

Revista Mexicana de Anestesiología

Volumen 27
Volume

Número 3
Number

Julio-Septiembre 2004
July-September

Artículo:

Vasopresina: su aplicación en anestesiología

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Colegio Mexicano de Anestesiología, 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*



Medigraphic.com

Vasopresina. Su aplicación en anestesiología

Dr. Raúl Carrillo-Esper,* Dr. Roberto Carvajal-Ramos**

RESUMEN

* Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía. Vicepresidente del Colegio Mexicano de Anestesiología.

** Residente de Medicina del Enfermo en Estado Crítico.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Raúl Carrillo Esper
Periférico Sur 4091, Col. Fuentes del Pedregal,
Delegación Tlalpan, México, D. F.
Tel. 5645 1684, Ext. 51155
seconcapcma@medinet.net.mx
dr_carvajalr@hotmail.com

Recibido para publicación: 28-04-04

Aceptado para publicación: 07-06-04

La deficiencia de vasopresina es característica del estado de choque vasodilatado refractario. 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, postcirugía cardíaca, hipovolémico en fase dilatada, hipotensión trans-operatoria inducida por inhibidores de la ECA y milrinona, paro cardíaco y 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. La terlipresina a dosis de 1 mg en dosis única es el tratamiento de elección en la hipotensión refractaria transoperatoria secundaria a inhibidores de la ECA y milrinona. En taquicardia ventricular sin pulsos y fibrilación ventricular de acuerdo a la Asociación Americana de Cardiología es recomendación IIb.

Palabras clave: Vasopresina, vasodilatación, choque, hipotensión trans-operatoria, paro cardíaco, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular.

SUMMARY

Vasopressin deficiency is common in refractory vasodilated shock. Vasopressin acts by means of three different receptors related to G protein, known as V_{1a} , V_{1b} and V_2 . Experimental and clinical trials have shown the usefulness of vasopressin in the management of septic shock; postoperative shock after heart surgery; the dilated phase of hemorrhagic shock; intraoperative hypotension induced by ACE inhibitors and milrinone; pulseless cardiac arrest and ventricular tachycardia; and ventricular fibrillation. The recommended dose of vasopressin for the management of vasodilated shock is 0.01 to 0.04 IU/minute. Higher doses are associated with myocardial ischemia and cutaneous and splanchnic hypoperfusion. Terlipressin in a single, 1-mg dose is the first-choice treatment for intraoperative hypotension induced by ACE inhibitors and milrinone. The American Heart Association recommends the use of vasopressin as a bolus of 40 IU in the management of pulseless ventricular tachycardia and ventricular fibrillation; this is considered a IIb recommendation.

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

El anestesiólogo en su práctica cotidiana maneja cada vez con más frecuencia enfermos en estado de choque y paro cardíaco. El conocimiento actual de la fisiopatología y algoritmos terapéuticos ha disminuido la mortalidad de estas dos entidades. En los últimos años se han descrito una serie de alteraciones endocrinológicas asociadas al deterioro hemodinámico en la fase vasodilatada del estado de choque séptico y hemorrágico y en el paro cardíaco, una de las cuales por su relevancia es la deficiencia de vasopresina.

El objetivo de este artículo es describir la cinética de la vasopresina en el enfermo grave sometido a cirugía, la fisiopatología del choque vasodilatado y sus indicaciones terapéuticas.

1. FISIOLOGÍA

La vasopresina (VP) también conocida como hormona anti-diurética (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 neurofisina 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 recep-

tores 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 receptores α_1 la liberación de vasopresina y por otro lado inhibe la liberación de ésta a través de su acción sobre receptores β y α_2 ^(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 vasopresinas 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

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

induce fosforilación de acuaporinas y formación de canales apicales de agua.

Los efectos fisiológicos de la vasopresina son:

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 cardígenico, posterior a bypass cardiopulmonar, intoxicación por metformin, intoxicación por cianuro y paro cardíaco 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-angiotensina, 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 cardíaco y estadios avanzados de choque hemorrágico refractario a volumen. Existen activadores neuro-hormonales de los canales de potasio sensibles a ATP, los cuales pueden perpetuar el choque vasodilatado como son el péptido 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 1b, interleucina 6, factor de

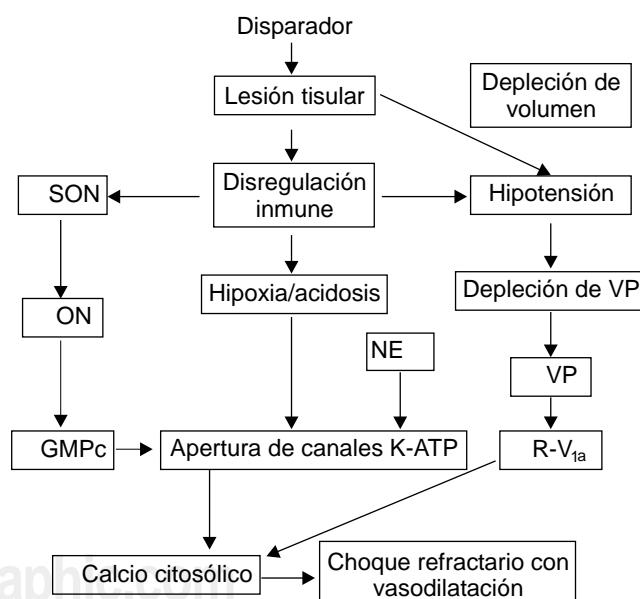


Figura 1. Fisiopatología de vasodilatación en estado de choque refractario.

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 barorreflejos. 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.

3. 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 post-cirugía cardíaca.
- 3c. Choque hipovolémico en fase dilatada.
- 3d. Hipotensión refractaria durante anestesia general en pacientes tratados con milrinona e inhibidores de la ECA.
- 3e. 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 POSTCIRUGÍA CARDÍACA

En el paciente sometido a cirugía cardíaca y a Bypass cardiolpulmonar se presenta con frecuencia hipotensión y estado de choque vasodilatado refractario, el cual es secundario a una intensa respuesta inflamatoria. Argenziano demostró que los niveles de vasopresina en estos enfermos y en aquéllos sometidos a colocación de dispositivos de asistencia ventricular se encuentran por debajo de 0.3 mg/ml lo cual se asocia a hipotensión persistente y dependencia de balón de contrapulsación asociándose a hipoperfusión sistémica, disfunción orgánica múltiple y elevada mortalidad. 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 cardíaca, lo cual hace posible el retiro de los dispositivos de asistencia mecánica ventricular y la disminución en la dosis de vasopresores e inotrópicos. En estos enfermos el mecanismo de acción de la vasopresina es mantener el balance circulatorio mediante su acción vasoconstrictora a nivel periférico y relajante a nivel de la circulación pulmonar, coronaria y mesentérica por liberación de óxido nítrico y prostaglandinas, además de inhibir la liberación de mediadores inflamatorios como la IL-1 y FNT, lo que favorece la restauración de la reactividad vascular y la acción de los mediadores contráctiles del músculo liso vascular como son la endotelina, el tromboxano y catecolaminas⁽⁴³⁻⁴⁶⁾.

Morales y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo en 50 pacientes con choque vasodilatado post-cardiotomía refractarios al manejo con dispositivo de asistencia ventricular y altas dosis de catecolaminas. La infusión de vasopresina a dosis de 2-6 U/h incrementó la presión arterial media y la resistencia vascular sistémica logrando disminuir la dosis de norepinefrina de 11.7 ± 13 a 7.9 ± 6 mg/min. La vasopresina no comprometió la perfusión esplácnica o miocárdica y se presentó mejoría significativa en la función renal. Dünser y colaboradores realizaron un análisis retrospectivo en 41 pacientes con choque vasodilatado refractario a catecolaminas posterior a cirugía de corazón. En estos enfermos la infusión de vasopresina de 4-6 U/h mejoró la presión arterial media y el índice de trabajo ventricular izquierdo con disminución significativa en los requerimientos de milrinona y norepinefrina⁽⁴⁷⁾.

3C. CHOQUE HIPOVOLÉMICO EN FASE VASODILATADA

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 elevada tasa de mortalidad. En estos casos uno de los principales mecanismos fisiopatológicos que se asocia a vasodilatación y refractariedad es la deplección 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 g/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 el cual después de alcanzar por la hemorragia presión arterial media < 20 mmHg los animales recibieron de manera aleatorizada una infusión continua de vasopresina de 0.04 U/kg/min, o norepinefrina 45 mg/kg/min o placebo. Todos los animales a los que se infundió placebo o norepinefrina murieron a los 15 minutos de llegar al choque, los animales que

recibieron vasopresina sobrevivieron sin que se incrementara la pérdida sanguínea. En el modelo porcino de paro cardíaco por choque hipovolémico Voelckel demostró que la infusión de vasopresina a dosis de 0.8 U/kg a diferencia del placebo o la infusión de epinefrina incrementaba la sobrevida y hacía más fácil la reversión del paro cardíaco y la fibrilación ventricular con restauración del estado hemodinámico^(48,49).

3D. HIPOTENSIÓN REFRACTARIA DURANTE ANESTESIA GENERAL EN PACIENTES TRATADOS CON MILRINONA E INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA

La vasopresina y su análogo sintético terlipresina se han usado con excelentes resultados en el manejo de enfermos tratados con inhibidores de la ECA y milrinona que desarrollan hipotensión refractaria a efedrina durante la inducción anestésica y la anestesia general. En esta entidad además de la vasodilatación, los mecanismos fisiopatológicos condicionantes son la depresión miocárdica y venodilatación inducidos por anestésicos intravenosos e inhalados. El tono simpático, el sistema renina-angiotensina-aldosterona y la vasopresina son fundamentales para mantener la presión arterial y la homeostasis circulatoria durante la anestesia. La anestesia interfiere con el sistema simpático e induce una dependencia de la presión arterial al sistema renina-angiotensina y a la vasopresina. Los inhibidores de la ECA son ampliamente usados en el manejo de los pacientes hipertensos y al inhibir el sistema potencia los efectos hipotensores y vasodilatadores de los anestésicos. La milrinona, un inotrópico inhibidor de la fosfodiesterasa ampliamente utilizado en la unidad de terapia intensiva tiene un potente efecto vasodilatador que se potencia en los enfermos graves que son sometidos a procedimientos anestésicos. Por lo anterior, el anestesiólogo deberá diagnosticar oportunamente esta entidad en la cual el manejo es a base de volumen y terlipresina. En un estudio aleatorizado publicado recientemente se demostró claramente que la terlipresina es superior a la noradrenalina, efedrina y placebo para restaurar el estado hemodinámico en enfermos con vasodilatación e hipotensión trans-anestésica que recibían milrinona o inhibidores de la ECA. La dosis recomendada de terlipresina es de 1 mg IV en dosis única y de vasopresina infusión de 0.04 U/min. Además de su acción sobre receptores V₁ la terlipresina incrementa la afinidad de receptores adrenérgicos e incrementa la afinidad del calcio al aparato contráctil. No se han descrito casos de isquemia miocárdica durante su uso^(42,50-52).

3E. REANIMACIÓN CARDIOPULMONAR

Durante el paro cardio-circulatorio 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⁽⁵³⁾.

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 interfieran con su acción y que sus efectos secundarios fueran mínimos o no existieran⁽⁵³⁾.

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 b 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⁽⁵⁴⁻⁵⁹⁾.

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⁽⁶⁰⁾.

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 pos-

tuló que la vasopresina pudiese tener un efecto relevante durante las maniobras de RCP⁽⁶¹⁻⁶³⁾.

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 V₁ 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⁽⁶⁴⁻⁶⁸⁾.

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⁽⁶⁹⁾.

La perfusión tisular y cerebral son determinantes en el período 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 va-

sopresina 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⁽⁷⁰⁻⁷³⁾.

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⁽⁷⁴⁾.

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⁽⁷⁵⁾.

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 aun 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⁽⁷⁶⁻⁷⁹⁾.

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 transtracheal 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⁽⁸⁰⁻⁸²⁾.

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).

4. APPLICACIÓN 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 anestesiólogo para el manejo de estados de choque refractario con vasodilatación como se presenta en sepsis, choque hipovolémico avanzado, postcirugía cardíaca, hipotensión transoperatoria inducida por inhibidores de la ECA y milrinona, donadores cadávericos de órganos, enfermos quemados, etc. 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^(83,84).

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. Éste 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 con disfunción orgánica múltiple, pues en estos casos no tendrá ningún efecto terapéutico y sus efectos deletéreos se acentuarán.

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 condicionaría 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⁽⁸⁵⁾.

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 del anestesiólogo, como son: estados de choque vasodilatado asociados a sepsis, inhibidores de la ECA, milrinona, postcirugía cardíaca y choque hemorrágico en fase tardía. En taquicardia ventricular sin pulsos y fibrilación ventricular es recomendación IIb.

REFERENCIAS

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 I 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. Depletion of neurohypophyseal content of Vasopressin in septic shock. *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 milrinone 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 vasodilatación. *Rev Asoc Med Crit y Ter Int* 2003;17:5-18.
40. Carrillo ER, Calvo CB. Vasopresina para el tratamiento del choque refractario con vasodilatación 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 anaesthesia in patients chronically treated with angiotensin converting-enzyme inhibitors: a prospective, randomized, double-blinded, crossover study. *Anesth Analg* 2002;94:835-840.
43. Dünser WM, Mayr AJ, Ulmer H, Ritsch N, et al. The effects of vasopressin on systemic hemodynamics in catecholamine-resistant septic and postcardiotomy shock: A retrospective analysis. *Anesth Analg* 2001;93:7-13.
44. Licker M, Schweizer A. Vasopressin and postcardiopulmonary bypass refractory hypotension. *Anesth Analg* 1999;88:695.
45. Argenziano M, Asim C, Mehmet O, Eric AR, et al. A Prospective randomized trial of arginine vasopressin in the treatment of vasodilatory shock after left ventricular assist device placement. *Circulation* 1997;96:S286-S290.
46. Overand PT, Teply JF. Vasopressin for the treatment of refractory hypotension after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1998;86:1207-1209.
47. Dünser MW, Mayr AJ, Stallinger A, et al. Cardiac performance during vasopressin infusion in postcardiotomy shock. *Intensive Care Med* 2002;28:746-751.
48. 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.
49. Voelckel WG, Lurie KG, Lindner KH, et al. Vasopressin improves survival after cardiac arrest in hypovolemic shock. *Anesth Analg* 2000;91:627-634.
50. Boccardo G, Ouattara A, Godet G, Dufresne E, et al. Terlipressin versus norepinephrine to correct refractory arterial hypotension after general anaesthesia in patients chronically treated with renin-angiotensin system inhibitors. *Anesthesiology* 2003;98:1338-1344.

51. Eyraud D, Brabant S, Nathalie D, Fleron MH, et al. Treatment of system. *Anesth Analg* 1999;88:980-984.
52. Medel J, Boccaro G, Van de Steen E, Bertrand M, et al. Terlipressin for treating intraoperative hypotension: Can it unmask myocardial ischemia? *Anesth Analg* 2001;93:53-55.
53. Kern KB, Niemann JT. Coronary perfusion pressure during cardiopulmonary resuscitation. In: Paradis NA, Halpern HR, Nowak RM, editors. *Cardiac arrest: the science and practice of resuscitation medicine*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996:270-285.
54. Wenzel V, Ewy GA, Lindner KH. Vasopressin and endothelin during cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med* 2000;28:233-235.
55. 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.
56. 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.
57. Tang W, Weil MH, Gazmuri R, et al. Pulmonary ventilation/perfusion defects induced by epinephrine during CPR. *Circulation* 1991;84:2101-2107.
58. Thrush DN, Downs JB, Smith RA. Is epinephrine contraindicated during cardiopulmonary resuscitation? *Circulation* 1997;96:2709-2714.
59. Tang W, Weil MH, Sun S, et al. Epinephrine increases the severity of postresuscitation myocardial dysfunction. *Circulation* 1995;92:3089-3093.
60. Tovar OH, Jones JL. Epinephrine facilitates cardiac fibrillation by shortening action potential refractoriness. *J Mol Cell Cardiol* 1997;29:1447-1455.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. Lindner KH, Haak T, Keller A, et al. Release of endogenous vasopressors during and after cardiopulmonary resuscitation. *Heart* 1996;75:145-150.
65. 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.
66. 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.
67. Wenzel V, Lindner KH, Prengel AW, et al. Endobronchial vasopressin improves survival during CPR in pigs. *Anesthesiology* 1997;86:1375-1381.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. Prengel AW, Lindner KH, Wenzel V, et al. Splachnic and renal blood flow after CPR with epinephrine and vasopressin in pigs. *Resuscitation* 1998;38:19-24.
73. 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.
74. Kampfi 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.
75. Voelkel 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.
76. Lindner KH, Dirks B, Strohmenger HU, et al. A randomized comparison of epinephrine and vasopressin in patients with out-of-hospital ventricular fibrillation. *Lancet* 1997;349:535-537.
77. 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.
78. Krismer AC, Wenzel V, Lindner KH, et al. Vasopressin oder adrenalin bei der Therapie des präklinischen Herz-Kreislaufstillstandes: Studienprotokoll einer vergleichenden, multizentrischen, europäischen, blockrandomisierten Doppelblindstudie unter der Schirmherrschaft des European Resuscitation Council. *Noftall Rettungsmed* 1999;2:478-485.
79. 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.
80. Lurie KG, Voelkel 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.
81. Mann K, Berg RA, Nadkarni V. Beneficial effects of vasopressin in prolonged pediatric cardiac arrest: a case series. *Resuscitation* 2002;52:149-156.
82. Efrati O, Barak A, Ben-Abraham R, Modan-Moses D, et al. Should vasopressin replace adrenaline for endotracheal drug administration? *Crit Care Med* 2003;31:572-576.
83. Dellinger P. Cardiovascular management of septic shock. *Crit Care Med* 2003;31:946-955.
84. Chen JM, Cullinane S, Spanier TB, Artrip JH, et al. Vasopressin Deficiency and Pressor Hypersensitivity In Hemodynamically Unstable Organ Donors. *Circulation* 1999;100:S244-S246.
85. Dünser MW, Mayr AJ, Tür A, Pajk W, et al. Ischemic skin lesions as a complication of continuous vasopressin infusion in catecholamine-resistant vasodilatory shock: Incidence and risk factors. *Crit Care Med* 2003;31:1394-1398.