicación intermitente y repetida durante las maniobras de RCP. En relación a este punto Wenzel y Lindner demostraron en un modelo porcino para valorar perfusión coronaria durante RCP que la adrenalina era efectiva solamente después de la primera de 3 dosis intravenosas a diferencia de la vasopresina que fue efectiva después de cada una de sus aplicaciones. Los animales manejados con vasopresina sobrevivieron y los manejados con adrenalina murieron.⁶²

La perfusión tisular y cerebral son determinantes en el periodo trans y postmaniobras de reanimación para la sobrevida y recuperación neurológica. En este aspecto Prengel y Lindner demostraron que durante el empleo de vasopresina el flujo esplácnico, muscular y cutáneo disminuye de manera significativa y que esto se asocia al incremento del flujo sanguíneo coronario y cerebral. Voelckel y Lindner en otro modelo animal de paro cardíaco demostraron que ni la función ni el flujo sanguíneo renal se alteraban y que la vasopresina combinada con dosis bajas de dopamina mantenía el flujo mesentérico y la perfusión intestinal durante y después de la RCP. Lindner, Prengel y Wenzel en diferentes estudios de paro cardíaco breve y prolongado demostraron que la vasopresina mantenía, a diferencia de la adrenalina, mejor aporte de oxígeno cerebral y orgánico y que éste no estaba modificado por sobre-estimulación metabólica como se ve con el empleo de catecolaminas. Todos los animales con paro cardíaco prolongado (> 20 minutos) sobrevivieron cuando se empleó vasopresina mientras que los manejados con adrenalina y placebo murieron.⁶³⁻⁶⁵

Kampfi demostró que después de la RCP empleando vasopresina la lesión neurológica era menor, lo cual lo demostró mediante resonancia magnética nuclear en la cual se observó que el edema, infartos o hemorragias parenquimatosas eran menores.⁶⁶

En modelo de asfixia porcina la combinación de vasopresina y adrenalina fue superior tanto como para obtener circulación espontánea como sobrevida y recuperación neurológica que al emplearse cada una por separado.⁶⁷

Todo lo anterior demuestra desde el punto de vista experimental que la vasopresina es superior a la adrenalina durante las maniobras de RCP.

2. ESTUDIOS CLÍNICOS

Varios estudios clínicos en enfermos con taquicardia ventricular sin pulsos y fibrilación ventricular han mostrado que la vasopresina mejora el estado hemodinámico y restablece la circulación espontánea cuando la terapia estándar a base de compresiones torácicas, ventilación, desfibrilación y epinefrina han fallado aún después de tiempos tan prolongados como de 40 minutos. Otros ensayos clínicos no han encontrado diferencias en el restablecimiento de circulación espontánea y sobrevida con el empleo de vasopresina o adrenalina.⁶⁸⁻⁷¹

En un estudio retrospectivo de paro pediátrico intrahospitalario prolongado y refractario la administración de vasopresina a dosis de 0.4 U/kg contribuyó a restablecer el ritmo cardíaco y la circulación.

En un gran estudio multicéntrico que incluyó 1,219 pacientes que presentaron paro cardíaco extrahospitalario se comparó vasopresina a dosis única de 40 UI *versus* adrenalina a dosis convencionales. El análisis preliminar de los resultados muestra que el empleo inicial de vasopresina mejora los estándares de reanimación y sobrevida.

La vasopresina se recomienda en taquicardia ventricular sin pulsos, fibrilación ventricular (Clase IIb Asociación Americana de Corazón) y algunos autores en actividad eléctrica sin pulsos. La dosis es de 40 UI en un solo bolo, si después de 5 a 10 minutos no se obtiene recuperación del ritmo cardíaco y de la circulación se debe continuar con el algoritmo convencional a base de compresiones, adrenalina, desfibrilación.

Se ha descrito en la literatura el empleo de la vasopresina durante RCP en: Dosis repetidas, infusión continua, combinación con otros medicamentos (nitroglicerina y adrenalina), su empleo por vía endobronquial e intraósea, en paro cardíaco por asfixia y su empleo en niños, indicaciones que no están validadas aún para su aplicación en la práctica clínica.^{72,73}

En resumen, las ventajas de la vasopresina sobre la epinefrina durante las maniobras de RCP en pacientes con taquicardia ventricular sin pulsos y fibrilación ventricular son:

- Vasoconstricción más intensa.
- Mejor presión de perfusión miocárdica.
- Mejor presión de perfusión cerebral.
- Mantiene su efecto aun durante hipoxia, acidosis e hipercarbia.
- No incrementa el consumo de oxígeno.

- Mejora la oxigenación cerebral.
- Mantiene la secreción de ACTH y los niveles de cortisol.
- Vida media más prolongada.
- Mejora la sobrevida y la recuperación neurológica.
- Útil en casos de paro cardíaco prolongado (> 15 minutos).

APLICACIÓN CLÍNICA

Los estudios en los que se basa el empleo clínico de la vasopresina son series de casos, descriptivas, no controladas y con un pequeño número de enfermos. El único estudio comparativo y aleatorizado es el de Malay en el que se demostró que la vasopresina mejoraba significativamente el estado hemodinámico de los enfermos cuando se comparaba con norepinefrina. A pesar de lo anterior y de que aún no se tiene un nivel elevado de recomendación con medicina basada en evidencia, la vasopresina está ganando un lugar importante en el armamentario terapéutico del intensivista para el manejo de estados de choque refractario con vasodilatación. En un trabajo publicado recientemente por el Dr. Dellinger se recomienda el empleo de la vasopresina en infusión a dosis de 0.01 a 0.04 U/min cuando no hay respuesta a la norepinefrina.⁷⁴

En nuestra experiencia la vasopresina deberá de emplearse de manera temprana en enfermos con choque vasodilatado y a dosis bajas de infusión (0.01 a 0.04 U/min) en combinación con dosis bajas de norepinefrina. La ventaja de este abordaje es potenciar el efecto de ambas y evitar los efectos deletéreos secundarios a dosis elevadas de estos agentes.

La infusión de vasopresina debe de mantenerse el tiempo suficiente para revertir el estado de vasodilatación y lograr la disminución en la dosis y retiro de otros vasopresores. En diferentes estudios el tiempo de la infusión es de 4 a 96 horas. Este debe de valorarse e individualizarse para cada paciente en particular.

La vasopresina no debe de emplearse como tratamiento heroico cuando el enfermo está moribundo, en choque vasodilatado refractario y con disfunción orgánica múltiple, pues en estos casos no tendrá ningún efecto terapéutico.

Los efectos colaterales de la infusión de vasopresina, sobre todo cuando se emplea a dosis altas son: isquemia cardíaca, cutánea, esplácnica, insuficiencia hepática, hipertensión pulmonar y agregación plaquetaria.

En los trabajos publicados, el empleo de dosis bajas de infusión no se asocian a efectos colaterales y como se comentó en párrafos previos mejoran la perfusión esplácnica y renal. Se recomienda durante su infusión monitorizar la perfusión esplácnica mediante la determinación del gradiente gástrico-arterial de bióxido de carbono.

No deben de emplearse de manera simultánea dosis elevadas de norepinefrina y vasopresina pues esta medida condicionará efectos colaterales graves manifestados como isquemia e hipoperfusión, sobre todo a nivel esplácnico y hepático. Es conveniente una vez iniciada la infusión de vasopresina y en cuanto se logre la estabilidad hemodinámica disminuir lo más pronto posible la dosis de norepinefrina y aun suspenderla.

CONCLUSIONES

La vasopresina se está posicionando como una excelente alternativa terapéutica sola o en combinación con otros vasopresores para el manejo de entidades asociadas a vasodilatación intensa que se presentan en la práctica diaria de la medicina intensiva como son estados de choque vasodilatado asociados a sepsis, intoxicaciones, postcardiotomía y hemorragia en fase tardía. En taquicardia ventricular sin pulsos y fibrilación ventricular es recomendación IIb y puede emplearse como primera alternativa medicamentosa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barberis C, Mouillac B, Durroux T. Structural bases of vasopressin/oxytocin receptor function. *J Endocrinol* 1998; 156:223-229.
2. Bourque CW. Osmoregulation of vasopressin neurons: a synergy of intrinsic and synaptic processes. *Prog Brain Res* 1998;119:59-76.
3. Leng G, Brown CH, Russell JA. Physiological pathways regulating the activity of magnocellular neurosecretory cells. *Prog Neurobiol* 1999;57:625-655.
4. Sklar AH, Schrier RW. Central nervous system mediators of vasopressin release. *Physiol Rev* 1983;63:1243-1280.
5. Bourque CW, Oliet SH, Richard D. Osmoreceptors, osmoreception, and osmoregulation. *Front Neuroendocrinol* 1994;15:231-274.
6. Robertson GL, Shelton RL, Athar S. The osmoregulation of vasopressin. *Kidney Int* 1976;10:25-37.
7. Schrier RW, Berl T, Anderson RJ. Osmotic and nonosmotic control of vasopressin release. *Am J Physiol* 1979;236: 321-332.
8. Reid IA. Role of nitric oxide in the regulation of renin and vasopressin secretion. *Front Neuroendocrinol* 1994;15: 351-383.
9. Day TA, Randle JC, Renaud LP. Opposing α - and β -adrenergic mechanisms mediate dose-dependent actions of

- norepinephrine on supraoptic vasopressin neurones *in vivo*. *Brain Res* 1985;358:171-179.
10. Morton JJ, Padfield PL, Forsling ML. A radioimmunoassay for plasma arginine-vasopressin in man and dog: application to physiological and pathological states. *J Endocrinol* 1975; 65: 411-424.
 11. Czaczkes JW. Physiologic studies of antidiuretic hormone by its direct measurement in human plasma. *J Clin Invest* 1964;43:1625-1640.
 12. Share L, Kimura T, Matsui K et al. Metabolism of vasopressin. *Fed Proc* 1985;44:59-61.
 13. Chen P. Vasopressin: New uses in critical care. *Am J Med Sci* 2002;324:146-154.
 14. Chen JM, Cullinane S, Spanier TB et al. Vasopressin deficiency and pressor hypersensitivity in hemodynamically unstable organ donors. *Circulation* 1999;100:244-246.
 15. Cowley AW Jr, Switzer SJ, Guinn MM. Evidence and quantification of the vasopressin arterial pressure control system in the dog. *Circ Res* 1980;46:58-67.
 16. Landry D, Oliver J. The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med* 2001;345:588-595.
 17. Surks HK, Mochisuki N, Kasai Y et al. Regulation of myosin phosphatase by a specific interaction with cGMP-dependent protein kinase α . *Science* 1999;286:1583-1587.
 18. Jackson WF. Ion channels and vascular tone. *Hypertension* 2000;35:173-178.
 19. Quayle JM, Nelson MT, Standen NB. ATP-sensitive and inwardly rectifying potassium channels in smooth muscle. *Physiol Rev* 1997;77:1165-1232.
 20. Titheradge MA. Nitric oxide in septic shock. *Biochim Biophys Acta* 1999;1411:437-455.
 21. Taylor BS, Geller DA. Molecular regulation of the human inducible nitric oxide synthase (iNOS) gene. *Shock* 2000;13:413-424.
 22. Kilbourn R. Nitric oxide synthase inhibitors—a mechanism-based treatment of septic shock. *Crit Care Med* 1999;27:857-858.
 23. Errington ML, Rocha e Silva M Jr. Vasopressin clearance and secretion during haemorrhage in normal dogs and in dogs with experimental diabetes insipidus. *J Physiol* 1972;227:395-418.
 24. Sharshar T, Blanchard A, Paillard M, Raphael JC, Gajdos P, Annane D. Circulating vasopressin levels in septic shock. *Crit Care Med* 2003;31:1752-1758.
 25. Sharshar T, Carlier R, Blanchard A, Feydy A, Gray F, Paillard M, Raphael JC, Gajdos P, Annane D. *Crit Care Med* 2002;30:497-500.
 26. Landry DW, Levin HR, Gallant EM et al. Vasopressin pressor hypersensitivity in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med* 1997;25:1279-1282.
 27. Buijk SE, Bruining HA. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation* 1998; 98:187.
 28. Landry DW, Levin HR, Gallant EM et al. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation* 1997;95:1122-1125.
 29. Malay MB, Ashton RC, Landry DW et al. Low dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock. *J Trauma* 1999;47:699-703.
 30. Argenziano M, Choudhri AF, Oz MC et al. Prospective randomized trial of arginine vasopressin in the treatment of vasodilatory shock after left ventricular assist device placement. *Circulation* 1997;96:286-290.
 31. Argenziano M, Chen JM, Choudhri AF et al. Management of vasodilatory shock after cardiac surgery: identification of predisposing factors and use of a novel pressor agent. *Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116:973-980.
 32. Argenziano M, Chen JM, Cullinane S et al. Arginine vasopressin in the management of vasodilatory hypotension after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:814-817.
 33. Rosenzweig EB, Starc TJ, Chen JM et al. Intravenous arginine-vasopressin in children with vasodilatory shock after cardiac surgery. *Circulation* 1999;100:182-186.
 34. Morales D, Madigan J, Cullinane S et al. Reversal by vasopressin of intractable hypotension in the late phase of hemorrhagic shock. *Circulation* 1999;100:226-229.
 35. Morales D, Cullinane S, Spainer TB et al. Arginine vasopressin in the treatment of 50 patients with postcardiotomy vasodilatory shock. *Ann Thorac Surg* 2000;69:102-106.
 36. Chen JM, Cullinane S, Spainer TB et al. Vasopressin deficiency and pressor hypersensitivity in hemodynamically unstable organ donors. *Circulation* 1999;100:244-246.
 37. Gold JA, Cullinane S, Chen JM. Vasopressin as an alternative to norepinephrine in the treatment of miltrona induced hypotension. *Crit Care Med* 2000;28:249-252.
 38. Tsuneyoshi I, Yamada H, Kakihana Y et al. Hemodynamic and metabolic effects of low dose vasopressin in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med* 2001;29:350-360.
 39. Carrillo ER, González SJ. Vasopresina para el manejo del choque refractario con vasodilación. *Rev Asoc Med Crit y Ter Int* 2003;17:5-18.
 40. Carrillo ER, Calvo CB. Vasopresina para el tratamiento del choque refractario con vasodilación en quemaduras graves. *Cir Ciruj* 2003;71:129-136.
 41. O'Brien A, Clapp L, Singer M. Terlipressin for norepinephrine-resistant septic shock. *Lancet* 2002;359:1209-1210.
 42. Meersschaert K. Terlipressin-ephedrine versus ephedrine to treat hypotension at the induction of anesthesia in patients chronically treated with angiotensin converting-enzyme inhibitors: a prospective, randomized, double-blinded, crossover study. *Anesth Analg* 2002;94:835-840.
 43. Voelckel WG, Raedler C, Wenzel V et al. Arginine vasopressin, but not epinephrine, improves survival in uncontrolled hemorrhagic shock after liver trauma in pigs. *Critical Care Med* 2003;31:1160-1165.
 44. Voelckel WG, Lurie KG, Lindner KH et al. Vasopressin improves survival after cardiac arrest in hypovolemic shock. *Anesth Analg* 2000;91:627-634.
 45. Kern KB, Niemann JT. Coronary perfusion pressure during cardiopulmonary resuscitation. In: Paradis NA, Halperin HR, Nowak RM, editors. *Cardiac arrest: the science and practice of resuscitation medicine*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996:270-285.
 46. Wenzel V, Ewy GA, Lindner KH. Vasopressin and endothelin during cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med* 2000;28:233-235.
 47. Ditchey RV, Lindenfeld JA. Failure of epinephrine to improve the balance between myocardial oxygen supply and demand during CPR in dogs. *Circulation* 1988;78: 382-389.
 48. Niemann JT, Haynes KS, Garner D et al. Postcountershock pulseless rhythms: response to CPR, artificial cardiac pacing, and adrenergic agonists. *Ann Emerg Med* 1986; 15:112-120.
 49. Tang W, Weil MH, Gazmuri R et al. Pulmonary ventilation/perfusion defects induced by epinephrine during CPR. *Circulation* 1991;84:2101-2107.

50. Thrush DN, Downs JB, Smith RA. Is epinephrine contraindicated during cardiopulmonary resuscitation? *Circulation* 1997;96:2709-2714.
51. Tang W, Weil MH, Sun S et al. Epinephrine increases the severity of postresuscitation myocardial dysfunction. *Circulation* 1995;92:3089-3093.
52. Tovar OH, Jones JL. Epinephrine facilitates cardiac fibrillation by shortening action potential refractoriness. *J Mol Cell Cardiol* 1997;29:1447-1455.
53. Woodhouse SP, Cox S, Boyd P et al. High dose and standard dose adrenaline do not alter survival, compared with placebo, in cardiac arrest. *Resuscitation* 1995;30:243-249.
54. Schultz CH, Rivers EP, Feldkamp CS et al. A characterization of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function during and after human cardiac arrest. *Crit Care Med* 1993;21:1339-1347.
55. Kornberger E, Prengel AW, Krismer A et al. Vasopressin-mediated adrenocorticotropin release increases plasma cortisol concentrations during cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med* 2000;28:3517-3521.
56. Lindner KH, Haak T, Keller A et al. Release of endogenous vasopressors during and after cardiopulmonary resuscitation. *Heart* 1996;75:145-150.
57. Lindner KH, Prengel AW, Plenninger EG et al. Vasopressin improves vital organ blood flow during closed-chest cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Circulation* 1995;91:215-221.
58. Wenzel V, Lindner KH, Augenstein S et al. Vasopressin combined with epinephrine decreases cerebral perfusion compared with vasopressin alone during cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Stroke* 1998;29:1467-1468.
59. Wenzel V, Lindner KH, Prengel AW et al. Endobronchial vasopressin improves survival during CPR in pigs. *Anesthesiology* 1997;86:1375-1381.
60. Ralston SH, Tacker WA, Showen L et al. Endotracheal versus intravenous epinephrine during electromechanical dissociation with CPR in dogs. *Ann Emerg Med* 1985;14:1044-1048.
61. Wenzel V, Lindner KH, Augenstein S et al. Intraosseous vasopressin improves coronary perfusion pressure rapidly during cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Crit Care Med* 1999;27:1565-1569.
62. Wenzel V, Lindner KH, Krismer AC et al. Repeated administration of vasopressin, but not epinephrine, maintains coronary perfusion pressure after early and late administration during prolonged cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Circulation* 1999;99:1379-1384.
63. Prengel AW, Lindner KH, Keller A. Cardiovascular function during the postresuscitation phase after cardiac arrest in pigs: a comparison of epinephrine versus vasopressin. *Crit Care Med* 1996;24:2014-2019.
64. Prengel AW, Lindner KH, Wenzel V et al. Splanchnic and renal blood flow after CPR with epinephrine and vasopressin in pigs. *Resuscitation* 1998;38:19-24.
65. Wenzel V, Lindner KH, Krismer AC et al. Improved survival and neurological outcome with vasopressin after prolonged resuscitation in pigs. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:527-533.
66. Kampf A, Schmutzhard E, Franz G et al. Prediction of recovery from post-traumatic vegetative state with cerebral magnetic resonance imaging. *Lancet* 1998;351:1763-1767.
67. Voelckel WG, Lurie KG, Lindner KH et al. Comparison of epinephrine and vasopressin in a pediatric porcine model of asphyxial cardiac arrest. *Crit Care Med* 2000;28:3777-3783.
68. Lindner KH, Dirks B, Strohmenger HU et al. A randomized comparison of epinephrine and vasopressin in patients without-of-hospital ventricular fibrillation. *Lancet* 1997;349:535-537.
69. Stiell IG, Hebert P, Wells G et al. Evaluation of the myocardial ischemia subgroup in the vasopressin epinephrine cardiac arrest (VECA) trial. *Acad Emerg Med* 2000;7:439-041.
70. Krismer AC, Wenzel V, Lindner KH et al. Vasopressin oder adrenalin beider Therapie des präklinischen Herskreislaufstillstandes: Studienprotokoll einer vergleichenden, multizentrischen, europäischen, blockrandomisierten DoppelblindStudie unter der Schirmherrschaft des European Resuscitation Council. *Noftall Rettungsmed* 1999;2:478-485.
71. Stiell IG, Hebert PC, Wells GA et al. Vasopressin versus epinephrine for in-hospital cardiac arrest: A randomized controlled trial. *Lancet* 2001;358:105-109.
72. Lurie KG, Voelckel WG, Iskos DN et al. Combination drug therapy with vasopressin, adrenaline (epinephrine) and nitroglycerin improves vital organ blood in a porcine model of ventricular fibrillation. *Resuscitation* 2002;54:187-194.
73. Mann K, Berg RA, Nadkarni V. Beneficial effects of vasopressin in prolonged pediatric cardiac arrest: a case series. *Resuscitation* 2002;52:149-156.
74. Dellinger P. Cardiovascular management of septic shock. *Crit Care Med* 2003;31:946-955.

Correspondencia:
Dr. Raúl Carrillo Esper
Periférico Sur 4091,
Col. Fuentes del Pedregal,
Delegación Tlalpan, México, D.F.
TEL. 5645 1684, EXT. 51155
Dirección de correo electrónico:
seconcapcma@medinet.net.mx