

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Carrera de Medicina

Año 2022

Trabajo Final de Carrera

Revisión sistemática sobre el uso de vasopresina y agentes alternos en
vasoplejía posoperatoria cardiovascular

Alumno:

Evelyn Analia Herbas Rodriguez

EvelynAnalia.HerbasRodriguez@alumnos.uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Tutor:

Marcelo Adrian Estrin

Marceloadrian.estrin@uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Resumen

Antecedentes: Han transcurrido unos 30 años desde la aparición de la vasoplejía. Lapso de tiempo que ha sido testigo de prestigiosos avances en el desarrollo de dispositivos que han devenido en la asistencia circulatoria. Las cirugías cardiovasculares presentan numerosos problemas especiales ya que junto a ellas devienen el desarrollo de complicaciones inflamatorias que se han agrupado bajo denominaciones como Síndrome post CEC o Síndrome de postreperfusión y finalmente Síndrome vasopléjico. De forma prevalente, el síndrome vasopléjico es una ubicua complicación del postoperatorio cardiovascular.

Objetivo: Exponer los conceptos establecidos sobre el uso de vasopresina y agentes alternos en el síndrome vasopléjico en cirugía cardíaca.

Materiales y métodos: Fueron considerados datos de la literatura para efectuar una revisión sistemática, utilizándose las bases de datos MEDLINE, SCOPUS, ISI Web of Science.

Resultados: La búsqueda inicial identificó 1500 estudios que luego de la elegibilidad fueron evaluados 93 artículos.

Conclusión: El uso de vasopresina parece ser una opción eficaz en el manejo de la vasoplejía síndrome en pacientes de cirugía cardíaca; sin embargo, no se demostró ningún beneficio sobre la mortalidad con norepinefrina. La literatura disponible actual se ha visto limitada por tamaños de muestra pequeños, poblaciones inconsistentes y resultados de distinta naturaleza.

Palabras claves: “vasoplegic syndrome”, “vasoplegic shock”, “ vasoplegic treatment”, “vasopresina”, “vasopresores”.

Abstract

Background: About 30 years have passed since the onset of vasoplegia. A lapse of time has witnessed prestigious advances in the development of devices that have become circulatory assistance. Cardiovascular surgeries present numerous special problems since, together with them, they lead to the development of inflammatory complications that have been grouped

under names such as Post ECC Syndrome or Post-Perfusion Syndrome and finally Vasoplegic Syndrome. Prevalently, vasoplegic syndrome is a ubiquitous postoperative cardiovascular complication.

Objective: Expose the established concepts on the use of vasopressin and alternative agents in vasoplegic syndrome in cardiac surgery.

Materials and methods: Data from the literature were considered to carry out a systematic review, using the MEDLINE, SCOPUS, ISI Web of Science databases.

Results: The initial search identified 1500 studies that after eligibility 93 articles were evaluated.

Conclusion: The use of vasopressin appears to be an effective option in the management of vasoplegia syndrome in cardiac surgery patients; however, no mortality benefit was demonstrated with norepinephrine. The current available literature has been limited by small sample sizes, inconsistent populations, and results of a different nature.

Keywords: "vasoplegic syndrome", "vasoplegic shock", "vasoplegic treatment", "vasopressin", "vasopressors".

INTRODUCCIÓN

Las cirugías cardiovasculares presentan numerosos problemas especiales. De forma prevalente, el síndrome vasopléjico es una ubicua complicación del posoperatorio (1,2). Dicho síndrome se caracteriza por el compromiso homeostático del paciente ante una hipotensión secundaria a la disminución en las resistencias vasculares sistémicas con requerimientos de líquidos y vasopresores(3). La mayor capacidad de los vasos sanguíneos y el aumento de la permeabilidad capilar resultan en hipovolemia absoluta o relativa tenido como consecuencia la hipoperfusión tisular con reducción del suministro de oxígeno y posterior disfunción orgánica, llevando finalmente a una exagerada respuesta inflamatoria sistémica de causa multifactorial al desarrollo del shock vasopléjico(4).

Esta entidad no puede asociarse netamente a la utilización de la CEC ya que se ha descrito su desarrollo incluso en pacientes sometidos a CCV sin ella(5) y pese a demostrar una menor morbilidad y un menor porcentaje de shock

vasopléjico, se observó la activación de mediadores inflamatorios (IL-8, elastasa, C3a y C5a), factores neumohumorales, la vía de coagulación extrínseca como intrínseca ocasionando cascadas de acontecimientos múltiples promoviendo la vasodilatación y el aumento de la permeabilidad vascular esenciales en la fisiopatología de este síndrome(6). Este síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) que habitualmente resulta subclínico, en algunos pacientes adquiere mayor relevancia repercutiendo en su evolución y pronóstico.

A dicha situación se suma el síndrome de isquemia reperfusión luego del desclampeo de la aorta con la liberación de especies reactivas de oxígeno, nitrógeno y sulfuro de daño directo a nivel endotelial(7), lo que produce un anormal pasaje hacia el intersticio de moléculas y proteínas que van a atraer líquido hacia el espacio extravascular, generando edema intersticial y un volumen intravascular reducido alterando el balance hídrico en el postoperatorio. El flujo sanguíneo no pulsátil y la hipoperfusión del aparato digestivo, genera una translocación bacteriana y liberación de endotoxinas a nivel esplácnico que ingresan al torrente sanguíneo favoreciendo la instalación del SIRS. Adentrándonos en la fisiología celular, se halla un déficit en la contracción del músculo liso vascular. A este nivel, la vasodilatación tiene su explicación en la activación de la miosina fosfatasa, la desfosforilación de la miosina originadas en el incremento de las concentraciones intracelulares de GMPc por parte la de la NO y el péptido natriurético auricular (PNA)(8). Como así también la acción de la vasopresina que reduce la síntesis de NO, pero al haber un agotamiento de las reservas neurohipofisarias luego de una estimulación barorrefleja arterial prolongada, esto no acontece.

Al mismo se relaciona, un aumento de la morbi-mortalidad de hasta un 20 – 25%(9), a expensas de un mayor requerimiento de reposición de volumen, lo que puede asociarse a edema pulmonar y renal, requerimiento de vasopresores en altas dosis de consecuencias difíciles de tratar como: retraso en el inicio de betabloqueantes(10), mayor tiempo de utilización de accesos centrales, asistencia respiratoria mecánica y estancia prolongada en unidad

coronaria, elevando las probabilidades de contraer infecciones con gérmenes intrahospitalarios multirresistentes, y por último, mayores costos en salud(11).

La comprensión de los mecanismos subyacentes en las células de músculo liso vasculares plantea la posibilidad de alcanzar un tratamiento polimodal personalizado(5,12). Hasta el día de hoy persisten tratamientos de primera línea, de rescate y alternativos. En la siguiente exposición se hará énfasis en la búsqueda de trabajos que caractericen el tratamiento actual del síndrome vasopléjico con la utilización de vasopresina y agentes alternativos existentes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estrategia de búsqueda

La confección de este trabajo se basa en la búsqueda exhaustiva de artículos científicos. Se trata de una revisión sistemática con metodología cualitativa. A través del motor de búsqueda de acceso libre Pubmed con términos MESH “vasoplegic syndrome”, “vasoplegic shock”, “vasoplegic treatment”, “vasopresina”, “vasopresores”, contenidos de base de datos de Medline, Journals de Cardiología, Medicina en Cuidados Críticos y Anestesiología. Se introdujeron varias palabras clave en la búsqueda de internet, como así también la pesquisa de ateneos online sobre vasoplejia en diferentes hospitales universitarios del mundo.

Criterios de inclusión

Se incluyeron estudios en los cuales se hace mención al tratamiento escalonado en la vasoplejia post cirugía cardiovascular, lo que incluye a grupos tratados respondedores y no respondedores al mismo, realizados en humanos con redacciones en español, inglés y portugués.

Criterios de exclusión

Serán excluidos de dicho trabajo artículos duplicados, experimentos en animales, resúmenes de congresos y aquellos de los que existieran conflictos de interés éticos o raciales.

RESULTADOS

Table 4 Trial outcomes			
Comparison	Vasopressin vs norepinephrine		Vasopressin vs methylene blue
Study	Hajjar <i>et al</i> ^[24] , 2017	Cheng <i>et al</i> ^[23] , 2018	El Adawy <i>et al</i> ^[25] , 2016
Study design	Randomized trial	Cohort	Randomized trial
Sample size	330	338	40
30-d mortality	RR 0.97, 95%CI 0.57, 1.64; moderate	RR 3.33, 95%CI 0.93, 11.90; very low	-
Ventricular arrhythmia	RR 0.86, 95%CI 0.54, 1.35; moderate	RR 1.75, 95%CI 1.11, 2.76; very low	-
Duration of vasopressors	MD -23.00 d, 95%CI -36.12, -9.88; moderate	MD 24 d, 95%CI 16.32, 31.68; very low	-
Intensive care unit length of stay	MD -1.00 d, 95%CI -1.69, -0.31; moderate	MD 1.00 d, 95%CI 0.53, 1.47; low	MD 1.60 d, 95%CI -0.29, 3.49; very low
Stroke	RR 1.01, 95%CI 0.26, 3.98; low	RR 0.50, 95%CI 0.13, 1.97; very low	-
Acute kidney injury stage II/III	RR 0.32, 95%CI 0.21, 0.49; moderate	RR 1.12, 95%CI 0.89, 1.42; very low	-
Atrial arrhythmia	RR 0.78, 95%CI 0.67, 0.89; moderate	RR 1.70, 95%CI 1.02, 2.83; low	-
Mechanical ventilation > 48 h	RR 0.62, 95%CI 0.27, 1.46; low	RR 0.95, 95%CI 0.63, 1.42; very low	-

Tabla de resultados estudio trial

El tratamiento tradicional ha incluido la reposición de líquidos y la administración de catecolaminas. La norepinefrina se ha considerado el vasopresor de primera línea en la mayoría de los estados de shock donde los receptores principalmente involucrados son el α_1 , α_2 y luego β_1 , β_2 con menor potencia. Al unirse a estos receptores, provoca un aumento de la concentración intracelular y vasoconstricción. El componente β_1 proporciona cierta actividad inotrópica positiva que conduce a un aumento de la contractilidad de los ventrículos (vancs 8).

La vasopresina se ha utilizado cada vez más como un presor primario en el shock vasopléjico debido a su farmacología única que no guarda relación de dependencia con el sistema nervioso autónomo y por su carencia de actividad inotrópica. Los ensayos controlados aleatorios de vasopresina en el shock séptico no han revelado una beneficio de mortalidad significativo, pero las señales de función renal preservada han disminuido los requisitos del

compresor y los resultados de seguridad en gran medida equitativos lo han tornado en un fármaco de terapia de rescate a la atención estándar para muchos pacientes con shock séptico(13).

Dada su falta de actividad autonómica, un beneficio potencial de la vasopresina es su hipotética inexistencia de propiedades arritmogénicas. Un meta análisis encontró que la vasopresina se asoció con un riesgo absoluto reducción del 2,8 % (95 % IC -0,2, -5,3) en las tasas de arritmia en comparación con norepinefrina(14). También se halló que la vasopresina junto a una catecolamina confería un menor riesgo de arritmia auricular en comparación con las catecolaminas sin adiciones a otros fármacos, en un metanálisis de múltiples estados de choque (RR 0,77, IC del 95 % 0,67, 0,88).

No se encontró que las tasas de lesión renal aguda en estadio II o III fueran diferentes según en qué presor se utilizó para el shock vasopléjico. En un metanálisis de múltiples estados de choque, la vasopresina fue demostrado con características protectoras para la lesión renal aguda en comparación con la terapia alternativa (OR,0,52, IC 95% 0,32, 0,86).

La elección del vasopresor no afectó las tasas de prolongación (más de 48 h) de ventilación mecánica. Estos resultados reflejan otros metaanálisis de pacientes con choque séptico, donde la duración de la ventilación mecánica (DM -0,58 h, 95% IC -1,47, 0,31) o número de días sin ventilador (13 vs 13) no fue diferente entre vasopresina y otros vasopresores.

No hubo diferencia en la PAM entre los dos grupos inmediatamente antes de la infusión del fármaco del estudio (55 [50 a 60] mmHg en el grupo de vasopresina frente a 58 mmHg [49 a 60] en el grupo de norepinefrina; P = 0,90). Los pacientes que recibieron norepinefrina tuvieron una PAM transitoriamente más baja 15 minutos después del inicio de la infusión del fármaco, en comparación con los pacientes que recibieron vasopresina (63 [60 a 67] frente a 65 [62 a 70] mmHg; P = 0,0280); esta diferencia ya no estaba presente 30 min. después. No hubo diferencias entre los grupos en la frecuencia cardíaca o el índice cardíaco antes o durante la infusión del fármaco(15).

La duración de la infusión del fármaco del estudio fue más corta en el grupo de vasopresina que en el de norepinefrina (34 frente a 57 h; $P = 0,0003$). La duración del soporte inotrópico, como la dobutamina, también fue menor en el grupo de vasopresina que en el grupo de norepinefrina (40 vs. 54 h; $P = 0,0068$). No hubo diferencias significativas entre los grupos en el número de pacientes que necesitaron norepinefrina adicional (17 [11,4 %] en el grupo de vasopresina frente a 29 [19,2 %] en el grupo de norepinefrina; $P = 0,06$). La cantidad de líquido infundido y el balance de líquido fueron similares en los dos grupos(16).

Con respecto a otros resultados, se ha encontrado una menor incidencia de fibrilación auricular en el grupo de vasopresina en comparación con el grupo de norepinefrina (82,1 % frente a 63,8 %; $P = 0,0004$) y ninguna diferencia entre los grupos en las tasas de isquemia digital, isquemia mesentérica, hiponatremia e infarto agudo de miocardio postoperatorio. Los pacientes que recibieron norepinefrina tuvieron niveles de creatinina más altos en los días 1, 2 y 3 que los que recibieron vasopresina. No hubo diferencias entre los grupos en el lactato arterial, la creatina quinasa MB, la troponina, la proteína C reactiva, el hematocrito o el recuento de plaquetas durante el estudio(17).

La dosificación y administración del azul de metileno para la vasoplejía posterior a la CEC varía ampliamente en la literatura disponible, algunos pacientes reciben el fármaco antes del inicio de la CEC, algunos durante la CEC y otros luego de la cirugía. La administración preoperatoria de azul de metileno fue evaluada formalmente por Ozal et al. en 2005 en una cohorte de 100 pacientes de alto riesgo sometidos a CABG que fueron aleatorizados a 2 mg/kg de azul de metileno administrados 1 hora antes de la cirugía o como control. La resistencia vascular sistémica mejoró de forma relevante, los requerimientos de norepinefrina se redujeron y los signos clínicos de vasoplejía fueron menos comunes en el grupo azul de metileno versus el control. También se redujo la duración de la estancia en la UCI/hospital(18).

Un total de 46,6% (55/118) de los pacientes que recibieron azul de metileno para el síndrome vasopléjico experimentaron un principal evento adverso

(MAE). El grupo MAE tuvo tasas más bajas de tabaquismo (29,6 vs. 47,6%, $p=0,047$), injerto de derivación arterial coronaria aislado y/o cirugía valvular (14,6 vs. 42,9%, $p=0,001$) y administración temprana de AM (35,4 vs 64,6%, $p=0,044$), pero mayor tasa de cirugía cardíaca previa (81,5 vs 71,4%, $p=0,02$). Además, la presión arterial diastólica preoperatoria (58 frente a 68 mmHg, $p = 0,024$) fue menor y el tiempo de pinzamiento cruzado (167 frente a 147 minutos, $p = 0,021$) fue mayor en el grupo MAE. La regresión logística multivariante demostró que la administración temprana de azul de metileno reduce de forma independiente el riesgo de MAE en pacientes con síndrome vasopléjico (OR 0,35, $p = 0,037$, estadística $c = 0,798$)(18).

DISCUSIÓN

Los resultados de esta revisión sistemática no revelaron ninguna superioridad respecto al uso de vasopresina. No se encontró que la vasopresina fuera superior a la terapia presora alternativa. Los resultados están limitados por metodologías mixtas, tamaño de la muestra y poblaciones heterogéneas.

El uso de vasopresina parece ser una opción eficaz en el manejo de la vasoplejia como síndrome en pacientes de cirugía cardíaca; sin embargo, no se demostró ningún beneficio sobre la mortalidad con norepinefrina(13). Los resultados de este estudio son insuficientes para recomendar el uso de vasopresina sobre la norepinefrina como opción de tratamiento de primera línea(18).

Pocos ensayos controlados han logrado demostrar una reducción en la mortalidad en una intervención en cuidados críticos y el beneficio de cada intervención individual, como la elección de vasopresor, puede juzgarse mejor por sus beneficios acrecentados en morbilidad y resultados específicos en cada paciente(18).

La evolución de la vasopresina en el shock séptico puede presagiar el papel de vasopresina en el shock vasopléjico o pueden complementar el conocimiento sobre el papel de la vasopresina en el shock vasopléjico. En

adición, sería de gran importancia que líneas de investigación futuras consideren otras variables como la vitamina C(19), la endotelina 1 (7)y los corticoides de manera conjunta, dado su apoyo vasopresor en cada caso (18).

Al igual que otros estudios que investigaron vasopresores específicos, no se encontró que la mortalidad a los 30 días fuera diferente entre los pacientes que recibieron vasopresina o norepinefrina. Tampoco ninguna diferencia en la duración de la estancia en la UCI para vasopresina en comparación con norepinefrina o azul de metileno(8,12). La literatura disponible actual, sin embargo, se ha visto limitada por tamaños de muestra pequeños, poblaciones inconsistentes y resultados variados, lo que ha limitado su uso terapéutico(18).

BIBLIOGRAFÍA

1. Carrillo-Esper R, Sosa-García JO, Carrillo-Córdova JR, Carrillo-Córdova LD. Azul de metileno para el manejo del choque séptico refractario a vasopresores. 2010;(4):6.
2. Puntillo F, Giglio M, Pasqualucci A, Brienza N, Paladini A, Varrassi G. Vasopressor-Sparing Action of Methylene Blue in Severe Sepsis and Shock: A Narrative Review. *Adv Ther.* septiembre de 2020;37(9):3692-706.
3. The Pathogenesis of Vasodilatory Shock | NEJM [Internet]. [citado 20 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra002709>
4. Egi M, Bellomo R, Langenberg C, Haase M, Haase A, Doolan L, et al. Selecting a vasopressor drug for vasoplegic shock after adult cardiac surgery: a systematic literature review. *Ann Thorac Surg.* febrero de 2007;83(2):715-23.
5. Omar S, Zedan A, Nugent K. Cardiac vasoplegia syndrome: pathophysiology, risk factors and treatment. *Am J Med Sci.* enero de 2015;349(1):80-8.
6. Levy B, Fritz C, Tahon E, Jacquot A, Auchet T, Kimmoun A. Vasoplegia treatments: the past, the present, and the future. *Crit Care Lond Engl.* 27 de febrero de 2018;22(1):52.
7. Kowalczyk A, Kleniewska P, Kolodziejczyk M, Skibska B, Goraca A. The role of endothelin-1 and endothelin receptor antagonists in inflammatory response and sepsis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* febrero de 2015;63(1):41-52.

8. Kofler O, Simbeck M, Tomasi R, Hinske LC, Klotz LV, Uhle F, et al. Early Use of Methylene Blue in Vasoplegic Syndrome: A 10-Year Propensity Score-Matched Cohort Study. *J Clin Med* [Internet]. enero de 2022 [citado 20 de abril de 2022];11(4):1121. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/4/1121>
9. Gilbert M, Lema G. Cirugía cardíaca con circulación extracorpórea: síndrome vasoplégico y vasopresina. *Rev Médica Chile*. 1 de marzo de 2011;139:368-72.
10. Fischer GW, Levin MA. Vasoplegia during cardiac surgery: current concepts and management. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;22(2):140-4.
11. Demiselle J, Fage N, Radermacher P, Asfar P. Vasopressin and its analogues in shock states: a review. *Ann Intensive Care* [Internet]. 22 de enero de 2020 [citado 20 de abril de 2022];10(1):9. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13613-020-0628-2>
12. Twenty years of vasoplegic syndrome treatment in heart surgery. Methylene blue revised - PMC [Internet]. [citado 20 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4389523/>
13. Russell JA. Vasopressin, Norepinephrine, and Vasodilatory Shock after Cardiac Surgery: Another «VASST» Difference? *Anesthesiology*. enero de 2017;126(1):9-11.
14. Weis F, Kilger E, Beiras-Fernandez A, Nassau K, Reuter D, Goetz A, et al. Association between vasopressor dependence and early outcome in patients after cardiac surgery. *Anaesthesia*. octubre de 2006;61(10):938-42.
15. Department of Cardiology and Vascular Medicine, Universitas Airlangga Faculty of Medicine, Dr. Soetomo General Hospital, Surabaya, Indonesia, Muhammad R, Dharmadjati BB, Department of Cardiology and Vascular Medicine, Universitas Airlangga Faculty of Medicine, Dr. Soetomo General Hospital, Surabaya, Indonesia, Budi Mulia EP, Department of Cardiology and Vascular Medicine, Universitas Airlangga Faculty of Medicine, Dr. Soetomo General Hospital, Surabaya, Indonesia, et al. Vasoplegia: Mechanism and Management Following Cardiopulmonary Bypass. *Eurasian J Med* [Internet]. 16 de marzo de 2022 [citado 20 de abril de 2022];54(1):92-9. Disponible en: <https://www.eajm.org/en/vasoplegia-mechanism-and-management-following-cardiopulmonary-bypass-133364>
16. Lysenko L, F G. Vasopressor Therapy in Cardiac Surgery-An Expert's Consensus Statement. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1 de abril de 2021;35:1018.
17. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Ashton RC, Seo S, D'Alessandro D, et al. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation*. 4 de marzo de 1997;95(5):1122-5.

18. Hajjar LA, Vincent JL, Barbosa Gomes Galas FR, Rhodes A, Landoni G, Osawa EA, et al. Vasopressin versus Norepinephrine in Patients with Vasoplegic Shock after Cardiac Surgery: The VANCS Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology*. enero de 2017;126(1):85-93.
19. Wieruszewski PM, Nei SD, Maltais S, Schaff HV, Wittwer ED. Vitamin C for Vasoplegia After Cardiopulmonary Bypass: A Case Series. *AA Pract*. 15 de agosto de 2018;11(4):96-9.