

Dosis elevadas de vasopresina en choque séptico. Reporte de caso y revisión de literatura

High doses of vasopressin in septic shock. Case report and review of literature

Jacob García Regalado^{1*}, Michell Estrella Montalvo Aguilar², Axayacatl Carlos Martínez Pantoja³, César Augusto González López⁴

RESUMEN

Las guías “surviving sepsis” recomiendan vasopresina como tratamiento de segunda línea en choque séptico a dosis de 0,03 UI/min. Mayores dosis han sido utilizadas en estudios clínicos y podrían resultar benéficas en choque persistente. **Caso clínico:** Mujer de 32 años. Ingresó por choque séptico secundario a colangitis severa. Requirió norepinefrina a 52 µg/min y vasopresina a 0,13 UI/min. Logró recuperación clínica satisfactoria. **Conclusión:** Utilizar vasopresina a dosis mayores de las recomendadas en “surviving sepsis” es una alternativa en pacientes sin respuesta a tratamiento convencional.

Palabras clave: Vasopresina, norepinefrina, choque séptico, Surviving sepsis.

SUMMARY

Surviving sepsis recommends vasopressin as second-line treatment in septic shock at a rate of 0.03 UI/min. Higher doses have been used in clinical trials and could be beneficial in persistent shock. **Case report:** 32 years old woman with septic shock secondary to severe cholangitis. Received norepinephrine at a rate of 52 µg/min and vasopressin at a rate of 0.13 UI/min. Accomplished discharge fully recovered. **Conclusion:** Using vasopressin at infusion rates higher than recommended in “surviving sepsis” is an alternative in patients without satisfactory clinical response.

Keywords: Vasopressin, norepinephrine, septic shock, Surviving sepsis

INTRODUCCIÓN

La vasopresina es un nonapéptido que es sinterizado en los cuerpos celulares de los núcleos supraópticos y paraventricular de la neurohipófisis y liberada mediante la estimulación de diferentes estímulos, entre ellos, la presión osmótica del agua corporal. Otros factores que modifican

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2022.130.1.17>

ORCID: 0000-0002-2513-58121
ORCID: 0000-0002-4515-06222

¹Médico Adscrito a la Unidad De Cuidados Intensivos del Hospital General de zona no. 7 del Instituto Mexicano de Seguro Social de Lagos de Moreno Jalisco, México.

²Médico adscrito a la Unidad Médica de Alta Especialidad no. 14 Adolfo Ruiz Cortines. Instituto Mexicano del Seguro Social

Recibido: 13 de febrero 2022
Aceptado: 25 de febrero 2022

Veracruz, México

³Hospital General Dr. Darío Fernández Fierro Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado. Ciudad de México.

⁴Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado. Ciudad de México.

la liberación de esta hormona lo constituyen los cambios en el volumen sanguíneo y presión arterial, contribuyendo de manera importante a la recuperación hemodinámica. El choque séptico, es la forma de choque distributivo más común que es causado por infección de bacterias Gram negativas. La principal característica hemodinámica, consiste, en una marcada vasodilatación arteriolar periférica, la cual tiene como resultado una resistencia vascular sistémica baja, gasto cardíaco bajo, hipotensión severa y una inadecuada perfusión tisular. Se han descrito diversas anormalidades en los sistemas de vasoconstricción en choque séptico. La deficiencia de vasopresina contribuye a la hipotensión del choque séptico, cuyos niveles se encuentran bajos en el estado de choque séptico debido la baja secreción de vasopresina. En estado de choque el efecto de la vasopresina en la osmolaridad disminuye, se une a receptores en el músculo liso provocando vasoconstricción y mantenimiento de la presión arterial (1). La infusión exógena de vasopresina no incrementa la presión arterial en pacientes normales, sin embargo, lo hace de manera importante, de aproximadamente 50 mmHg en los pacientes sépticos, esto, asociado a un incremento en la resistencia vascular sistémica. En algunos pacientes en choque séptico, la vasopresina ha sido utilizada como único agente para mantener la presión arterial, sin necesitar agentes del tipo de las catecolaminas (2).

La vasopresina es considerada como un vasopresor de segunda línea en las guías de sobrevivencia a la sepsis. A diferencia de otros vasopresores, no se titula a dosis respuesta, sino a dosis fija de 0,03 UI/min, mencionando dosis en algunos estudios de 0,06 UI/min (Estudio VANISH), mientras que dosis mayores se asocian a isquemia cardíaca, digital y esplácica (3). Dicha recomendación está sustentada principalmente en el estudio VASST de 2008, donde se demostró una mayor sobrevivencia en pacientes con choque séptico poco severo (definido como requerimientos de norepinefrina menores de 15 $\mu\text{g}/\text{min}$) tratados con vasopresina a dosis de 0,03 UI/min y norepinefrina, comparados con pacientes que solo recibieron norepinefrina a los 28 días (26,5 vs 35,7 % $p = 0,05$) (4).

Existen estudios que han utilizado dosis mayores de vasopresina. En efecto, el estudio

VANISH de 2016, evaluó pacientes con choque séptico (en un estudio factorial de 2 x 2) que recibieron vasopresina con placebo o hidrocortisona versus norepinefrina con placebo o hidrocortisona. La dosis de vasopresina utilizada fue 0,06 UI/min. Los objetivos principales fueron días libres de insuficiencia renal y mortalidad. No hubo diferencia significativa entre los grupos. No se reportó mayor frecuencia de efectos adversos entre los pacientes tratados con vasopresina comparados con los tratados con norepinefrina (5).

En 2006, Lauzier y col. realizaron un estudio clínico aleatorizado en 23 pacientes con choque séptico, con el fin de comparar los efectos de vasopresina versus norepinefrina en variables hemodinámicas, disfunción orgánica y efectos adversos en pacientes con choque séptico en fase temprana durante un periodo de administración de 48 horas. Se realizó aleatorización para administrar vasopresina a dosis que oscilan entre 0,04 y 0,20 UI/min y norepinefrina a dosis entre 0,1 y 2,8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. En el grupo de vasopresina, hubo una reducción de la disfunción orgánica por disminución del score *Systemic Organic Failure Assessment* (SOFA), principalmente por la mejoría en la evaluación de la función renal (mayor aclaramiento de creatinina). Un paciente en el grupo de vasopresina, sin enfermedad cardiovascular previa, desarrolló síndrome coronario agudo. Se realizó angiografía que reveló oclusión de una arteria marginal de pequeño calibre. Los cambios en el electrocardiograma (infradesnivel del segmento ST en derivaciones precordiales laterales) desaparecieron después de disminuir la dosis de vasopresina a 0,04 UI/min. No desarrolló ondas Q y los niveles de creatinina cinasa se mantuvieron estables. No desarrolló taquiarritmias (6).

Fuera del contexto de choque séptico, la guía de práctica clínica basada en la evidencia de los archivos de cardiología de México en 2011 sugiere el uso de vasopresina a dosis de 0,03 a 0,1 UI/min para el tratamiento de choque vasodilatador posterior a trasplante cardíaco (7). En falla orgánica múltiple como complicación de insuficiencia hepática aguda o hiperaguda se recomienda el uso de vasopresina como segundo vasopresor para mantener las metas de presión arterial (8).

Se presenta un caso de paciente joven sin comorbilidades en quien se le administró dosis de vasopresina mayores a las recomendadas en las guías de tratamiento internacionales actuales con buenos resultados clínicos.

Presentación de caso: Mujer de 32 años, originaria y residente de la ciudad de México, sana previo a padecimiento actual.

El 16 de junio 2019, inició con dolor abdominal en epigastrio con irradiación a hipocondrio derecho, escala análoga del dolor 5/10, tratada con butil-hioscina sin mejoría. Tras 4 días, aumentó la intensidad del dolor a 8/10, agregándose náuseas y emesis. Acudió a urgencias del ISSSTE Lic. Adolfo López Mateos el 21 junio de 2019. Paraclínicos de ingreso: Bilirrubina total 3,6 mg/dL, indirecta 3,38 mg/dL, directa 0,22 mg/dL, TGO 205 U/L, TGP 551 U/L, DHL 604 U/L, enzimas pancreáticas normales. Ultrasonido abdominal: dilatación intra y extrahepática sin visualizar sitio o causa que lo condicionara, litiasis vesicular sin datos ecográficos de agudización. Tomografía axial computarizada abdominal en fase simple y contrastada: Hepatomegalia, esteatosis hepática y ganglios de características inflamatorias. Pasa a piso de cirugía.

Se realiza colangiopancreatografía retrógrado endoscópica (CPRE) el 25 de junio 2019 reportando: defecto de llenado de 15 mm de diámetro a nivel del conducto cístico, esfinterotomía de 12 mm de longitud, se pasó balón dilatador esofágico, se hizo esfinteroplastia, se retiró balón dilatador y se pasó balón de barrido en dos ocasiones siendo fallido por lito impactado. Se retiró balón de barrido, verificando permeabilidad y hemostasia. Se programó segunda intervención quirúrgica para exploración de vías biliares. Cursó con deterioro hemodinámico, se ingresó a Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) como prioridad tipo I el 27 de junio 2019 con diagnóstico de colangitis severa por Criterios de Tokio.

Se decidió mantener una presión arterial media (PAM) meta de 65 mmHg, siendo reanimada inicialmente con cristaloides guiados con ultrasonido pulmonar para evitar sobrecarga de volumen, posteriormente se administraron vasopresores. Se mantuvo en metas de tratamiento

con norepinefrina a 6,65 $\mu\text{g}/\text{min}$. Reingresó a quirófano, aumentaron la dosis de norepinefrina a 33,25 $\mu\text{g}/\text{min}$ y se inició la administración de vasopresina.

Hallazgos de segunda intervención quirúrgica: colecistectomía abierta + exploración de vías biliares + CPRE transoperatoria + colocación de endoprótesis metálica. Se incidió bolsa de Hartmann obteniendo material purulento. Lito de 1 cm impactado en vía biliar entre conducto cístico y colédoco, extraído a través de remanente de bolsa de Hartmann. Exploración de vía biliar, en dos ocasiones se realizó colangiografía transoperatoria, sin identificar paso de contraste hacia la vía biliar, se realizó colangiopancreatografía retrógrada excretora con salida de abundante material purulento de la vía biliar, se canuló la vía biliar con prótesis. Sangrado de 500 mL.

La paciente regresó a UCI con ventilación mecánica invasiva, lactato arterial de 10,71 mmol/L. Para mantener PAM en metas de tratamiento la norepinefrina se aumentó a 50,54 $\mu\text{g}/\text{min}$ y la vasopresina a 0,13 UI/min. Se añadió hidrocortisona (200 mg) en infusión continua para 24 horas. No se colocó línea arterial por riesgo elevado de necrosis digital, la PAM se obtuvo por método oscilométrico. Una vez estabilizada hemodinámicamente, se inició descenso de aminas vasopresoras.

Se disminuyó la velocidad de infusión en 0,006 UI/min de vasopresina y/o 1,3 $\mu\text{g}/\text{min}$ de norepinefrina al mantener durante 60 minutos una presión arterial media meta de 65 mmHg. En caso de que la reducción de la dosis provocara disminución en la PAM a menos de 65 mmHg, se reiniciaba la velocidad de infusión previa. Se redujo preferentemente la vasopresina por riesgo de isquemia intestinal, renal y digital. La hidrocortisona se mantuvo en su dosis inicial hasta que las aminas se retiraron. Se redujo gradualmente, 100 mg/día durante 24 horas, 50 mg/día en las 24 horas subsiguientes y se suspendió.

Las figuras 1 y 2 muestran las gráficas del aporte de vasopresor utilizadas en la paciente (vasopresina y norepinefrina respectivamente). El 29 de junio 2019 presentó lesión renal aguda y necrosis de región talar y ortijos 2do 3ro y 4to de pie derecho (Figura 3). Por estos efectos se

suspendió la vasopresina (tenía dosis de 0,01UI/min) sin deterioro hemodinámico. Se inició terapia de reemplazo renal, tipo hemodiafiltración

venovenosa lenta continua. Las primeras 24 horas de hemodiálisis se realizaron con norepinefrina a dosis de 15,95 $\mu\text{g}/\text{min}$.



Figura 1. Gráfica que muestra la dosis de norepinefrina utilizada durante la estancia en UCI de la paciente. (Línea azul). Una presión arterial media de 65 mmHg fue la guía para la dosis de infusión del vasopresor. Se disminuyó la velocidad de infusión en 1,3 $\mu\text{g}/\text{min}$ en caso de mantener presión arterial media en metas durante 60 min. En caso de que la reducción de la dosis provocara disminución en la presión arterial media menor de 65 mmHg, se reiniciaba la velocidad de infusión previa. El eje de las abscisas está graficado en horas desde el inicio hasta el cese del aporte vasopresor.

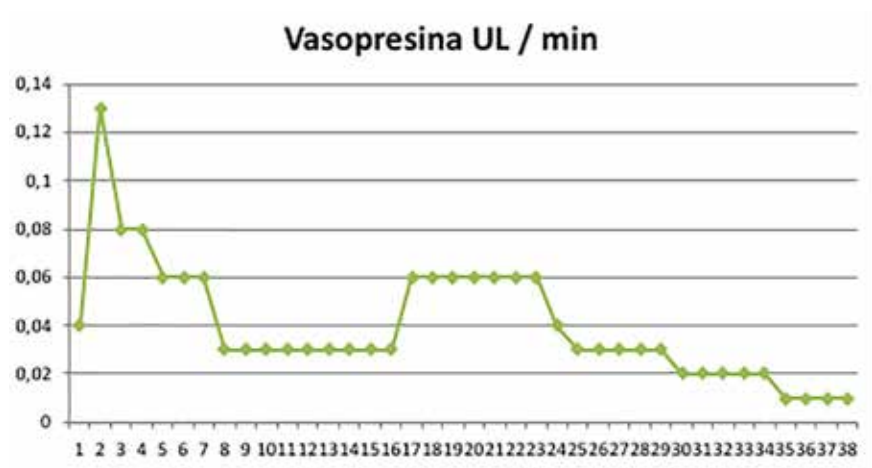


Figura 2. Gráfica que muestra la dosis de vasopresina utilizada durante la estancia en UCI de la paciente (Línea verde). Una presión arterial media de 65 mm Hg fue la guía para la dosis de infusión del vasopresor. Se disminuyó la velocidad de infusión en 0,006UI/min en caso de mantener presión arterial media en metas durante 60 min. En caso de que la reducción de la dosis provocara disminución en la presión arterial media menor de 65 mmHg, se reiniciaba la velocidad de infusión previa. El eje de las abscisas está graficado en horas desde el inicio hasta el cese del aporte vasopresor.

DOSIS ELEVADAS DE VASOPRESINA EN CHOQUE SÉPTICO

El 30 de junio 2019 se retiró aporte vasopresor. Posterior 72 horas de hemodiálisis, la paciente obtuvo recuperación de la función renal. Evolucionó satisfactoriamente. El 22 de julio 2019 egresa neurológicamente íntegra, con



Figura 3. Necrosis digital y talar por estado de choque y uso de vasopresina y norepinefrina a dosis elevadas.

recuperación de función renal. En seguimiento en consulta externa se constató recuperación de la funcionalidad y la vasculatura de los ortijos (Figura 4).



Figura 4. Recuperación de las lesiones necróticas provocadas por vasopresores. Imágenes obtenidas en seguimiento de consulta externa

DISCUSIÓN

Desde hace milenios, los médicos han tratado enfermedades infecciosas, la palabra sepsis es mencionada por primera vez posiblemente por los griegos, en la *Ilíada* de Homero. Pierre Adolphe Piorry, médico francés (1794 - 1879), acuñó varios neologismos médicos, algunos aún se utilizan para referirse a infecciones y a sus agentes causales, por ejemplo toxina, toxemia y septicemia (9). Tras varios consensos de expertos, en 2016 sepsis fue definida como una disfunción orgánica que amenaza la vida causada por una respuesta inadecuada del huésped a un agente infeccioso (10). Se estima que es de las principales causas de mortalidad en pacientes críticos a nivel mundial (11,12).

Existen varias estrategias para tratamiento de la sepsis y choque séptico. En 2001, Rivers y col. publicaron un protocolo que propuso tratamiento temprano (dentro de las 6 primeras horas del diagnóstico) dirigido por metas. El estudio fue realizado en un solo centro con una muestra poblacional de 263 pacientes. El objetivo

primario fue la disminución de mortalidad intrahospitalaria, siendo del 30,5 % en los pacientes con tratamiento dirigido por metas y 46,5 % en el grupo control ($p=0,009$) (13). Algunas metas de tratamiento de este protocolo persisten al día de hoy, la más importante es mantener PAM de 65 mmHg.

Los resultados del estudio de Rivers y col. fueron cuestionados y debatidos por tres estudios multicéntricos aleatorizados posteriores (14-16), que no encontraron disminución en la mortalidad comparando las metas de Rivers y col. contra tratamiento convencional, pese a ello, las guías de sobrevivir a la sepsis, recomiendan seguir una estrategia de tratamiento temprano en pacientes con sepsis y choque séptico basada en metas (3). Con motivo de mantener dichas metas de tratamiento, si después de una reanimación hídrica de 30 mL/kg de peso en las primeras 3 horas, no se alcanza la meta de presión arterial media de 65 mmHg, se debe recurrir al uso de vasopresores. El vasopresor recomendado de primera línea es la norepinefrina, si aun así no se logra alcanzar la meta de la PAM, se sugiere a la vasopresina como fármaco de segunda elección

a la dosis de 0,03 UI/min, no se recomienda elevar esta dosis por riesgo de isquemia intestinal, cardíaca, renal y digital (3).

La cifra de PAM de 65 mm Hg, es una meta de reanimación convencionalmente aceptada (17). Algunos estudios que valoran la meta de PAM presentan resultados controversiales. En 2014, Asfar y col., realizaron un estudio en el que pacientes con hipertensión crónica, quienes fueron sometidos a metas de tratamiento de PAM más elevadas (80-85 mmHg) requirieron menos terapia de reemplazo renal comparados con los pacientes con hipertensión arterial sistémica crónica que recibieron metas de tratamiento de PAM entre 65 y 70 mmHg. La meta de tratamiento no impactó en la mortalidad entre los grupos (18).

Existen estudios que hacen énfasis en otras formas para valorar la reanimación, además de la PAM. Normalizar las cifras de lactato en pacientes con niveles elevados al momento del inicio de la reanimación, considerando al lactato como un marcador de hipoperfusión tisular es recomendado en las guías de sobrevivir a la sepsis, aunque la recomendación es débil y el nivel de evidencia se considera de baja calidad (3). Parámetros clínicos como el llenado capilar han sido evaluados como parámetros para guiar la reanimación en pacientes sépticos. El estudio ANDRÓMEDA – SHOCK, publicado en 2019 comparó el llenado capilar de manera estandarizada como meta de tratamiento comparado con el aclaramiento de lactato (19). Los resultados del estudio encontraron que en los pacientes en quienes se utilizaron el llenado capilar como meta de reanimación presentaron menos disfunción orgánica (evaluada por escala de SOFA) a las 72 horas comparados con pacientes cuya reanimación fue guiada por lactato (puntuación media de SOFA 5.6 [SD, 4,3] versus 6,6 [SD, 4,7]; diferencia media, -1,00 [95 %CI, -1,97 a -0,02]; p = 0,045) (19,20). En 2021, *surviving sepsis* incluyó el llenado capilar como parámetro para guiar la reanimación (3). La valoración de la microcirculación a nivel sublingual es también una meta promisoriosa de tratamiento (21,22). No hay aún un protocolo idóneo para reanimar a todos nuestros pacientes.

En el presente caso, se fijó como meta de reanimación una presión arterial media de 65 mmHg. Para lograr dicha meta utilizamos como

guía de tratamiento inicial las recomendaciones emitidas en sobrevivir a la sepsis 2016. Sin embargo, al no alcanzar metas de perfusión por presión arterial media, decidimos utilizar una dosis de vasopresina mucho mayor a la recomendada en las guías, monitorizando los posibles efectos adversos descritos en la literatura. La paciente presentó lesión renal aguda e isquemia digital, sin embargo, fue posible revertir dichas fallas. A su egreso la paciente presentaba recuperación de la lesión renal aguda. Seguimiento por consulta externa permitió constatar una evolución satisfactoria de la isquemia digital.

CONCLUSIÓN

Las guías de práctica clínica son herramientas útiles en nuestra práctica diaria, son creadas por expertos que llegan a consensos a través de la traducción de evidencia médica disponible. Sin embargo, cada caso debe ser individualizado. Nuestra paciente no respondió de manera adecuada a las recomendaciones actuales en choque séptico, optamos por tratamiento conforme a otros estudios en pacientes con características similares vigilando las posibles complicaciones y obtuvimos un resultado satisfactorio. Debemos adaptar las guías a los pacientes, no los pacientes a las guías.

REFERENCIAS

1. Gordon A. Vasopressin in Septic Shock. *J Intensive Care Society*. 2011;12(1):11-14.
2. Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med*. 2001;345:588-595.
3. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith C, French C, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Critical Care Medicine*. 2021;49(11):e1063-e1143.
4. Russell J, Walley K, Singer J, Gordon A, Hébert P, Cooper D, et al. Vasopressin versus Norepinephrine Infusion in Patients with Septic Shock. *N Engl J Med*. 2008;358(9):877-887.
5. Gordon A, Mason A, Thirunavukkarasu N, Perkins G, Cecconi M, Cepkova M, et al. Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in

DOSIS ELEVADAS DE VASOPRESINA EN CHOQUE SÉPTICO

- Patients with Septic Shock. *JAMA*. 2016;316(5):509.
6. Lauzier F, Lévy B, Lamarre P, Lesur O. Vasopressin, or norepinephrine in early hyperdynamic septic shock: A randomized clinical trial. *Intensive Care Medicine*. 2006;32(11):1782-1789.
 7. Herrera E. Trasplante Cardíaco. *Arch Cardiol Mex*. 2011;81(Supl. 2):82-89.
 8. Stravitz R, Lee W. Acute liver failure. *Lancet*. 2019;394(10201):869-881.
 9. Sakula A. Pierre Adolphe Piorry (1794-1879): pioneer of percussion and pleximetry. *Thorax*. 1979;34(5):575-581.
 10. Singer M, Deutschmann CS, Seymour CW, Sharkar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:801-810.
 11. Vincent J-L, Marshall JC, Namendys-Silva SA, François B, Marti-Loeches I, Lipman J, et al. ICON Investigators. Assessment of the worldwide burden of critical illness: The Intensive Care Over Nations (ICON) audit. *Lancet Respir Med*. 2014;2(5):380-386.
 12. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. International Forum of Acute Care Trialists. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis: current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015.
 13. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1368-1377.
 14. Mouncey P, Osborn T, Power G, Harrison D, Sadique M, Grieve R, et al. Trial of Early, Goal-Directed Resuscitation for Septic Shock. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1301-1311.
 15. Goal-Directed Resuscitation for Patients with Early Septic Shock. *N Engl J Med*. 2014;371(16):1496-1506.
 16. A Randomized Trial of Protocol-Based Care for Early Septic Shock. *N Engl J Med*. 2014;370(18):1683-1693.
 17. Kanaan M, Gajera M, Goonewardena S. Hemodynamic Assessment in the Contemporary Intensive Care Unit. *Critical Care Clin*. 2014;30(3):413-445.
 18. Asfar P, Meziani F, Hamel J, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, et al. High versus Low Blood-Pressure Target in Patients with Septic Shock. *N Engl J Med*. 2014;370(17):1583-1593.
 19. Rezaie S. ANDROMEDA-SHOCK: Peripheral Perfusion vs Serum Lactate in Septic Shock, REBEL EM blog, March 11, 2019. Available at: <https://rebelem.com/andromeda-shock-peripheral-perfusion-vs-serum-lactate-in-septic-shock/>.
 20. Hernández G, Ospina-Tascón G, Damiani L, Estenssoro E, Dubin A, Hurtado J, et al. Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status vs Serum Lactate Levels on 28-Day Mortality Among Patients with Septic Shock. *JAMA*. 2019;321(7):654.
 21. Trzeciak S, Cinel I, Phillip Dellinger R, Shapiro N, Arnold R, Parrillo J, et al. Resuscitating the Microcirculation in Sepsis: The Central Role of Nitric Oxide, Emerging Concepts for Novel Therapies, and Challenges for Clinical Trials. *Academic Emergency Medicine*. 2008;15(5):399-413.
 22. De Backer D, Creteur J, Preiser J, Dubois M, Vincent J. Microvascular Blood Flow Is Altered in Patients with Sepsis. *Ame J Respirat Critical Care Med*. 2002;166(1):98-104.