



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AVENIDA DE  
MEXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



---

**FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS  
TRABAJADORES DEL ESTADO

ISSSTE

HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE

TESIS DE POSGRADO

**EXPERIENCIA DE MANEJO DE TERLIPRESINA EN PACIENTES  
CON CHOQUE SÉPTICO EN TERAPIA INTENSIVA DEL HOSPITAL  
REGIONAL 1° DE OCTUBRE ISSSTE**

PARA OBTENER TITULO DE ESPECIALISTA EN  
**MEDICINA DEL ENFERMO ADULTO EN ESTADO CRÍTICO**

PRESENTA

**DR. RODRIGO ALVAREZ CALDERÓN**

ASESORES DE TESIS

DR. RAQUEL MENDEZ REYES

DR. ASISCLO DE JESUS VILLAGÓMEZ ORTIZ

DRA. NANCY TRUJILLO RAMIREZ

Facultad de Medicina





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. RICARDO JUAREZ OCAÑA

COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

DR. ASISCLO DE JESUS VILLAGÓMEZ ORTIZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN MEDICINA DEL  
ENFERMO ADULTO EN ESTADO CRÍTICO Y TERAPIA INTENSIVA

ASESOR DE TESIS

M EN C. JOSE VICENTE ROSAS BARRIENTOS

SECRETARIO DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

DRA. RAQUEL MENDEZ REYES

SUBDIRECTORA MEDICA DEL HOSPITAL 1º DE OCTUBRE

ASESOR DE TESIS

DRA. NANCY TRUJILO RAMIREZ

MEDICO ASCRITO A TERAPIA INTENSIVA

ASESOR DE TESIS

**HOSPITAL REGIONAL 1º DE OCTUBRE**

**ISSSTE**

NUMERO DE REGISTRO INSTITUCIONAL: 076.2013

Para Maria Fernanda.....

Por que mientras existan los sueños, hay esperanza...

## AGRADECIMIENTOS

A María de Jesús por su constante guía.

A Vicente y Blanca Esthela por el ejemplo diario.

A Vicente y Jose Antonio por estar presentes a cualquier hora.

A la Dra. Raquel Méndez Reyes por brindarme la oportunidad de ser mejor.

Al Dr. Ricardo Gúzman Gómez por trasmirtinos toda su experiencia.

Al Dr. Asisclo de Jesús Villagómez Ortiz por todas sus enseñanzas.

A Marisa, Nancy, Araceli, Rafael y Jovany por permitirme aprender a su lado.

Al Hospital 1° de Octubre, por brindarme mi formación y enriquecedoras experiencias.

## INDICE

Resumen_____	2
Marco Teórico_____	4
Justificación_____	10
Hipótesis_____	10
Objetivos_____	10
Diseño_____	11
Descripción de variables_____	13
Material y Métodos_____	16
Resultados_____	17
Discusión_____	26
Conclusiones_____	27
Bibliografía_____	28

## EXPERIENCIA DE MANEJO DE TERLIPRESINA EN PACIENTES CON CHOQUE SÉPTICO EN TERAPIA INTENSIVA DEL HOSPITAL REGIONAL 1º DE OCTUBRE ISSSTE

### RESUMEN

**Antecedentes:** La conferencia consenso de ACCP/SCCM en 1992 definió el choque séptico como el estado de hipotensión inducido por la sepsis, a pesar de un adecuado aporte de líquidos, junto con alteraciones en la perfusión tisular, que se acompaña de hipotensión con una presión arterial sistólica  $< 90$  mmHg, el aumento del ácido láctico  $> 2$  mEq/L, oliguria  $< 30$  ml/h, y trastornos mentales agudos. Los pacientes que a pesar de estar tratados con fármacos vasoactivos y/o inotrópicos mantienen un trastorno de perfusión o fallo de algún órgano, se consideraron en situación de choque séptico, la deficiencia de vasopresina se ha considerado como un factor causal en la patogénesis de la vasodilatación en el choque séptico. Por lo que la necesidad de administrar un análogo de la misma, como la terlipresina, es fundamental para buscar una mejoría hemodinámica gracias a su acción prolongada con un período de vida media de 6 h, mayor selectividad sobre receptores V1 y el hecho de que no genera hipotensión de rebote. Se describe su uso en pacientes con choque séptico, con alto gasto cardíaco, con hipotensión (presión arterial media menor 65 mmHg) y resistencias vasculares sistémicas disminuidas, que no habían presentado respuesta adecuada a volumen y a dosis terapéuticas de aminas vasopresoras convencionales.

**Objetivo:** Reportar la respuesta hemodinámica en pacientes que recibieron noradrenalina asociada a terlipresina en choque séptico.

**Material y Métodos:** Se estudiaron los expedientes de pacientes con choque séptico tratados con noradrenalina asociada a terlipresina, atendidos en el Hospital Regional 1º de Octubre del ISSSTE de marzo 2011 a octubre del 2012.

**Resultados:** Se revisaron 12 expedientes de pacientes con choque séptico, 5 mujeres y 7 hombres con un promedio de edad de 53 años que contaban con apoyo de noradrenalina en dosis promedio de 22 mcg/min y que persistían hipotensos, a los cuales se les asocio terlipresina en infusión a dosis de 1.3 mcg/k/h. En el análisis multivariado analizado con "t" student, los resultados crudos arrojan que el uso de terlipresina asociada a noradrenalina mejora los parámetros hemodinámicos de PAM, IC y IRVS a las 24 h con una  $p < 0.05$ .

**Discusión:** El resultado debe considerarse de forma cautelosa dado el número de pacientes.

**Conclusión:** El uso de terlipresina en infusión en pacientes con choque séptico con pobre respuesta a noradrenalina mejora de maneja significativa los parámetros hemodinámicos de PAM, IC y IRVS.

**Palabras clave:** Choque séptico, choque vasodilatado, terlipresina, UCI (unidad de cuidados intensivos).

## TERLIPRESSIN MANAGEMENT EXPERIENCE IN PATIENTS WITH SEPTIC SHOCK IN REGIONAL HOSPITAL INTENSIVE 1 OCTOBER ISSSTE

### ABSTRACT

**Background:** ACCP consensus conference / 1992 SCCM septic shock defined as the state of sepsis-induced hypotension, despite an adequate supply of liquid, along with alterations in tissue perfusion, which is accompanied with a pressure hypotension systolic blood pressure <90 mmHg, increased lactic acid > 2 mEq / L, oliguria <30 ml / h, and acute mental disorders. Patients despite being treated with vasoactive drugs and / or inotropic maintain perfusion disorder or failure of an organ, in a position considered to septic shock, vasopressin deficiency has been considered as a causative factor in the pathogenesis of vasodilation in septic shock. So the necessity of administering an analogue thereof, as terlipressina is essential to search hemodynamic improvement by prolonged action with half-life of 6 hours, greater selectivity for receptors V1 and the fact that no generates rebound hypotension. We describe its use in patients with septic shock with high cardiac output with hypotension (mean arterial pressure 65 mmHg lower) and decreased systemic vascular resistance, which had not submitted adequate response to volume and therapeutic doses of conventional vasopressor amines.

**Objective:** To report the hemodynamic response in patients receiving terlipressin norepinephrine associated with septic shock.

**Material and Methods:** We studied the records of patients with septic shock treated with norepinephrine associated with terlipressin, treated at the Regional Hospital October 1 ISSSTE from March 2011 to October 2012.

**Results:** We reviewed 12 cases of patients with septic shock, 5 women and 7 men with an average age of 53 years who had support of noradrenaline in average dose of 22 mcg / min and remained hypotensive, whom they associate terlipressin infusion at a dose of 1.3 mcg / kg / h. In multivariate analysis analyzed with "t" student, throw raw results that the use of terlipressin associated with norepinephrine improves hemodynamic parameters MAP, CI and SVRI at 24 h with  $p < 0.05$ .

**Discussion:** The result should be considered cautiously given the number of patients.

**Conclusion:** The use of terlipressin infusion in patients with septic shock with poor response to norepinephrine significantly improved hemodynamic parameters handled PAM, CI and SVRI.

**Keywords:** septic shock, vasodilatory shock, terlipressin, ICU (intensive care unit).

## MARCO TEORICO

El choque séptico es un estado de hipoperfusión tisular grave desencadenado por la respuesta inflamatoria sistémica de origen infeccioso.

1

La conferencia consenso de ACCP/SCCM en 1992 definió el choque séptico como el estado de hipotensión inducido por la sepsis, a pesar de un adecuado aporte de líquidos, junto con alteraciones en la perfusión tisular. La hipotensión se definió como una presión arterial sistólica  $< 90$  mmHg o el descenso de  $\geq 40$  mmHg de la presión sistólica normal. Los trastornos de perfusión se definieron como el aumento del ácido láctico  $> 2$  mEq/L, oliguria  $< 30$  ml/h, y trastornos mentales agudos, como agitación, obnubilación o confusión. En cuanto a los pacientes que, a pesar de estar tratados con fármacos vasoactivos y/o inotrópicos y estar normotensos, mantienen un trastorno de perfusión o fallo de algún órgano, se consideraron en situación de choque séptico.

**EPIDEMIOLOGIA.** La sepsis grave y el choque séptico, ocurren en el 20% de todas las admisiones a unidades de cuidados intensivos (UCI) y son la causa principal de muerte de causas no cardíacas.<sup>2</sup> En Estados Unidos de Norteamérica la incidencia de sepsis grave en 1979 era de 83 por 100 mil, y en 2000 se incrementó a 240 por 100 mil habitantes. Su mortalidad varía de 25 a 70%. Por este motivo, en 2004 expertos en medicina crítica e infecciosa de 11 organizaciones internacionales elaboraron la Campaña para incrementar la Sobrevida en Sepsis, con el objetivo de disminuir la mortalidad en 25 %. A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento, la mortalidad aún es elevada, por lo que se continúan desarrollando nuevas estrategias terapéuticas. Sin embargo a pesar de la mejoría en las técnicas de monitoreo, soporte y manejo de estos enfermos, los costos anuales asociados con el cuidado de los enfermos con sepsis se estiman en 16.7 billones de dólares y con un promedio de días-estancia de 19.6 días por paciente. En México las cifras de incidencia y mortalidad aun son inciertas.

**FISIOPATOLOGÍA DEL CHOQUE SÉPTICO.** Muchos mecanismos se describen en patogénesis de la vasodilatación del choque séptico, el exceso de óxido nítrico (NO) el incremento en la producción de la NO sintasa inducible (iNOS) así como el aumento de la actividad de las isoformas iNOS neuronal (nNOS), esto representa una importante contribución a la vasodilatación, básicamente mediada por la interacción con el monofosfato de guanosina cíclico (GMPc).<sup>2</sup> Además existe evidencia de la relación entre adenosina trifosfato (ATP) y los canales potasio (K + ATP), canales que están críticamente involucrados en la regulación del tono arterial del músculo liso vascular, así como en la fisiopatología de la taquifilaxia a catecolaminas durante la presencia de inflamación sistémica y estados de choque.<sup>3-4</sup> Además cuenta con mecanismos de desensibilización adrenoceptor y regulación a la baja debido a la alta circulación niveles de las catecolaminas.<sup>3-4</sup> Por último, pero no menos importante, la deficiencia de vasopresina se ha considerado como un factor causal en la patogénesis de la vasodilatación en el choque séptico.<sup>5</sup>

El régimen de tratamiento actual de los pacientes con choque séptico incluye una terapia dirigida con antimicrobianos, anti inflamatorios además de terapia temprana dirigida por metas hemodinámicas incluyendo administración agresiva de fluidos, la infusión de componentes sanguíneos, inotrópicos y agentes vasopresores.<sup>7-8</sup>

Con el objetivo de aumentar la resistencia vascular sistémica para preservar la perfusión de órganos, en ocasiones es necesaria una infusión continua de catecolaminas de tipo alfa adrenérgicos. En este contexto, la norepinefrina representa la catecolamina de elección para el tratamiento de pacientes que permanecen hipotensos a pesar de resucitación adecuada con líquidos. Como resultado el receptor adrenérgico tiene autorregulación, esta autorregulación depende del desacoplamiento de proteína G y alteraciones en el metabolismo del calcio intracelular, la eficacia de los agentes adrenérgicos a menudo disminuye gradualmente con el tiempo lo que complica el soporte hemodinámico.<sup>2</sup> Por lo tanto, se presta más atención en la actualidad a estrategias alternativas de tratamiento que no se usen agentes vasopresores adrenérgicos, tomando en cuenta agonistas del sistema vasopresinérgico; por lo que en los últimos años se ha estudiado el uso de arginina vasopresina como alternativa del tratamiento en choque vasodilatado como una asociada a vasopresores convencionales,<sup>9-16</sup> por lo que nos dimos a la tarea de revisar específicamente las actualidades de farmacología y eficacia de terlipresina como un análogo de arginina vasopresina que es relevante para el tratamiento del choque séptico analizando específicamente: 1) las ventajas potenciales de la arginina vasopresina y su análogo la terlipresina, 2) el punto óptimo para iniciar la terapia con terlipresina y 3) la importancia de elegir el modo adecuado de administración (bolo vs infusión continua) y la dosis correcta (dosis alta frente a dosis baja).

**FARMACOLOGÍA DE LA TERLIPRESINA.** La terlipresina es un dodecapéptido sintético (12 aminoácidos) que contiene la secuencia nonapéptido que representa la hormona natural lisina-vasopresina. Lisina-vasopresina es el análogo de la vasopresina innato en los cerdos, hipopótamos, jabalíes y marsupiales. Su estructura es idéntica a la arginina vasopresina humana, excepto por la sustitución de lisina por arginina en la posición 8. La terlipresina es un pro fármaco que ejerce actividad moderada como vasopresina intrínseca antes de la liberación de sus tres metabolitos de tipo glicilo por proteasas endógenas. Una vez que los metabolitos de glicilo son empalmados, se produce su principal metabolito activo la lisina-vasopresina. Debido a la liberación transitoria de mono-diglycyl-lisina-vasopresina, la liberación completa de la vasoactivo lisina-vasopresina lleva varias horas.<sup>17-19</sup>

En la práctica clínica, la Terlipresina es administrada de forma clásica en bolos intermitentes en dosis de 0,5 a 1 mg.<sup>20-23</sup>

Después de la administración intravenosa de un bolo de 7,5 µg/kg de Terlipresina en seres humanos sanos, la vida media de eliminación es de aproximadamente 50 min, mientras que sus efectos hemodinámicos duran hasta 6 h. Los niveles plasmáticos de lisina-vasopresina son de 40 - 60 minutos después de la inyección en bolo de Terlipresina, alcanzando un máximo a los 60-120 minutos después de la administración, la depuración plasmática de Terlipresina es igual a 9 ml/kg/min.<sup>17-19</sup>

La farmacodinamia de la terlipresina es de interés para el tratamiento del choque séptico por sus propiedades, ya que su administración exógena genera liberación de lisina vasopresina sin actividad farmacológica, pero sensibiliza receptores de vasopresina  $V_1$  y  $V_2$ . Posterior a la transducción de la señal se genera actividad importante sobre receptores  $V_1$  predominantemente a diferencia con arginina vasopresina que mantiene relación de receptores  $V_1:V_2$ , 1:1, la Terlipresina mantiene relación  $V_1:V_2$ , 2.2:1. Lo que genera que los efectos antidiuréticos se produzcan aproximadamente 120 minutos después de la administración intravenosa de la terlipresina en voluntarios sanos, mientras que los efectos vasopresores se harán evidentes después de sólo 3 minutos.<sup>17-19</sup> Esto implica que los efectos mediados por el receptor  $V_2$  después de la administración terlipresina están en relación principalmente con la liberación de lisina-vasopresina, mientras que la terlipresina ejerce su actividad inmediata intrínseca en los receptores  $V_1$ . Otro factor importante de la farmacología es la vida media efectiva de la terlipresina que es más larga cuando se compara con la arginina-vasopresina (4 - 6 h min vs 6-20 min).<sup>17-19</sup> Esto implica una ventaja potencial de terlipresina sobre arginina-vasopresina, desde la hipotensión de rebote que ha sido reportada posterior a la interrupción de arginina-vasopresina en infusión.<sup>6</sup> En este contexto, es notable que a pesar de sus propiedades de pro fármaco no hay acumulación de terlipresina, incluso después de una infusión continua durante 48 hr.<sup>24</sup>

**BENEFICIOS QUE OFRECE TERLIPRESINA.** Debido a su actividad vasoconstrictora sobre las células musculares lisas vasculares y su pronunciada vasoconstricción dentro de la circulación esplácnica, la terlipresina puede dependiendo de la dosis reducir el flujo de sangre de la región intestinal, lo que reduce la presión sanguínea portal.<sup>24</sup> Por lo que la reducción del flujo sanguíneo esplácnico provocado por la terlipresina, representa la justificación de su uso terapéutico en pacientes con sangrado por varices esofágicas y síndrome hepato-renal secundario a cirrosis hepática.<sup>26-27</sup> Durante los últimos años, la terlipresina también ha sido utilizada en pacientes con choque séptico refractario al manejo con catecolaminas,<sup>20-24</sup> y por lo tanto cada vez es más utilizada en el tratamiento de la sepsis asociada a hipotensión arterial.

La evidencia para el uso de la terlipresina en el choque séptico demuestra de forma consistente un aumento significativo de la presión sanguínea arterial. En un estudio realizado en ovejas donde se administró toxinas bacterianas en espacio peritoneal, generando sepsis abdominal, los efectos benéficos de incremento de presión arterial media a dosis de 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  administrada en bolo (equivalente a 1.05 mg en un sujeto de 70 kg), fueron acompañados por aumentos significativos en el índice de resistencia vascular pulmonar y disminución en el índice de entrega de oxígeno.<sup>29</sup> Estos efectos secundarios no deseados se producen probablemente en respuesta a altas dosis de terlipresina que causan un aumento excesivo de la poscarga del ventrículo izquierdo. Con el objetivo de prevenir los efectos adversos asociados con la administración en bolo de terlipresina, se ha demostrado que a pesar de su actividad farmacológica de tipo pro fármaco la terlipresina también se puede administrar como una infusión continua, con lo que exactamente se logra alcanzar metas de presión arterial media en estudios experimentales en ovejas con sepsis inducida.<sup>30</sup> Sin embargo, la infusión continua

terlipresina (10 - 40  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  equivalente a 0,7 a 2,8 mg/h en un paciente de 70 kg) también se asoció con una disminución en el gasto cardíaco y la entrega de oxígeno sistémico.

La administración repetida de bolos a dosis bajas de 6  $\mu\text{g}/\text{kg}$  terlipresina (equivalente a 0,42 mg en un sujeto de 70 kg), en asociación con administración adecuada de líquidos genera estabilidad hemodinámica y mejora del flujo sanguíneo, incluso dentro de la microcirculación esplácnica en ratas con sepsis inducida. En este último estudio, sin embargo, la administración de terlipresina sin reposición de líquidos tenía efectos perjudiciales sobre el flujo sanguíneo esplácnico e incluso aumentando mortalidad. Este hallazgo apoya la importancia de la administración de líquidos temprana y agresiva antes de la utilización de la terlipresina en choque séptico vasodilatado.<sup>31</sup>

La infusión continua de terlipresina (equivalente a 0.35-1.05 mg/h en un sujeto de 70 kg) no sólo revierte la circulación hiperdinámica, también revierte la hipotensión en puercos con sepsis inducida, pero también disminuyó ligeramente el consumo global de oxígeno ( $\text{DO}_2$ ) sin comprometer el metabolismo esplácnico ni las funciones de los órganos, como el hígado, la absorción intestinal de oxígeno, el pH y la circulación portal, así como las bilirrubinas y las enzimas hepáticas.<sup>32</sup> Considerando que la terlipresina disminuye el flujo sanguíneo venoso portal en este escenario, el flujo sanguíneo arterial hepático se incrementó. Por lo tanto, es concebible que la disminución observada en el consumo de oxígeno sistémico en los estudios antes mencionados experimentales fue debido a una entrega patológica y a la dependencia de la alta demanda de éste.

Recientemente, los efectos de la administración en bolo convencional (1 mg) versus infusión continua a dosis bajas (equivalente a 0,14 mg/h en un sujeto de 70 kg) de terlipresina se han comparado directamente en sepsis inducida experimental en ovejas.<sup>34</sup> En este estudio, la terlipresina administrada en bolo estaba asociada a incrementos excesivos en resistencia vascular sistémica y pulmonar que fueron seguidos por los efectos de rebote al disminuir la concentración plasmática. En relación a la administración en bolo, se asoció con reducciones significativas en la frecuencia cardíaca y el índice cardíaco inmediatamente después de cada inyección seguida de incrementos de rebote de éstas variables posterior a 3-4 h. Por el contrario, la infusión continua a dosis baja de terlipresina permanentemente mantiene la presión arterial sistémica y mejora índice de trabajo de ventrículo izquierdo, evitando así los efectos secundarios observados en ovejas tratadas con inyecciones de bolo intermitente. Los últimos estudios sugieren que la infusión continua de terlipresina es más eficaz que la administración en bolo, para un aumento estable de la presión arterial media y permite una reducción de aproximadamente 50% en dosis acumulada de terlipresina.

Los resultados preliminares de un estudio comparativo de arginina-vasopresina versus terlipresina en el choque séptico fulminante en ovejas sugieren que 1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  de terlipresina (equivalente a 0,07 mg/h en un paciente de 70 kg) puede mejorar la supervivencia y el aumento de la perfusión mesentérica en comparación con 30 U/kg/h arginina-vasopresina (equivalente a 0,035 U/min en un paciente de 70 kg).<sup>36</sup>

EVIDENCIA CLÍNICA. La terlipresina se caracteriza por una excelente relación dosis/respuesta en pacientes con choque séptico.<sup>24</sup> Se estudiaron ocho pacientes con sepsis asociada a hipotensión arterial que no respondió a la reanimación con líquidos y altas dosis de noradrenalina, la administración en bolo de 1-2 mg terlipresina aumento la presión arterial media en cuestión de minutos, de un promedio de 52 mmHg a 72 mmHg a las 2 horas después de la inyección. Las tasas de infusión de noradrenalina se mantuvo sin cambios en un paciente, y se redujo temporalmente en tres pacientes, o incluso se suspendió en cuatro pacientes dentro de las 48 h, sin embargo, es de destacar que la administración en bolo de 2 mg terlipresina incluso implicó la infusión de trinitrato de glicerilo para bajar la presión arterial media pico en un paciente.<sup>20</sup>

El aumento de la presión arterial media y la reducción en el consumo de catecolaminas tras la administración de terlipresina se han confirmado en varios informes clínicos. En estos estudios, la terlipresina fue utilizada como primera línea<sup>22</sup> o una terapia de rescate.<sup>21-23</sup> Los efectos positivos de la administración de terlipresina sobre la presión arterial media y el requerimiento de catecolaminas en adultos también han sido confirmados en niños y lactantes con choque séptico refractario.<sup>39-41</sup>

La administración en bolo de la terlipresina en adultos con choque séptico se ha continuado constantemente por marcados aumentos en la presión arterial media, la producción de orina y la depuración de creatinina que se acompañan de reducciones en la frecuencia cardiaca y el gasto cardiaco, principalmente debido a un marcado aumento de la poscarga del ventrículo izquierdo. Sin embargo, en algunos pacientes, la terlipresina administrada en bolo también se asoció con una reducción en la entrega de oxígeno sistémico, generando discusiones sobre un posible aumento en la demanda de oxígeno.<sup>21-23-42</sup> Sin embargo, las concentraciones de lactato arterial disminuyó después de la inyección terlipresina en estos pacientes.<sup>22-23</sup> Cuando se administran dosis altas de catecolaminas en algunos de los pacientes estudiados (> 2 µg/kg/min), asociados a terlipresina, la disminución de lactato arterial y la entrega de oxígeno puede ser explicado mejor por una marcada reducción en las tasas de infusión de catecolaminas.<sup>23</sup> Sin embargo, en los mismos pacientes, las concentraciones de bilirrubina y transaminasas aumentaron de forma importante con el tiempo, lo que sugiere cierto grado de hipoperfusión hepática.

El reciente ensayo clínico aleatorizado (estudio DOBUPRESS) evaluó si la dobutamina en infusión fue capaz de revertir la disminución de la entrega de oxígeno sistémica después de la infusión con terlipresina.<sup>43</sup> Los pacientes tratados con una combinación de terlipresina y dobutamina se caracterizan por una mayor entrega de oxígeno sistémico, caracterizado por un aumento de la saturación venosa de oxígeno mezclada (SvO<sub>2</sub>) en comparación con la infusión únicamente con terlipresina. Curiosamente, no había ninguna diferencia en los requisitos de presión arterial media o norepinefrina entre los dos grupos. Sin embargo, la infusión de dobutamina en sí puede estar asociada con graves complicaciones (aumento de consumo de oxígeno del miocardio, arritmias ventriculares) que aún no es concluyente si su combinación con terlipresina ofrece una ventaja significativa sobre la terlipresina sola administrada en estado el de choque séptico.

Con el objetivo de prevenir la reducción típica de la entrega de oxígeno global en respuesta a la infusión de terlipresina, se informó recientemente de una serie de casos de tres pacientes con hipotensión arterial relacionados con el choque séptico tratados con una dosis baja de infusión continua de terlipresina.<sup>24</sup> Dos pacientes recibieron infusión de terlipresina en 2,6 µg/min (equivalentes a 0.18 mg/h en un sujeto de 70 kg) asociado a la infusión inicial de norepinefrina. Otro paciente se trató con la terlipresina en una dosis de 1,3 µg/min (equivalente a 0,09 mg/h en un sujeto de 70 kg) como terapia de primera línea, mientras que se inició la infusión de norepinefrina, si la presión arterial media era inferior a 65-75 mmHg. Cabe destacar que ninguno de estos pacientes desarrolló una disminución en el índice cardíaco. En los dos pacientes que recibieron norepinefrina como terapia de primera línea en conjunción con la dosis de terlipresina a dosis alta, es decir, 2,6 µg/min, se observó vasoconstricción cutánea grave. Sin embargo, no queda claro si esta complicación era un efecto secundario de la infusión de la terlipresina y/o tratamiento de dosis alta de norepinefrina o del choque séptico, puede ser importante tener en cuenta que la incidencia de necrosis de la piel parece ser independiente de la utilización de análogos de la vasopresina.<sup>44</sup>

Tomados en conjunto, los datos clínicos publicados sobre el uso de la terlipresina en el choque séptico demuestran claramente que la terlipresina exógena aumenta la presión arterial media y permite un marcado destete de los agentes vasopresores adrenérgicos convencionales. Una disminución potencialmente grave en el índice cardíaco y en la entrega de oxígeno podría ser impedido por la asociación de dobutamina.<sup>43</sup> Los resultados del estudio VASST (vasopresina and shock septic Trial) demostraron que dosis bajas en infusión de arginina-vasopresina (hasta 0,03 U/min) representan un complemento seguro en el tratamiento del choque séptico dependiente de vasopresor. Sin embargo, la supervivencia sólo mejoró en el subgrupo de pacientes que reciben arginina-vasopresina temprana en el curso de la enfermedad (es decir, dosis de norepinefrina < 15 µg/min). Parece, por tanto, que la administración temprana de los análogos de la vasopresina es superior a un tratamiento de último recurso. Recientemente se evalúa la eficacia y seguridad de una infusión continua de dosis bajas terlipresina como terapia de primera línea en pacientes reanimados con líquidos (choque séptico y terlipresina, TESST-I). Los pacientes son tratados con una infusión continua de terlipresina dosis (2 µg/kg/h) equivalente a 0,14 mg/h en un paciente de 70 kg), contra dosis baja en infusión de terlipresina (1µg/kg/h, equivalente a 0,07 mg/h en un paciente de 70 kg), asociado a norepinefrina (comenzado a 0,1 µg/kg/min). En ambos grupos la terlipresina y la norepinefrina se administra para lograr una meta de presión arterial media de 65 ± 5 mmHg. El estudio está diseñado para controlar la farmacocinética de la terlipresina, las variables hemodinámicas, y la función del órgano durante un periodo de intervención de 48 h. Los objetivos secundarios incluyen estancia en la unidad de cuidados intensivos y supervivencia.

Además, un ensayo en curso (TERLIVAP) está directamente comparando la eficacia y seguridad de infusiones continuas de arginina-vasopresina (0,03 U/min) o terlipresina (1,3 µg/kg/h) en pacientes con choque séptico.

## **JUSTIFICACION**

El choque séptico tiene una prevalencia del 30-50% en las unidades de cuidados intensivos y es aun la primera causa de mortalidad pese a la mejoría de las técnicas de monitoreo soporte y manejo de estos pacientes por lo cual es de nuestro interés aportar estrategias de reanimación encaminadas a cumplir las metas de manejo ajustando el apoyo vasopresor como es la terlipresina en infusión, para mejorar el estado hemodinámico de dichos pacientes de forma oportuna.

## **HIPOTESIS**

No requiere hipótesis.

## **OBJETIVO GENERAL**

- Reportar la respuesta hemodinámica en pacientes que recibieron noradrenalina asociada a terlipresina en infusión en choque séptico.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- Mostrar que el uso de terlipresina asociada a noradrenalina influye sobre la presión arterial media, disminuye el índice cardiaco, aumenta índice de resistencias vasculares y disminuye los requerimientos de noradrenalina.
- Describir las características clínicas de los pacientes del estudio.
- Reportar las causas de choque séptico.
- Reportar los valores promedio de noradrenalina en lo que se inició la infusión de terlipresina.
- Reportar las escalas de gravedad al ingreso de dichos pacientes.

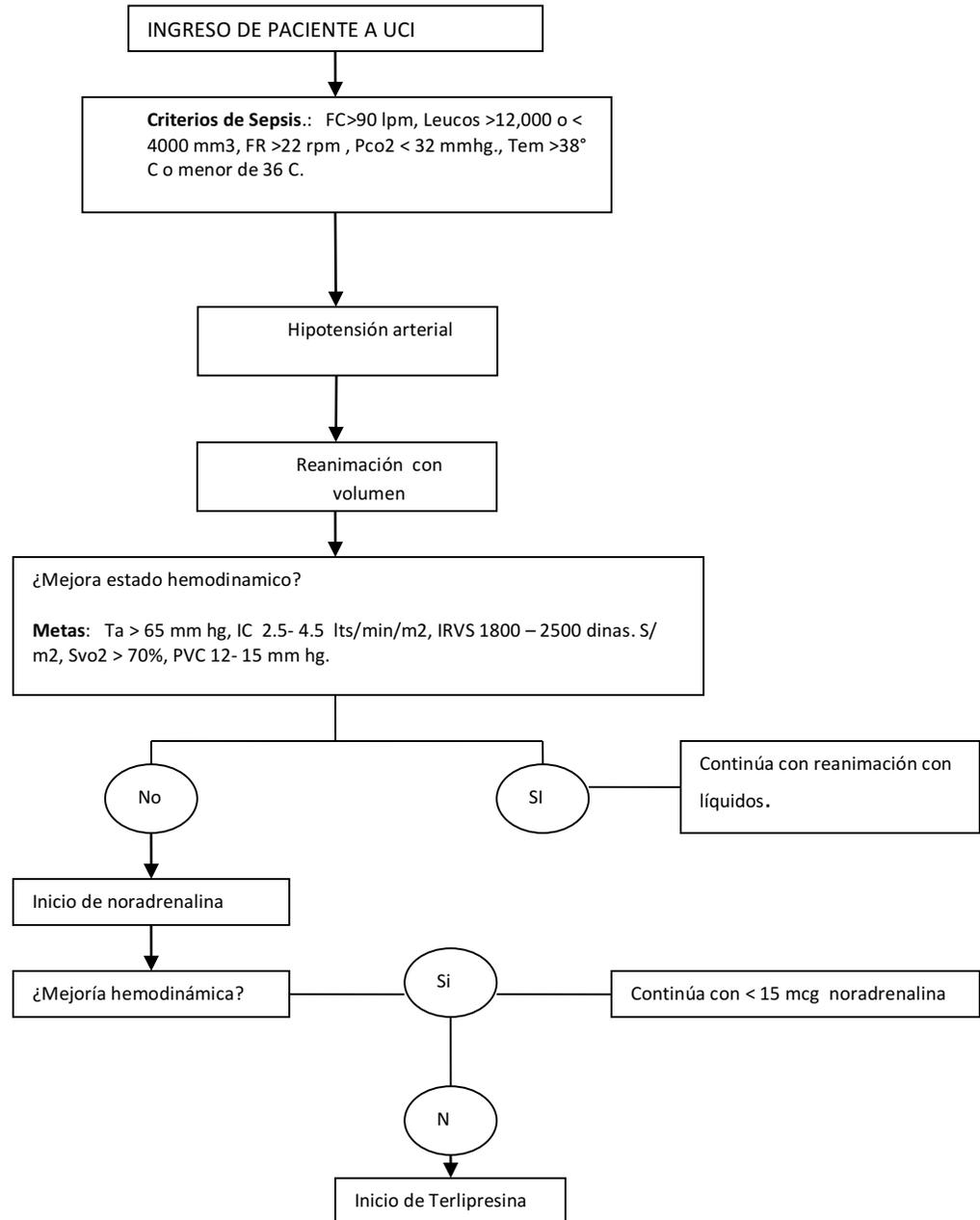
## **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Este es un estudio observacional, longitudinal, retrolectivo y retrospectivo.

## **UNIVERSO DE TRABAJO**

Se obtendrá la información registrada de 12 expedientes seleccionados de pacientes con diagnóstico de choque séptico a los que se les inició tratamiento con noradrenalina y posteriormente se les agregó terlipresina en infusión.

## MARCO CONCEPTUAL



## DESCRIPCION DE LAS VARIABLES

	Variable	Definición	Nivel de medición	Categoría
Dependiente	Presión arterial media	Es la media aritmética de los valores de las presiones sistólicas y diastólicas	Cuantitativa Discreta	<65 mmHg
Dependiente	Presión venos central (PVC)	Presión sanguínea a nivel de la vena cava y aurícula derecha	Cuantitativa continua	12 – 15 mmHg
Dependiente	Lactato	Forma ionizada de ácido láctico y productos del ácido pirúvico como producto del metabolismo cuando la demanda de energía sobrepasa la disponibilidad de oxígeno.	Cuantitativa continua	>4 mmol
Dependiente	Índice de resistencia vasculares sistémicas (IRVS)	Representa las resistencias vasculares sistémicas.	Cuantitativa discreta	< 1800 Dinás
Dependiente	Índice cardiaco (IC)	Volumen de sangre q expulsa el corazón en cada latido	Cuantitativa discreta	3- 5 l/min
Dependiente	Índice de disponibilidad de O2 (IDO2)	Cantidad de oxígeno que el corazón y los pulmones entregan a la circulación sistémica en cada minuto.	Cuantitativa discreta	400 ml/min/m <sup>2</sup>
Independiente	Apache II	Escala de evaluación fisiológica que traduce la severidad de riesgo en la enfermedad y muerte	Cuantitativa Discreta	Puntaje
Independiente	SOFA	Escala objetiva para describir disfunción de órganos individuales de forma continua.	Cuantitativa Discreta	Puntaje
Independiente	Edad	Años cumplidos	Cuantitativa discreta	>18 años
Independiente	Género	El referido en expediente clínico	Cualitativa nominal	Femenino/masculino

**Criterios de inclusión de expedientes de:**

- Expedientes clínicos de pacientes con las siguientes características
- Pacientes Mayores de 18 años.
- Pacientes con criterios de estado de choque séptico
- Pacientes en apoyo de ventilación mecánica.
- Uso de monitoreo invasivo.
- Pacientes con manejo de vasopresor tipo noradrenalina dosis de  $\geq 15$   $\mu\text{g}/\text{min}$ .

**Criterios de exclusión:**

- Expediente clínico de pacientes con las siguientes características.
- Pacientes con registro de variables hemodinámicas incompletas.
- PAM  $> 70$  mmHg
- Antecedentes y presencia de cardiopatía isquémica o falla cardíaca.
- Antecedentes y presencia de falla hepática.
- Antecedentes de isquemia mesentérica.

**Criterios de eliminación**

- Expedientes incompletos

## **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Por conveniencia se estudió una muestra de 12 expedientes de casos tratados con noradrenalina y terlipresina en infusión, atendidos en el Hospital Regional 1º de Octubre del ISSSTE de marzo 2011 a octubre del 2012 que ingresaron con diagnóstico de choque séptico.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Medidas de frecuencia y tendencia central, para variables cualitativas

Se utilizó “t” de student para comparar medias de variables cuantitativas.

Se considerará una seguridad del 95% con nivel de nivel de significancia del 5%.

Se considerará significativa una P menor a 0.05.

Se utilizará el paquete estadístico SPSS, edición 20.

## **MATERIAL Y METODOS**

Se estudiaron los expedientes de los pacientes que ingresaron al servicio de terapia intensiva del Hospital Regional 1° Octubre con estado de choque séptico, tratados con noradrenalina y terlipresina en infusión.

Se registró en la base de datos la información de los expedientes de los pacientes con criterios de ingreso desde su llegada al servicio de terapia intensiva y se dio seguimiento de los parámetros clínicos, bioquímicos y hemodinámicos hasta su egreso del servicio, registrando datos demográficos, comorbilidades, escala de APACHE, SOFA, disfunciones orgánicas, dosis de noradrenalina e inicio de infusión terlipresina.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

No se requiere, los datos ingresados fueron de manera anónima otorgando un número de registro para guardar el anonimato de los pacientes, bajo consentimiento del comité de investigación de la unidad.

## RESULTADOS

Durante el periodo de marzo 2011 a octubre de 2012 en la Unidad de Cuidados intensivos del Hospital regional 1° de Octubre ISSSTE se monitorizaron 12 pacientes que ingresaron a terapia intensiva con criterios de choque asociado a sepsis en los que se utilizó terlipresina asociado a noradrenalina.

Se tomaron datos del expediente clínico, como signos vitales de hojas de enfermería y de indicaciones médicas en forma cronológica, realizando recolección de datos tomado las variables ya descritas, vaciando en hojas de concentrados las siguientes variables IC, IRVS, PAM y PVC, así como la dosificación de microgramos de noradrenalina y terlipresina. Se obtuvieron los siguientes resultados.

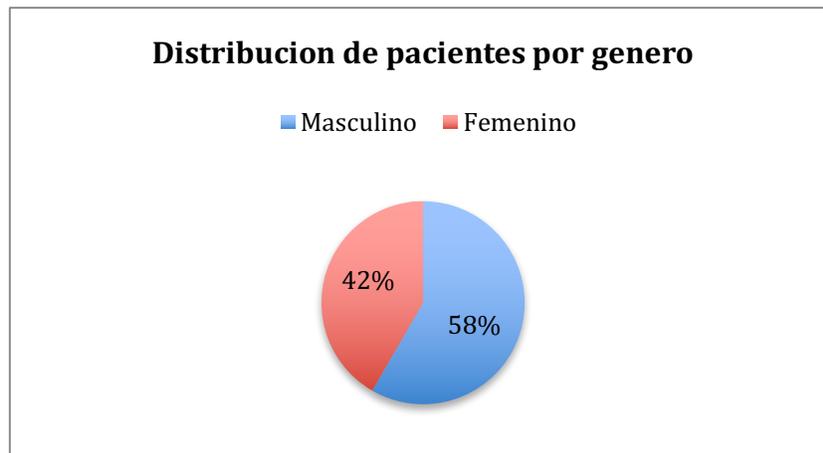
Se incluyeron en el estudio 12 pacientes, 7 del sexo masculino y 5 del sexo femenino. El rango de edad fue de 42 a 60 años con un promedio de 53 años. El choque séptico fue secundario a infección en los siguientes órganos: útero, páncreas, vía urinaria, SNC, pulmón y abdomen. (Cuadro 1).

Cuadro 1. Descripción de la población de estudio.

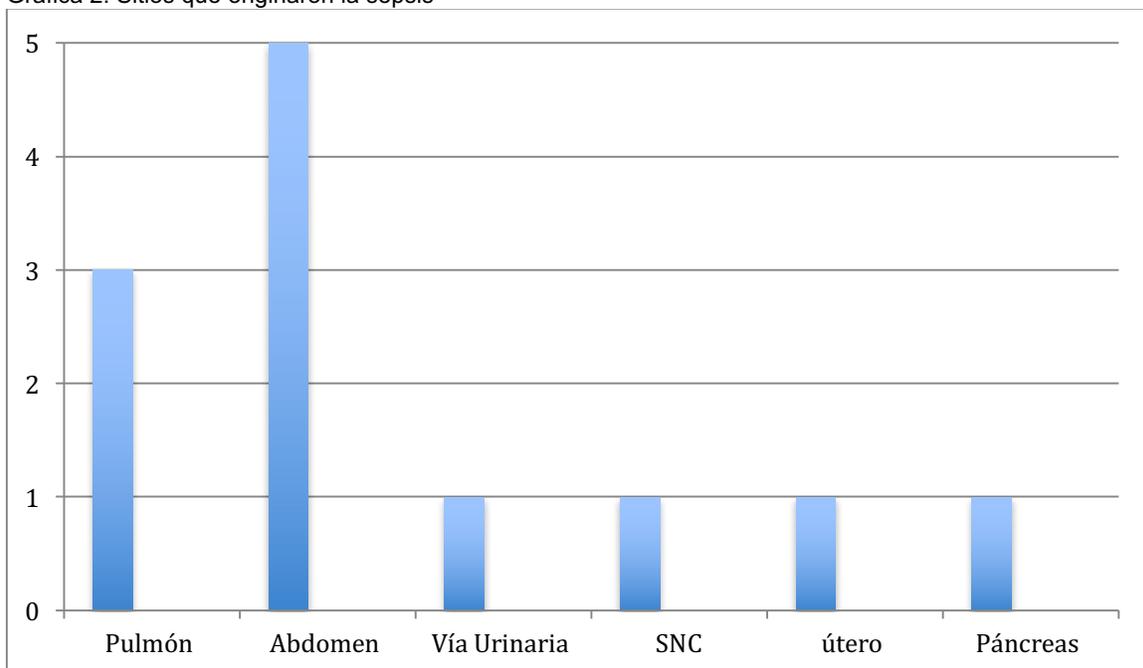
VARIABLES	PACIENTES (n=12)
EDAD (años)	53.5
SEXO	
Femenino	5
Masculino	7
APACHE II (puntos)	29
SOFA (puntos)	15

Las escalas pronosticas al ingreso del paciente en promedio se reportan con APACHE II de 29 puntos y SOFA 15 puntos (Cuadro 1).

Grafica 1. Distribución porcentual de pacientes por género



Grafica 2. Sitios que originaron la sepsis



El promedio de inicio de infusión de terlipresina fue con dosis de noradrenalina de 22.5 µg /min para los 12 pacientes y el seguimiento de los parámetros hemodinámicos se observa en el (Cuadro 2).

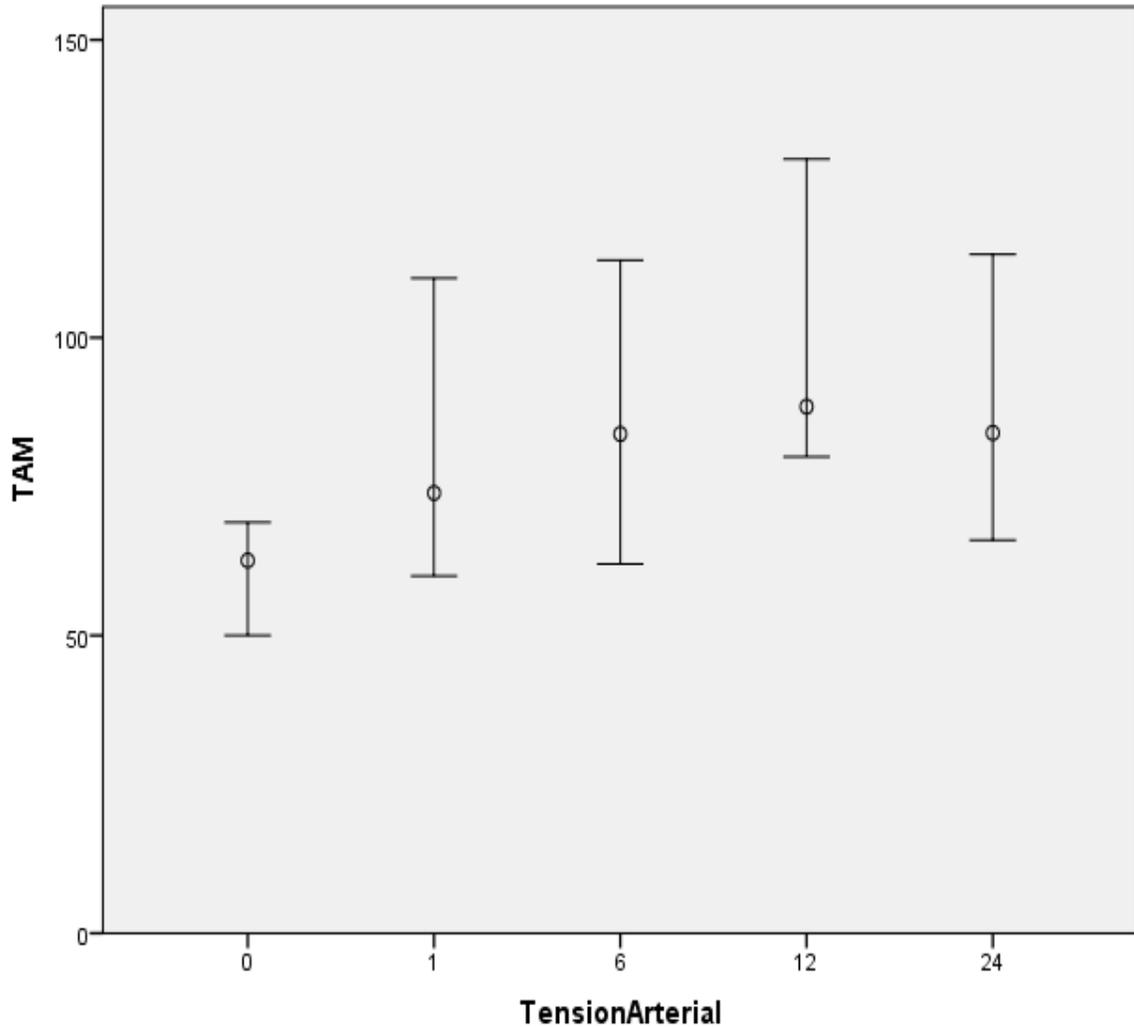
**CUADRO 2. Seguimiento de los parámetros hemodinámicos**

Variables	Noradrenalina (n=12)	Noradrenalina+ Terlipresina 1h	Noradrenalina + Terlipresina 12 h	Noradrenalina + terlipresina 24 h
FRECUENCIA CARDIACA (latidos/min)	114	113	114	105
PAM (mmHg)	62.5	73.9	88.4	84
IC (L/min)	6.1	4.5	4.1	4.2
IRVS (dinas)	975.25	1218.4	1626.4	1633.42
LACTATO	3.2	2.9	2.6	2.8
IDO2	613	643	606	653
SVO2	69	74	72	73

PAM (Presión arterial media), IC (Índice cardíaco), IRVS (Índice de resistencias venosas sistémicas), IDO2 (Índice de disponibilidad de oxígeno), SVO2 (Saturación venosa de oxígeno)

Se evidencio mejoría de la presión arterial media cuando se agregó la infusión de terlipresina, lo cual se mantiene las 24 h.

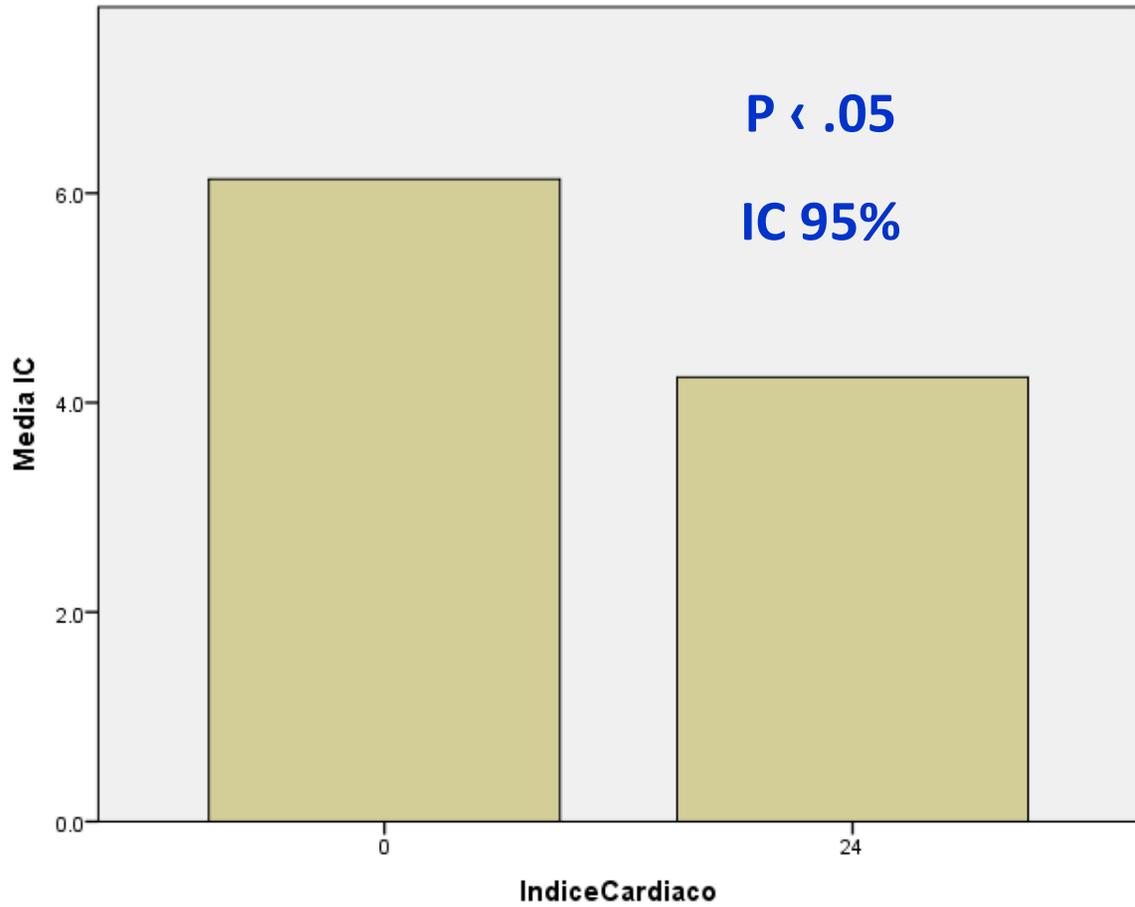
En la gráfica se observa la mejoría hemodinámica, valorada con incremento de la presión arterial media en pacientes con noradrenalina asociada a terlipresina. (Grafica 3.)



Grafica 3. Parámetros de PAM con uso de noradrenalina más terlipresina.

El comportamiento del Índice cardiaco también presenta mejoría la cual se muestra con disminución de sus cifras en pacientes con noradrenalina asociada a terlipresina en las primeras 24 h.

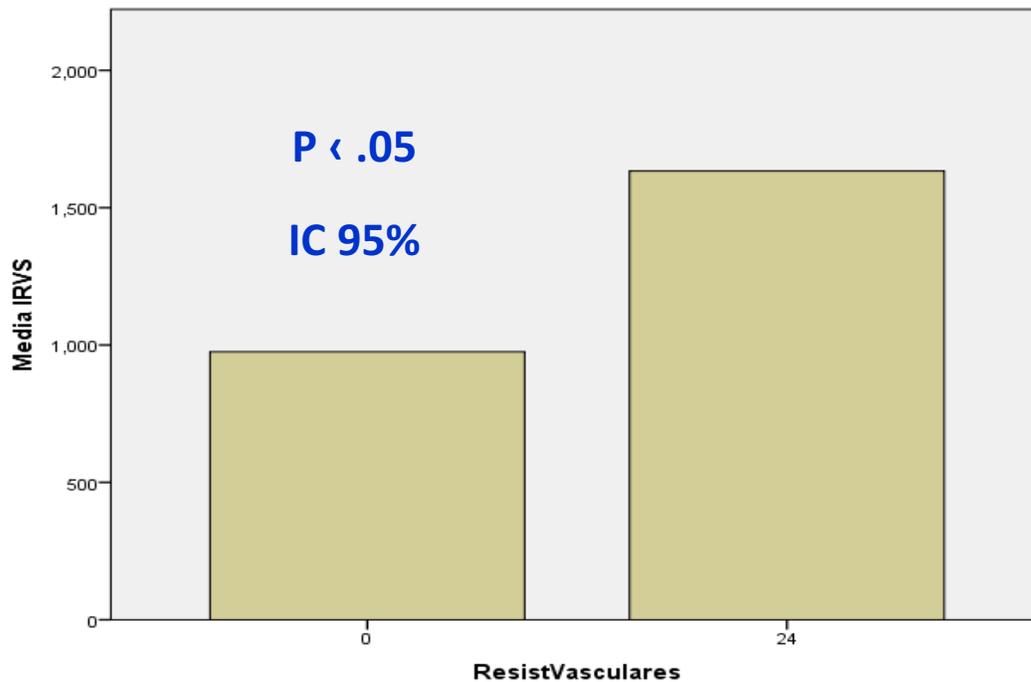
El uso de terlipresina asociada noradrenalina fue superior a noradrenalina sola en cuanto al índice cardiaco con un grado de confianza del 95% y una  $P < 0.05$ . (Grafica 4.)



Grafica 4. Valores de gasto cardiaco a las 24 h con terlipresina en infusión asociada a noradrenalina.

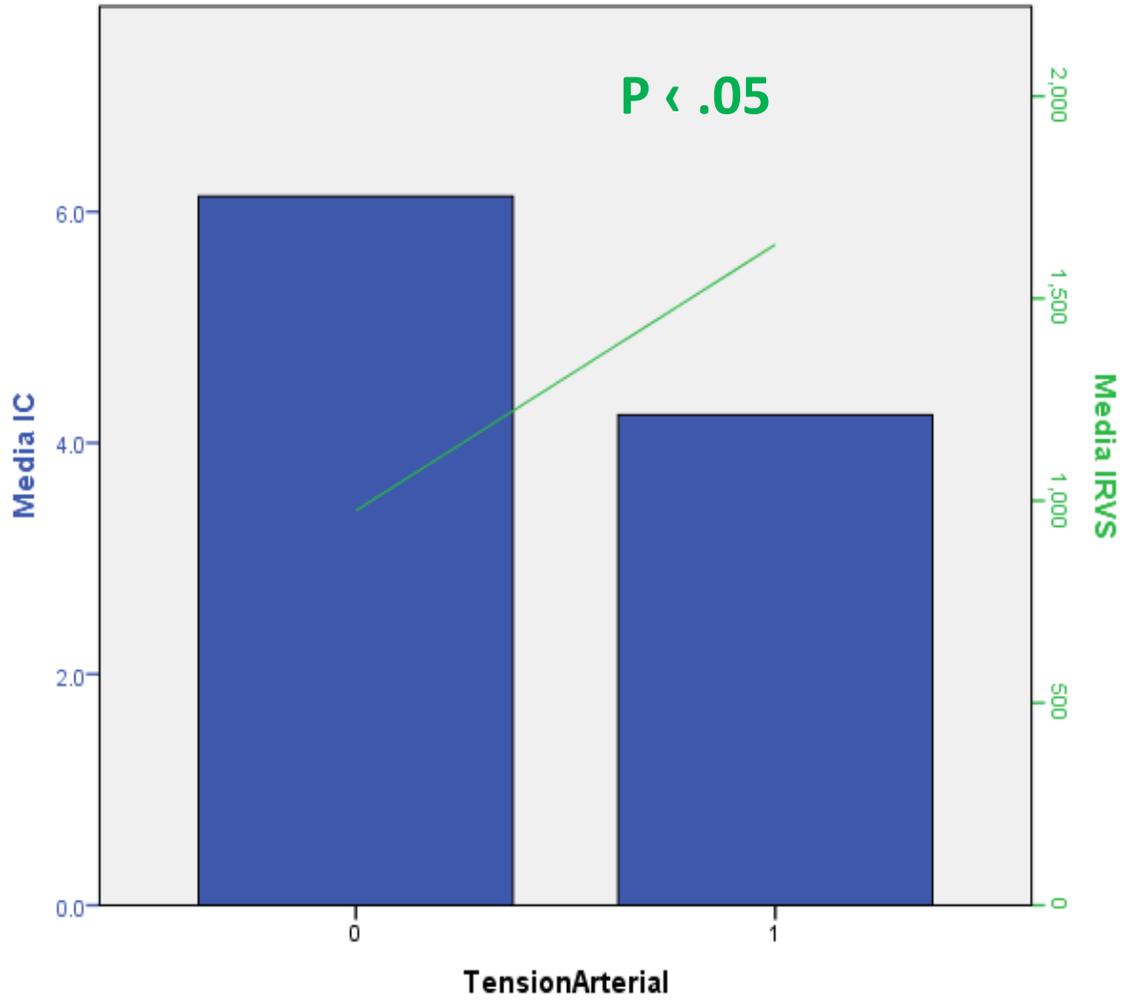
El comportamiento del índice de resistencias vasculares sistémicas no fue diferente mostrando incremento con la asociación de terlipresina y noradrenalina, mostrando el máximo incremento a las 24 h de infusión de terlipresina.

El uso de terlipresina en infusión asociada a noradrenalina fue superior a noradrenalina sola en cuanto al índice de resistencias vasculares sistémicas mostrando un incremento a las 24 h, lo que se refleja en la mejoría del estado hemodinámico, con un grado de confianza del 95% y una  $P < 0.05$ . (Grafica 5.)



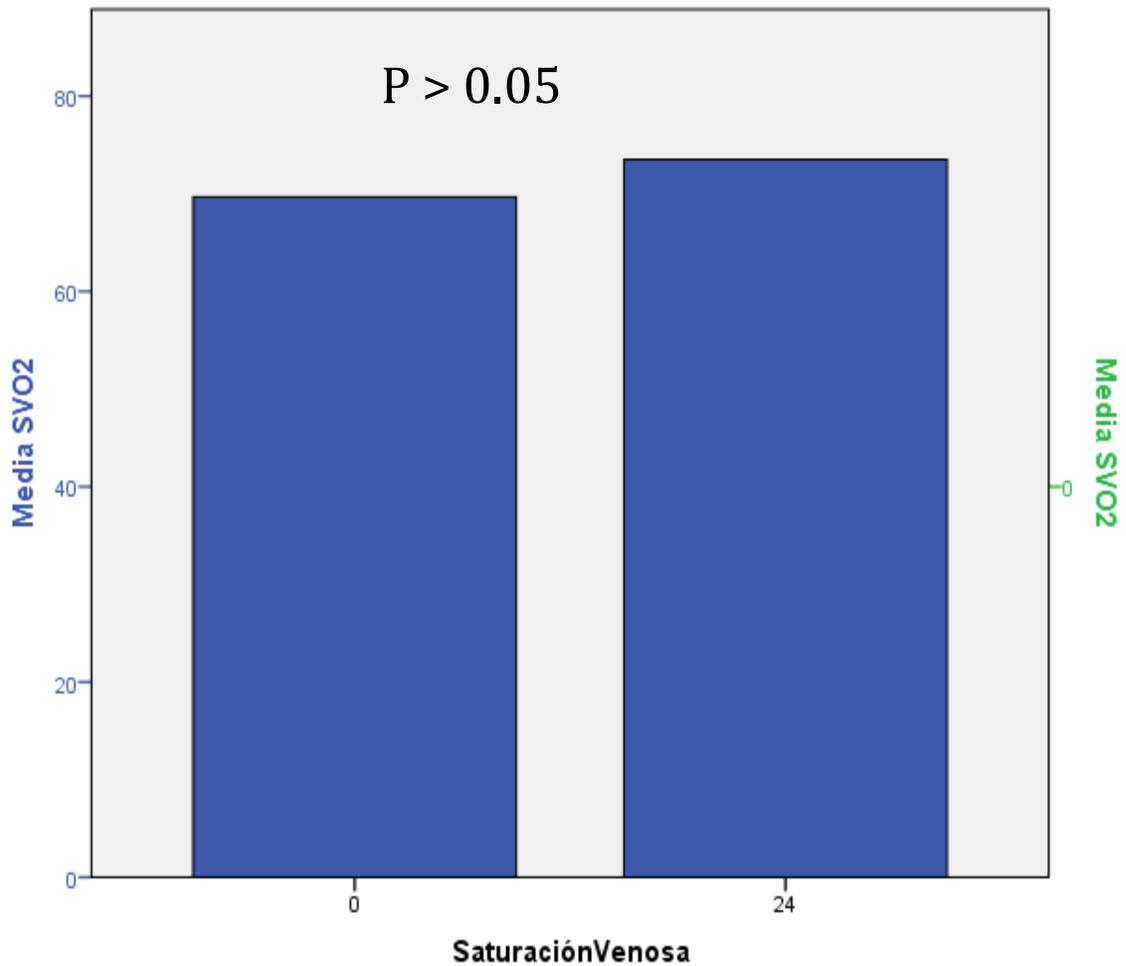
Grafica 5. Incremento del IRVS a las 24 h con terlipresina asociada a noradrenalina.

Los índices hemodinámicos que muestran mejoría estadísticamente significativa con el uso de noradrenalina y terlipresina fueron la PAM, IC e IRVS. (Grafica 6).



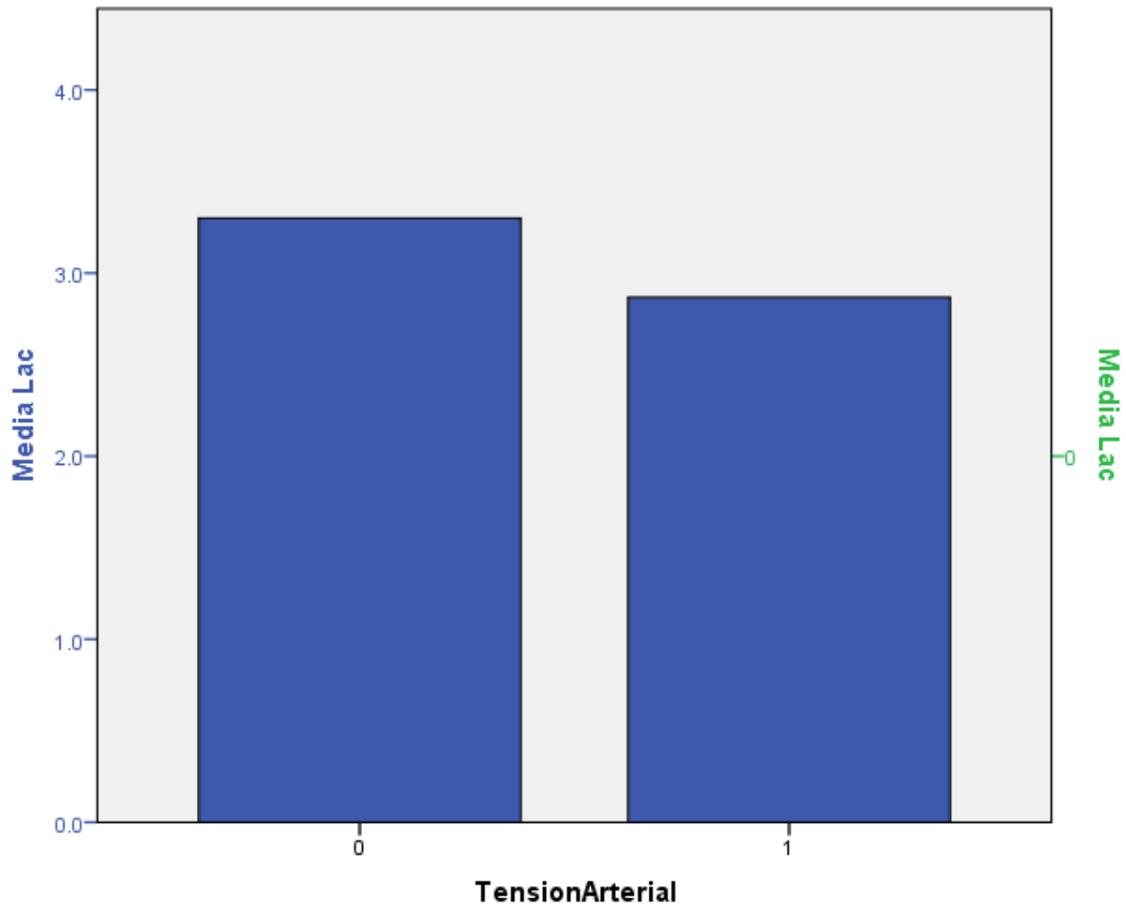
Grafica 6. Se muestra le disminución de IC y aumento de PAM con la asociación de terlipresina y noradrenalina.

En cuanto a saturación venosa central, no se encontró diferencia significativa con el uso de terlipresina asociada a noradrenalina, mostrándose una  $p > .05$  (Grafica 7.)



Grafica 7. SVO2 con el uso de terlipresina asociada a terlipresina a las 24 h.

En cuanto a lactato se observa una disminución numérica pero sin significancia estadística con el uso de terlipresina asociada a noradrenalina. (Grafica 8.)



Grafica 8. Niveles de lactato a las 24 h de uso de terlipresina asociada a noradrenalina.

## DISCUSIÓN

El choque séptico es frecuente en las unidades de terapia intensiva y se asocia a una elevada mortalidad.

El choque séptico generalmente se caracteriza por un alto gasto cardíaco y por resistencias vasculares sistémicas disminuidas, esta combinación de vasodilatación e hiporreactividad vascular en ocasiones es resistente al tratamiento convencional de líquidos y vasopresor como norepinefrina resultando en hipotensión refractaria. Dentro de la fisiopatología la deficiencia de vasopresina participa en la evolucionan hacia un estado de vasodilatación grave y refractaria al empleo de vasopresores a dosis convencionales como la dopamina y norepinefrina, por lo que se ha utilizado como terapia de rescate para pacientes no respondedores a altas dosis norepinefrina, sin embargo presentando un alto número de efectos indeseables.

En este trabajo utilizamos terlipresina, un análogo de vasopresina sintético de acción prolongada que tiene un período de vida de 6 h y mayor selectividad sobre receptores V1. Se describe su uso en pacientes con choque séptico, con alto gasto cardíaco, hipotensión (PAM < 65 mmHg) y resistencias vasculares sistémicas disminuidas, que no habían presentado respuesta adecuada a volumen y a dosis terapéuticas de amins vasopresoras convencionales.

En todos los pacientes se administró terlipresina en infusión a dosis de 1.3 mcg/kg/h, lo que produjo un aumento progresivo de la presión arterial media que se mantuvo durante al menos 24 h, lo que permitió la reducción de la infusión de noradrenalina, a la par se observó un aumento en las cifras de resistencias vasculares sistémicas, la infusión de terlipresina se mantuvo durante 24 h manteniendo estabilidad hemodinámica y el descenso en la dosis de las amins presoras. El uso de terlipresina asociada a noradrenalina fue superior a noradrenalina sola en los parámetros hemodinámicos de PAM, IRVS e IC con significancia estadística. No hubo diferencia estadística en el porcentaje de saturación venosa, al comparar el nivel de lactato se encontró una tendencia a la disminución de sus cifras con el uso de terlipresina pero sin significancia estadística.

Un punto importante a mencionar es que nuestro grupo de enfermos es pequeño, al igual que varios estudios publicados en la literatura, lo cual hace imperativo que se realice un estudio controlado con mayor número de enfermos.

## **CONCLUSIONES**

El uso de terlipresina en infusión en pacientes con choque séptico con pobre respuesta a noradrenalina mejora de manera significativa los parámetros hemodinámicos de PAM, IC y IRVS.

Este estudio recomienda el uso de terlipresina en infusión a dosis de 1.3 mcg/kg/hr durante 24 h en pacientes de choque séptico refractario a manejo con noradrenalina como monoterapia a dosis promedio de 20mcg/min para mejorar los parámetros hemodinámicos.

Se deben realizar más estudios con diseño controlado y mayor número de pacientes para intentar reproducir estos resultados con mayor poder de causalidad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. ACCP/SCCP consensus conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*. 1992; 101:1644-55.
2. Landry OW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 588-595.
3. Lange M, Morelli A, Ertmer C, Bröking K, Rehberg S, Van Aken H, Traber DL, Westphal M. Role of adenosine triphosphate-sensitive potassium channel inhibition in shock states: Physiology and clinical implications. *Shock* 2007; 28:394- 400.
4. Saito T, Takanashi M, Gallagher E, Fuse A, Suzaki S, Inagaki O, Yamada K, Ogawa R. Corticosteroid effect on early beta-adrenergic down-regulation during circulatory shock: hemodynamic study and beta-adrenergic receptor assay. *Intensive Care Med* 1995; 21:204-210.
5. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003; 348:138- 150.
6. Landry OW, Levin HR, Gallant EM, et al. Ashton RC Jr, Seo S, D'Alessandro D, Oz MC, Oliver JA. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation* 1997; 95:1122-1125.
7. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, Astiz ME, Chalfin DB, Dasta JF, et al. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med* 2004; 32:1928-1948.
8. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 32:858- 873.
9. Holmes CL, Patel BM, Russell JA, Walley KR. Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. 2001; *Chest* 120:989-1002.
10. Westphal M, van Aken H, Ertmer C. Role of vasopressin and terlipressin in the setting of systemic inflammation. In: Vincent JL (ed) *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Springer, Heidelberg 9, 2004, pp 193-205.
11. Holmes CL, Walley KR. Vasopressin in the ICU. *Curr Opin Crit Care* 2004; 10:442-448.
12. Cartotto R, McGibney K, Smith T, Abadir A. Vasopressin for the septic burn patient. *Burns* 33:441-451.

13. Barrett LK, Singer M, Clapp LH. Vasopressin: mechanisms of action on the vasculature in health and in septic shock. *Crit Care Med* 2007; 35:33- 40.
14. Lee CS. Role of exogenous arginine vasopressin in the management of catecholamine- refractory septic shock. *Crit Care Nurse* 2006; 26:17- 23.
15. Ertmer C, Bone HG, Westphal M. Arginine vasopressin versus norepinephrine: will the stronger one win the race? *Crit Care* 2006; 10:144.
16. Vincent JL. Vasopressin in hypotensive and shock states. *Crit Care Clin* 2006; 22:187-197.
17. Nilsson G, Lindblom P, Ohlin M, Berling R, Verneris E. Pharmacokinetics of terlipressin after single IV doses to healthy volunteers. *Drugs Exp Clin Res* 1990; 16:307-314.
18. Pesaturo AB, Jennings HR, Voils SA. Terlipressin: vasopressin analog and novel drug for septic shock. *Ann Pharmacother* 2006; 40:2170-2177.
19. Forsling ML, Aziz LA, Miller M, Davies R, Donovan B. Conversion of triglycylvasopressin to lysine-vasopressin in man. *J Endocrinol* 1980; 85:237- 244.
20. O'Brien A, Clapp L, Singer M. Terlipressin for norepinephrine-resistant septic shock. *Lancet* 2002; 359:1209-1210.
21. Morelli A, Rocco M, Conti G, Orecchioni A, De Gaetano A, Cortese G, et al. Effects of terlipressin on systemic and regional haemodynamics in catecholamine-treated hyperkinetic septic shock. *Intensive Care Med* 2004; 30:597-604.
22. Albanese J, Leone M, Delmas A, Martin C. Terlipressin or norepinephrine in hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized study. *Crit Care Med* 2005; 33:1897-1902 .
23. Leone M, Albanese J, Delmas A, Chaabane W, Garnier F, Martin C. Terlipressin in catecholamine-resistant septic shock patients. *Shock* 2004; 22:314- 319.
24. Morelli A, Ertmer C, Lange M, Westphal M. Continuous terlipressin infusion in patients with septic shock: less may be best, and the earlier the better? *Intensive Care Med* 2007; 33:1699- 1670.
25. Aronsen KF, Bjorkman I, Lindstrom K, Nylander G, Mulder J. The mechanism of lysine-vasopressin hemostasis in bleeding esophageal varices. *Acta Chir Scand* 1979; 145:231- 234.

26. Ortega R, Gines P, Uriz J, Cárdenas A, Calahorra B, De Las Heras D, et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology* 2002; 36:941- 948.
27. Ioannou GN, Doust J, Rockey DC. Systematic review: terlipressin in acute esophageal variceal haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:53-64.
28. Boccara G, Ouattara A, Godet G, Dufresne E, Bertrand M, Riou B, et al. Terlipressin versus norepinephrine to correct refractory arterial hypotension after general anesthesia in patients chronically treated with renin-angiotensin system inhibitors . *Anesthesiology* 2003; 98:1338-1344.
29. Scharte M, Meyer J, Van Aken H, Bone HG. Hemodynamic effects of terlipressin (a synthetic analog of vasopressin) in healthy and endotoxemic sheep. *Crit Care Med* 2001; 29: 1756-1 760.
30. Westphal M, Stubbe H, Sielenkamper AW, Borgulya R, Van Aken H, Ball C, Bone HG. Terlipressin dose response in healthy and endotoxemic sheep: impact on cardiopulmonary performance and global oxygen transport. *Intensive Care Med* 2003; 29:301 - 308.
31. Asfar P, Pierrot M, Veal N, Moal F, Oberti F, Croquet V, et al. Low-dose terlipressin improves systemic and splanchnic hemodynamics in fluid-challenged endotoxic rats. *Crit Care Med* 2003; 31:215-220.
32. Asfar P, Hauser B, Ivanyi Z. Low-dose terlipressin during long-term hyperdynamic porcine endotoxemia: effects on hepatosplanchnic perfusion, oxygen exchange, and metabolism. *Crit Care Med* 2005; 33:373- 380.
33. Zhao L, Brinton RD. Suppression of proinflammatory cytokines interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha in astrocytes by a V1 vasopressin receptor agonist: a cAMP response element-binding protein-dependent mechanism. *J Neurosci* 2004; 24:2226-2235.
34. Naylor AM, Cooper KE, Veale WL. Vasopressin and fever: evidence supporting the existence of an endogenous antipyretic system in the brain. *Can J Physiol Pharmacol* 1987; 65:1333 -1338.
35. Lange M, Koehler G, Morelli A, Koehler G, Broking K, Hucklenbruch C, et al. Continuous versus bolus infusion of terlipressin in ovine endotoxemia. *Shock* 2007; 28:623-629.

36. Rehberg S, Ertmer C, Lange M, Morelli A, Van Aken H, Westphal M. Effects of vaso- pressin and terlipressin in ovine septic shock on mesenteric blood flow and survival. Crit Care 2007;11: P19 (abst).
37. Traber D. Selective V1a receptor agonists in experimental septic shock. Crit Care 2007; 11:P51 (abst).
38. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Seo S, D'Alessandro D, Oz MC, Oliver JA. Vasopressin pressor hypersensitivity in vasodilatory septic shock. Crit Care Med 1997; 25:1279-1282.
39. Rodriguez-Nunez A, Fernandez-Sanmartin M, Martinon-Torres F, Gonzalez-Alonso N, Marti- non-Sanchez JM. Terlipressin for catecholamine-resistant septic shock in children. Intensive Care Med 2004; 30: 477- 480.
40. Rodriguez-Nunez A, Lopez-Herce J, Gil-Anton J, Hernandez A, Rey C. Rescue treatment with terlipressin in children with refractory septic shock: a clinical study. Crit Care 2006; 10:R20.
41. Zeballos G, Lopez-Herce J, Fernandez C, Brandstrup KB, Rodriguez-Nunez A. Rescue therapy with terlipressin by continuous infusion in a child with catecholamine-resistant septic shock. Resuscitation 2006; 68:151-153.
42. Westphal M, Ertmer C, Van Aken H, Bone HG. Terlipressin in patients with septic shock: friend or foe? Intensive Care Med 2004; 30:992. DOI 10.1007/s00134-004-2243-3
43. Morelli A, Ertmer C, Lange M, Broking K, Orecchioni A, Rocco M, Van Aken H, Pietropaoli P, Westphal M. Effects of simultaneously infused terlipressin and dobutamine in septic shock. Crit Care 2007;A794.
44. Dunser MW, Mayr AJ, Tur 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; 31:1394-1398.

