

Fármacos vasoactivos en *shock* vasodilatador, una revisión actualizada

Vasoactive drugs in vasodilatory shock, Anupdate

Jorge Luis Vázquez Cedeño^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-2667-1908>

Mabel Brito Bartumeu¹ <https://orcid.org/0000-0003-3116-406X>

Omar Boucourt Águila¹ <https://orcid.org/0000-0002-0240-8419>

Laura Vázquez Brito¹ <https://orcid.org/0000-0003-3241-8121>

María del Carmen Hernández Rivero¹ <https://orcid.org/0000-0003-0052-7905>

¹Hospital Héroes del Baire. Nueva Gerona, Isla de la Juventud, Cuba.

*Autor para la correspondencia: jlvezquez@infomed.sld.cu

RESUMEN

El *shock* vasodilatador o vasopléjico asociado a la sepsis (*shock* séptico) es el más frecuente de los trastornos hemodinámicos en las unidades de cuidados intensivos, y una de las principales causas de morbilidad y mortalidad. El presente trabajo tiene como objetivo realizar una puesta al día sobre el tratamiento con fármacos vasoactivos en el *shock* vasopléjico, basada en las tendencias más actuales de un tema en el que las evidencias en cuanto a su manejo terapéutico no son concluyentes y precisan de una estrategia terapéutica individualizada. Las estrategias de tratamiento implican su identificación rápida y la instauración de medidas dirigidas a la corrección del trastorno hemodinámico, según los mecanismos implicados en la fisiopatología. Son pilares del tratamiento, la corrección de su causa, el aporte oportuno de fluidos y de fármacos vasoactivos. Las revisiones más recientes recomiendan el uso precoz de los vasopresores, concomitantemente con fluidos, enfocados en lograr respuestas más rápidas, con menor tiempo de hipotensión para impedir los efectos deletéreos del aporte de volumen en cantidades innecesarias, y el empleo de drogas vasoactivas de manera combinada, a fin de evitar efectos perjudiciales derivados del empleo de dosis altas de estos fármacos. A la luz de los conocimientos actuales, la terapia dirigida al sustrato fisiopatológico (hipovolemia, vasodilatación y miocardiopatía) y guiada por la

identificación de biomarcadores como son las determinaciones de niveles de óxido nítrico, vasopresina, renina o angiotensina II permitirían un tratamiento más individualizado.

Palabras clave: *shock* séptico; vasopresores; vasoactivos; catecolaminas; vasoplejía.

ABSTRACT

Vasodilator or vasoplegic shock associated with sepsis (septic shock) is the most common hemodynamic disorder in intensive care units, and one of the main causes of morbidity and mortality. The objective of this paper is to update the management with vasoactive drugs in vasoplegic shock, based on the most current trends, of a subject in which the evidence regarding its therapeutic management is not conclusive and requires further investigation. an individualized therapeutic strategy. Treatment strategies involve its rapid identification and the establishment of measures aimed at correcting the hemodynamic disorder, focused on the mechanisms involved in the pathophysiology. The pillars of treatment are the correction of its cause, the timely supply of fluids, and vasoactive drugs. The most recent reviews recommend the early use of vasopressors, concomitantly with fluids, focused on achieving faster responses, with shorter hypotension time to prevent the deleterious effects of volume supply in unnecessary amounts, and the use of vasoactive drugs in combination, in order to avoid harmful effects derived from the use of high doses of these drugs. In light of current knowledge, therapy directed at the pathophysiological substrate (hypovolemia, vasodilatation, cardiomyopathy) and guided by the identification of biomarkers such as determinations of nitric oxide, vasopressin, renin or angiotensin-II levels, would allow a more efficient treatment. individualized of this type of disorder.

Keywords: septic shock; vasopressors; vasoactive agents; catecholamines; vasoplegia.

Recibido: 24/05/2022

Aprobado: 13/10/2022

Introducción

El *shock* vasodilatador es una emergencia médica que requiere diagnóstico y tratamientos oportunos. Independientemente de su causa, el *shock* vasodilatador se caracteriza por una reducción de la resistencia vascular sistémica e hipotensión arterial, lo que justifica la reanimación con líquidos intravasculares y vasopresores farmacológicos para restaurar el tono vascular y la hemodinamia de los pacientes.

Sin dudas es el *shock* vasodilatador la forma más común de *shock* circulatorio que se detecta en los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI).⁽¹⁾ La sepsis es la etiología que predomina, aunque se describen otras causas importantes (Tabla 1).⁽¹⁾

Tabla 1 - Etiologías más frecuentes del *shock* vasodilatador

- Sepsis
- Vasoplejía posoperatoria
- Anafilaxia
- Lesión de la médula espinal (<i>shock</i> neurogénico)
- Respuesta inflamatoria sistémica por pancreatitis aguda
- Relajación vascular directa por anestésicos generales y neuroaxiales

Entre las causas del *shock* vasodilatador destaca, además de la sepsis, la vasoplejía de origen posoperatorio, muy frecuente después de la cirugía cardiovascular, y que constituye una complicación con alta incidencia en morbilidad y mortalidad.⁽²⁾ Los reportes indican que la vasoplejía posterior a la cirugía ocurre entre el 9-44 % de las cirugías cardiovasculares y su patogénesis es multifactorial.⁽²⁾

Si el *shock* (en cualquiera de sus etiologías) no se trata adecuadamente y no se revierte el estado de *shock*, la presión de perfusión a los tejidos se verá comprometida, lo que conduce a una utilización inadecuada del oxígeno celular, con la conversión a metabolismo anaeróbico, fallo multiorgánico y muerte.

Unos de los grupos de fármacos empleados en el tratamiento del *shock* vasodilatador son los vasopresores. Dentro de este grupo, durante más de una década, se ha recomendado la norepinefrina como el vasopresor de primera línea, pero ha existido una guía muy vaga en relación con la selección del momento de inicio, la dosis, así como el momento de adicionar el empleo de un agente secundario.⁽¹⁾ Lo anterior ha motivado que en la práctica clínica exista una considerable heterogeneidad al momento de tomar decisiones y establecer estrategias de tratamiento al lado de la cama del paciente.⁽¹⁾

Es necesario realizar una descripción general en cuanto al empleo de fármacos vasopresores, con referencia a las evidencias actuales, incluidas las recomendaciones de cuándo iniciar o en qué momento introducir otro de los fármacos de la terapia vasoactiva, con el objetivo de lograr el mejor resultado posible para el paciente.

Será importante identificar en la práctica clínica los factores que pueden influir en la selección de uno u otro agente vasopresor, desafiando los paradigmas de tratamiento clásicos del *shock*, como son las dosis progresivas escalonadas o los criterios para empleo de otros vasopresores.

La clave para el tratamiento hemodinámico del *shock* séptico o vasopléjico es el empleo de fármacos vasopresores, con el objetivo de revertir la hipotensión mediante el aumento de la resistencia vascular sistémica y la mejora de la perfusión de los órganos.⁽³⁾ La mayoría de las guías coincide con los objetivos en el tratamiento; en este sentido las directrices de la Campaña para Sobrevivir a la Sepsis (CSS) de 2021 recomiendan como objetivo inicial un nivel de presión arterial media (PAM) en 65 mmHg y destacan a la norepinefrina como el agente de primera línea y a la vasopresina como vasopresor de segunda línea.^(3,4,5)

El presente trabajo tiene como objetivo realizar una puesta al día sobre el manejo con fármacos vasoactivos en el *shock* vasopléjico, basada en las tendencias más actuales de un tema en el que las evidencias en cuanto a su manejo terapéutico no son concluyentes y precisan de una estrategia terapéutica individualizada.

Métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos SciELO, Scopus, Clinical Key, PubMed, restringida al periodo de enero de 2020 al 30 abril de 2022, empleando como criterios de búsqueda: guías clínicas, artículos de revisión y los términos “vasopresores”, “vasoplejía”, “sepsis” y “*shock* séptico”. Se realizó una revisión bibliográfica de 22 artículos recuperados de las bases de datos mencionadas, en idioma inglés y español.

Fármacos vasoactivos en el *shock* vasodilatador

Definición de *shock* severo y *shock* refractario

El *shock* severo se caracteriza por la necesidad de dosis altas de vasopresores y terapias complementarias; los pacientes que requieren $> 0,2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ de norepinefrina tienen una alta tasa de mortalidad y se puede considerar que tienen un *shock* severo.⁽⁶⁾

El *shock* refractario se identifica por hipotensión persistente a pesar de las intervenciones estándares, lo que requiere de terapias de rescate para lograr una adecuada perfusión tisular. Aunque las definiciones de *shock* refractario difieren, los pacientes que requieren $> 0,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ equivalentes de norepinefrina para mantener una PAM adecuada tienen un riesgo muy alto de muerte y se puede considerar que tienen *shock* refractario.⁽⁶⁾

La etiología más común del *shock* refractario es la vasodilatación grave debido a vasoplejía inflamatoria, a menudo como resultado de sepsis. La vasoplejía en el *shock* vasodilatador refractario es multifactorial y está impulsada por la activación patológica descontrolada de las vías vasodilatadoras que involucran al óxido nítrico (ON), adenosina y KATP, además de la regulación a la baja o el desacoplamiento de $\alpha 1\text{AR}$ que conduce a una respuesta vascular alterada a las catecolaminas (Fig.).⁽⁶⁾ A lo anterior se suman los contribuyentes reversibles que comprenden la hipovolemia oculta, la presencia de procesos patológicos secundarios, trastornos metabólicos como acidosis grave o hipocalcemia ionizada, así como las deficiencias absolutas o relativas de corticosteroides, vasopresina y antitrombina-II.⁽⁶⁾

Clasificación de los fármacos vasoactivos

Los fármacos vasoactivos realizan sus funciones por diferentes mecanismos, lo que permite clasificarlos de acuerdo con la acción sobre determinados receptores, sean receptores adrenérgicos, como son $\alpha 1$ y $\beta 1$ (catecolaminas), o receptores de distintos tipos, pero también con efectos vasoactivos como los de vasopresina o angiotensina II. Otro mecanismo lo constituye la inhibición del efecto o la producción de mediadores de la respuesta de vasoplejía con el ON y la inhibición del óxido nítrico inducible (iNOS).

En la tabla 2 se exponen algunos de los fármacos vasoactivos, así como sus dosis, mecanismo de acción y resultados beneficiosos.

Tabla 2 - Fármacos vasoactivos, mecanismo de acción y sus beneficios^(2,7)

Drogas	Dosis	Mecanismo de acción	Resultado beneficios
Catecolaminas			
Norepinefrina	0,025-0,5 µg/kg/min	Agonista del receptor adrenérgico α-1	Catecolaminas de <i>primera línea</i> para restaurar y mantener la presión de perfusión sistémica
Epinefrina	0,01-0,2 µg/kg/min	Agonista del receptor adrenérgico α-1, β1	Riesgo de daño de órganos diana y cardiotoxicidad, sin beneficios en los resultados. Puede incrementar los niveles de lactato. <i>Es una droga de tercera línea</i>
Fenilefrina	0,5-5 µg/kg/min	Agonista del receptor adrenérgico α-1	No se ha demostrado su eficacia en SVP
Dopamina	2,5-20 µg/kg/min	Agonista del receptor adrenérgico α-1	No se ha demostrado su eficacia en SVP. <i>No es de primera línea</i>
No catecolaminas			
Vasopresina	0,03-0,04 µg/kg/min	Agonista del receptor AVPR1a. Induce liberación de oxitocina e inhibe NO	Disminuye el requerimiento de otros vasopresores, utilizado como agente de rescate de primera línea, mejora el resultado, sobre todo, en pacientes con vasoplejía y estado de incremento del gasto cardiaco (hiperdinámico)
Terlipresina	1,3 µg/kg/hora bolo de 1 mg	Activador del receptor de vasopresina V1a y de V2. Inhibición de la producción de ON, bloqueo de los canales de potasio dependientes de ATP	Disminuye el requerimiento de otros vasopresores más selectivos que vasopresina en los receptores AVPR1, disminuye hipotensión de rebote, su uso profiláctico disminuye SVP, pero su disponibilidad es limitada. La estimulación V2 causa contracción del lecho esplácnico, dilatación vascular renal con incremento del flujo renal e hiponatremia.
Selepressin	2,5-5 ng/kg/minute	Activador selectivo del receptor de vasopresina V1a	Potente vasopresor que contrarresta los efectos de disruptores endoteliales y mejora la función de la barrera endotelial
Azul de metileno	Bolo de 2 mg/kg en 15-30 min Seguido de 0,5- 1,0 mg/kg/h en infusión	Inhibe la síntesis de NO	Usado como terapia preventiva y de rescate, disminuye el requerimiento de otros vasopresores, se invoca que el uso temprano disminuye la mortalidad, pero sin datos concluyentes
Angiotensina II	2-10 ng/kg/min y máximo de 20-40 ng/kg/min	Actúa sobre los receptores de angiotensina tipo I. Estimula la liberación de aldosterona y aumenta la síntesis de ADH	Potente vasopresor, se ha utilizado en el SVP refractario al trabajar en los agonistas de los receptores adrenérgicos α1, disminuye el requerimiento de otros vasopresores, los resultados son beneficiosos en casos menos graves. Mejor efecto en el <i>shock</i> con renina alta
Hidroxocobalamina	5 g durante 15 min, Máximo: 10 g	Inhibición de NO directamente e iNOS Inhibición del sulfuro de hidrógeno	Usado como agente de rescate, disminuye el requerimiento de otros vasopresores, disminuye la mortalidad

Adyuvantes o de rescate			
Ácido ascórbico	6 g en dosis divididas en 24 h	Aumenta las catecolaminas y síntesis de vasopresina. Favorece el acoplamiento de los agonistas alfa a los receptores α adrenérgicos	Contrarresta las especies reactivas de O ₂ : vasodilatación, efecto sinérgico con otros vasopresores
Tiamina	200 mg/día	Cofactor de la enzima lactato deshidrogenasa (aumento del aclaramiento de lactato). Favorece el acoplamiento de los agonistas alfa a los receptores α adrenérgicos	Previene la conversión de ácido ascórbico a oxalato, elimina el lactato, disminuye el requerimiento de otros vasopresores
Hidrocortisona	Bolo: 50 mg cada 6 h o 100 mg cada 8 horas Infusión: 10 mg/h	Aumento vascular de la respuesta para las catecolaminas. Actúa en diferentes puntos de la cadena de mediadores inflamatorios	La combinación de ácido ascórbico, tiamina e hidrocortisona disminuye el requerimiento de vasopresores y la mortalidad
Calcio	Bolo: 1-2 g Infusión: 20-50 mg/kg/h	Aumento vascular de señalización de calcio	Mejora la RVS, no se informan los beneficios de los resultados
THAM (Trometamina)	9 mL/kg (324 mg/kg o 2,7 mEq/kg) hasta 500 mg/kg/dosis en 60 min	Reversión de la acidosis metabólica	De elección en la hipernatremia, pero puede causar hiperpotasemia y sobrecarga de líquidos. Menos efectiva en el curso de la insuficiencia renal
Bicarbonato de sodio	1-2 mEq/kg	Reversión de la acidosis metabólica	Para combatir la acidosis, lo que mejora la respuesta de los vasoactivos

Leyenda: ADH: hormona antidiurética; SVP: shock vasopléjico; NO: óxido nítrico; iNOS: óxido nítrico inducible; RVS: resistencia vascular sistémica; mg: miligramos; μ g: microgramos; ng: nonagramos.

Modificado de Datt V.⁽²⁾

Los agentes vasoactivos pueden ser clasificados además en dos grandes grupos:

- Vasopresores: tienen como efecto fundamental el incremento de presión arterial media (PAM).
- Inotrópicos: tienen como objetivo aumentar el gasto cardiaco (GC).

Como inotrópicos se comprenden un grupo de fármacos que alteran la contractilidad y la fuerza de contracción del músculo cardiaco. Teniendo en cuenta su mecanismo de acción se clasifican en tres grupos: agonistas adrenérgicos, inhibidores de la fosfodiesterasa III y sensibilizadores del calcio.⁽⁸⁾

Los fármacos agonistas adrenérgicos ejecutan sus efectos inotrópicos positivos actuando a nivel de los receptores β -adrenérgicos, incrementando la frecuencia cardiaca,

el volumen sistólico y el gasto cardiaco. A su vez, los agonistas adrenérgicos (dobutamina, dopamina, norepinefrina y epinefrina), se pueden clasificar según sus efectos sobre la resistencia vascular sistémica (inopresores o inodilatadores). La dobutamina y la milrinona son los dos únicos inodilatadores aprobados en los Estados Unidos de América.⁽⁸⁾

Los fármacos vasoactivos también pueden ser agrupados en vasoconstrictores puros y catecolaminas. Los vasoconstrictores puros son los que solo afectan los vasos periféricos y no tienen efectos inotrópicos cardíacos directos.⁽⁹⁾ En este grupo destacan, por ejemplo, fenilefrina, que es un agonista α -1 puro, así como vasopresina y angiotensina II. En la práctica clínica estos fármacos tienen una ventaja importante, pues no tienen toxicidad cardíaca directa ni tampoco incrementan los niveles de lactato.⁽⁹⁾

Las catecolaminas se usan más comúnmente como inoconstrictores, ya que además de causar vasoconstricción periférica, ejercen efectos inotrópicos al activar los receptores beta.⁽⁸⁾ Estos efectos inotrópicos beta aumentan el gasto cardíaco y la frecuencia cardíaca, lo que puede ser beneficioso, pero también aumenta el riesgo de toxicidad cardíaca, especialmente con dosis más altas.⁽⁹⁾ Fármacos como la epinefrina y la dopamina tienen efectos β -inotrópicos mucho más fuertes que la norepinefrina, que predominantemente tiene efectos β -inotrópicos en dosis más altas.⁽⁹⁾

Los fármacos inotrópicos y vasopresores más comúnmente empleados en la práctica clínica en su mecanismo de acción producen una estimulación directa sobre los receptores adrenérgicos, además optimizan las vías de señalización posreceptor adrenérgico, lo cual es común (generalmente el calcio) para varios mecanismos de acción (Fig.).⁽⁶⁾

Existen fármacos que tienen efectos vasopresores e inotrópicos como ocurre con las catecolaminas. Esta clasificación ayuda a los médicos a centrarse en los objetivos de la terapia vasoactiva y en su evaluación, para identificar si estos se están logrando. Se debe recordar que el objetivo fundamental para un paciente de manera individual no es lograr una PAM o un gasto cardíaco determinados, sino que se pueda alcanzar un nivel de perfusión tisular y celular adecuada que garantice el apropiado funcionamiento del metabolismo celular.⁽⁶⁾

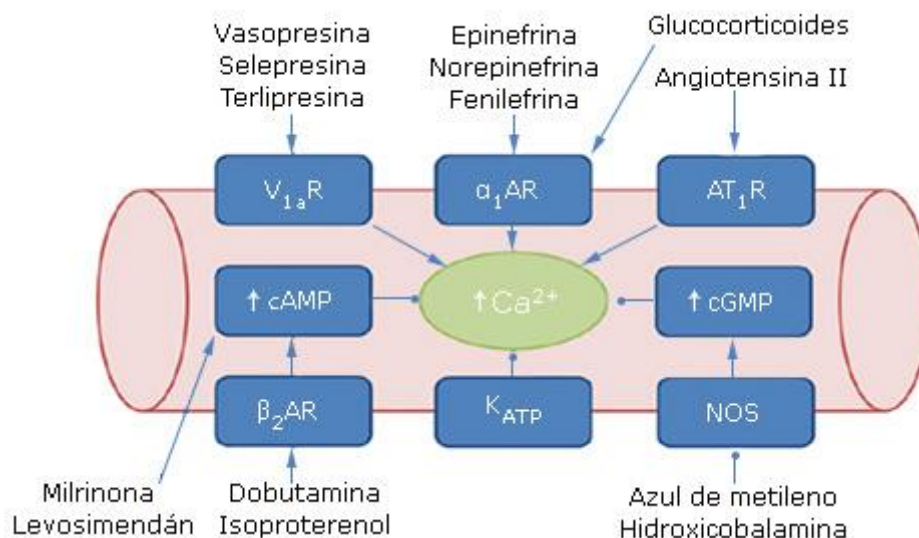


Fig. - Célula de músculo liso vascular simplificada que demuestra los mecanismos vasoconstrictores (arriba) y vasodilatadores (abajo), así como los efectos de los fármacos vasopresores e inotrópicos sobre estos mecanismos. Tomado de: Jentzer JC, Hollenberg SM, 2021.⁽⁶⁾

Se reconoce que los medicamentos con efecto vasopresor efectúan su acción mediante múltiples receptores, los que permiten optimizar la disponibilidad de calcio citosólico en los miocitos del sistema vascular, desencadenando vasoconstricción periférica con incremento de la resistencia vascular sistémica (RVS) y, consecuentemente de la PAM.⁽⁶⁾ Las catecolaminas activan los receptores adrenérgicos α_1 vasculares (α_1AR) para aumentar la señalización de calcio vascular, a lo que se opone la señalización de βAR -cAMP.⁽⁹⁾ Los receptores tanto el de vasopresina-1a ($V_{1a}R$) como el de angiotensina I (AT_1R) producen activación de los mecanismos posreceptores, mejorando la señalización de α_1AR , produciendo vasoconstricción.⁽⁶⁾

En la figura se muestra un esquema del músculo liso vascular, en el que se resumen los diferentes fármacos y sus mecanismos implicados en la vasoconstricción, vasodilatación y los efectos de las drogas vasoactivas, sean vasopresores e inotrópicos, así como los mecanismos implicados en el tono vascular.⁽⁶⁾

Además, la densidad de los receptores α_1AR a nivel vascular se puede incrementar mediante la activación de los receptores por la acción de los corticoesteroides.⁽⁶⁾ El efecto de la estimulación de los receptores βAR es diferente a nivel central (corazón), que en el sistema vascular periférico, pues en los miocitos cardiacos los niveles elevados de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) a consecuencia de la estimulación de βAR

producirá vasoconstricción, pero en los miocitos vasculares periféricos disminuirán los niveles de calcio intracelular y en consecuencia producirán vasodilatación.⁽⁶⁾

Las catecolaminas efectúan sus acciones inotrópicas por la vía del monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) del receptor β -adrenérgico cardiaco (β AR), el que aumenta la disponibilidad de calcio citosólico en los miocitos cardiacos; la vía β AR-cAMP relaja las células del músculo liso vascular a nivel periférico, produciendo vasodilatación.⁽⁶⁾ Mientras que otros mecanismos, como la mejora de la sensibilidad al calcio miofibrilar (levosimendán), pueden producir efectos inotrópicos, todos los inotrópicos actualmente disponibles modulan esta vía final común. Se están desarrollando nuevos fármacos inotrópicos que pueden aumentar la contractilidad miocárdica sin aumentar el calcio citosólico en los miocitos cardiacos, que es un importante mediador de la toxicidad de los inotrópicos actualmente disponibles.⁽⁶⁾ El Omecamtivmecarbil puede activar directamente la miosina cardiaca para producir efectos inotrópicos independientes de la señalización del calcio y ha mostrado efectos hemodinámicos favorables en estudios clínicos de pacientes con insuficiencia cardiaca (IC). Además, la modulación metabólica puede mejorar la función miocárdica sin activar directamente las vías inotrópicas.⁽⁶⁾

Factores fisiopatológicos implicados en el *shock* vasopléjico o séptico

Un aspecto importante con implicaciones terapéuticas es poder identificar los factores fisiopatológicos implicados en el *shock* vasopléjico o séptico que constituyen dianas en el tratamiento, como pueden ser:

- Hipovolemia.
- Vasoplejía.
- Mediadores inflamatorios con efectos vasodilatadores (NO, interleuquinas inflamatorias).
- Déficit absoluto o relativo de esteroides.
- Déficit de vasopresina.
- Déficit de angiotensina II o niveles altos de renina.
- Miocardiopatía secundaria a sepsis.
- Acidosis.
- Hipotermia.
- Hiperglucemia.

- Hipocalcemia.
- Hipopotasemia.

Puede existir un factor fisiopatológico protagónico, pero la mayoría de las veces se puede constatar una combinación de estos elementos. Por esta razón la importancia de la combinación de fármacos y de individualizar las intervenciones terapéuticas.

Perfil o fenotipos del *shock* séptico o vasopléjico y sus posibles implicaciones en la terapéutica

Koutroulis y otros⁽¹⁰⁾ han descrito cuatro fenotipos basados en elementos clínicos, terapéuticos y de laboratorio, con implicaciones terapéuticas (Tabla 3).

Tabla 3 - Perfil o fenotipos en *shock* séptico o vasopléjico⁽¹⁰⁾

Fenotipo	Características
Fenotipo 1 o de gravedad crítica	Caracterizado por disfunción múltiple de órganos (DMO), en este grupo la mayor proporción de pacientes son los que usan vasopresores, requieren ventilación mecánica (VM) invasiva y desarrollan hipercloremia y acidosis metabólica
Fenotipo 2 o de gravedad baja	Caracterizado por síndrome de respuesta inflamatoria (SIRS), inducido por infección, el cual responde al tratamiento con reposición de líquidos y antibióticos
Fenotipo 3 o de gravedad moderada	Caracterizado por disfunción orgánica (DO) de gravedad moderada, incluye a pacientes inmunocomprometidos infestados y de alto riesgo como enfermos con trasplante de hígado, que requieren de cuidados intensivos y que en algunos casos recibieron un diagnóstico de sepsis grave/ <i>shock</i> séptico, a pesar de la falta de DO crítica manifiesta, que requería vasopresores o VM. (Este grupo puede ejemplificar la discordia entre los criterios de consenso y los diagnósticos médicos.)
Fenotipo 4 o de gravedad alta	Caracterizado por pacientes con el promedio más alto de bilirrubina total, lo que indica disfunción hepática, con hiponatremia leve

Biomarcadores y fenotipos genéticos

Con el objetivo de adaptar la terapia vasopresora en el *shock* vasodilatador, es necesario caracterizar el pronóstico fenotípico y la respuesta farmacológica. En este sentido existen varios biomarcadores como candidatos emergentes, los que han demostrado asociación con la respuesta vasopresora y los resultados en el *shock* séptico.⁽¹⁾

Se ha constatado que las variaciones genéticas en el gen ARD β 2 que codifica el receptor β 2-adrenérgico están asociadas con un incremento en las necesidades de norepinefrina, mayor disfunción renal, hematológica, hepática y neurológica, así como mayor mortalidad a los 28 días en el *shock* séptico.⁽¹⁾ De igual forma las variantes en AGTRAP, la proteína asociada al receptor de angiotensina II tipo1, se han relacionado con PAM disminuida, tono vascular más bajo e incremento de la mortalidad a los 28 días.⁽¹⁾ Curiosamente, los defectos en LNPEP (leucil y cistinilaminopeptidasa), también conocida como vasopresinasa, se han asociado con una mayor eliminación de vasopresina plasmática y aumento de la mortalidad a los 28 días.⁽¹⁾ Las elevaciones de las concentraciones plasmáticas de angiopoyetina-2, un factor de crecimiento endotelial que promueve la fuga vascular, y la reducción de angiopoyetina-1, se han asociado con disfunción renal, hepática y de la coagulación, así como con un aumento de la mortalidad a los 7 y 28 días.⁽¹⁾ Si bien existe la llamada deficiencia relativa de vasopresina en las primeras etapas del *shock* séptico, no se ha demostrado que las concentraciones plasmáticas de vasopresina vaticinen una respuesta positiva a la administración de vasopresina exógena, y las correlaciones de los resultados son mixtos.⁽¹⁾ Esto puede estar en relación directa (a juicio de los autores) con los múltiples mecanismos implicados en la fisiopatología del *shock* séptico.

Estrategias de tratamiento con fármacos vasoactivos en el *shock* vasopléjico

Las estrategias de empleo de fármacos vasoactivos se basan en recomendaciones de guías y consensos, en las que se establecen las acciones según las mejores evidencias disponibles. Así por ejemplo, las directrices de la Campaña para Sobrevivir a la Sepsis del 2021 recomiendan como un objetivo inicial de presión arterial media niveles de 65 mmHg con norepinefrina como agente vasopresor de primera línea, seguida de vasopresina como fármaco de segunda línea.⁽³⁾

Aun cuando existe consenso en la estrategia inicial, es necesario tener presente la necesidad del tratamiento individualizado (aspecto en el que se insistirá en el transcurso del trabajo) de los enfermos.⁽¹¹⁾ La estrategia deberá ser muy dinámica y flexible, guiada por el estado del paciente y por la respuesta a las diferentes intervenciones, más aun cuando en el campo del *shock* séptico, existe una falta de evidencia sólida en casi todos

los aspectos de la atención.⁽¹²⁾ Varios ensayos controlados aleatorios han abordado el uso y el lugar adecuado de los pilares de la reanimación hemodinámica, como líquidos, vasopresores e inotrópicos, pero ninguna intervención se asoció con un efecto significativo en la supervivencia.⁽¹⁾

Es importante la identificación de las dianas clínicas y la evaluación dinámica de la respuesta a las diferentes intervenciones en el tratamiento. Así se han establecido como dianas clínicas en la terapéutica los elementos fisiopatológicos siguientes:⁽¹²⁾

- Hipotensión asociada a múltiples factores (hipovolemia, vasoplejía y disfunción miocárdica).
- Vasodilatación por vasoplejía, asociada a la liberación de mediadores de la inflamación.
- Disminución del retorno venoso, asociado a la vasoplejía, a contracción de la volemia por reducción de la ingesta, incremento de las pérdidas y fuga de fluidos a nivel capilar hacia el intersticio por daño endotelial con incremento de la permeabilidad.
- La presencia de disfunción cardíaca, secundaria a la depresión del miocardio por la sepsis, hipertensión pulmonar o disminución de la perfusión miocárdica en la mayoría de los casos graves.

Recomendaciones para el empleo de combinaciones de fármacos vasoactivos en el *shock* vasopléjico

Basados en las evidencias y conocimientos actuales, se pueden establecer algunas recomendaciones en el tratamiento de la hipotensión e hipoperfusión en el shock séptico.^(3,13,14,15,16,17,18)

Inicio temprano de la norepinefrina

La cantidad de tiempo que el paciente permanezca por debajo del umbral objetivo de 65 mmHg de la PAM es un fuerte predictor de mortalidad. Se ha documentado que por cada incremento adicional de 2 horas de hipotensión por debajo de 65 mmHg de PAM, se observa un incremento progresivo de la mortalidad.⁽¹⁴⁾ En estas situaciones clínicas se debe tomar una acción inmediata con el objetivo de resolver la hipotensión lo más rápido posible. La administración temprana de un vasopresor de primera línea, como la norepinefrina, se asocia con mejores resultados para el paciente que ha tenido periodos

más cortos de hipotensión, además que se relaciona con una mejor tasa de supervivencia.⁽¹⁴⁾ La CSS del 2021 recomienda iniciar con la norepinefrina dentro de la hora posterior a la reanimación con líquidos, si la administración de líquidos por sí sola no es suficiente para lograr la PAM objetivo, lo que puede prevenir periodos prolongados de hipotensión.⁽⁴⁾

La presión arterial diastólica (PAD) baja es una guía de depresión del tono vascular, lo que puede identificar a los pacientes que necesitan de norepinefrina de manera urgente, por lo que la PAD puede ser empleada con este propósito, pues refleja el estado del tono vascular.⁽¹⁶⁾ La PAD baja se debe principalmente a la depresión del tono vascular, pues la taquicardia eleva la PAD debido al tiempo diastólico corto; un valor bajo de PAD < 40 mmHg debe estimular al empleo precoz de norepinefrina. Lo anterior aparecía claramente recogido en la versión del 2012 de la CSS, pero fue retirada de manera inexplicable de las versiones siguientes.⁽¹⁶⁾

En la tabla 4 se muestran algunos de los argumentos que sostienen la recomendación del empleo precoz de la norepinefrina en los pacientes con *shock* séptico. La administración temprana de la norepinefrina puede beneficiar a los pacientes por diferentes vías como son el incremento del gasto cardíaco por la mejoría en la precarga y de la contractilidad miocárdica, mejoramiento de la microcirculación y la limitación de la sobrecarga de fluidos.⁽¹⁶⁾ Adicionalmente datos más recientes sugieren que la administración temprana de norepinefrina puede mejorar el estado al egreso.⁽¹⁶⁾

Tabla 4 - Argumentos que apoyan el uso temprano de la norepinefrina en el *shock* séptico

Efectos del uso precoz de norepinefrina	Argumento
Prevención de periodos prolongados de hipotensión arterial grave	El <i>shock</i> séptico se caracteriza por depresión del tono vascular. La administración solamente de fluidos no es suficiente para lograr el objetivo de corregir la hipotensión grave
Incremento del gasto cardíaco	Aumento de la precarga cardíaca debido a un aumento de la sangre movilizada Aumento del volumen de la contractilidad cardíaca
Mejoramiento de la microcirculación	Mejoría del flujo sanguíneo microvascular en lechos vasculares dependientes de la presión a través del aumento de PAM en pacientes gravemente hipotensos
Prevención de la sobrecarga de fluidos	La administración temprana de norepinefrina limita el volumen de los fluidos infundidos necesarios en la reanimación
Mejoría del estado al egreso	Mejoría de las tasas de morbilidad y mortalidad, probablemente en relación con la suma de los efectos anteriores

Modificado de Hamzaoui O; 2020.⁽¹⁶⁾

Empleo precoz de asociaciones de fármacos vasoactivos: vasopresina como vasopresor de segunda línea

En la actualidad la vasopresina es el único vasopresor de segunda línea recomendado para agregar a la norepinefrina si la PAM es inadecuada. La recomendación es que, en lugar de aumentar la dosis de norepinefrina, se asocie otro agente vasoactivo, y la vasopresina es el fármaco de elección.^(3,4,19)

Un segundo vasopresor deberá ser adicionado antes que el paciente desarrolle un *shock* séptico resistente o refractario.^(3,4) El *shock* séptico refractario es una afección potencialmente mortal en la que la escalada de la terapia vasoactiva no restaura la perfusión tisular adecuada.⁽¹²⁾ Esto puede reconocerse al lado de la cama por la presencia de hipotensión e hipoperfusión persistentes en ausencia de hipovolemia, mientras el paciente está recibiendo más de 0,25 µg/kg/min de norepinefrina.⁽¹²⁾

En el *shock* séptico refractario al uso de norepinefrina, la capacidad de respuesta vascular a las catecolaminas se ve afectada, debido a la regulación a la baja o al desacoplamiento de los receptores α-adrenérgicos.⁽⁶⁾ En tales casos, cuando la infusión de norepinefrina es de 0,25-0,5 µg/kg/min y la PAM aún es inadecuada, se podría agregar vasopresina a la norepinefrina para lograr la PAM objetivo y prevenir periodos prolongados de hipotensión, lo cual es uno de los objetivos.^(3,4)

Además de aumentar la PAM, la vasopresina también tiene efectos de ahorro de catecolaminas, lo que permite la reducción de la dosis de norepinefrina, mientras se mantiene la PAM deseada.⁽¹⁹⁾ Esta combinación temprana de dosis moderadas de múltiples vasopresores con mecanismos de acción complementarios puede evitar la toxicidad asociada con dosis altas de un solo agente.⁽²⁰⁾

En un estudio observacional multicéntrico retrospectivo, la dosis de norepinefrina más alta y la concentración de lactato más elevada, en el momento del inicio de la terapéutica con vasopresina, fueron correlacionadas con mayor mortalidad hospitalaria en pacientes con *shock* séptico.⁽¹⁷⁾ De esta manera las tasas de mortalidad más bajas se encontraron en el grupo de enfermos en los que la vasopresina se inició a dosis equivalentes de norepinefrina más bajas y concentraciones de lactato más bajas.⁽¹⁸⁾

Iniciar la vasopresina a una dosis equivalente de norepinefrina de 10 µg/min o iniciar cuando las concentraciones de lactato estaban por debajo de 2,3 mmol/L se asoció con

una menor probabilidad de mortalidad hospitalaria, en comparación con retrasar el inicio de la vasopresina hasta una dosis equivalente de norepinefrina de 0,25-0,5 µg/kg/min o cuando las concentraciones de lactato excedieron los 3,9 mmol/L, respectivamente.^(12,18) Cada aumento de 10 µg/min en la dosis equivalente de norepinefrina en el momento del inicio de la vasopresina se asoció con un 20,7 % más de mortalidad hospitalaria, y cada aumento de 1 mmol/L en la concentración de lactato en el momento del inicio de la vasopresina se relacionó con un 18,4 % más de mortalidad hospitalaria.⁽¹⁸⁾ Estas conclusiones confirman observaciones similares en el estudio VASST, donde un análisis de subgrupos mostró reducción de la mortalidad, cuando se administró vasopresina en dosis más bajas de norepinefrina y niveles de lactato menores.⁽¹⁸⁾

Criterios recomendados para el empleo de vasopresina

Al igual que ocurre con otros aspectos del tratamiento del *shock* séptico, no existen evidencias sólidas que apoyen de manera firme cuándo iniciar o no el tratamiento con vasopresina. Pero a la luz de los conocimientos actuales, se reconoce que mientras más temprano los resultados son mejores, y si se asocia a norepinefrina se obtiene una respuesta vasopresora más eficaz, por demás con menor toxicidad de los fármacos empleados. Por ello se recomienda iniciar en las condiciones siguientes:

- Cuando la infusión de norepinefrina es de 0,25-0,5 µg/kg/min y la PAM aún es inadecuada, se podría agregar vasopresina a la norepinefrina para lograr la PAM objetivo y prevenir periodos prolongados de hipotensión.⁽³⁾
- Evidencias de concentraciones de lactato altas e hipotensión persistente con aminas. Los niveles de lactato por debajo de 2,3 mmol/L se han asociado con una menor probabilidad de mortalidad hospitalaria.⁽³⁾
- Pacientes con hipotensión por vasoplejía y gasto cardiaco alto o normal (grupo este en el que se ha obtenido mejores resultados).

Angiotensina II/renina

La renina sérica está emergiendo rápidamente como un predictor potencialmente superior de mortalidad en varios estados de *shock* entre los pacientes de las unidades de cuidados intensivos.^(1,19) Dos estudios separados han demostrado que la concentración absoluta del umbral de renina y la tasa de aumento de la renina fueron superiores al lactato en

relación con la mortalidad en pacientes críticos en la UCI y a nivel hospitalario en general.⁽¹⁾ En apoyo al empleo de los niveles de renina, es importante señalar que sus valores se comportan estables y las concentraciones no se ven influenciadas de manera apreciable, por la terapia de reemplazo renal o los medicamentos que alteran la cascada de renina-angiotensina (inhibidores de la ECA y bloqueadores de los receptores de angiotensina).⁽¹⁾ Se ha demostrado que la administración de angiotensina II exógena beneficia favorablemente los resultados de supervivencia en los estados de *shock* con renina alta.^(1,19) Una de las mayores barreras clínicas para el uso de este biomarcador junto con el lactato o como una alternativa es la falta de un verdadero ensayo en el punto de atención, que permita la reanimación dirigida al lado de la cama en respuesta al monitoreo de las concentraciones de renina de manera oportuna.⁽¹⁾

Evaluar el pH y los niveles de lactato como guías para el inicio precoz de la vasopresina

Los datos observacionales retrospectivos también han mostrado una asociación con una mayor respuesta a la vasopresina e incremento en las tasas de supervivencia, cuando esta se inició con niveles más bajos de lactato y más altos de pH arterial, lo que apoya más aún la estrategia de administración temprana de vasopresina.^(17,18,21) Se conoce de la pérdida de efectividad de los fármacos vasoactivos en presencia de acidosis.

Empleo de fluidos de manera individualizada

La recomendación más extendida para el aporte inicial de fluidos indica administrar 30 mL/kg en las primeras 3 horas, lo que está basado en estudios observacionales y no todos los pacientes tienen de manera uniforme los mismos requerimientos o déficit de líquidos.^(3,4,5,16) La necesidad de fluidos está influenciada por varios factores, entre los que destacan:

- La etiología: sea por un *shock* séptico o vasopléjico de otra causa, la primera de manera general requiere de mayor aporte.⁽¹⁶⁾
- La locación de la sepsis o lesión: puede contribuir a diferencias importantes en la fisiopatología del *shock* y el déficit de volumen. Por ejemplo, las afecciones de origen intrabdominal (peritonitis, pancreatitis) se acompañan de un déficit de líquidos superior a las de origen pulmonar.⁽¹⁶⁾

- El mecanismo que prevalezca: se debe recordar que en la sepsis la causa del *shock* es mixta. De esta manera, si el compromiso de la hemodinamia es por predominio de hipovolemia, se tratará con mayor demanda de líquidos que si el factor predominante es la depresión del tono vascular, en cuyo caso requerirá de vasoactivos. Pero en la sepsis y el *shock* séptico puede existir depresión miocárdica a consecuencia de la sepsis, por lo que el paciente necesitará además en este caso fármacos para optimizar la función contráctil del miocardio.⁽¹⁶⁾

Por lo tanto, como no es un único mecanismo implicado, y en todos los pacientes el déficit de volumen no tiene la misma proporción, será necesario tener un juicio clínico eficiente, que permita, basado en parámetros de interpretación dinámica, la individualización de la terapéutica, conjugado con el empleo precoz de norepinefrina una vez que la depresión del tono vascular este contribuyendo de manera significativa a la hipotensión.^(3,11,12,16)

Datos recientes sugieren que el inicio de vasopresores simultáneamente con líquidos o después de una reanimación con líquidos muy limitada se asocia con efectos beneficiosos, mientras que un inicio tardío se ha relacionado con una mayor mortalidad.⁽¹²⁾

El inicio simultáneo de fluidos y vasopresores permitiría el uso de menos líquidos, un menor balance neto de fluidos, menor duración de la hipotensión y menor incidencia de edema pulmonar y arritmias de nueva aparición.⁽¹²⁾ Aunque estos posibles efectos beneficiosos no resultaron en una disminución de la mortalidad en un estudio controlado y aleatorizado (ECA), una revisión sistemática que incorporó ensayos observacionales y aleatorizados mostró una disminución de la mortalidad a corto plazo.⁽¹²⁾

Terapia vasopresora multimodal temprana personalizada

Con el enfoque actual de emplear fármacos vasoactivos de manera sinérgica, por ejemplo, norepinefrina más vasopresina o angiotensina, se habla de una terapéutica vasopresora de amplio espectro.⁽¹⁾ Existe una analogía con el uso de antimicrobianos de amplio espectro de manera precoz ante la sospecha o confirmación de sepsis grave o *shock* séptico, aunque en la actualidad con las evidencias disponibles no hay datos concluyentes, como sí ocurre para el empleo de antimicrobianos. Existen premisas fisiopatológicas que avalan el uso de dosis más bajas de vasopresores, mediante la asociación de diferentes fármacos vasopresores con otros mecanismos de acción, en pacientes con tratamiento por *shock* vasodilatador.⁽¹⁾

La efectividad de este enfoque dependerá de que se emplee de manera combinada con el uso extensivo de biomarcadores, pudiendo ocurrir una reducción desde los múltiples agentes empleados inicialmente en la terapéutica a uno solo, si se evidencia que un biomarcador se destaca como una señal clara de daño relevante para un paciente en particular.⁽¹⁾

De esta manera, un paciente con *shock* séptico en el que se identifique que el nivel de vasopresina es desproporcionadamente bajo al ser comparado con el aumento del lactato y de angiotensina II (es decir, renina baja), y en el que se emplee inicialmente vasopresina con efecto clínico beneficioso y corrección de las anomalías detectadas inicialmente por el laboratorio, permitiría una transición lenta a un enfoque intensivo (único) con vasopresina, después de la estrategia inicial de amplio espectro (asociación de norepinefrina) con la que se alcanzó rápidamente los objetivos de perfusión a nivel tisular.⁽¹⁾

De igual forma, una respuesta exquisita al empleo de angiotensina II sintética, en el contexto de niveles elevados de renina sérica, sería una justificación clara para continuar con la estrategia de un enfoque terapéutico vasopresor predominantemente a base de angiotensina II.^(1,19) Existe evidencia que apoya el valor de evaluar la capacidad de respuesta a la angiotensina II, lo que se ha demostrado en estudios clínicos y que augura un pronóstico excelente en pacientes elegidos adecuadamente.⁽¹⁾

Además, también hay pacientes en quienes las catecolaminas en dosis muy bajas pueden ser todo lo que se necesita (*shock* benigno), por lo que en este grupo de enfermos no todos necesitarán vasopresores combinados.⁽¹⁾ Finalmente, no debe ignorarse el uso de complementos no vasoconstrictores (p. ej., corticosteroide, THAM, hidroxicoalamina, azul de metileno) dirigidos a la enfermedad subyacente, como estrategias ahorradoras de catecolaminas, a fin de brindar un enfoque equilibrado para la reanimación general del *shock* vasodilatador.⁽¹⁾

En la tabla 5 se recogen las principales razones que justifican el empleo precoz y concomitante de los fármacos vasopresores en los pacientes con *shock* séptico.

Está bien descrita la ocurrencia de taquifilaxia incluso a dosis tóxicas de fármacos vasopresores que son empleados comúnmente en el *shock* distributivo o vasodilatador, por lo que una estrategia de tratamiento multimodal orientado a varios receptores diferentes en un mismo tiempo, puede ser el método más beneficioso para lograr mantener la PAM en el *shock* vasodilatador en niveles que aseguren la perfusión tisular.⁽¹⁹⁾

Tabla 5 - Razones potenciales para el inicio inmediato (o concomitante) de vasopresores durante la reanimación temprana de la disfunción cardiovascular relacionada con la sepsis⁽¹²⁾

Problema	Efecto	Beneficio potencial del inicio temprano de vasopresores
Tiempo de hipotensión y resultados	La hipotensión prolongada está relacionada con peores resultados clínicos	Acortamiento del tiempo de hipotensión
Precarga baja/contractilidad miocárdica baja	Disminución del gasto cardíaco	Movilización del volumen de sangre del compartimento no estresado al compartimento circulatorio estresado. Incremento de la contractilidad miocárdica y optimización del acoplamiento ventrículo-arterial
Presión diastólica baja	Perfusión miocárdica alterada	Hipotensión grave derivada de vasodilatación grave, <i>la que es poco probable que revierta solo con la administración de líquidos</i>
Presión de perfusión microcirculatoria baja	Alteración del flujo convectivo de la microcirculación	La corrección de la hipotensión mejora el microflujo sanguíneo circulatorio. Sin embargo, el aumento de la dosis de vasopresores puede alterar (dañar) el flujo sanguíneo microcirculatorio cuando la microcirculación ya ha sido corregida a sus niveles basales
Flujo esplácnico alterado	Perfusión esplácnica disminuida	La combinación temprana de fluidos y vasopresores puede ser superior para restaurar el flujo sanguíneo mesentérico y la oxigenación de los tejidos, en comparación con la reanimación solo con líquidos. Además, el uso aislado de vasopresores podría empeorar el flujo esplácnico
Uso de un volumen fijo predefinido de líquidos de reanimación	Incremento paradójico de requerimientos de vasopresores	Un inicio muy temprano de vasopresores podría disminuir la necesidad posterior de terapia de fluidos

Modificado de Bakker J, et al. 2021.⁽¹²⁾

Comentario sobre la dobutamina

En el *shock* séptico de manera muy frecuente se detecta una miocardiopatía, lo que conduce a una perfusión tisular inadecuada que depende de la interacción entre el efecto

de la contractilidad cardiaca y el estado de la poscarga, dado por la vasoplejía, ambos inducidos por el proceso séptico.⁽¹¹⁾ El uso actual de la dobutamina está indicado principalmente cuando persisten los signos de perfusión tisular alterada después de la reanimación con líquidos y se demuestra la existencia de trastornos de la contractilidad miocárdica, pero en el contexto de una PAM normal.^(11,19)

Las guías CSS 2021 pautan el empleo de la dobutamina para adultos con *shock* séptico y disfunción cardiaca con hipoperfusión persistente, a pesar de un estado de volumen y presión arterial adecuados, en los que sugieren adicionar dobutamina a la norepinefrina, o usar epinefrina sola, con una recomendación débil y de baja calidad de la evidencia.^(4,19) Los autores no recomiendan el empleo de epinefrina como monoterapia, pues incrementa el consumo de oxígeno cardiaco y los niveles de lactato, y se considera un fármaco de tercera línea en el tratamiento.^(19,20)

La dobutamina es un agonista adrenérgico β con actividad adrenérgica β_1 fuerte y actividad adrenérgica β_2 y adrenérgica α_1 débil. La vida media de la dobutamina es de 2 minutos y no es necesario ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal.⁽⁷⁾ También actúa sobre la vasculatura periférica a través de los receptores vasculares α_1 y β_2 . A dosis bajas ($< 5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) aumenta el gasto cardiaco y disminuye la poscarga al ejercer una acción vasodilatadora sobre los vasos periféricos.⁽⁸⁾ En dosis $> 5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, la dobutamina provoca vasoconstricción a través de su acción agonista sobre los receptores α_1 .⁽⁸⁾ Cuando la dobutamina se administra a más de $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, puede empeorar la taquicardia en pacientes sin aumento adicional del gasto cardiaco.⁽⁸⁾

Aunque la taquicardia puede complicar el uso de la dobutamina, esto suele ser un marcador de hipovolemia (relativa), lo cual debe ser vigilado y restringe el empleo de este fármaco.⁽¹¹⁾ Una dosis limitada de dobutamina ($5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) aumenta de manera confiable el flujo sanguíneo y la perfusión microcirculatoria, sin afectar significativamente la presión arterial.⁽¹¹⁾ El uso de la dobutamina en pacientes con hipovolemia evidente debe ser evitado, ya que la vasodilatación asociada también puede inducir una hipotensión profunda.⁽¹¹⁾ Por lo anterior debemos alertar sobre dos situaciones que son errores comunes en las indicaciones de dobutamina: su uso como agente de primera línea y su empleo en condiciones de hipovolemia absoluta o relativa.

Se ha visto mejoría de la hemodinamia cuando el mecanismo fundamental o que persiste es el fallo en la contractilidad cardiaca, una vez que se ha corregido la hipovolemia y la hipotensión. Su asociación con la norepinefrina evidencia buenos resultados terapéuticos,

al aprovechar los efectos vasoactivos (ascenso de los niveles de presión arterial) de la norepinefrina y la mejoría de la contractilidad de la dobutamina.

Milrinona

Es un inhibidor de la enzima fosfodiesterasa III, la cual es responsable de la degradación del monofosfato de adenosina cíclico.⁽⁸⁾ La inhibición de esta enzima conduce a un aumento del monofosfato de adenosina cíclico, lo que incrementa la fosforilación de los canales de entrada de calcio.⁽⁸⁾ Esto da como resultado un aumento de la concentración de calcio en el interior de las células, que promueve el puente cruzado de actina-miosina que conduce a un aumento de la contractilidad miocárdica.⁽⁸⁾ También provoca vasodilatación periférica a través de su acción sobre el lecho vascular, al inhibir la activación de las cadenas ligeras de miosina en el músculo liso vascular.⁽⁸⁾ La vida media de la milrinona es de 2,3-2,4 horas en la insuficiencia cardiaca y en la insuficiencia renal. La milrinona debe iniciarse en dosis inferiores a 0,0625 a 0,125 µg/kg/min si el aclaramiento de creatinina es de 10-50 mL/min. Las dosis de milrinona > 0,5 µg/kg/min pueden provocar hipotensión.

Levosimendán

Es un sensibilizador al calcio con propiedades inotrópicas y vasodilatadoras, no apto para pacientes cuando la PAS es menor de 85 mmHg o están en *shock*, a menos que se combine con otros agentes vasoactivos.^(4,12) El aumento del inotropismo no se acompaña del incremento de AMPc ni del calcio intracelular, tampoco con incremento significativo del consumo miocárdico de oxígeno. Sus efectos calcio-sensibilizadores ocurren solamente durante la sístole cardiaca.⁽¹²⁾ Ocasiona apertura de los canales de K⁺ sensibles a ATP, lo que a nivel vascular genera vasodilatación y, a nivel mitocondrial preconditionamiento isquémico y cardioprotección.⁽¹²⁾

La vida media del levosimendán es de 1 hora y la de su metabolito activo es de 70-80 horas, pero además hay que tener en cuenta que la insuficiencia renal prolonga su vida media.⁽⁸⁾ Debido al aumento de la vida media, se encuentra que el fármaco persiste incluso después de 24 horas de ser retirado del tratamiento, por lo que se ha podido usar en la clínica con administraciones intermitentes.⁽⁸⁾

En general, la adición de levosimendán al tratamiento estándar sin que exista un deterioro claro de la función cardiaca no se asocia con una mejor morbilidad o mortalidad, incluso

cuando hay evidencia bioquímica de lesión cardíaca.⁽¹²⁾ Esto subraya que la manipulación de la función cardíaca con este fármaco debe desencadenarse por un problema clínico, es decir, una perfusión tisular anormal y no solo por la presencia de una lesión miocárdica o incluso con un gasto cardíaco bajo, pues en estos casos los efectos secundarios pueden superar cualquier posible beneficio.^(4,12)

En relación con el papel del levosimendán en la retirada de la ventilación mecánica, los estudios han mostrado conclusiones divergentes, que van desde fallos en el destete hasta incremento del éxito en la separación del ventilador mecánico, por lo que se le han atribuido efectos en el incremento de la fuerza de los músculos respiratorios y del diafragma. Estos últimos estudios con tasas altas de destete.^(4,12,21)

Además, el levosimendán no proporciona un beneficio claro sobre el uso de la dobutamina. Una ventaja teórica del levosimendán y la milrinona podría ser en un subgrupo de pacientes, en los que exista una terapia previa con bloqueadores β , y en los cuales este grupo de fármacos podría estar contribuyendo a la función cardíaca inadecuada.⁽¹²⁾ Tanto la milrinona como el levosimendán son preferibles a los inotrópicos β -adrenérgicos en pacientes que reciben bloqueadores beta, ya que su acción no involucra la vía β -adrenérgica.⁽⁸⁾

Estrategias para el ahorro de fármacos vasoactivos y de su desescalada

Uno de los inconvenientes en relación con el empleo de los vasopresores es el riesgo de que se presenten efectos secundarios en relación con las dosis y los mecanismos de acción de este grupo de fármacos.⁽²²⁾ Además, estos enfermos requieren de cuidados intensivos para una correcta evaluación, monitoreo de sus funciones vitales y tratamiento, lo que encarece los cuidados.⁽²²⁾

Los estudios han demostrado que el uso de vasopresores puede estar asociado a efectos secundarios específicos (arritmias e isquemias en diversos tejidos), y su empleo de manera prolongada puede estar relacionado con el incremento de la mortalidad.⁽²²⁾ Un estudio ha demostrado que la implementación de estrategias de ahorro de vasopresores, así como la disminución de la duración del uso de este grupo de medicamentos, se acompaña de la disminución en la duración de la estancia en la UCI y de la morbilidad.⁽²²⁾ Debido a que los efectos adversos de los vasopresores están ampliamente

documentados, el ahorrar vasopresores o catecolaminas es un tema de creciente interés.⁽²²⁾

Es necesario, durante todo el proceso de atención, de hacer todo esfuerzo por identificar precozmente y tratar el proceso etiológico de base. La estrategia de ahorro de vasopresores se basa, a juicio de los autores, en la habilidad de individualizar las diferentes opciones del tratamiento de cada uno de los pacientes con *shock*. En este sentido existen algunos aspectos a ser observados de manera muy dinámica durante el empleo de vasopresores, y que permitirían el ahorro de estos agentes terapéuticos. Estos aspectos los hemos denominados como “Decálogo de la estrategia para el empleo óptimo de vasoactivos”:

1. Monitoreo dinámico de las variables de objetivos terapéuticos como niveles de presión arterial, frecuencia cardíaca, volumen urinario, evolución de los niveles de lactato, acidosis o exceso de bases.
2. Identificar la necesidad o no de un vasopresor en el tratamiento y de su empleo precoz.
3. Establecer el momento adecuado para el ajuste de la dosis, ya sea a la baja o al incremento, evitando en lo posible dosis altas, lo que favorecería la ocurrencia de eventos adversos.
4. Empleo de fármacos vasoactivos combinados (cuando sea necesario y precozmente), lo que permite efectos sinérgicos, dosis menores, reducción de toxicidad y contrarrestar la taquipilaxia.
5. Empleo de biomarcadores como guía terapéutica siempre que sea posible, como guía en el tratamiento (niveles de esteroides, vasopresina, renina, angiotensina II) y como pauta en la optimización de los fármacos vasoactivos.
6. Detectar y corregir alteraciones fisiológicas que reducen la efectividad de los fármacos vasoactivos como es la presencia de: acidosis metabólica, alteraciones de la temperatura, hipocalcemia, hipo e hiponatremia, hipo e hipopotasemia.
7. Identificación de fármacos con efectos cardiovasculares que son empleados por el paciente con anterioridad y que pueden afectar la respuesta a los vasoactivos o contribuir al estado de hipotensión, ejemplos de estos de uso común destaca los IECAs, ARaII o β -bloqueadores.
8. Empleo de métodos dinámicos no invasivos para evaluar la contractilidad cardíaca, estimación del gasto cardíaco o estado de la volemia del paciente, como será el

empleo de técnicas de ecografía en la cama del paciente, lo que permite optimizar el tratamiento.

9. Uso oportuno de fármacos de rescate, por sus mecanismos de acción independiente a los vasopresores y por la posibilidad que brindan para corregir alteraciones fisiológicas propias de la sepsis y la vasoplejía (esteroides, azul de metileno, ácido ascórbico o THAM).
10. Definir una estrategia de desescalada de vasoactivos individualizada en dependencia de: la evolución del paciente, de respuesta a fármacos y del papel de los diferentes mecanismos fisiopatológicos implicados (hipovolemia, vasoplejía o miocardiopatía asociada a sepsis, niveles de renina, vasopresina y angiotensina II).

Estrategia de desescalada de vasoactivos

1. Una vez lograda la fase de estabilidad, se deberá optar por una estrategia dinámica e individualizada que permita la desescalada de los fármacos vasoactivos.
2. Búsqueda e identificación de posibles factores que puedan estar contribuyendo al fracaso terapéutico (vasodilatación refractaria, disminución de la contractilidad, permeabilidad capilar, reposición de volumen insuficiente, falta de control del foco infeccioso). Esto permitirá evaluar el momento adecuado y el fármaco a desescalar o retirar primero.
3. Cuando haya disponibilidad, se deberá determinar los niveles de mediadores como ON, renina, angiotensina o vasopresina, los que podrían ser usados como soporte en la toma de decisiones.
4. Utilizar respuesta clínica, función orgánica (mediciones hemodinámicas invasivas o no invasivas y nivel de lactato cinético).
5. Monitoreo estrecho de la respuesta del paciente ante cada cambio terapéutico, con regreso al nivel anterior si la respuesta a la desescalada de fármacos no es la esperada.

Conclusiones

Tradicionalmente el tratamiento del *shock* vasodilatador se basa en el empleo de fármacos vasopresores (catecolaminas) con titulaciones de dosis que se incrementan, con el objetivo de alcanzar una PAM específica. Este enfoque gradual tradicional implica

frecuentemente el inicio de la norepinefrina en momentos que se pueden considerar tardíos (solo después del aporte evidente de suficientes líquidos), con el aumento posterior de la dosis de manera escalonada, lo que pueden llegar frecuentemente a titulaciones tóxicas, hasta considerar un estado refractario a las catecolaminas (norepinefrina) y luego pasar al siguiente vasopresor. Lamentablemente la estrategia antes descrita conduce a un retraso en el objetivo de lograr presiones de perfusión tisulares adecuadas, lo que puede llevar a la ocurrencia de fallo múltiple de órganos, con incremento de la morbilidad y mortalidad.

Hoy en día todas las estrategias ocasionan en la práctica clínica puntos de indecisiones entre el personal encargado de la terapéutica de los pacientes en *shock* vasopléjico, más aun cuando los niveles de las evidencias y de calidad de las diferentes medidas en el tratamiento de la sepsis y el *shock* séptico son bajos. El enfoque actual aboga por la individualización de todas las medidas terapéuticas, dando prioridad al empleo precoz de la norepinefrina, desde la etapa de rescate con su uso concomitante con líquidos. Existen aún criterios divergentes en cuanto en qué momento emplear un vasopresor secundario, aunque el consenso indica que debe ser precoz, y es la vasopresina el fármaco recomendado, pero dependerá de la alteración fisiopatológica predominante. La desescalada de los vasoactivos es otro punto relevante, en el que aun tampoco existen evidencias sólidas de cómo realizarlo, pero sin dudas su base está en establecer una estrategia individualizada, que permitirá adaptarla a cada paciente y a cada contexto clínico, fisiopatológico o evolución del enfermo.

Referencias bibliográficas

1. Wieruszewski PM, Khanna AK. Vasopressor Choice and Timing in Vasodilatory Shock. *Critical Care*. 22 mar 2022 [acceso 10/04/2022];76. Disponible en: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-022-03911-7>
2. Datt V, Wadhwa R, Sharma V, Virmani S, Minhas HS, Malik S. Vasoplegic Syndrome After Cardiovascular Surgery: A Review of Pathophysiology and Outcome Oriented Therapeutic Management. *Journal of Cardiac Surgery*. 2021;36(10):3749-60. DOI: <https://doi.org/10.1111/jocs.15805>

3. Vincent JL. ICU-Management. Septic Shock and Vasopressor Initiation: Why Earlier is Better. *ICU Management & Practice*. 2022 [acceso 11/04/2022];22(2):60-1. Disponible en: <https://healthmanagement.org/c/icu/issuearticle/septic-shock-and-vasopressor-initiation-why-earlier-is-better>
4. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, *et al*. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Critical Care Medicine*. 2021;49(11):e1063-e1143. DOI: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005337>
5. PSMID. Clinical Practice Guideline for Sepsis and Septic Shock in Adults in the Philippines 2020. PSMID; 2020 [acceso 10/04/2022]; pp. 1-162. Disponible en: <https://www.psmid.org/wp-content/uploads/2020/03/2020-CPG-for-Sepsis-in-Adults-Full-Manuscript.pdf>
6. Jentzer JC, Hollenberg SM. Vasopressor and Inotrope Therapy in Cardiac Critical Care. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2021;36(8):843-856. DOI: <https://doi.org/10.1177/0885066620917630>
7. Glavaš M, Gitlin-Domagalsk A, Debowski D, Ptaszynska N, Legowska A, Rolka K. Vasopressin and Its Analogues: From Natural Hormones to Multitasking Peptides. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3068):1-30. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23063068>
8. Shankar A, Gurumurthy G, Sridharan L, Gupta D, Nicholson WJ. A Clinical Update on Vasoactive Medication in the Management of Cardiogenic Shock. *Clinical Medicine Insights Cardiology*. 2022 [acceso 10/04/2022];16:1-11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8829716/>
9. Jentzer JC, Van Zanten A. Vasopressor Management in Septic Shock: General Overview and Personalised Approaches. *ICU Management & Practice*. 2021 [acceso 10/04/2022];21(3):126-28. Disponible en: https://healthmanagement.org/uploads/article_attachment/icu3-v21-22-june-approved.pdf
10. Koutroulis I, Velez T, Wang T, Yohannes S, Galarraga JE. Pediatric sepsis phenotypes for enhanced therapeutics: An application of clustering to electronic health records. *JACEP Open*. 2022;3:e12660. DOI: <https://doi.org/10.1002/emp2.12660>
11. Vincent JL, Singer M, Einav S, Moreno R, Wendon J. Equilibrating SSC guidelines with individualized care. 2021;25:397. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03813-0>

12. Bakker J, Kattan E, Annane D, Castro R, Cecconi M. Current practice and evolving concepts in septic shock resuscitation. *Intensive Care Med.* 2021;1-16. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06595-9>
13. Vincent JL, Joosten A, Saugel B. Monitoreo y soporte hemodinámico. *Crit Care Med Oct.* 2021;49:1638-50. DOI: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005213>
14. Colon HD, Patel J, Masic D. Delayed vasopressor initiation is associated with increased mortality in patients with septic shock. *J Crit Care.* 2020;55:145-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2019.11.004>
15. Azfar M, Aryffin K, Mohd N, Boniami M, Abumd Noh, Rahman A. Norepinephrine in Septic Shock: A Systematic Review and Meta-analysis. *West J Emerg Med.* 2021;22(2):196-203. DOI: <https://doi.org/10.5811/westjem.2020.10.47825>
16. Hamzaoui O, Shi R. Early norepinephrine use in septic shock. *Journal of Thoracic Disease.* 2020;12(Suppl 1):S72-S77. DOI: <http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2019.12.50>
17. Bauer SR, Sacha GL, Siuba MT. Association of Arterial pH with Hemodynamic Response to Vasopressin in Patients With Septic Shock: An Observational Cohort Study. *Crit Care Explor.* 2022;4(2):e0634. DOI: <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000634>
18. Sacha GL, Lam SW, Wang L. Association of Catecholamine Dose, Lactate, and Shock Duration at Vasopressin Initiation with Mortality in Patients with Septic Shock. *Crit Care Med.* 2022;50(4):614-23. DOI: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005317>
19. Chow JH, Abuelkasem E, Sankova S, Henderson RA, Mazzeffi MA, Tanaka KA. Reversal of Vasodilatory Shock: Current Perspectives on Conventional, Rescue, and Emerging Vasoactive Agents for the Treatment of Shock. *Anesthesia & Analgesia.* 2020;130(1):15-30. DOI: <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004343>
20. Shi R, Hamzaoui O, de Vita N, Monnet X, Teboul JL. Vasopressors in septic shock: which, when, and how much? *Ann Transl Med.* 2020;8(12):794 DOI: <http://dx.doi.org/10.21037/atm.2020.04.24>
21. Girardis M, Bettex D, Bojan M. Levosimendan in intensive care and emergency medicine: literature update and expert recommendations for optimal efficacy and safety. *J Anesth Analg Crit Care.* 2022;2:4. DOI: <https://doi.org/10.1186/s44158-021-00030-7>
22. Guinot PG, Martin A, Berthoud V, Voizeux P, Bartamian L, Santangelo E, et al. Vasopressor-Sparing Strategies in Patients with Shock: A Scoping-Review and an Evidence-Based Strategy Proposition. *J Clin Med.* 2021;10:3164. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10143164>

Conflicto de interés

Todos los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Se cumple con los elementos éticos sugeridos por las diferentes instituciones mundiales que rigen las pautas. No se trabajó con datos que pueden lacerar la dignidad humana.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Jorge Luis Vázquez Cedeño.

Análisis formal: Jorge Luis Vázquez Cedeño.

Investigación: Jorge Luis Vázquez Cedeño, Mabel Brito Bartumeu, Omar Boucourt Águila, Laura Vázquez Brito, María del Carmen Hernández Rivero.

Metodología: Jorge Luis Vázquez Cedeño, Mabel Brito Bartumeu, Laura Vázquez Brito, María del Carmen Hernández Rivero.

Supervisión: Jorge Luis Vázquez Cedeño.

Redacción - borrador original: Jorge Luis Vázquez Cedeño, Mabel Brito Bartumeu, Omar Boucourt Águila, Laura Vázquez Brito, María del Carmen Hernández Rivero.

Redacción - revisión y edición: Jorge Luis Vázquez Cedeño, Mabel Brito Bartumeu, Omar Boucourt Águila, Laura Vázquez Brito, María del Carmen Hernández Rivero.