

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA



Evaluación del uso de vasopresina para reducir la dosis de perfusión de noradrenalina

AUTOR: CARRETERO GIL, EZEQUIEL

GALIANA IVARS, MARÍA. TORAL TORAL, ÚRSULA.

Departamento de Patología y Cirugía

Curso académico 2022-2023

Convocatoria de junio

Resumen

Introducción. El shock supone un grave problema en las unidades de críticos. La arginina vasopresina (AVP) es un fármaco de reciente introducción potencialmente útil como vasopresor de segunda línea en el shock con resistencias vasculares disminuidas refractario a noradrenalina (NA). Nuestro objetivo es comprobar si su uso logra disminuir la dosis de NA evitando los efectos deletéreos asociados a altas dosis. Como objetivos secundarios estudiaremos el impacto de su administración en la función renal, efectos adversos (arritmias y complicaciones isquémicas) y mortalidad.

Material y métodos. Se ha realizado un estudio observacional retrospectivo unicéntrico en la Unidad de Cuidados Críticos Quirúrgicos (UCCQ) del Hospital General Universitario Dr. Balmis (HGUDB). Para el análisis estadístico se empleó el test de Wilcoxon y estadísticos descriptivos. Se consideró significativa un $p < 0,05$.

Resultados. En nuestra población de estudio ($n=32$) se observa reducción significativa de la dosis de NA tras la administración de AVP ($p<0,001$). En los subgrupos con shock séptico ($p=0,013$) y hemorrágico ($p=0,004$) también se observa reducción significativa, mientras que en el grupo de shock vasopléjico post cirugía cardiaca con circulación extracorpórea (post-CEC) no se evidencia ($p=0,062$). Se observa un aumento significativo de las cifras de creatinina ($p=0,023$). El porcentaje de arritmias de novo es del 6,3%, el de complicaciones isquémicas 15,6% y la mortalidad del 59,4%.

Conclusiones. El uso de AVP en la UCCQ del HGUDB logra reducir la dosis de perfusión de NA en pacientes con shock de características distributivas refractario al tratamiento convencional. El papel de la AVP respecto a la función renal en nuestra población aún está por determinar.

Abstract

Introduction. Shock is a common and severe problem in critical care units. Arginine vasopressin (AVP) is a vasopressor recently introduced in our environment that could be useful as second-line vasopressor in cases of shock with decreased vascular resistance refractory to norepinephrine (NE). Our objective is to verify if the administration of AVP manages to reduce the dose of NA and avoid deleterious effects associated with high doses. As secondary objectives we will study the impact of its administration on renal function, adverse effects (arrhythmias and ischemic complications) and mortality.

Material and methods. A single-center, retrospective observational study was carried out in the Surgical Critical Care Unit (UCCQ) of the Hospital General Universitario Dr. Balmis (HGUDB). For the statistical analysis, the Wilcoxon test and descriptive statistics were used. A $p < 0.05$ was considered significant.

Results. In our study sample ($n=32$) a significant reduction in the NE dose ($p<0.001$) was observed after the administration of AVP. In the subgroups with septic shock ($p=0.013$) and hemorrhagic shock ($p=0.004$), a significant reduction was also observed, while in the vasoplegic shock group after cardiac surgery with extracorporeal circulation this was not evident ($p=0.062$). A significant increase in the serum creatinine concentration is observed ($p=0.023$). The percentage of new onset arrhythmias is 6.3%, the percentage of ischemic complications 15.6%, and mortality is 59.4%.

Conclusions. The use of AVP in the UCCQ of the HGUDB manages to reduce the dose of NE infusion in patients with shock with distributive characteristics refractory to conventional treatment. The role of AVP with respect to renal function in our population remains to be determined.

Key words: Shock, Vasoplegia, Norepinephrine, Arginine Vasopressin

Introducción

El shock circulatorio es un estado de hipoperfusión tisular mantenido en el tiempo que causa daño y muerte celular, por lo que genera un estado de extrema gravedad. La mortalidad de los pacientes con shock ronda el 33%¹, llegando hasta cifras del 80-90% en los casos de shock refractarios y con evolución hacia fallo multiorgánico².

Además, se trata de un problema frecuente, puesto que alrededor de un tercio de los pacientes de las unidades de cuidados críticos lo presentan en algún momento a lo largo del ingreso³. Dentro de su clasificación, la incidencia de cada tipo de shock depende de la unidad y la población a la que se atiende, pero en general, el shock séptico, el hipovolémico y el cardiogénico son los más frecuentes. El shock séptico es aquel en el que existen alteraciones en la distribución del flujo sanguíneo, con resistencias vasculares disminuidas, ante una respuesta inmunitaria y proinflamatoria del paciente en el contexto de una infección; generalmente en presencia de un gasto cardíaco normal o elevado. En el shock hipovolémico, la hipoperfusión tisular viene dada por una reducción del volumen sanguíneo, por lo que también disminuye la precarga, el volumen sistólico y el gasto cardíaco. En ocasiones, en la fase tardía de este tipo de shock tras el restablecimiento de la volemia, se pueden asociar reducciones de las resistencias vasculares sistémicas que perpetúan el estado de shock. Cuando la pérdida de volumen sanguíneo se debe a la pérdida directa de sangre por rotura de algún vaso sanguíneo, se habla de shock hemorrágico. En el shock cardiogénico, la hipoperfusión se debe a una disminución de la contractilidad miocárdica y del vaciamiento incompleto de los ventrículos durante la sístole, que derivan en un descenso del gasto cardíaco.

Dependiendo de la etiología del shock, el tratamiento requerirá diferentes abordajes terapéuticos específicos. Así, cuando el shock tiene características distributivas y las

resistencias vasculares están disminuidas, los fármacos vasopresores son fundamentales en el tratamiento de soporte.

La primera línea de tratamiento farmacológico vasopresor actualmente es la noradrenalina (NA)⁴, que se trata de una catecolamina que se sintetiza de forma endógena en la médula suprarrenal. Entre sus efectos, produce vasoconstricción por la activación de los receptores α -adrenérgicos (en especial α -1)⁴. El empleo de la NA, sobre todo si se emplea a dosis elevadas, se asocia a importantes efectos adversos⁵ como isquemia periférica, isquemia intestinal, arritmias potencialmente mortales, miocardiopatía de esfuerzo, glaucoma agudo, y empeoramiento de la función renal por hipoperfusión llegando incluso a un fracaso renal con necesidad de técnicas de depuración extrarrenal⁴.

Como segunda línea se encuentra la arginina vasopresina (AVP), un fármaco de reciente introducción en nuestro entorno. Se trata de un nonapéptido sintetizado en el hipotálamo y almacenado y secretado en la neurohipófisis⁶. Se ha evidenciado un déficit relativo de AVP endógeno en las situaciones de shock entre las 24-48 horas del inicio de éste, justificado por diversos motivos⁶. En primer lugar, por una liberación abrupta de las reservas en el hipotálamo de AVP en los estadios iniciales del shock séptico. Por otro lado, elevadas concentraciones circulantes de NA y de glucocorticoides endógenos parece disminuir la liberación de AVP en este contexto de shock establecido. Otros factores que se han visto implicados son la inhibición tónica de la liberación de AVP por los receptores de volumen auriculares, y la liberación masiva de óxido nítrico en el shock distributivo. El principal efecto vasopresor de la AVP ocurre por activación del receptor V1 del músculo liso de los vasos sanguíneos⁶. También se ha descrito que, a diferencia de la desensibilización observada con NA exógena durante el shock séptico, la sensibilidad a la acción de AVP se encuentra aumentada⁶. Aunque la activación del receptor V2 en el túbulo colector de las nefronas produce efecto antidiurético por aumento de la expresión

AQP-2, en la administración exógena se llegan a concentraciones suprafisiológicas y el efecto que predomina es el diurético por vasoconstricción selectiva de arteriola eferente por receptores V1 y vasodilatación de la arteriola aferente por efecto del receptor V2 en el endotelio vascular⁶. De esta forma, la AVP tiene potencial terapéutico como nefroprotector, siendo la disfunción renal uno de los principales problemas en los pacientes en situación de shock.

En las guías actuales⁴, se recomienda la administración de AVP para reducir la dosis de NA y otros adrenérgicos y mantener una presión arterial media (PAM) ≥ 65 mmHg como objetivo. No obstante, en la actualidad, no se ha realizado ningún estudio en nuestro entorno, por lo que consideramos relevante evaluar los resultados del uso de AVP en nuestra población con shock distributivo.

Hipótesis de trabajo

El empleo de AVP produce una reducción de la dosis de perfusión de NA manteniendo PAM ≥ 65 mmHg en los pacientes con shock de características distributivas en la UCCQ del HGUDB.

Objetivo principal

Comparar la dosis de perfusión de NA (en $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) antes del inicio de la AVP y a las 6 horas del comienzo de dicha perfusión.

Objetivos secundarios

Comparar el nivel de creatinina en el último control analítico antes de iniciar la perfusión de AVP con el que presentan a las 24h del inicio de la misma.

Cuantificar la aparición de efectos adversos relacionados con el uso de AVP, tales como arritmias y complicaciones isquémicas.

Determinar la mortalidad durante la estancia en la UCCQ durante el ingreso de los pacientes tratados con AVP.

Material y métodos

Pacientes de estudio

→ Criterios de inclusión

Fueron incluidos en el estudio todos los pacientes mayores de 18 años diagnosticados de shock distributivo refractario a tratamiento convencional con NA en la Unidad de Cuidados Críticos Quirúrgicos (UCCQ) del Hospital General Universitario Dr. Balmis (HGUDB). Este se definió como hipoperfusión tisular (PAM < 65 mmHg) secundaria a bajas resistencias vasculares sistémicas (<1600 $\text{din}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^2/\text{cm}^5$) con índice cardiaco normal ($\geq 2,5 \text{ L}/\text{min}/\text{m}^2$) y refractaria a tratamiento con NA. El diagnóstico se llevó a cabo bien por monitorización hemodinámica invasiva mediante un sistema de termodilución (Swan-Ganz o PiCCO) y/o por una presión de pulso (presión sistólica – presión diastólica) > de 50 mmHg y/o por datos ecocardiográficos de shock distributivo (Tabla 1).

Tabla 1. Hallazgos ecocardiográficos de shock distributivo

De precarga conservada	De contractilidad conservada
Volumen telediastólico ajustado por superficie corporal $\geq 34 \text{ mL}/\text{m}^2$	Integral velocidad-tiempo en el tracto de salida del ventrículo izquierdo > 18 cm
Diámetro de vena cava inferior $\geq 25 \text{ mm}$	Fracción de acortamiento $\geq 30\%$
Relación ondas E/e' < 8 y ondas E/A < 1	Fracción de eyección $\geq 45\%$
Variabilidad velocidad máxima en el tracto de salida del ventrículo izquierdo < 12%	Fracción de cambio de área 35-65%
Variabilidad de la integral velocidad-tiempo en el tracto de salida del ventrículo izquierdo < 20%	MAPSE > 10 mm
Variación del diámetro de la vena cava inferior < 12%	Onda S > 5,4 cm/s

MAPSE: Mitral Annular Plane Systolic Excursion

→ **Criterios de exclusión (Tabla 2)**

Tabla 2. Criterios de exclusión

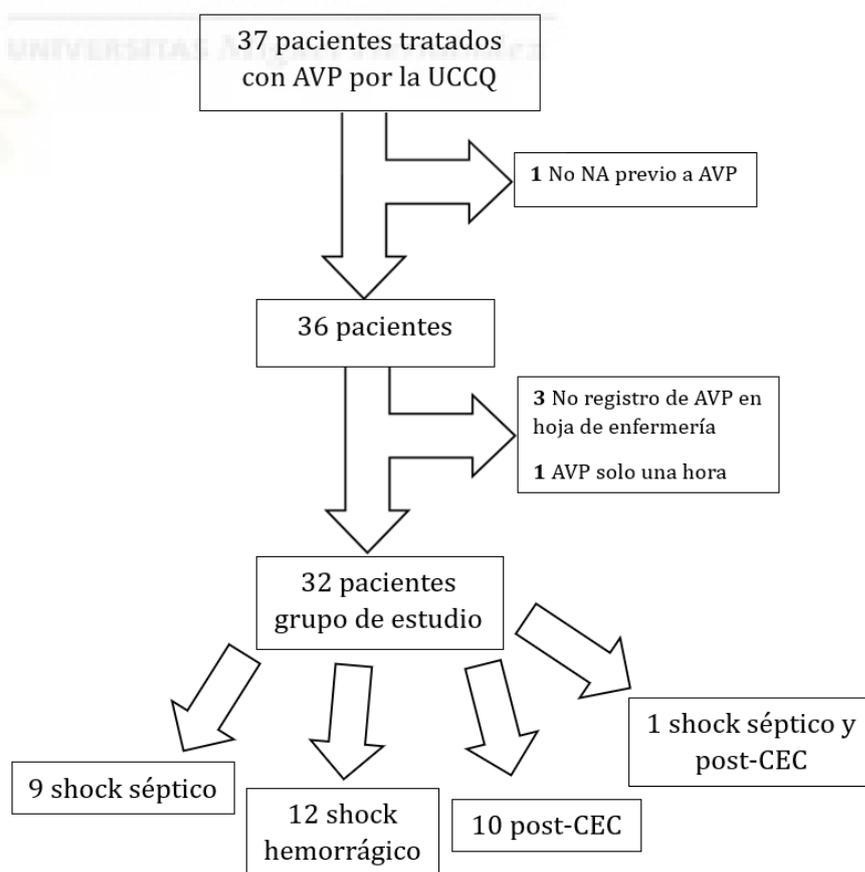
Tiempo de perfusión de AVP registrado en hoja de enfermería menor de 6 horas
Necesidad de tratamiento sistémico continuo con esteroides
Insuficiencia renal crónica terminal (Grado 5) previa
Isquemia mesentérica conocida y/o sospechada mediante una prueba de imagen (TAC)
Fenómeno de Raynaud
Esclerosis sistémica u otra enfermedad vasoespástica
Administración de fármacos que interactúen con la NA y/o la AVP (remdesivir, amlodipino, atenolol, captopril, litio, losartán) durante el estudio.
Hipersensibilidad a la NA y/o la AVP

AVP: Arginina vasopresina, TAC: tomografía axial computarizada, NA: noradrenalina

→ **Selección de la muestra**

En la **Figura 1** queda reflejado el proceso de selección de la muestra. Del total de pacientes atendidos y tratados con AVP en la UCCQ desde el 01/05/2021 hasta el 21/12/2022, 32 cumplían con los criterios de inclusión y no presentaron ningún criterio de exclusión. Estos 32 pacientes se estratificaron en grupos atendiendo a la etiología del shock. Así, 10 padecían

Figura 1. Selección y estratificación



AVP: arginina vasopresina, UCCQ: unidad de cuidados críticos quirúrgicos, NA: noradrenalina, CEC: circulación extracorpórea,

shock séptico, 12 se encontraban en la fase tardía del shock hemorrágico tras la resucitación en situación de vasoplejía, y 11 eran pacientes con síndrome vasopléjico tras cirugía cardíaca con circulación extracorpórea (post-CEC).

Las características descriptivas, demográficas y clínicas, fueron calculadas y aparecen recogidas en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Características demográficas y clínicas

	Dato
Edad , mediana (IQR), años	66 (55,75 – 71)
Estancia en UCCQ , mediana (IQR), días	11 (3,25 – 27,75)
Peso , media (SD), kg	88,188 (16,6015)
APACHE-II Score , mediana (IQR), score	19,5 (16 – 25)
Dosis AVP , mediana (IQR), UI/min	0,03 (0,2 – 0.3)
Sexo , n (%)	
Hombres	23 (71,875)
Mujeres	9 (28,125)
Antecedentes , n (%)	
HTA	20 (62,5)
DLP	12 (37,5)
DM	11 (34,375)
Cardiopatías	14 (43,75)
ERC	4 (12,50)
Grupo , n (%)	
Global	32 (100)
Séptico	10 (31,25)
Hemorrágico fase tardía	12 (37,50)
Post-CEC	11 (34,375)

IQR: intervalo intercuartílico, UCCQ: unidad de cuidados críticos quirúrgicos, SD: desviación estándar, APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, AVP: arginina vasopresina, HTA: hipertensión, DLP: dislipemia, DM: diabetes mellitus, ERC: enfermedad renal crónica, CEC: circulación extracorpórea

Diseño de estudio

Este estudio unicéntrico observacional de carácter retrospectivo sin grupo control de 2 muestras relacionadas (antes-después) se desarrolló en la UCCQ del HGUDB, con

los recursos propios de dicho servicio. Se accedió a las historias clínicas digitales a través de la aplicación Orion Clinic versión 13.0, estudiando los casos desde el 01/05/2021 hasta el 21/12/2022. El listado de pacientes que fueron tratados con AVP durante el periodo de estudio fue facilitado por el servicio de Farmacia del HGUDB. El estudio recibió la aprobación del Comité Ético de Investigación con Medicamentos del Departamento de Salud Alicante – Hospital General y posteriormente la del Comité de Investigación Responsable (COIR) de la UMH.

Variables y medidas

Los datos se tomaron de las historias clínicas informatizadas a través de Orion Clinic y se recogieron en el programa Microsoft® Excel® para Microsoft 365 MSO (versión 2303 compilación 16.0.16227.20202). La dosis de perfusión de NA se midió en $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, la perfusión de AVP en UI/min y la concentración de creatinina en mg/dL. La perfusión de AVP en todos los pacientes comenzó cuando la perfusión de NA ya era mayor de $0,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

Análisis estadístico

El tamaño muestral se ha determinado en base a la variable principal: la dosis de NA antes y después de la administración de AVP. Para su cálculo, se ha supuesto una d de Cohen de 0,5 para test de Wilcoxon de 2 muestras dependientes (antes y después de la administración de AVP), con una potencia del 80% y realizando un análisis bilateral (dos colas) con un error alfa del 0,05; dando como resultado una muestra necesaria de 34 participantes. Para el resto de las variables no se calculó tamaño muestral necesario ni la potencia del estudio.

Para el análisis de las variables se empleó el programa IBM® SPSS Statistics 29.0.0.0. Para la variable principal se realizó un test de Wilcoxon comparando la dosis de NA de la muestra 1 hora antes de la administración de AVP con la dosis de NA 6 horas

tras esta administración. Atendiendo a la causa del shock, también se analizó con test de Wilcoxon la diferencia de dosis de NA 1 hora antes de la administración y 6 horas después para cada grupo (séptico, hemorrágico, post-CEC). Para la diferencia de concentración de creatinina sérica en el último control analítico antes de comenzar la perfusión de AVP y a las 24 horas de ésta se realizó el test de Wilcoxon. El resto de variables, han recibido un análisis descriptivo reflejándose el número de eventos de efectos adversos y exitos, y su correspondiente proporción respecto al grupo de estudio.

Resultados

De un total de 37 pacientes que figuraba que habían recibido AVP, un total de 5 pacientes fueron excluidos (Figura 1): 1 paciente por no haber recibido NA anterior a la perfusión de AVP, 1 paciente por no haber recibido perfusión de AVP durante al menos 6 horas, y 3 pacientes por no aparecer en el registro de enfermería la fecha y el tiempo de perfusión de AVP. Los pacientes tras 6 horas de perfusión con AVP mantuvieron cifras de PAM \geq 65 mmHg.

Variable principal

En el análisis de los 32 pacientes, se halló una disminución significativa en la dosis de perfusión de NA tras 6 horas de la administración de AVP con un $p < 0,001$ (**Tabla 4, Gráfico 1**). Dentro de los subgrupos, también se evidenció una disminución significativa en el subgrupo de pacientes con shock séptico ($p=0,013$) y shock hemorrágico ($p=0,004$). No obstante, en el subgrupo de pacientes post-CEC no se hallaron diferencias significativas ($p=0,062$).

Variables secundarias

En el total de 32 pacientes, se observó un aumento significativo en las concentraciones séricas de creatinina tras 24 horas de la administración de AVP con un

p=0,023 (Tabla 4, Gráfico 2). Sin embargo, en el análisis por subgrupos no se evidencia ninguna diferencia significativa en ningún subgrupo (shock séptico p=0,646, shock hemorrágico p=0,05 shock post-CEC p=0,075).

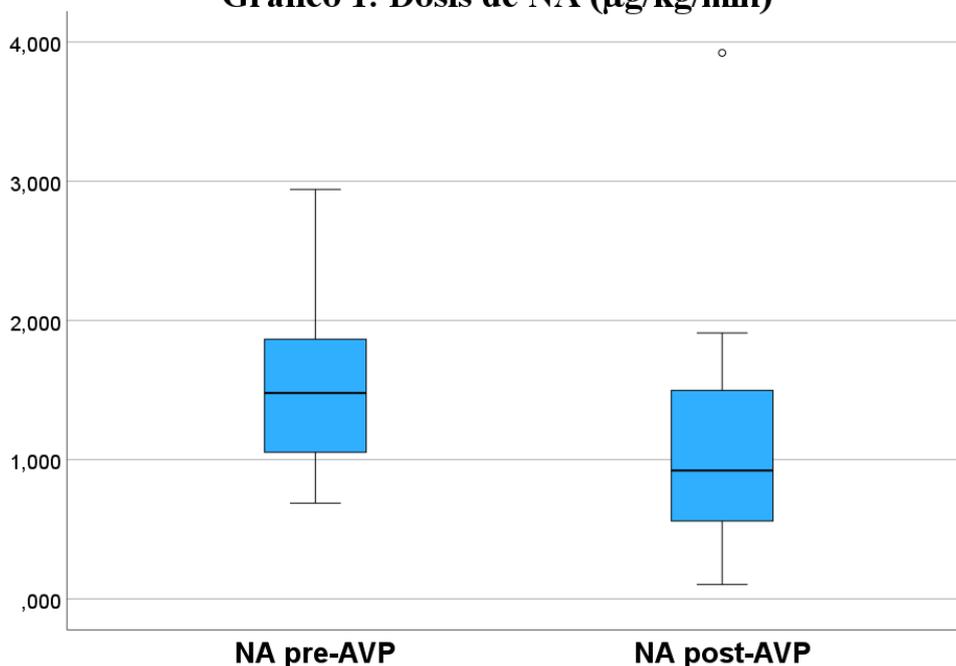
Tabla 4. Resultados test Wilcoxon

	Pre AVP	Post AVP	P valor ^a
Dosis NA, mediana (IQR), µg/kg/min			
Global	1,48 (1,042 - 1,892)	0,922 (0,539 - 1,507)	<0.001
Séptico	1,048 (0,894 - 1,459)	0,629 (0,372 - 1,506)	0,013
Hemorrágico	1,599 (1,124 - 1,792)	0,982 (0,648 - 1,388)	0,004
Post-CEC	1,732 (1,333 - 2,222)	1,167 (0,673 - 1,626)	0,062
Concentración Creatinina, mediana (IQR), mg/dL			
Global	1,445 (1,015 - 2,4725)	1,9 (1,128 - 3,225)	0,023
Séptico	1,62 (0,988 - 2,85)	1,92 (0,958 - 3,378)	0,646
Hemorrágico	1,49 (1,118- 2,315)	2,005 (1,223 - 3,558)	0,05
Post-CEC	1,13 (0,68 - 2,39)	1,73 (1,33 - 2,27)	0,075

^a Test Wilcoxon de muestras relacionadas $\alpha = 0.05$

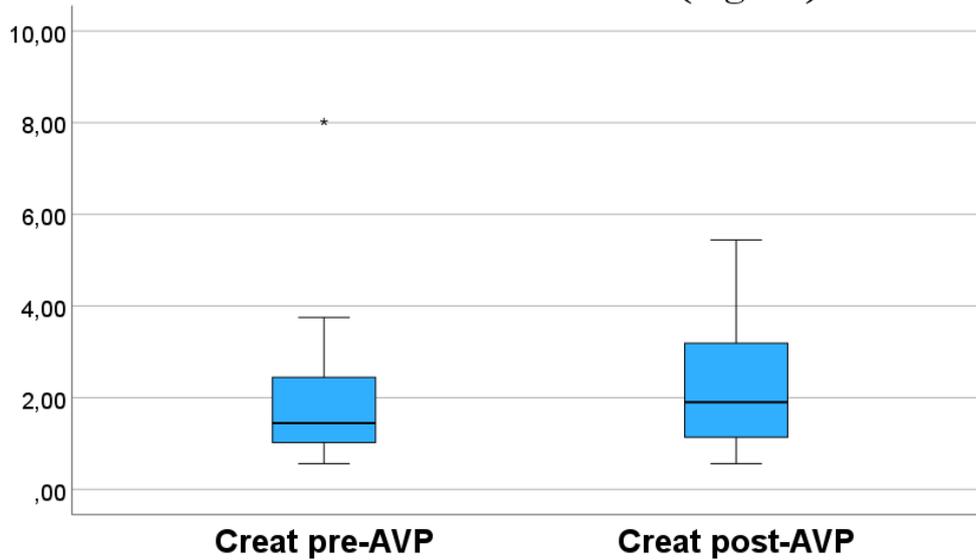
NA: noradrenalina, AVP: arginina vasopresina, IQR: rango intercuartílico, CEC: circulación extracorpórea

Gráfico 1. Dosis de NA (µg/kg/min)



NA: noradrenalina, AVP: arginina vasopresina

Gráfico 2. Creatinina sérica (mg/dL)



Creat: creatinina, AVP: arginina vasopresina

En cuanto a efectos adversos (**Tabla 5**), se notificaron un total de 7 eventos adversos asociados al uso de AVP. En el grupo de shock séptico se informó de 2 eventos adversos, 3 en el grupo de shock hemorrágico en fase tardía, y 2 en el grupo post-CEC.

De los efectos adversos, 2 (6,3% del total de pacientes) fueron arritmias no filiadas previamente: 1 fibrilación auricular en el grupo de shock hemorrágico y 1 fibrilación ventricular en el grupo post-CEC.

Respecto a las complicaciones isquémicas, se notificaron 5 (15,6%), en 4 (12,5%) casos en forma de necrosis cutánea que no requirió tratamiento quirúrgico específico, 1 en el grupo de shock séptico, 2 en el grupo de shock hemorrágico y 1 en el grupo de shock post-CEC. 1 caso, del grupo shock séptico, fue en forma de isquemia mesentérica que requirió cirugía urgente de resección intestinal (colectomía subtotal) y acabó en exitus.

Del total de participantes, 19 fueron exitus (59,4%). Dentro de los subgrupos, el de shock séptico 8 fueron exitus (80%), en el de shock hemorrágico 7 (58,3%), y en el de shock post-CEC 5 (45,5%).

Tabla 5. Eventos adversos y mortalidad

	n (%)
Arritmias	
Global	2 (6,3)
Séptico	0 (0)
Hemorrágico	1 (8,3)
Post-CEC	1 (9,1)
Complicaciones isquémicas	
Global	5 (15,6)
Séptico	2 (20)
Hemorrágico	2 (16,7)
Post-CEC	1 (9,1)
Mortalidad	
Global	19 (59,4)
Séptico	8 (80)
Hemorrágico	7 (58,3)
Post-CEC	5 (45,5)

CEC: circulación extracorpórea

Discusión

En los resultados se evidencia una disminución significativa de la dosis de NA cuando se emplea AVP. Esto concuerda con los análisis de los estudios VASST y VANISH, en los que se demuestra que la AVP tiene un efecto liberador de catecolaminas además de su propio efecto vasoconstrictor intrínseco, lo que ayudaría a reducir la dosis de NA⁴. La disminución de las dosis de perfusión de NA ha demostrado otros efectos beneficiosos en pacientes sépticos. En un estudio reciente⁷ se ha observado, tras la administración de AVP, una disminución de la obstrucción dinámica del tracto de salida del ventrículo izquierdo en aquellos pacientes en shock séptico que presentaban dicha anomalía hemodinámica como consecuencia del aumento del gradiente transvalvular. En el análisis por subgrupos, sólo en pacientes post-CEC no se encuentra disminución significativa, lo que podría deberse, en primer lugar, al tamaño muestral, y, en segundo lugar, a las propias características de estos pacientes que, en muchos casos, presentan una

escasa reserva cardiaca y, por lo tanto, podrían asociar un componente cardiogénico a la situación de shock distributivo.

La concentración de creatinina sufre un aumento significativo tras 24 horas de la administración de la AVP. Este resultado hace suponer que la AVP se relaciona con un empeoramiento de la función renal; sin embargo, el hecho de que no haya grupo control y que el periodo de tiempo en el que se han hecho las comparaciones es demasiado pequeño teniendo en cuenta la cinética de la creatinina, no nos permite realizar interpretaciones de este tipo. Por lo tanto, probablemente este aumento sea efecto de la hipoperfusión renal por el propio estado de shock y no por el empleo de la AVP. Dentro de los subgrupos, no se evidenció ninguna diferencia significativa probablemente por el tamaño muestral insuficiente de cada subgrupo. En un estudio con modelos animales⁸ se concluye que la administración exógena de AVP durante la reanimación mejora la PAM y ayuda a mitigar el daño renal agudo. Análisis del VASST y VANISH^{4,9,10} asocian el uso de AVP y la disminución de la concentración de la NA con un menor número de pacientes que tras el tratamiento del shock requieren técnicas de depuración extrarrenal por lesión renal.

En referencia a los efectos adversos, en nuestro estudio se observa una menor tasa de arritmias respecto a otro estudio realizado en una UCCQ en el que se observó un 14,9%¹¹. Aunque en este estudio no se ha tenido en cuenta cuándo se inicia la perfusión de AVP, la perfusión temprana de AVP (en ≤ 6 horas del inicio de la perfusión con NA) se ha asociado a una menor incidencia de arritmias de nueva aparición que la perfusión tardía (entre 6-48 horas del inicio de NA)¹². Los pacientes tras CEC tienen un mayor riesgo de desarrollar arritmias, habiéndose reportado incidencias de hasta el 60% en la más común de ellas¹³, la fibrilación auricular, por lo que es lógico que sea el subgrupo con más porcentaje de arritmias.

Las complicaciones isquémicas se relacionan directamente con el empleo de dosis elevadas de AVP. Estas ocurrieron cuando la dosis de perfusión superó 0,03 UI/min; en concreto la isquemia mesentérica sucedió tras usar una dosis de 0,053 UI/min. Las lesiones isquémicas cutáneas son una complicación común durante la perfusión de AVP en pacientes con shock refractario a NA. En un estudio retrospectivo¹⁴, se identificó un 30,2% de pacientes con perfusión de AVP presentaron lesiones isquémicas cutáneas; en nuestro estudio se ha descrito una incidencia menor de la mitad. Además, también se concluyó que la presencia de shock séptico y antecedentes de enfermedad oclusiva arterial periférica son factores de riesgo independientes para el desarrollo de este tipo de lesiones.

En cuanto a la mortalidad, teniendo en cuenta las características de la muestra en la que la perfusión de AVP comienza cuando la perfusión de NA es mayor de 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, la cifra global concuerda con la descrita en grupos similares². En el subgrupo del shock séptico la cifra de mortalidad era esperable ya que los pacientes recibían dosis $> 1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ y se encontraban en fallo multiorgánico². El VANCS¹⁵, un estudio prospectivo, que comparó una variable compuesta (mortalidad o complicación severa) entre dos grupos (uno con tratamiento de NA y otro con tratamiento de AVP) en pacientes post-CEC con síndrome vasopléjico, se observó una diferencia estadísticamente significativa (32% AVP vs 49% NA, $p=0,0004$). La mortalidad de nuestro estudio en el subgrupo post-CEC es similar a la del grupo de NA del VANCS. En un estudio retrospectivo reciente¹⁶ se concluyó que cuando el tratamiento con AVP se iniciaba precozmente con dosis bajas de NA ($< 0,25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) se conseguía una mortalidad a 28 días significativamente menor que cuando se comenzaba con $\text{NA} \geq 0,25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (altas dosis).

Debido a la reciente introducción del fármaco en la unidad, no existían protocolos de retirada de AVP, por lo que en nuestra muestra se utilizaron ambas estrategias de retirada. En un estudio retrospectivo¹⁷ se comparó un grupo de pacientes con shock

séptico en el que se retiraba de forma abrupta (sin disminución de dosis inicial) y la retirada en desescalada, y se concluyó que no hay diferencias significativas entre las dos formas de retirar la AVP en cuanto a estancia en la Unidad de Cuidados Críticos ni en mortalidad hospitalaria. No obstante, sí que se evidenció, en el grupo donde se retiró de forma abrupta, una disminución en la duración de la perfusión de AVP. Una revisión halló una asociación entre retirar primero la NA antes que la AVP disminuía la incidencia de hipotensión en pacientes recuperándose de un shock séptico, aunque este resultado debe ser tomado con precaución por la heterogeneidad entre los estudios de la revisión¹⁸. En todos los pacientes analizados en este estudio primero se retiró la AVP antes que la NA.

La mayoría de la literatura científica en cuanto al uso de AVP está en gran medida relacionada con el shock séptico. En nuestro estudio se incluye en el análisis por subgrupos distintas etiologías de shock que comparten los mismos fenómenos de vasoplejía. También, aunque en menor número, existen estudios que evidencian el potencial terapéutico de este tratamiento en el shock de otras etiologías. Así, un ensayo clínico¹⁹ en pacientes traumáticos con shock hemorrágico, dosis de AVP $\leq 0,04$ UI/min disminuyó la necesidad de transfusiones sanguíneas y de concentrados de hematíes.

Limitaciones

El estudio cuenta con las limitaciones propias de un estudio observacional retrospectivo y unicéntrico sin grupo control. De esta forma, el estudio está sujeto a sesgos de selección (los pacientes candidatos al estudio son refractarios a terapia vasopresora convencional, por lo que presentan una mayor gravedad y mortalidad) y no hay control de posibles factores de confusión.

Otra limitación que se encuentra es el pequeño tamaño muestral, especialmente evidente cuando se estratifica en grupos atendiendo a la causa del shock.

La falta de estandarización en la dosis de inicio de la AVP y cómo desescalar el tratamiento vasopresor supone otra limitación para la interpretación de los resultados.

Se han incluido pocas variables para el análisis en este estudio, por lo que es posible que existan otros factores que influyan en el resultado y que no han sido considerados.

Un ensayo clínico aleatorizado sería necesario para evaluar la implicación de la AVP en el fallo renal y poder valorar la morbimortalidad de la terapia combinada AVP + NA en el perfil de pacientes de nuestro medio.

Conclusiones

El empleo de AVP en la UCCQ del HGUDB logra reducir la dosis de perfusión de NA en pacientes con shock de características distributivas refractario a tratamiento convencional. Se evidencia un aumento de la concentración sérica de creatinina a las 24 horas de la administración de la AVP. El número de complicaciones isquémicas se relaciona directamente con el uso de dosis de AVP > 0,03 UI/min. La mortalidad de la muestra del estudio concuerda con otras poblaciones similares a la nuestra.

Referencias bibliográficas

1. Jentzer JC, Ahmed AM, Vallabhajosyula S, Burstein B, Tabi M, Barsness GW, et al. Shock in the cardiac intensive care unit: Changes in epidemiology and prognosis over time. *Am Heart J* [Internet]. 2021;232:94–104. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.10.054>
2. Nandhabalan P, Ioannou N, Meadows C, Wyncoll D. Refractory septic shock: our pragmatic approach. *Crit Care*. 2018 Sep 19;22(1):215. doi: 10.1186/s13054-018-2144-4
3. Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med*. 2013 Oct 31;369(18):1726-34. doi: 10.1056/NEJMra1208943
4. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021.

- Intensive Care Med [Internet]. 2021;47(11):1181–247. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>
5. Ficha técnica Noradrenalina Normon 0,5 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG [Internet]. [cited 2023 May 1]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/70000/FT_70000.html
 6. Romero Patiño C, Rojas V, Cariqueo M, Luengo C. Vasopresina en shock séptico: De la fisiología a la evidencia clínica. *Rev Chil Med Intensiv*. 2022;37(1):22–32.
 7. Balik M, Novotny A, Suk D, Matousek V, Maly M, Brozek T, et al. Vasopressin in Patients with Septic Shock and Dynamic Left Ventricular Outflow Tract Obstruction. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2020;34(5):685–8.
 8. Sims CA, Yuxia G, Singh K, Werlin EC, Reilly PM, Baur JA. Supplemental arginine vasopressin during the resuscitation of severe hemorrhagic shock preserves renal mitochondrial function. *PLoS One*. 2017;12(10).
 9. Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hébert PC, James Cooper D, et al. Vasopressin versus Norepinephrine Infusion in Patients with Septic Shock From the iCAPTURE Centre. *N Engl J Med* [Internet]. 2008;358(9):877–87. Available from: www.nejm.org
 10. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, Perkins GD, Cecconi M, Cepkova M, et al. Effect of early vasopressin vs norepinephrine on kidney failure in patients with septic shock: The VANISH randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2016;316(5):509–18.
 11. Knotzer H, Mayr A, Ulmer H, Lederer W, Schobersberger W, Mutz N, et al. Tachyarrhythmias in a surgical intensive care unit: A case-controlled epidemiologic study. *Intensive Care Med*. 2000;26(7):908–14
 12. Der-Nigoghossian C, Hammond DA, Ammar MA. Narrative Review of Controversies Involving Vasopressin Use in Septic Shock and Practical Considerations. *Ann Pharmacother*. 2020;54(7):706–14
 13. Peretto G, Durante A, Limite LR, Cianflone D. Postoperative arrhythmias after cardiac surgery: Incidence, risk factors, and therapeutic management. *Cardiol Res Pract*. 2014;2014(i).
 14. Dünser MW, Mayr AJ, Tür A, Pajk W, Barbara F, Knotzer H, 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(5):1394–8.

15. Hajjar LA, Vincent JL, Barbosa Gomes Galas FR, Rhodes A, Landoni G, Osawa EA, et al. Vasopressin versus Norepinephrine in Patients with Vasoplegic Shock after Cardiac Surgery. *Anesthesiology*. 2017;126(1):85–93
16. Xu J, Cai H, Zheng X. Timing of vasopressin initiation and mortality in patients with septic shock: analysis of the MIMIC-III and MIMIC-IV databases. 2023;1–10.
17. Lam SW, Sacha GL, Duggal A, Reddy AJ, Bauer SR. Abrupt discontinuation versus down-titration of vasopressin in patients recovering from septic shock. *Shock*. 2021;55(2):210–4.
18. Song JU, Lee J, Park HK, Suh GY, Jeon K. Incidence of hypotension after discontinuation of norepinephrine or arginine vasopressin in patients with septic shock: A systematic review and meta-analysis. *J Korean Med Sci*. 2020;35(1):1–11.
19. Sims CA, Holena D, Kim P, Pascual J, Smith B, Martin N, et al. Effect of Low-Dose Supplementation of Arginine Vasopressin on Need for Blood Product Transfusions in Patients with Trauma and Hemorrhagic Shock: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. 2019;154(11):994–1003.

