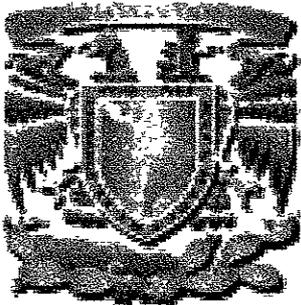


11224 25



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER

“USO DE VASOPRESINA EN INFUSION EN PACIENTES CON CHOQUE SEPTICO REFRACTARIO A NOREPINEFRINA”

por

Dr. Alberto José García Luna

Tesis de Posgrado propuesta para

obtener el título de:

“Especialista en Medicina del Enfermo en Estado Crítico”

**Profesor Titular del Curso y
Dr. Jesús Martínez Sánchez**

**Profesor Adjunto:
Dr. José Javier Elizalde González**

**Asesor de Tesis:
Dr. Juvenal Franco Granillo**



México, D.F.

Febrero, 2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

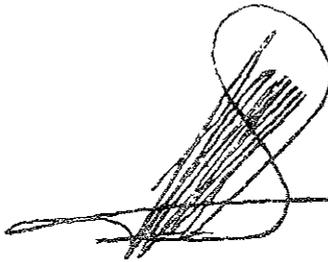


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

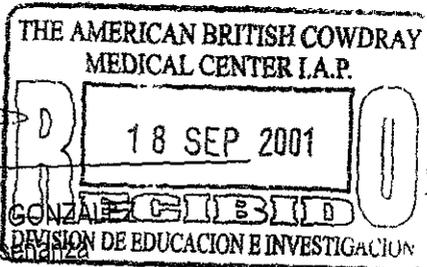
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

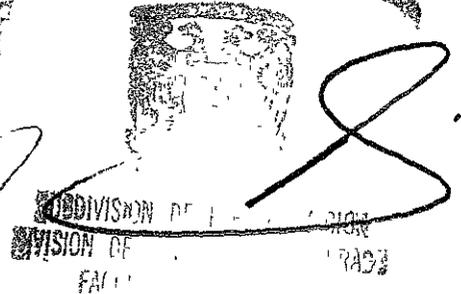


DR. JESUS MARTÍNEZ SÁNCHEZ
Jefe del Departamento de Medicina Crítica
Profesor Titular del Curso de Especialización
en Medicina del Enfermo en Estado Crítico
Centro Médico ABC
División de Estudios de Posgrado
Facultad de Medicina U N A M



THE AMERICAN BRITISH COWDRAY
MEDICAL CENTER I.A.P.
18 SEP 2001
RECEBIDO
DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION

DR. JOSÉ JAVIER ELIZALDE GONZÁLEZ
Jefe de la División de Enseñanza
e Investigación
Asesor de Tesis
Profesor Adjunto del Curso de Especialización
en Medicina del Enfermo en Estado Crítico
Centro Médico ABC
División de Estudios de Posgrado
Facultad de Medicina U N A M



DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

DR. JUVENAL FRANCO GRANILLO
Asesor de Tesis
Subjefe del Departamento de Medicina Crítica
Centro Médico ABC

INDICE

MARCO TEORICO	5
OBJETIVO	14
JUSTIFICACIÓN	15
MATERIAL Y METODOS	16
RESULTADOS	18
DISCUSIÓN	22
CONCLUSIONES	24
BIBLIOGRAFÍA	25

**“USO DE VASOPRESINA EN INSUFUSION
EN PACIENTES CON CHOQUE SEPTICO
REFRACTARIO A NOREPINEFRINA”**

MARCO TEORICO

El choque séptico es una de las causas más comunes de muerte en los enfermos en estado crítico, se han reportado más de 200,000 casos al año en los Estados Unidos. Y se sabe que aquellos pacientes que cursan con choque séptico refractario al uso de vasoconstrictores (epinefrina, norepinefrina), la mortalidad es cercana al 100%, debido a que la hipotensión prolongada, condiciona un estado de hipoperfusión tisular, una disponibilidad de oxígeno baja, incremento en la actividad de prostaglandina lo cual perpetúa aún más la hipotensión, finalmente todo ello culmina en una falla multiorgánica. (1-2).

Los avances orientados a conocer con exactitud los mecanismos fisiopatológicos de la sepsis y choque séptico para determinar el tratamiento ideal de este tipo de enfermos, son controversiales, ya que múltiples ensayos clínicos han reportado resultados diversos, además de que su origen es multifactorial, pues durante estos procesos se desencadenan la liberación de una gran cantidad de mediadores químicos entre donde se encuentran (IL 1, IL6, IL8, L10, FNT, tromboxanos, leucotrienos). Recientemente Landry y cols. han descrito que la vasodilatación e hipotensión observada en el choque séptico se debe más a una falla en la constricción del músculo liso del lecho vascular ya que los niveles de catecolaminas en sangre se encuentran elevados y el sistema de renina –angiotensina aldosterona está activado, por último se han descrito 3 mecanismos principales, que condicionan su resistencia a los vasoconstrictores; dentro

de los cuales se encuentran: la activación de ATP sensible al estímulo de los canales de potasio, el incremento en la síntesis de óxido nítrico y la deficiencia de vasopresina (1, 2, 3,)

Uno de los principales factores que ha dificultado su entendimiento ha sido la variabilidad de sus definiciones, es por ello que en la conferencia de consenso The American College of Chest Physicians y The Society of Critical Care Medicine estandarizaron los criterios para definir SIRS, Sepsis, Sepsis severa y choque séptico (3). A continuación los términos de estas definiciones:

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)

Cuando se encuentran 2 o más de los siguientes criterios:

- ❖ Temperatura > 38 ó $< 36^{\circ}\text{C}$
- ❖ Frecuencia cardíaca > 90 latidos x minutos
- ❖ Frecuencia respiratoria > 20 o $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg (< 28 en la Ciudad de México)
- ❖ Glóbulos blancos $> 12\,000$ o $< 4\,000$ cel/mm³ O $> 10\%$ de bandas

SEPSIS:

Manifestado por 2 o más criterios de SIRS más la determinación de uno o más cultivos positivos hipotensión inducida por sepsis que responde a tratamiento.

SEPSIS SEVERA:

Sepsis asociada a disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión y puede o no existir la presencia de acidosis láctica, oliguria o alteraciones del estado de alerta

CHOQUE SEPTICO:

Sepsis con hipotensión refractaria a pesar de una adecuada resucitación con líquidos, con persistencia de hipoperfusión, y también puede existir o no la presencia de acidosis láctica, oliguria o alteraciones del estado mental

HIPOTENSION:

Se define así a la presencia de presión sistólica < de 90 mmHg o disminución de 40 mmHg de su determinación basal en ausencia de otras causas de hipotensión.

Una adecuada respuesta vasoconstrictora requiere que los complejos Neurohumorales así como los receptores de angiotensina II ,norepinefrina se mantengan intactos, lo cual incrementa los niveles de calcio en el citosol mediante la acción de segundos mensajeros, dicho incremento forma complejos con la calmodulina el cual activa a la miosin-cinasa y esto favorece la unión de las miofibrillas de actina y miosina condicionando con ello la vaso constricción (Figura 1). Los canales de potasio sensibles a la K ATPasa, los cuales cuando se activan por acción del péptido natriurético auricular, ácido láctico y calcitonina .Al activarse se condiciona hiperpolarización de la membrana celular y esto inhibe el paso de calcio hacia el interior de la célula favoreciendo con ello vasodilatación (figura 2),(1,5).

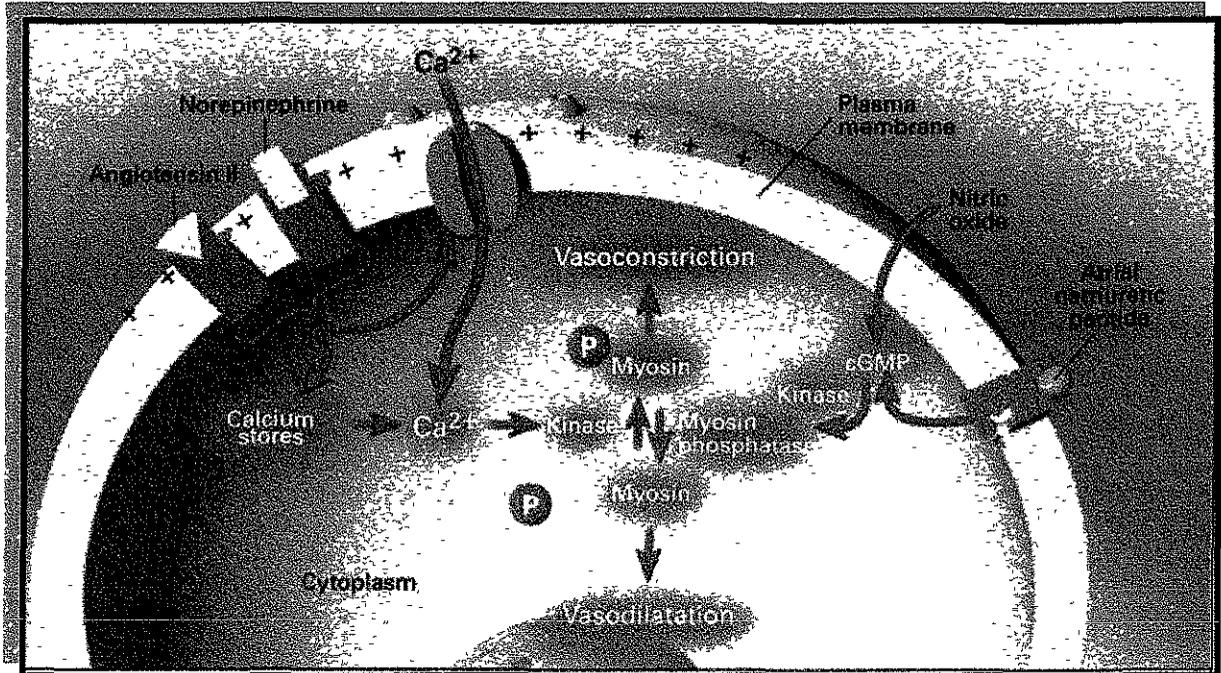
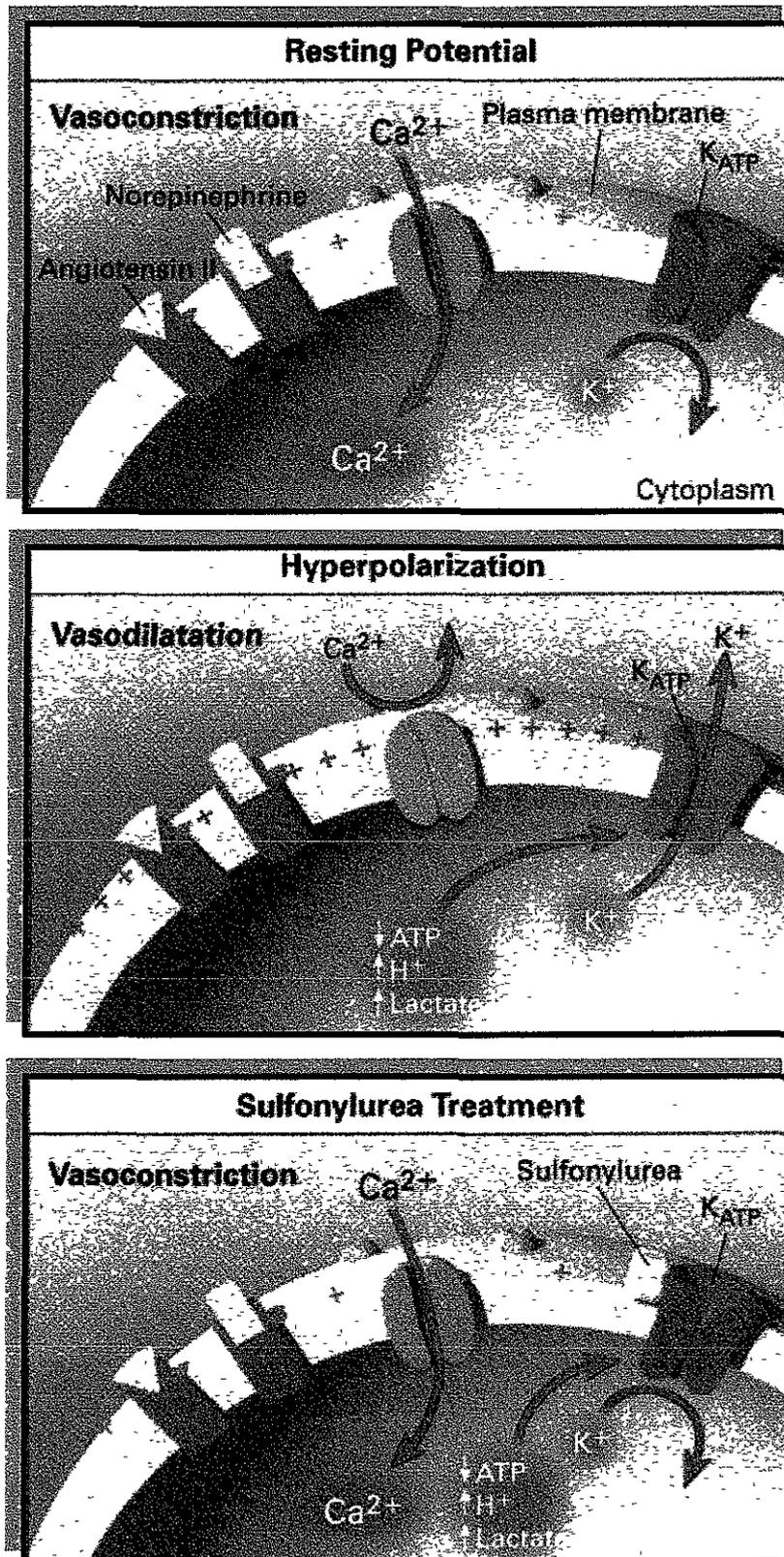


Figura 1: Mecanismo normal de vasoconstricción del lecho vascular

N Eng. J Med, 2001 Vol. 345 (8): 588-595.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 2: Mecanismos fisiopatológicos que explican como al activarse la K_{ATP} se hiperpolariza la membrana e impide el paso de Ca^{2+} al interior y esto se bloquea con agentes como las sulfonilureas N Eng J Med, 2001 Vol 345 (8). 588-595

El incremento de la oxido-nítrico sintetasa condiciona un aumento en la producción de oxido nítrico el cual es un potente agente vasodilatador que también favorece la resistencia a los agentes vasoconstrictores como la norepinefrina, de las sustancia que favorecen la síntesis de la ON sintetasa se encuentran citoquinas como (IL 1 beta, FNT alfa, IL6, Interferón gama y adenosina). Es por ello que agentes inhibidores de la ON sintetasa favorece mejoría de la presión arterial sin embargo debido a que ya se han descrito múltiples mecanismos como causa de hipotensión no ha sido posible encontrar un tratamiento específico para el choque por vasodilatación (1,5)

Con relación a la hormona antidiurética o Vasopresina su estructura fue determinada por Du Vigneaud y cols En 1954 fue sintetizada en su laboratorio un años después que le valió del premio novel Así mismo describió que este pequeño neuropéptido es sintetizado por los núcleos supraópticos y paraventricular del hipotálamo es secretada en la neurohipófisis y en otros sitios como en las paredes laterales de los ventrículos laterales, lo cual explica por que se pueden observar cuadros de diabetes insípida en pacientes con edema cerebral y sin lesión a nivel hipofisiario. Los 2 estímulos principales para su liberación son el incremento de la osmolaridad $> 280\text{mOsm/Kg}$ y la depleción de volumen. Se considera que este estímulo se realiza con un incremento en la osmolaridad sérica menor al 2% de los rangos normales ($< 360\text{mmol/l}$). Lo cual condiciona reabsorción de sodio y agua a nivel de los túbulos colectores, así mismo se ha descrito desde 1974 por Guyton su efecto vasoconstrictor arterial Sin embargo dicho efecto no es el

principal responsable en control de la presión arterial, es por ello que en los textos de farmacología no se considera a esta droga como un agente de primera elección para el tratamiento de la hipotensión arterial (1, 4, 6, 7)

Sin embargo Landry, Donald y colaboradores en 1997 demuestran que en pacientes con choque séptico refractario los niveles séricos de vasopresina se encuentran más bajos que aún en los pacientes con choque cardiogénico con una media de 3.1 ± 0.4 y 22.7 ± 2.2 pg/ml Respectivamente con infusión de vasopresina a dosis de 0.01 U/min. en paciente con choque séptico los niveles séricos de vasopresina se incrementan a un rango de (27-24 pg/ml), cuando se infunde vasopresina a 0.04 U/min. Los niveles se incrementan hasta 100 pg/ml Clínicamente se observa un incremento en la presión arterial de hasta 59% en comparación con las cifras basales. El mecanismo fisiopatológico aún no está totalmente descrito sin embargo existen 2 hipótesis que explican el porque los pacientes con choque séptico refractario a vasoconstrictores presentan niveles séricos de vasopresina anormalmente bajos la primera hipótesis es que los pacientes presenten una falla autonómica primaria de los barorreceptores mediadores de la secreción de vasopresina, y la segunda es que en animales de experimentación con choque séptico inducido, las endotoxinas producen una fuerte estimulación a nivel hipofisiario lo cual condiciona un incremento en la liberación de vasopresina (1-2 horas) documentado mediante la determinación niveles séricos elevados de vasopresina, sin embargo dichos niveles caen rápidamente después de las 2 primeras horas perpetuando y agravando el cuadro de hipotensión. Dicho evento no se observa cuando se administra en forma extrínseca vasopresina en infusión, de tal manera que

estos hallazgos han dado origen a la utilización de éste fármaco como parte del arsenal terapéutico en pacientes con choque séptico refractario a norepinefrina Tal es el caso de trabajos como los realizados por Holmes ,Dunser, Gazmuri Tsuneyosh entre otros (8-14) .

OBJETIVO:

Demostrar el beneficio con el uso de vasopresina en infusión en pacientes con choque séptico refractario a norepinefrina.

JUSTIFICACION

Tomando en consideración que la mortalidad de los pacientes con choque séptico refractario a norepinefrina es cercana al 100%, y de acuerdo con los beneficios reportados en la literatura mundial, se tomo la decisión de realizar el presente estudio en el Departamento de Medicina Crítica "Dr. Mario Shapiro" del Centro Médico ABC. Con la intención de ofrecer una alternativa terapéutica viable en el manejo del paciente con choque séptico, de tal manera que fuese posible estabilizar hemodinámicamente a los enfermos ganando con ello un periodo de tiempo valiosísimo en este tipo de pacientes para permitir que la terapéutica usual (inotrópicos, vasopresores, antibióticos, líquidos etc.) proporcione los resultados esperados.

DISEÑO:

Es un estudio de tipo prospectivo, longitudinal

MATERIAL Y METODOS:

El presente estudio fue realizado en el Departamento de Medicina Crítica "Dr. Mario Shapiro" del Centro Médico ABC. En la ciudad de México D.F. en un periodo comprendido del 5 de mayo del 2001 al 10 de septiembre del mismo año. Se incluyeron a todos los pacientes que cumplieran con los siguientes:

CRITERIOS DE INCLUSION:

- ❖ Pacientes con choque séptico según la definición de la conferencia de consenso CHEST/SCCM
- ❖ Con dosis de norepinefrina > 0.2 mcg/Kg/min. (Paciente de 70 Kg = 14 mcg/min.).
- ❖ PCP > 10 mmHg
- ❖ Ausencia de daño cardiológico, neurológico, renal o hepático previo.

Todos ellos recibieron vasopresina en infusión a 0.04 U/min. Y se les realizó determinaciones hemodinámicas y metabólicas al inicio 2, 4, 8, 12 y 24 horas

Se estandarizó su gravedad mediante escala de APACHE II

Se determinó Acido Láctico al inicio y a las 24 horas

Se llevó control estricto de diuresis horaria y determinaciones seriadas de electrolitos séricos y urinarios

El análisis estadístico se realizó mediante T de Student pareada.

RESULTADOS:

Se estudiaron un total de 11 pacientes 7 hombres (64%) y 4 mujeres (36%), con una edad promedio de 51.6 ± 18.8 años, los cuales fueron calificados con escala de APACHE II presentando en promedio 28.6 ± 4.9 puntos lo cual corresponde a un 60 – 65% de mortalidad aproximadamente.

Los niveles de ácido láctico en promedio fueron de 2.4 ± 0.8 mmol/l (vs. $Ns. = 0.5 - 2.2$) por lo cual se demostró que a pesar de mantenerse con dosis de norepinefrina prácticamente 3 veces por encima de las dosis recomendadas no se observó acidosis láctica por la hipoperfusión.

En cuanto al diagnóstico de ingreso a la unidad de terapia se observó en 8 pacientes (77%) una causa postquirúrgica siendo el diagnóstico principal el de perforación intestinal y 3 pacientes (23%) tuvieron una causa médica las cuales se encuentran representadas en el gráfico 1.

El comportamiento hemodinámico de los pacientes al iniciar la infusión de vasopresina se muestra en la tabla 1 y gráfico 2, en los que podemos observar como la TAM. Se incrementa de 67.9 mmHg en promedio a las 4 horas a 85.27 mmHg. Con una $p < 0.0001$, y la dosis de

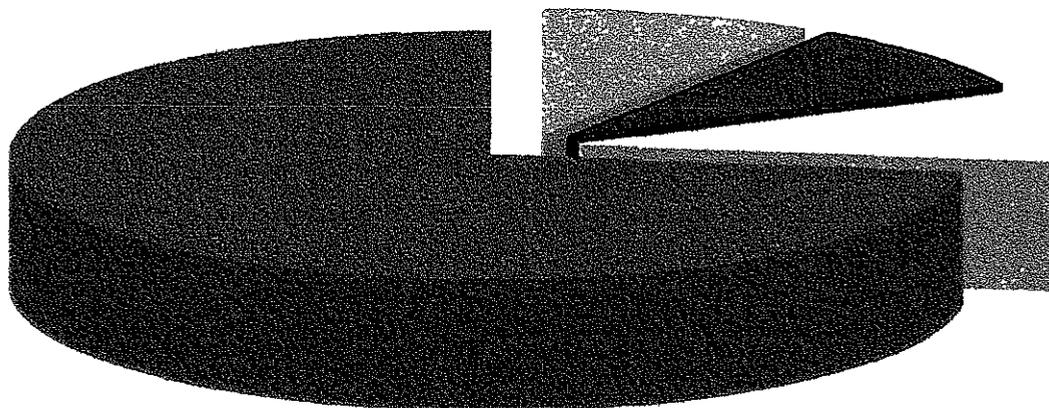
norepinefrina se reduce de 30mcg/min a 18 mcg/min a las 24 horas con cifras adecuadas de frecuencia cardiaca y presión arterial.

Las determinaciones metabólicas no mostraron diferencia estadísticamente significativa, aunque la DO_2 numéricamente muestra diferencia por su gran desviación estándar no tuvo relevancia estadística estos cambio se muestran en el gráfico 3.

Se observó como complicación la presencia de diabetes insípida en 2 pacientes (18.8%) lo cual se asoció con un retiro de la infusión de vasopresina en menos de 24 horas.

ESTOY DE ACUERDO
CON EL CONTENIDO DE ESTE DOCUMENTO

Grafico 1



■ Ca DE EPLIGOTIS	■ SEPSIS POR CATETER
■ ENDOCARDITIS BACTERIANA	■ PERFORACION INTESTINAL

	HORAS					
	BASAL	2	4	8	12	24
TAM	67.90	79.72	85.27	78.81	77.09	77.63
P =		0.00004	0.00001	0.04	0.01	0.05
FC	117.45	103.72	99.73	98.63	97.00	84.36
P =		0.05	0.0050	0.05	0.02	0.00
ARTERENOL	61.63	49.45	43.63	33.72	29.36	18.81
P =		0.00029	0.0008	0.0004	0.0001	0.0002

TABLA 1

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Grafico 2

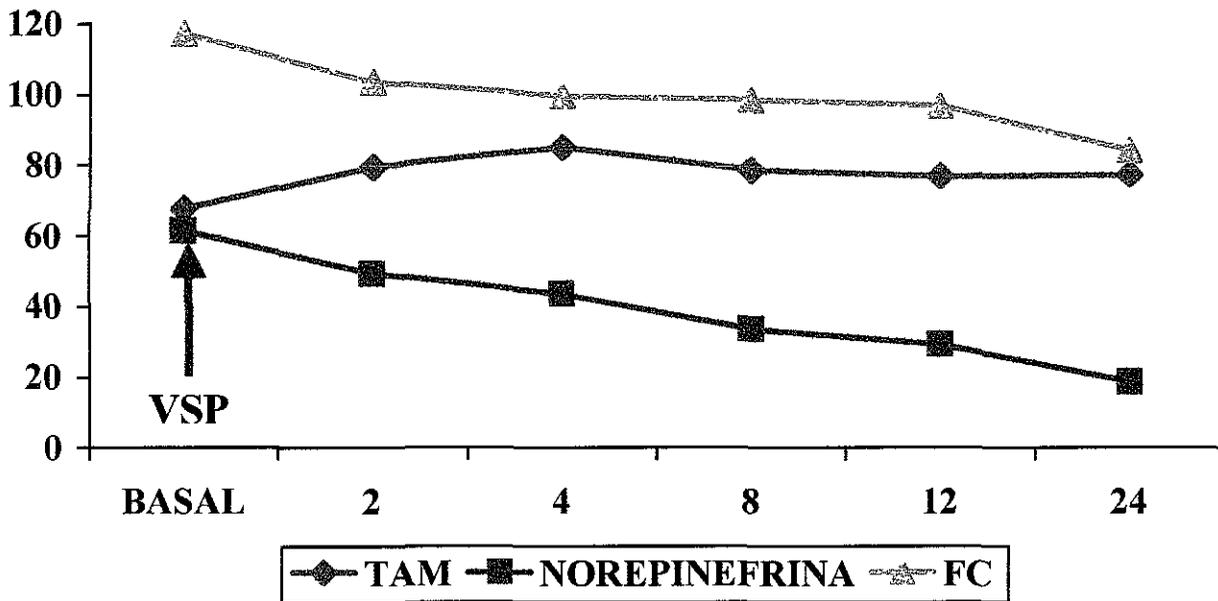
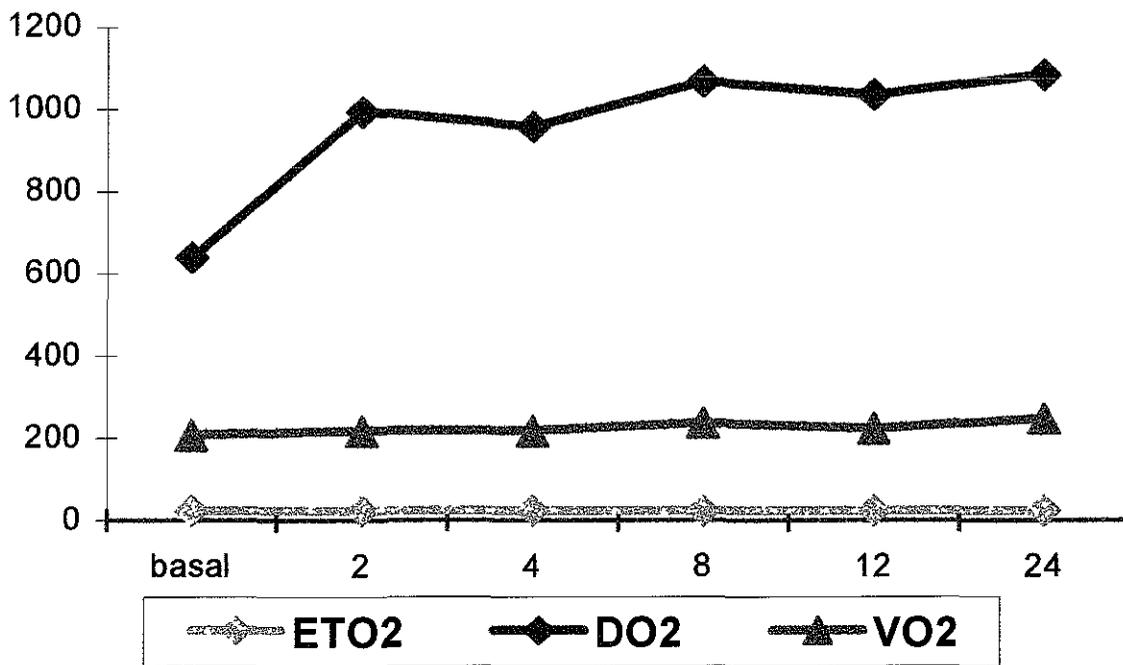


Gráfico 3



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSIÓN

El presente estudio demuestra que las dosis bajas de vasopresina en infusión produce clínicamente un incremento importante de las resistencias vasculares sistémicas manifestado por incremento de presión sistémica, descenso de la frecuencia cardiaca sin repercusión sobre el gasto cardiaco, y urinario.

Tal como se reporta en los estudios de Landry y cols. (3, 4) la mortalidad de los pacientes con choque séptico refractario a norepinefrina se reduce a un 50% aproximadamente y en nuestro estudio fue de 45%.

El gasto urinario de los pacientes no se vio alterado y la complicación descrita probablemente fue secundaria al retiro abrupto de la infusión de vasopresina, pues como ya se describió en el marco teórico los niveles de vasopresina intrínsecos se encuentran disminuidos en forma anormal en estos pacientes y con el aporte extrínseco del fármaco se compensa dicha secreción anormal, favoreciendo con ello que el sistema de retroalimentación a nivel central se bloquee lo cual se manifestó clínicamente con un cuadro de diabetes insípida.

No se demostró diferencia en la determinación constante de disponibilidad, extracción y consumo de oxígeno muy probablemente por que el índice y el índice y gasto cardiaco no sufrieron cambios significativos, debido a que fueron optimizados con dopamina y dobutamina.

CONCLUSIONES:

Por lo anteriormente descrito podemos concluir que las dosis bajas de norepinefrina en infusión incrementan en forma significativa la presión media sistémica ,sin alterar el gasto cardiaco, ni el gasto urinario, pero sí es posible disminuir la mortalidad de los pacientes con choque séptico refractario a vasoconstrictores

El uso de vasopresina a dosis bajas es una alternativa de tratamiento viable en aquellos pacientes con choque séptico refractario a vasoconstrictores.

Constituyendo así un arma terapéutica más para el tratamiento de estos enfermos.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Landry,Donald W.Oliver,Juan A..Mechanisms of disease:The Pathogenesis of vasodilatory Shock.N Engl J Med .2001;345 (8):588-595.
- 2) Margaret M Parker,MD.Pathophysiology of cardiovascular dysfunction in septic shock
- 3) American College of Chest Physician/Society of Critical care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992;20:864-875.
- 4) Goldman and Gilman 1998 2a. ed.: 568- 573.
- 5) Holmes CI,Walley K R.Chittock MD Lehman T.The effects of vasopressin on hemodynamics and renal function in severe septic shock. Intensive Care Med.2001 Aug 27 (8):1416-21
- 6) Tsuneyoshu I, Yamada H,Kakihana Y, Nakamura.Hemodynamic and metabolic effects of low-dose vasopressin infusion in vasodilatory septic shock
- 7) Errington ML,Rocha e Silva M .J of physiology 1974 oct 242 (1) :119-41
- 8) Gazmuri R J Shakeri SA.Low-dose vasopressin for reversing vasodilation during septic shock Crit Care Med.2001 Mar; 29 (3): 487-93
- 9) Landry DW,Levin HR,Gallant EM,Ashton RC,et all Vasopressin deficiency contributes of the vasodilation of septic shock.Circulation. 1997 Mar 4;95(5):1122-5
- 10) Landry,Donald W.MD,PhD; Levin, Howard R.Gallant,Ellen M.MD;et all. Vasopressinpressor hypersewnsitivity in vasodilatory septic Shock. Crit Care Med 1997 Aug,25 (8): 1279 -82

- 11) Malay, Mary Beth MD; Ashton, Robert C Jr. MD; Landry, Donald W. MD. et al. Low-dose vasopressin in the treatment of vasodilatory Septic Shock. J trauma 1999 Oct;47 (4):699-703
- 12) Buijk SE, Bruining HA Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. Circulation 1998 Jul 14;98 (2) :187
- 13) Goldsmith SR Vasopressin deficiency and vasodilation of septic shock Circulation 1998 Jan 27;97 (3) 292-3
- 14) Reid IA Role of vasopressin deficiency in the vasodilation of septic shock. Circulation 1997 Mar 4;95(5):1108-10.