



# EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 018-2022

## VASOPRESINA 20UI inyectable TRATAMIENTO DEL SHOCK DISTRIBUTIVO

(Proceso de actualización del Petitorio Nacional Único de Medicamentos  
Esenciales-PNUME)

Lima, marzo de 2022.

*Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU*  
*Equipo de Uso Racional de Medicamentos - EURM*

---

## **Ministerio de Salud (MINSA). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas:**

Carmen Teresa Ponce Fernández  
Directora General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Maruja Crisante Núñez  
Director Ejecutivo de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Iván Solís Ricra  
Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos – EURM

**Equipo Técnico Decisor - PNUME:** Representantes de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP), el Seguro Integral de Salud (SIS), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), de la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD), del Ministerio de Defensa (MINDEF), del Ministerio del Interior (MININTER) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

**Equipo Técnico Facilitador:** Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

### **Fuente de financiación:**

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

### **Conflicto de intereses:**

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

### **Citación:**

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. Vasopresina 20UI el Tratamiento de Shock Distributivo, Evaluación de Tecnología Sanitaria. Revisión rápida N° 00. Lima, Perú. marzo 2022.

### **Correspondencia:**

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: [eurm.digemid@minsa.gob.pe](mailto:eurm.digemid@minsa.gob.pe)

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID  
Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU  
Av. Parque de las Leyendas N°240.  
Torre B Of. 803 - Urbanización Pando  
San Miguel. Lima 32, Perú  
<https://www.digemid.minsa.gob.pe/>

## TABLA DE CONTENIDO

<b>1. INFORMACION QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PUBLICA</b>	<b>5</b>
1.1. Descripción de la condición de salud de interés	5
1.1.1. Descripción de la condición clínica ,,	5
1.1.2. Datos epidemiológicos	6
1.1.3. Tratamiento,	7
1.2. Descripción de la tecnología de interés	8
1.2.1. Denominación Común Internacional y formulación solicitada	8
1.2.2. Farmacodinamia	8
1.2.3. Farmacocinética	9
1.2.4. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras.	9
1.2.5. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales-OMS	9
1.2.6. Inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)	9
<b>2. PREGUNTA CLINICA</b>	<b>10</b>
<b>3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA)</b>	<b>10</b>
3.1. Estrategia de búsqueda	10
3.2. Criterios de inclusión	10
3.3. Criterios de exclusión	11
3.4. Estudios identificados y seleccionados	11
<b>4. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUIAS DE PRACTICA CLÍNICA</b>	<b>11</b>
4.1. Sumarios	11
4.2. Guías de Práctica Clínica	12
<b>5. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS</b>	<b>15</b>
<b>6. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD</b>	<b>15</b>
6.1. Revisiones Sistemáticas	15
6.2. Ensayos Clínicos Controlados aleatorizados	18
<b>7. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD</b>	<b>25</b>
7.1. Revisiones sistemáticas	25
7.2. Ensayos clínicos controlados aleatorizados	25
7.3. Reacciones adversas reportadas -	26

<b>8. DATOS DE CONSUMO</b>	26
<b>9. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS</b>	26
<b>10. RESUMEN</b>	27
<b>11. CONCLUSIONES</b>	28

**La presente Evaluación de Tecnología Sanitaria - Revisión Rápida fue elaborada por el área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ASETS)-EURM-DIGEMID-MINSA, a solicitud del Equipo Técnico del Proceso de Revisión y actualización del PNUME.**

## 1. INFORMACION QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PUBLICA

### ANTECEDENTES

El Seguro Social (EsSalud) solicita la inclusión de vasopresina 20UI inyectable al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el tratamiento del shock distributivo. En la solicitud no se reporta el número de casos al año.

<b>Denominación Común Internacional:</b>	Vasopresina
<b>Formulación solicitada</b>	Vasopresina 20 UI Inyectable
<b>Registro Sanitario<sup>1</sup>:</b>	5 registros sanitarios vigentes
<b>Alternativas en el PNUME<sup>2</sup>:</b>	Norepinefrina

#### 1.1. Descripción de la condición de salud de interés

##### 1.1.1. Descripción de la condición clínica <sup>3,4,5</sup>

El shock se define comúnmente como la falta de un suministro de oxígeno adecuado a los tejidos potencialmente mortal y puede deberse a la disminución en la perfusión sanguínea de los tejidos, la saturación de oxígeno inadecuada o a un mayor requerimiento de oxígeno de los tejidos, lo que da como resultado una disminución de la oxigenación del órgano blanco y una disfunción. La hipoperfusión tisular se puede presentar sin hipotensión sistémica, pero a pie de cama, el shock se diagnostica con frecuencia cuando están ambos presentes (hipotensión arterial y disfunción orgánica)

El shock puede ser el resultado de diferentes procesos patológicos, entre ellos el fallo de la bomba (shock cardiogénico), la pérdida de volumen intravascular (shock hipovolémico), la alteración de la vasorregulación (shock distributivo) o la obstrucción del flujo sanguíneo (shock obstructivo).

El shock distributivo es una afección en la que la vasodilatación sistémica da como resultado una disminución de la presión arterial y la perfusión de los órganos, lo que puede provocar daño, insuficiencia y muerte de los órganos. Aunque el shock distributivo ocurre más comúnmente con la sepsis, puede estar asociado con otras condiciones como la anafilaxia y después de una cirugía cardíaca. Junto con la fluidoterapia, el soporte hemodinámico se basa en el uso de medicamentos vasoconstrictores a base de catecolaminas, ya sea como terapia única o en combinación con otros vasopresores.

<sup>1</sup> SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso marzo 2022.

<sup>2</sup> Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: “Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud” Perú 2018. Fecha de acceso marzo 2022.

<sup>3</sup> BMJ Best Practice “Shock” Última revisión: 25 Feb 2022. Última actualización: 09 Jun 2021. [https://www.bmj.com/bestpractice.bmj.com/topics/es-es/1013](https://www.bmj.com/bestpractice/bmj.com/topics/es-es/1013)

<sup>4</sup> Honarmand, K., Um, KJ, Bellef-Côté, EP *et al.* Guía de práctica clínica de la Canadian Critical Care Society: El uso de vasopresina y análogos de vasopresina en adultos críticamente enfermos con shock distributivo. *Can J Anesth/J Can Anesth* **67**, 369–376 (2020). <https://doi.org/10.1007/s12630-019-01546-x>

<sup>5</sup> Sociedad Española de Medicina de Emergencias. Grupo Shock. actualización del manejo del paciente en shock. III edición. junio 2014. disponible en: <https://sborl.es/wp-content/uploads/2016/02/actualizacion-de-manejo-del-paciente-en-shock-tercera-edicion.pdf>.

El uso óptimo de varios agentes vasopresores es menos claro. Si bien los vasoconstrictores a base de catecolaminas pueden salvar vidas, se han asociado con eventos adversos, como un mayor riesgo de fibrilación auricular y mortalidad. La fibrilación auricular de nueva aparición en pacientes de la unidad de cuidados intensivos (UCI) se ha asociado con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular y mortalidad.

El tratamiento inicial tiene como objetivo optimizar el suministro de oxígeno y revertir la hipoperfusión mediante la reposición de volumen, vasopresores para la hipotensión refractaria debido a la vasodilatación, el manejo de la disfunción cardíaca y el tratamiento de la causa subyacente.

### Factores de diagnóstico

Común	Otros Factores	
Hipotensión, oliguria	Taquipnea	Fiebre
Alteraciones hidroeléctricas: hipo/hiper potasemia; hipo/hipernatremia	Traumatismo penetrante/cerrado	Perdidas renales y gastrointestinales
Acidosis metabólica	Oliguria	Taquicardia
Anuria y fracaso renal	Debilidad muscular	Erupción petequeal
Conciencia alterada/agitación	Cianosis	Dolor torácico
Descenso de gasto cardíaco x acidosis	Extremidades frías	

### Factores de riesgo

Hemorragia	Infarto de Miocardio	Enf. de válvula cardíaca
Cardiomiopatía	Arritmias	Traumatismo
Pancreatitis	Sangrado gastrointestinal	Rotura aneurisma aórtico abdominal
Sepsis	Anafilaxia/Envenenamiento	Quemaduras/golpe de calor
Embolia pulmonar	Perdidas Gastrointestinales	Lesión medula espinal o tallo cerebral
Enf. endocrina	Taponamiento cardíaco	Mayor edad

#### 1.1.2. Datos epidemiológicos

En Estados Unidos, Francia y Alemania el shock séptico es la forma más frecuente de shock en los pacientes de las unidades de cuidados intensivos. La incidencia anual de shock séptico en adultos se estima entre 0.3 y 0.7 por 1000, implicando infarto de miocardio en el 7% al 9% de los pacientes (shock cardiogénico)<sup>6</sup>.

Un estudio sobre la epidemiología del shock<sup>7</sup> en las unidades de cuidados intensivos cardíacos (UCIC) en América del Norte revisa entre septiembre de 2017 y septiembre de 2018, una instantánea de 2 meses de todas las admisiones médicas consecutivas a la UCIC clasificando el shock como cardiogénico, distributivo, hipovolémico, o mixto. Entre

<sup>6</sup> BMJ Best Practice” Shock” Última revisión: 25 Feb 2022. Última actualización: 09 Jun 2021. <https://www.bestpractice.bmj.com/topics/es-es/1013>

<sup>7</sup> Berg DD, Bohula EA, van Diepen S, Katz JN, Alviar CL, Baird-Zars VM, Barnett CF, Barsness GW, Burke JA, Cremer PC, Cruz J, Daniels LB, DeFilippis AP, Haleem A, Hollenberg SM, Horowitz JM, Keller N, Kontos MC, Lawler PR, Menon V, Metkus TS, Ng J, Orgel R, Overgaard CB, Park JG, Phreaner N, Roswell RO, Schulman SP, Jeffrey Snell R, Solomon MA, Ternus B, Tymchak W, Vikram F, Morrow DA. Epidemiology of Shock in Contemporary Cardiac Intensive Care Units. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2019 Mar;12(3):e005618. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.119.005618. PMID: 30879324.

las 3049 admisiones en la UCIC, 677 (22 %) cumplieron con los criterios clínicos de shock. El tipo de shock fue variado, evaluándose el 66% como shock cardiogénico (SC), el 7% distributivo, el 3% hipovolémico, el 20% mixto y el 4% desconocido.

Un estudio<sup>8</sup> de la prevalencia de sepsis en los servicios de urgencias de México con seguimiento de 30 días de pacientes con diagnóstico de sepsis o shock séptico. Se analizaron 68 servicios de urgencias se atendieron atendándose 2379 pacientes, de los cuales 307 presentaron sepsis. La prevalencia de sepsis fue de 12,9 % y la mortalidad global de 16,93 %, que en los casos de sepsis fue de 9,39 % y en los de shock séptico de 65,85 %.

### 1.1.3. Tratamiento<sup>9 10</sup>

Los objetivos del tratamiento son restaurar la perfusión regional y mejorar el suministro de oxígeno, revertir la hipotensión y evitar que la hipoperfusión dañe los órganos.

La intervención de primera línea para el shock es la reposición de volumen (cristaloides IV), excepto para la anafilaxia (que requiere una administración inmediata de adrenalina [epinefrina] intramuscular). Las intervenciones posteriores se determinan de acuerdo con la respuesta a la fluidoterapia intravenosa y la posible etiología a medida que se realizan las investigaciones.

En el tratamiento del shock distributivo junto con la fluidoterapia, el soporte hemodinámico se basa en el uso de medicamentos vasoconstrictores a base de catecolaminas, ya sea como terapia única o en combinación con otros vasopresores.

#### Catecolaminas inotrópicas y vasoactivas

Fármaco	Dosificación	Acciones hemodinámicas
Dobutamina	250 mg/250 mL de suero glucosado al 5% en infusión IV continua a 2,5–10 mcg/kg/min	Beta-adrenérgico: efectos inotrópicos*
Dopamina	400 mg/500 mL de suero glucosado al 5% en infusión IV continua a 0,3–1,25 mL (250–1000 mcg)/min 2–10 mcg/kg/min para dosis baja 20 mcg/kg/min para dosis alta	Alfa-adrenérgico: vasoconstricción† Beta-adrenérgico: efectos inotrópicos y cronotrópicos y vasodilatación† No adrenérgicos: vasodilatación renal y esplácnica
Noradrenalina	4 mg/250 mL o 500 mL de dextrosa en agua al 5% (D/W) en infusión IV continua a 8–12 mcg/minuto al inicio, luego a 2–4 mcg/minuto de mantenimiento, con amplias variaciones	Alfa-adrenérgico: vasoconstricción Beta-adrenérgico: efectos inotrópicos y cronotrópicos

\* Los efectos cronotrópicos, arritmogénicos y vasculares directos son mínimos a dosis bajas.

† Los efectos dependen de la dosis y la fisiopatología de base.

En general, los vasopresores solo se recomiendan para la hipotensión refractaria en pacientes normovolémicos o para la hipotensión refractaria en pacientes que hayan tenido un reemplazo adecuado de volumen en los estados de shock hipovolémico.

Con frecuencia se ajusta la dosis para lograr una presión arterial media  $\geq 65$  mmHg, o una presión arterial sistólica  $\geq 90$  mmHg.

<sup>8</sup> Gorordo-Delsol LA, Merinos-Sánchez G, Estrada-Escobar RA, Medveczky-Ordoñez NI, Amezcua-Gutiérrez MA, Morales-Segura MA, Uribe-Moya SE. Sepsis and septic shock in emergency departments of Mexico: a multicenter point prevalence study. *Gac Med Mex.* 2020;156(6):486-492. English. doi: 10.24875/GMM.M21000492. PMID: 33877101.

<sup>9</sup> BMJ Best Practice” Shock” Ultima revision: 25 Feb 2022. Ultima actualization: 09 Jun 2021. <https://www.bmj.com/topics/es-es/1013>

<sup>10</sup> DynaMed. Vasopressor and Inotrope Use in the Intensive Care Unit. EBSCO Information Services. Accessed March 22, 2022. <https://www.dynamed.com/drug-review/vasopressor-and-inotrope-use-in-the-intensive-care-unit>

Los pacientes que requieren fármacos vasoactivos (vasopresores/ inotrópicos) necesitan una monitorización continua en un contexto de cuidados críticos.

Los vasopresores aumentan el riesgo de isquemia tisular y necrosis de manera dosis dependiente y adicionalmente los pacientes con shock séptico también deben recibir tratamiento de la causa subyacente (antibióticos de amplio espectro).

El manejo de vasopresores e inotrópicos típicos es guiado por los siguientes conceptos:

- presión arterial media (MAP) = gasto cardíaco (GC) x resistencia vascular sistémica (SVR)
- hipotensor puede ser causado por un sistema cardiovascular insuficientemente llenado (hipovolémico), gasto cardíaco reducido en un sistema adecuadamente llenado (cardiogénico) o vasodilatación
- la dosis de vasopresores e inotrópicos es típica. depende del peso y debe ser \_ según la dosis (mcg/kg/minuto) = ([medicamento en mcg]/[diluyente en ml]/minutos/[peso del paciente en kg]) x (velocidad de infusión en ml/minuto)

## 1.2. Descripción de la tecnología de interés

### 1.2.1. Denominación Común Internacional y formulación solicitada

Vasopresina inyectable<sup>11</sup>

Grupo farmacoterapéutico: Vasopresina y análogos. Código ATC: H01BA01

La vasopresina es una hormona polipeptídica. La inyección de vasopresina es una solución acuosa estéril de vasopresina arginina.

Indicaciones terapéuticas: para el tratamiento del aumento la presión arterial en adultos con shock vasodilatador que permanecen hipotenso a pesar de los líquidos y las catecolaminas

### 1.2.2. Farmacodinamia

#### Mecanismo de acción

La vasopresina causa vasoconstricción al unirse a los receptores V1 en el músculo liso vascular acoplado a Gq/11-fosfolipasa C-fosfatidil-inositol-trifosfato, que da como resultado la liberación de calcio. Además, la vasopresina estimula la anti diuresis a través de la estimulación de los receptores V2 que se acoplan a adenil-ciclasa.

En pacientes con shock vasodilatador (séptico, vasopléjico y síndrome de respuesta inflamatoria repentina) la vasopresina en dosis terapéuticas aumenta la resistencia vascular sistémica y presión arterial media y reduce los requerimientos de dosis de norepinefrina. La vasopresina tiende a disminuir la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco. No hay evidencia de taquifilaxia o tolerancia al efecto presor de vasopresina en pacientes.

<sup>11</sup> Food and Drug Administration (FDA). Label Vasopressin (VASOPRESSIN INJECTION safely and effectively) [En Línea]. Fecha de consulta marzo 2022. URL Disponible: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/212593s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/212593s000lbl.pdf)

### 1.2.3. Farmacocinética

Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan después de 30 minutos de infusión intravenosa continua.

Distribución: vasopresina no parece unirse a las proteínas plasmáticas. El volumen de distribución es de 140 ml/kg.

Eliminación: A las velocidades de infusión utilizadas en el shock vasodilatador (0,01 a 0,1 unidades/minuto), el aclaramiento de vasopresina es de 9 a 25 ml/min/kg en pacientes con shock vasodilatador. La t<sub>1/2</sub> aparente de la vasopresina a estos niveles es ≤10 minutos.

La vasopresina se metaboliza predominantemente y solo alrededor del 6% de la dosis se excreta sin cambios en la orina.

### 1.2.4. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras.

MEDICAMENTO	INDICACIONES APROBADAS		
	FDA <sup>12</sup>	EMA <sup>13</sup>	AEMPS <sup>14</sup>
<b>Vasopresina inyectable</b>	Tratamiento del aumento la presión arterial en adultos con shock vasodilatador que permanecen hipotensos a pesar de los líquidos y las catecolaminas	Tratamiento de la hipotensión refractaria a catecolaminas asociada a shock séptico.	tratamiento de la hipotensión refractaria a catecolaminas asociada a un shock séptico en pacientes mayores de 18 años.

### 1.2.5. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales-OMS

Vasopresina inyectable no se encuentra incluida en la 22ava Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS, ni en la 8va Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para niños de la OMS.<sup>15,16</sup>

### 1.2.6. Inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)

Vasopresina 20UI inyectable no se encuentra incluido en el PNUME.<sup>17</sup>

<sup>12</sup> Food and Drug Administration (FDA). VASOPRESSIN INJECTION. [En línea]. [Fecha de consulta: marzo 2022]. URL disponible [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/212593s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/212593s000lbl.pdf)

<sup>13</sup> European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica Otilonio Qualigen ( Otilonio Bromuro) [En línea]. [Fecha de consulta: febrero 2022]. URL disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en>

<sup>14</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Empressin (Argipresina -Vasopresina arginina) [En línea]. Fecha de consulta marzo 2022. URL Disponible: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

<sup>15</sup> World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines - 22th edition. 2021. [En línea]. [Fecha de consulta: febrero 2022]. URL disponible en: <https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>

<sup>16</sup> World Health Organization (WHO). WHO model list of essential medicines for children - 8th edition. 2021. [En línea]. [Fecha de consulta: febrero 2022]. URL disponible en: <https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>

<sup>17</sup> Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME). 2018. Ministerio de Salud – Perú.

## 2. PREGUNTA CLINICA

En pacientes adultos con shock distributivo refractario a catecolaminas ¿es seguro y eficaz la adición de vasopresina a vasopresores de catecolaminas versus vasopresores de catecolaminas solos?

### Formulación PICO

<b>Población</b>	Pacientes adultos con shock distributivo refractario a catecolaminas
<b>Intervención</b>	Vasopresina IV + Tratamiento estándar
<b>Comparador</b>	Medicamentos PNUME. Tratamiento estándar: Norepinefrina 1 mg/1ml; Epinefrina 1mg/1ml
<b>Outcome (Desenlace)</b>	Remisión del Shock Eventos adversos Sobrevida - Mortalidad

## 3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA)

### 3.1. Estrategia de búsqueda

#### Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes<sup>18</sup> y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
  - Evaluaciones de Tecnologías sanitarias (ETS)
  - Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
  - Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
  - Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)
- No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio.

#### Fuentes de información:

- De acceso libre
  - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SIMMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
  - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Uppsala Monitoring.

La estrategia de búsqueda se describe en el anexo N° 1:

### 3.2. Criterios de inclusión

- Estudios que respondan a la pregunta de investigación

<sup>18</sup>Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. EvidBasedMed. 2016;21(4):123-5.

- Diseño de estudios:
  - Eficacia: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs,
  - Seguridad: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs, revisiones sistemáticas de estudios observacionales (caso control / Cohortes)
- Tiempo de publicación: Sin restricciones

### 3.3. Criterios de exclusión

- Duplicidad de estudios
- Revisiones narrativas
- Guías de práctica clínica no basadas en evidencia

### 3.4. Estudios identificados y seleccionados

#### Sumarios

DYNAMED.

#### Guías de práctica clínica

Se encontraron 3 guías de práctica clínica SSC<sup>19</sup>, CCCS<sup>20</sup>, SSAI<sup>21</sup>

#### Evaluación de tecnologías Sanitarias (ETS)

No se encontró ETS de la CADTH

#### Revisiones sistemáticas

Cuatro revisiones sistemáticas

#### Estudios comparativos de eficacia y seguridad

Seis ensayos controlados aleatorizados (ECAs)

## 4. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUIAS DE PRACTICA CLÍNICA

### 4.1. Sumarios

#### DYNAMED<sup>22</sup>

Uso de vasopresores e inotrópicos en la unidad de cuidados intensivos en choque distributivo.

- La reanimación con líquidos se debe realizar primero para mejorar la presión arterial y la frecuencia cardíaca para asegurar una perfusión adecuada de los órganos.

<sup>19</sup> Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* 47, 1181–1247 (2021). © 2021 European Society of Intensive Care Medicine and the Society of Critical Care Medicine. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506>

<sup>20</sup> Honarmand K, Um KJ, Bellen-Côté EP, Alhazzani W, Farley C, Fernando SM, Fiest K, Grey D, Hajdini E, Herridge M, Hrymak C, Møller MH, Kanji S, Lamontagne F, Lauzier F, Mehta S, Paunovic B, Singal R, Tsang JL, Wynne C, Rochwerg B. Canadian Critical Care Society clinical practice guideline: The use of vasopressin and vasopressin analogues in critically ill adults with distributive shock. *Can J Anaesth*. 2020 Mar;67(3):369-376. English. doi: 10.1007/s12630-019-01546-x. Epub 2019 Dec 3. PMID: 31797234.

<sup>21</sup> scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (SSAI) 2016 clinical practice guide line on vasopressor use in septic shock, *Acta Anaesthesiol Scand* 2016 Nov;60(10):1347 EBSCOhost Full Text full-text

<sup>22</sup> DynaMed. Vasopressor and Inotrope Use in the Intensive Care Unit. EBSCO Information Services. Accessed March 22, 2022. <https://www.dynamed.com/drug-review/vasopressor-and-inotrope-use-in-the-intensive-care-unit>

- shock séptico:
  - Idealmente, se debe lograr la reanimación con líquidos antes del uso de inotrópicos y vasopresores.
  - Norepinefrina recomendada como vasopresor de primera línea (SCCM Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada), CAEP Recomendación fuerte), en lugar de dopamina (SSAI Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)
  - Se puede considerar la adición de epinefrina a la norepinefrina si se necesita un agente adicional para elevar la presión arterial al objetivo (Recomendación débil de la SCCM, evidencia de calidad baja)
  - Se puede agregar vasopresina (hasta 0,03 unidades/minuto) a la norepinefrina para aumentar la presión arterial media o disminuir la dosis de norepinefrina (SCCM Recomendación débil, evidencia de calidad moderada)
  - La dopamina solo se sugirió como alternativa a la norepinefrina en poblaciones de pacientes muy selectivas (por ejemplo, pacientes con bajo riesgo de taquiarritmia y bradicardia absoluta o relativa) (SCCM Recomendación débil, evidencia de calidad baja)
  - Se recomienda la infusión de dobutamina si persiste la hipoperfusión a pesar de la carga adecuada de líquidos y el uso de vasopresores (SCCM Recomendación débil, evidencia de calidad baja)
  - si se inició dobutamina, titule la dosis de vasopresor hasta la perfusión del punto final y reduzca o suspenda en caso de empeoramiento de la hipotensión o la arritmia

Dynamed detalla recomendaciones de organizaciones profesionales como las Recomendaciones de la campaña Surviving Sepsis (SSC) de 2016 y las guías canadienses de uso de vasopresores en emergencia en sepsis, shock séptico y en shock distributivo sumando las siguientes recomendaciones:

- El objetivo de presión arterial media es de 65 mm Hg en pacientes con shock séptico que requieren vasopresores (SCCM Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).
- El catéter arterial debe insertarse tan pronto como sea posible si se usan vasopresores (Recomendación débil SCCM, Evidencia de muy baja calidad)
- Dopamina en dosis bajas NO debe usarse para la protección renal.
- Considere adicionar vasopresina o análogos de vasopresina a las catecolaminas (como la norepinefrina) en lugar de usar vasopresores de catecolaminas solos para el tratamiento del shock distributivo (Recomendación condicional de CCCS)
- Considerar vasopresina en caso de shock séptico refractario a catecolaminas (CAEP recomendación condicional).

#### 4.2. Guías de Práctica Clínica

Las **Directrices Internacionales para el manejo de la sepsis y choque séptico (2021)**<sup>23</sup> recomiendan para el tratamiento de sepsis o shock sépticos lo siguiente:

En el Manejo Hemodinámico

<sup>23</sup> Evans, L., Rhodes, A., Alhazzani, W. *et al.* Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* **47**, 1181–1247 (2021). © 2021 European Society of Intensive Care Medicine and the Society of Critical Care Medicine. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>

Recomendaciones 2021	Fuerza de Recomendación y calidad de la evidencia	Cambios de las recomendaciones de 2016
Para adultos con sepsis o shock séptico, recomendamos usar cristaloides como líquido de primera línea para la reanimación.	<b>Evidencia fuerte</b> , de calidad moderada	
Para adultos con sepsis o shock séptico, sugerimos usar cristaloides balanceados en lugar de solución salina normal para la reanimación.	<b>Evidencia débil</b> y de baja calidad	<b>CAMBIADO</b> Sugerimos usar cristaloides balanceados o solución salina para reanimación con líquidos de pacientes con sepsis o shock séptico”
Para adultos con sepsis o shock séptico, sugerimos usar albúmina en pacientes que recibieron grandes volúmenes de cristaloides.	<b>Evidencia débil</b> , de calidad moderada	
Para adultos con sepsis o shock séptico, recomendamos no usar almidones para la reanimación.	<b>Evidencia sólida</b> y de alta calidad	
Para adultos con sepsis y shock séptico, sugerimos no usar gelatina para reanimación.	<b>Evidencia débil</b> , de calidad moderada	UPGRADE sugerimos usar cristaloides en lugar de gelatinas al resucitar a pacientes con sepsis o shock séptico ”.
Para adultos con shock séptico, recomendamos usar norepinefrina como agente de primera línea sobre otros vasopresores.	<b>Fuerte Dopamina.</b> Evidencia de alta calidad <b>Vasopresina.</b> Evidencia de calidad moderada <b>Epinefrina.</b> Baja calidad de la evidencia <b>Selepresina.</b> Baja calidad de la evidencia <b>Angiotensina II.</b> Evidencia de muy baja calidad	
Para adultos con shock séptico en norepinefrina con niveles inadecuados de presión arterial media, sugerimos agregar vasopresina en lugar de aumentar la dosis de norepinefrina.	<b>Evidencia de calidad débil</b> y moderada	
Para adultos con shock séptico y niveles inadecuados de presión arterial media a pesar de norepinefrina y vasopresina, sugerimos agregar epinefrina	<b>Evidencia débil</b> y de baja calidad	
Para adultos con shock séptico, sugerimos no usar terlipresina.	<b>Evidencia débil</b> y de baja calidad	

Para adultos con shock séptico y disfunción cardíaca con hipoperfusión persistente a pesar de un estado de volumen y presión arterial adecuados, sugerimos agregar dobutamina a la norepinefrina o usar epinefrina sola.	<b>Evidencia débil y de baja calidad</b>	
Para adultos con shock séptico y disfunción cardíaca con hipoperfusión persistente a pesar de un estado de volumen y presión arterial adecuados, sugerimos no usar levosimendán.	<b>Evidencia débil y de baja calidad</b>	<b>NUEVO</b>
Para adultos con shock séptico, sugerimos la monitorización invasiva de la presión arterial sobre la monitorización no invasiva, tan pronto como sea posible y si hay recursos disponibles.	<b>Evidencia débil, de muy baja calidad</b>	
Para adultos con shock séptico, sugerimos iniciar vasopresores en la periferia para restaurar la presión arterial media en lugar de retrasar el inicio hasta que se asegure un acceso venoso central.	<b>Evidencia débil, de muy baja calidad</b>	<b>NUEVO</b>
No hay evidencia suficiente para hacer una recomendación sobre el uso de estrategias restrictivas versus liberales de fluidos en las primeras 24 horas de reanimación en pacientes con sepsis y shock séptico que todavía tienen signos de hipoperfusión y depleción de volumen después de la reanimación inicial.	<b>Sin recomendación</b>	<b>NUEVO</b> “Sugerimos usar cristaloides o solución salina para reanimación con líquidos de pacientes con sepsis o shock séptico” <b>Recomendación débil</b> , baja calidad de la evidencia “Sugerimos usar cristaloides en lugar de gelatinas al resucitar a pacientes con sepsis o shock séptico”. <b>Recomendación débil</b> , baja calidad de la evidencia

**Las pautas de la Asociación Canadiense de Médicos de Emergencia (CAEP) 2015<sup>24</sup>** sobre vasopresores e inotrópicos en los departamentos de emergencia durante el shock séptico recomiendan:

- utilizar norepinefrina como vasopresor de primera línea en el shock séptico (Recomendación fuerte del CAEP)
- usar dobutamina en caso de shock séptico con gasto cardíaco bajo a pesar de la reanimación con volumen (Recomendación fuerte del CAEP)
- considerar vasopresina en caso de shock séptico refractario a catecolaminas (Recomendación condicional CAEP)

<sup>24</sup> Djogovic D, MacDonald S, Wensel A, Green R, Loubani O, Archambault P, Bordeleau S, Messenger D, Szulewski A, Davidow J, Kircher J, Gray S, Smith K, Lee J, Marc Benoit J, Howes D. Vasopressor and Inotrope Use in Canadian Emergency Departments: Evidence Based Consensus Guidelines. CJEM. 2015 Feb;17 Suppl 1:1-16. doi: 10.1017/cem.2014.77. PMID: 26067924.

La **Guía de práctica clínica de la Canadian Critical Care Society (2020)**<sup>25</sup> sobre el uso de vasopresina y análogos de vasopresina en pacientes adultos con shock distributivo recomienda:

Usar vasopresina o análogos de vasopresina además de catecolaminas en lugar de vasopresores de catecolaminas solos para el tratamiento del shock distributivo (recomendación condicional, evidencia de certeza baja).

Justificando su recomendación en una revisión sistemática y un metaanálisis de ECA actualizados de 25 estudios que incluyeron un total de 3737 pacientes con shock distributivo y que aborda la pregunta de interés: "En pacientes adultos con shock distributivo, ¿debemos usar vasopresina o análogos de vasopresina además de vasopresores de catecolaminas *versus* vasopresores de catecolaminas solos?".

Esta recomendación tiene en cuenta la baja certeza del beneficio de mortalidad (riesgo relativo [RR], 0,91; intervalo de confianza [IC] del 95 %, 0,85 a 0,99), la alta certeza de la reducción del riesgo de fibrilación auricular (RR, 0,77; IC del 95 %, 0,67 a 0,88), y la certeza moderada de aumento del riesgo de isquemia digital (RR, 2,56; IC 95%, 1,24 a 5,25) con la adición de vasopresina o sus análogos a las catecolaminas.

El panel otorgó un valor alto a la reducción de la mortalidad, aunque hubo poca certeza en la evidencia. Al revisar el resumen de la evidencia, el mayor riesgo de fibrilación auricular con la terapia de catecolaminas sola se debió principalmente a la población poscirugía cardíaca.

## 5. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

No se encontraron evaluaciones de tecnología sanitarias que respondieran la pregunta clínica.

## 6. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

### 6.1. Revisiones Sistemáticas

**McIntyre WF (2018)**<sup>26</sup>, es una revisión sistemática y metaanálisis con el objetivo de determinar si el tratamiento con vasopresina + vasopresores de catecolaminas en comparación con vasopresores de catecolaminas solos se asoció con reducciones en el riesgo de eventos adversos.

Se seleccionaron 23 ensayos aleatorizados desde el inicio hasta febrero 2018 que compararon vasopresina más catecolaminas vs. catecolaminas solas en 3.088 adultos con shock distributivo, los ensayos incluyeron pacientes con shock séptico (21 ensayos), vasoplejía de cirugía cardíaca (1 ensayo) o ambos (1 ensayo).

13 ensayos evaluaron vasopresina, 9 ensayos evaluaron terlipresina, 1 ensayo evaluó selepresina y 1 ensayo evaluó pituitrina (vasopresina más oxitocina)

<sup>25</sup> Honarmand K, Um KJ, Belley-Côté EP, Alhazzani W, Farley C, Fernando SM, Fiest K, Grey D, Hajdini E, Herridge M, Hrymak C, Møller MH, Kanji S, Lamontagne F, Lauzier F, Mehta S, Paunovic B, Singal R, Tsang JL, Wynne C, Rochweg B. Canadian Critical Care Society clinical practice guideline: The use of vasopressin and vasopressin analogues in critically ill adults with distributive shock. *Can J Anaesth*. 2020 Mar;67(3):369-376. English. doi: 10.1007/s12630-019-01546-x. Epub 2019 Dec 3. PMID: 31797234.

<sup>26</sup> McIntyre WF, Um KJ, Alhazzani W, Lengyel AP, Hajjar L, Gordon AC, Lamontagne F, Healey JS, Whitlock RP, Belley-Côté EP. Association of Vasopressin Plus Catecholamine Vasopressors vs Catecholamines Alone With Atrial Fibrillation in Patients With Distributive Shock: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2018 May 8;319(18):1889-1900. doi: 10.1001/jama.2018.4528. PMID: 29801010; PMCID: PMC6583502.

El resultado primario fue la fibrilación auricular. Otros resultados incluyeron mortalidad, requerimiento de terapia de reemplazo renal (TRR), lesión miocárdica, arritmia ventricular, accidente cerebrovascular y aumento de la duración de la estadía (LOS) en la unidad de cuidados intensivos y el hospital. Las medidas de asociación se informan como cocientes de riesgo (RR) para los resultados clínicos y diferencias de medias para LOS.

Los resultados para mortalidad, se consideró equivalente la mortalidad a los 28 a 30 días, en el seguimiento más largo y en el hospital. La mortalidad en la UCI no se agrupó. Dentro de la isquemia digital se incluyeron la isquemia de las extremidades y la isquemia o cianosis periférica. El infarto de miocardio, la isquemia miocárdica, el aumento de troponina y el síndrome coronario agudo se agruparon bajo lesión miocárdica. La taquicardia ventricular y la fibrilación se agruparon como arritmia ventricular.

### Fibrilación auricular

La combinación de datos de 13 estudios (1462 pacientes, 374 eventos) demostró una reducción en el riesgo de fibrilación auricular asociada con la administración de vasopresina (RR, 0,77 [IC del 95 %, 0,67 a 0,88],  $I^2 = 1$  %, diferencia de riesgo [DR], -0,06 [IC 95 %, -0,13 a 0,01]). Con base en el marco GRADE, se consideró que esto era evidencia de alta calidad Este resultado fue impulsado por el estudio de Hajjar et al, que llevaba el 74,8% del peso. no se observó ninguna diferencia significativa en alguno de los 3 -4 ensayos de alta calidad incluido en el análisis.

**Table 2. Association of Vasopressin + Catecholamine Vasopressors vs Catecholamines Alone With Atrial Fibrillation in Patients With Distributive Shock and Sensitivity Analyses**

Group	No. With Events/Total No. of Patients		Risk Difference, % (95% CI) <sup>a</sup>	Relative Risk <sup>a</sup>			Quality of Evidence
	Vasopressin + Catecholamines	Catecholamines Alone		Risk Ratio (95% CI)	P Value	I <sup>2</sup> %	
All studies <sup>18,20,24,26-28,30,33-35,39-41</sup>	159/739	215/723	-6 (-13 to 1)	0.77 (0.67 to 0.88)	<.001	1	
Low risk of bias <sup>18,24,30,34,39,40</sup>	136/559	182/554	-7 (-20 to 5)	0.77 (0.68 to 0.88)	<.001	0	
High risk of bias <sup>20,26-28,33,35,41</sup>	23/180	33/169	-3 (-10 to 4)	0.73 (0.40 to 1.34)	.31	36	
Sepsis <sup>20,24,26-28,30,33-35,39-41,b</sup>	60/580	84/563	-3 (-7 to 1)	0.76 (0.55 to 1.05)	.09	8	
Cardiac surgery <sup>18,28,c</sup>	99/159	131/160	-19 (-29 to -10)	0.77 (0.67 to 0.88)	<.001	0	High
Vasopressin <sup>18,24,27,28,30,33-35,39,b,c</sup>	151/621	201/626	-7 (-17 to 3)	0.77 (0.68 to 0.88)	<.001	0	
Vasopressin analogues <sup>20,26,35,40,43,c</sup>	8/118	18/112	-0.05 (-11 to 1)	0.52 (0.18 to 1.51)	.23	28	
Fixed-effect analysis <sup>18,20,24,26-28,30,33-35,39-41,b,c</sup>	159/739	215/723	-7 (-11 to -4)	0.75 (0.65 to 0.86)	<.001	1	

<sup>a</sup> Relative risk <1.0 and risk difference <0.0 favors vasopressin + catecholamines.

<sup>b</sup> Dünser et al, 2003,<sup>28</sup> included patients with both sepsis and post-cardiac surgery vasoplegia, but subgroup data were obtained for atrial fibrillation only. This study was excluded from other outcomes when sepsis and post-cardiac surgery vasoplegia were compared.

<sup>c</sup> Morelli et al, 2009,<sup>35</sup> comprised 3 groups (vasopressin vs terlipressin vs norepinephrine). It was considered as 2 separate trials (vasopressin vs norepinephrine and terlipressin vs norepinephrine) in the comparison between vasopressin and vasopressin analogs. It was considered as a single trial (vasopressin or terlipressin vs norepinephrine) in all other comparisons.

Para la mortalidad, se consideró equivalente la mortalidad a los 28 a 30 días, los datos de mortalidad estaban disponibles en 17 estudios (2904 pacientes, 1123 eventos). Cuando se combinaron todos los estudios, la administración de vasopresina además de catecolaminas se asoció con una reducción de la mortalidad (RR, 0,89 [IC 95 %, 0,82 a 0,97],  $P = 0,009$ ,  $I^2 = 0$ ).

Sin embargo, cuando se limita a los 2 ensayos con bajo riesgo de sesgo (Tabla 3), (Capoletto C<sup>27</sup> y Russell JA<sup>28</sup> el RR estimado fue 0,96 (IC del 95 %, 0,84 a 1,11).

<sup>27</sup> Capoletto C, Almeida J, Ferreira G, et al. Vasopressin versus norepinephrine for the management of septic shock in cancer patients (VANCS II). Presented at the Critical Care Conference: 37th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine; March 21-24, 2017; Brussels, Belgium

<sup>28</sup> Russell JA, Walley KR, Singer J, et al; VASST Investigators. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2008;358(9):877-887. [PubMedGoogle ScholarCrossref](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18111111/)

**Table 3. Binary Outcomes and Sensitivity Analyses for Vasopressin + Catecholamines vs Catecholamines Alone in Patients With Distributive Shock**

Group	No. With Events/Total No. of Patients		Risk Difference % (95% CI) <sup>a</sup>	Relative Risk <sup>a</sup>		Quality of Evidence (Reason for Judgment)
	Vasopressin + Catecholamines	Catecholamines Alone		Risk Ratio (95% CI)	P Value I <sup>2</sup> %	
<b>28-d or 30-d Mortality</b>						
All studies <sup>18,21-27,29-32,36,38-41</sup>	532/1453	591/1451	-4 (-7 to 0)	0.89 (0.82 to 0.97)	.009	0
Low risk of bias <sup>14,29</sup>	215/529	222/520	-2 (-8 to 4)	0.96 (0.84 to 1.11)	.6	0
High risk of bias <sup>19,21-23,25-27,29-32,36,38,40,41</sup>	317/924	369/931	-4 (-8 to 0)	0.86 (0.77 to 0.95)	.004	0
<b>28-d or 30-d or ICU mortality</b> <sup>18,21-36,38-41,43</sup>						
Full text only <sup>18,22,23,25,26,29-32,39-41,43</sup>	567/1525	623/1505	-4 (-7 to -1)	0.89 (0.83 to 0.97)	.006	0
Vasopressin <sup>23,24,27,29,30,36,39,41,43</sup>	334/993	356/984	-2 (-6 to 2)	0.91 (0.82 to 1.01)	.09	0
Vasopressin analogues <sup>21,22,25,26,31,32,38,40,41,43</sup>	404/1156	431/1160	-2 (-6 to 2)	0.94 (0.85 to 1.04)	.21	0
Sepsis <sup>21-27,29-32,36,38-41</sup>	128/297	160/291	-10 (-18 to -3)	0.81 (0.70 to 0.94)	.005	0
Cardiac surgery <sup>18</sup>	509/1304	567/1300	-4 (-8 to -1)	0.89 (0.82 to 0.97)	.008	0
	23/149	24/151	-0 (-9 to 8)	0.97 (0.57 to 1.64)	.91	NA

Se consideran que los hallazgos para este resultado no fueron consistentes. ya que cuando se combinaron todos los estudios, el riesgo de mortalidad fue menor con el agregado de vasopresina, y en el análisis de sensibilidad limitado a ensayos de bajo riesgo de sesgo arrojó un riesgo relativo mucho más cercano a 1 y no fue estadísticamente significativo. RR, 0,89 [IC 95 %, 0,82 a 0,97],  $P = 0,009$ ,  $I^2 = 0$ . (todos los estudios) vs RR 0.96 (IC del 95 %, 0,84 a 1,11). (bajo riesgo de sesgo)

En el estudio Capoletto C., no hubo diferencia en la tasa de mortalidad a los 28 días (52,8 % en el grupo de norepinefrina frente a 56,8 % en el grupo de vasopresina,  $P = 0,525$ ), ni en la mortalidad a los 90 días (75,2 % frente a 72 %,  $P = 0,566$ ). La disfunción orgánica nueva ocurrió en el 62,4 % de los pacientes del grupo de norepinefrina y en el 73,6 % de los pacientes del grupo de vasopresina ( $p = 0,058$ ). No hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto a complicaciones cardiovasculares, respiratorias, neurológicas o hematológicas, estancia en UCI de 28 días, reingreso en UCI, días sin diálisis, soporte ventilatorio, días sin vasopresor y estancia hospitalaria. La vasopresina comparada con la norepinefrina no redujo las tasas de mortalidad en pacientes oncológicos con shock séptico ingresados en UCI.

No hubo diferencias significativas en el riesgo de lesión miocárdica, arritmia ventricular, accidentes cerebrovasculares y la estancia hospitalaria no se asoció significativamente con la vasopresina (8 estudios, 1939 pacientes; diferencia de medias, -1,14 días [IC del 95 %, -3,60 a 1,32],  $R^2 = 75\%$ ; evidencia de baja calidad). De manera similar, la estancia en la UCI no se asoció significativamente con la vasopresina (diferencia de medias, -0,40 días [IC del 95 %, -1,05 a 0,25],  $I^2 = 24\%$ ; evidencia de calidad moderada)

### Limitaciones

Este estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, los análisis de subgrupos estaban restringidos por la naturaleza de los datos a nivel de estudio. En segundo lugar, la calidad de los informes de muchos estudios no fue suficiente para permitir juicios definitivos sobre el riesgo de sesgo en todos los dominios. En tercer lugar, es probable que haya diferencias en la forma en que se iniciaron, titularon y destetaron los vasopresores entre los estudios y los enfoques que se describieron con poca frecuencia en detalle. Sin embargo, el enfoque general parecía ser aumentar la titulación de la vasopresina hasta alcanzar la dosis máxima o la PAM objetivo y luego agregar o reducir la norepinefrina según fuera necesario para alcanzar la PAM objetivo.

**Nedel WL**<sup>29</sup>, es una revisión sistemática de sobre los efectos de la vasopresina y sus análogos en comparación con otros vasopresores en el shock distributivo, se centró en los resultados renales, revisaron ECAs que compararon vasopresina y sus análogos con otros vasopresores e informaron resultados renales en pacientes adultos con shock distributivo. Se utilizó un modelo de efectos aleatorios con ponderación de Mantel-Haenszel para todos los análisis.

Analizaron tres resultados principales relacionados con la insuficiencia renal aguda: la necesidad de terapia de reemplazo renal, la incidencia de lesión renal aguda y los días libres de lesión renal aguda. Identificaron tres mil veintiséis estudios potencialmente relevantes y se revisaron 30 artículos en su totalidad. Diecisiete estudios cumplieron los criterios de inclusión, incluido un total de 2833 personas. De estos, 11 estudios (2691 individuos) fueron adecuados para el metaanálisis cuantitativo.

En general, la evidencia fue de calidad baja a moderada. Los pacientes que recibieron vasopresina y sus análogos tuvieron una menor necesidad de terapia de reemplazo renal (OR, 0,59 [0,37-0,92];  $p = 0,02$ ;  $I = 49\%$ ) y una menor incidencia de lesión renal aguda (OR, 0,58 [0,37-0,92]. 0,92];  $p = 0,02$ ;  $I = 63\%$ ). Estos resultados deben interpretarse con cautela, debido a la excesiva heterogeneidad. Los datos libres de lesión renal aguda no se agruparon debido al pequeño número de estudios y la extrema heterogeneidad.

En pacientes con shock distributivo, el uso de vasopresina y sus análogos se asocia con una menor necesidad de terapia de reemplazo renal y una menor incidencia de lesión renal aguda. Estos resultados están respaldados por evidencia de alto riesgo de sesgo.

## 6.2. Ensayos Clínicos Controlados aleatorizados

**Lamontagne F (2020)**<sup>30</sup>, es un ensayo clínico aleatorizado, pragmático y multicéntrico en 65 UCIs en el Reino Unido e incluyó a 2600 pacientes adultos en estado crítico  $\geq$  de 65 años edad media 75 años [57 %] hombres con hipotensión vasodilatadora (48% tenía shock séptico). El estudio se realizó de julio de 2017 a marzo de 2019 y el seguimiento se completó en agosto de 2019. con el objetivo de determinar si la reducción de la exposición a los vasopresores a través de la hipotensión permisiva (objetivo de presión arterial media [MAP], 60-65 mm Hg) reduce la mortalidad a los 90 días en pacientes de la UCI de 65 años o más con hipotensión vasodilatadora.

Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a vasopresores, guiados por el objetivo de MAP (60-65 mm Hg, hipotensión permisiva) ( $n = 1291$ ) vs tratamiento habitual (a discreción de los médicos tratantes) ( $n = 1307$ ). El resultado clínico primario fue la mortalidad por todas las causas a los 90 días y eventos adversos.

- todos los adultos fueron aleatorizados dentro de las 6 horas posteriores a la infusión del vasopresor y tenían reanimación con líquidos adecuada en curso o completa y se esperaba que necesitaran vasopresor durante  $\geq 6$  horas; ninguno tuvo contraindicación para hipotensores
- vasopresores incluidos: norepinefrina, metaraminol, vasopresina, epinefrina, fenilefrina, terlipresina y dopamina

<sup>29</sup> Nedel WL, Rech TH, Ribeiro RA, Pellegrini JAS, Moraes RB. Renal Outcomes of Vasopressin and Its Analogs in Distributive Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Crit Care Med.* 2019 Jan;47(1):e44-e51. doi: 10.1097/CCM.0000000000003471. PMID: 30303842.

<sup>30</sup> Lamontagne F, Richards-Belle A, Thomas K, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, Camsooksai J, Darnell R, Gordon AC, Henry D, Hudson N, Mason AJ, Saull M, Whitman C, Young JD, Rowan KM, Mouncey PR; 65 trial investigators. Effect of Reduced Exposure to Vasopressors on 90-Day Mortality in Older Critically Ill Patients With Vasodilatory Hypotension: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020 Mar 10;323(10):938-949. doi: 10.1001/jama.2020.0930. PMID: 32049269; PMCID: PMC7064880.

Al inicio del estudio, presión arterial media de 69,9 mm Hg en el grupo hipotenso permisivo y de 71,1 mm Hg en el grupo de atención habitual 2463 pacientes (95%) completó el seguimiento de 90 días.

Los pacientes aleatorizados al grupo de hipotensión permisiva tuvieron una exposición más baja a los vasopresores en comparación con los del grupo de atención habitual (mediana de duración de 33 horas frente a 38 horas ( $p < 0,05$ )).

La dosis total en promedio de equivalentes de norepinefrina 17,7 mg vs. 26,4 mg ( $p < 0,05$ ) Mortalidad por todas las causas a los 90 días, 500 de 1221 (41%) en el grupo de hipotensión permisiva en comparación con 544 de 1242 (43,8 %) en el grupo de atención habitual habían muerto (diferencia de riesgo absoluto, -2,85 %; IC del 95 %, -6,75 a 1,05;  $P = 0,15$ ). No se encontraron diferencias significativas en la duración media de la estancia en la unidad de cuidados intensivos o en el hospital, la calidad de vida relacionada con la salud o el deterioro cognitivo.

Entre los pacientes de 65 años o más que recibieron vasopresores por hipotensión vasodilatadora, la hipotensión permisiva en comparación con la atención habitual no resultó en una reducción estadísticamente significativa de la mortalidad a los 90 días. Sin embargo, se debe considerar el intervalo de confianza alrededor de la estimación puntual para el resultado primario al interpretar la importancia clínica del estudio.

**Russell JA (2008)**<sup>31</sup>. Es un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, asignaron a los pacientes que tenían shock séptico y estaban recibiendo un mínimo de 5 microgramos de norepinefrina por minuto para recibir vasopresina en dosis baja (0,01 a 0,03 U por minuto) o norepinefrina (5 a 15 microgramo por minuto) además de vasopresores de etiqueta abierta. Todas las infusiones de vasopresores se titularon y disminuyeron de acuerdo con los protocolos para mantener una presión arterial objetivo. El punto final primario fue la tasa de mortalidad 28 días después del inicio de las infusiones.

Se aleatorizaron un total de 778 pacientes, se les infundió el fármaco del estudio (396 pacientes recibieron vasopresina y 382 norepinefrina). No hubo diferencias significativas entre los grupos de vasopresina y norepinefrina en la tasa de mortalidad a los 28 días (35,4 % y 39,3 %, respectivamente;  $P = 0,26$  o en la mortalidad a los 90 días (43,9 % y 49,6 %, respectivamente;  $P = 0,11$ )). No hubo diferencias significativas en las tasas generales de eventos adversos graves (10,3 % y 10,5 %, respectivamente;  $P = 1,00$ ). Sin embargo, hubo una tendencia hacia una mayor tasa de paro cardíaco en el grupo de norepinefrina que en el grupo de vasopresina (2,1 % frente a 0,8 %,  $P = 0,14$ ) y una tendencia hacia una mayor tasa de isquemia digital en el grupo de vasopresina que en el de norepinefrina grupo (2,0 % frente a 0,5 %,  $P = 0,11$ ).

El análisis de un subgrupo definido a priori de pacientes con shock séptico menos severo mostró una disminución de la mortalidad con el tratamiento con Vasopresina. Las tasas de mortalidad observadas en ambos grupos fueron más bajas de lo previsto observándose una reducción relativa de la mortalidad del 10 % (26,5 % VP frente a 35,7 % NE,  $P = 0,05$ ) en el estrato de shock séptico más severo no hubo diferencia significativa en la mortalidad a los 28 días (44,0% y 42,5%, respectivamente;  $P=0,76$ ).

<sup>31</sup> Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hébert PC, Cooper DJ, Holmes CL, Mehta S, Granton JT, Storms MM, Cook DJ, Presneill JJ, Ayers D; VASST Investigators. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. N Engl J Med. 2008 Feb 28;358(9):877-87. doi: 10.1056/NEJMoa067373. PMID: 18305265.

Tabla 4. Tasas y riesgos de muerte por cualquier causa según la gravedad del shock

Table 4. Rates and Risks of Death from Any Cause According to the Severity of Shock. <sup>a</sup>					
Stratum	Norepinephrine Group	Vasopressin Group	P Value <sup>†</sup>	Absolute Risk Reduction (95% CI) %	Relative Risk (95% CI)
	no./total no. (%)				
<b>More severe septic shock</b>					
28-day mortality	85/200 (42.5)	88/200 (44.0)	0.76	-1.5 (-11.2 to 8.2)	1.04 (0.83 to 1.3)
90-day mortality	105/199 (52.8)	103/199 (51.8)	0.84	1.0 (-8.8 to 10.8)	0.98 (0.81 to 1.18)
<b>Less severe septic shock</b>					
28-day mortality	65/182 (35.7)	52/196 (26.5)	0.05	9.2 (-0.1 to 18.5)	0.74 (0.55 to 1.01)
90-day mortality	83/180 (46.1)	69/193 (35.8)	0.04	10.4 (0.4 to 20.3)	0.78 (0.61 to 0.99)

<sup>a</sup> Patients with more severe septic shock were defined as those who required at least 15 µg of norepinephrine per minute or the equivalent at the time of randomization. Those with less severe septic shock were defined as those who required 5 to 14 µg of norepinephrine per minute or the equivalent at the time of randomization.

<sup>†</sup> Two-sided P values are based on Pearson's chi-square test.

Otro análisis de grupos estratificados de pacientes que recibieron VP temprano (12 h), demostró una tendencia hacia una mayor mortalidad en el grupo NE (40,5 % frente a 33,2 %;  $P \leq 0,12$ ) que no se observó con inicio tardío de VP (37,5% frente a 37,7%;  $P = 0,97$ ), lo que sugiere el momento del inicio de VP puede ser importante

Las tasas generales de eventos adversos graves fueron de aproximadamente 10 % en cada uno de los grupos de vasopresina y norepinefrina; encontramos que, de 11 paros cardíacos informados en este estudio, 8 ocurrieron en el grupo de norepinefrina y 3 en el grupo de vasopresina.

Table 3. Serious Adverse Events in Patients Who Had Septic Shock.

Variable	Norepinephrine Group (N=382)	Vasopressin Group (N=396)	P Value <sup>*</sup>
	no. (%)		
At least one serious adverse event	40 (10.5)	41 (10.3)	1.00
Acute myocardial infarction or ischemia	7 (1.8)	8 (2.0)	1.00
Cardiac arrest	8 (2.1)	3 (0.8)	0.14
Life-threatening arrhythmia	6 (1.6)	8 (2.0)	0.79
Acute mesenteric ischemia	13 (3.4)	9 (2.3)	0.39
Hyponatremia <sup>†</sup>	1 (0.3)	1 (0.3)	1.00
Digital ischemia	2 (0.5)	8 (2.0)	0.11
Cerebrovascular accident	1 (0.3)	1 (0.3)	1.00
Other <sup>‡</sup>	2 (0.5)	5 (1.3)	0.45

<sup>\*</sup> Two-sided P values are based on Fisher's exact test.

<sup>†</sup> Hyponatremia was defined as a serum sodium level of less than 130 mmol per liter.

<sup>‡</sup> Other events include acute hepatitis, agranulocytosis, pulmonary embolism, seizures, drug error, and two cases of drug extravasation from the central venous catheter.

Para insuficiencia renal mostró un ligero aumento en la mortalidad con el aumento de la dosis de NE (odds ratio [O] 1,03; IC del 99 %, 1,00–1,06;  $P = 0.02$ ). El uso de VP pareció protector (OR 0,33; IC del 99 %, 0,1–1,09;  $P=0.02$ ).

Las limitaciones del estudio el análisis que sugiere que la vasopresina puede ser más beneficiosa en pacientes con shock séptico menos grave. es de importancia estadística incierta, especialmente debido a las muchas pruebas estadísticas realizadas, y este hallazgo debe considerarse solo como un concepto generador de hipótesis para probar en ensayos futuros. Además, en este ensayo, la presión arterial media al inicio del estudio fue de 72 a 73 mm Hg, lo que esencialmente hace que este sea un estudio de los efectos de la vasopresina en dosis bajas como un "fármaco ahorrador de catecolaminas", no una evaluación de la vasopresina en pacientes con catecolaminas. En Shock refractario que no responde. El tiempo medio desde el cumplimiento de los criterios para el ingreso al estudio hasta la infusión del fármaco del estudio (12 horas) fue mayor que el período importante en la terapia temprana dirigida por objetivos (6 horas).

La vasopresina en dosis bajas no redujo las tasas de mortalidad en comparación con la norepinefrina entre los pacientes con shock séptico que fueron tratados con vasopresores de catecolaminas.

**Gordon (2016)<sup>32</sup> VANISH** estudio que comparar el efecto de la vasopresina temprana frente a la norepinefrina sobre la insuficiencia renal en pacientes con shock séptico. ECA, doble ciego, factorial (2 × 2) con el objetivo de evaluar el papel de la hidrocortisona, realizado en 18 unidades generales de cuidados intensivos para adultos en el Reino Unido entre febrero de 2013 y mayo de 2015, que inscribió a pacientes adultos que tenían shock séptico que requería vasopresores a pesar de reanimación con líquidos en un plazo máximo de 6 horas después del inicio del shock.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a vasopresina (titulada hasta 0,06 U/min) e hidrocortisona (n = 101), vasopresina y placebo (n = 104), norepinefrina e hidrocortisona (n = 101) o norepinefrina y placebo (n = 103).

El resultado primario fueron los días sin insuficiencia renal durante el período de 28 días después de la aleatorización, medidos como (1) la proporción de pacientes que nunca desarrollaron insuficiencia renal y (2) la mediana del número de días vivos y sin insuficiencia renal para pacientes que no sobrevivieron, que experimentaron insuficiencia renal, o ambos. Las tasas de terapia de reemplazo renal, mortalidad y eventos adversos graves fueron resultados secundarios.

Se incluyeron en el estudio un total de 409 pacientes (mediana de edad, 66 años; hombres, 58,2 %), con una mediana de tiempo para la administración del fármaco del estudio de 3,5 horas después del diagnóstico de shock. El número de sobrevivientes que nunca desarrollaron insuficiencia renal fue 94 de 165 pacientes (57,0 %) en el grupo de vasopresina y 93 de 157 pacientes (59,2 %) en el grupo de norepinefrina (diferencia, -2,3 % [IC 95 %, -13,0 % a 8,5%]).

La mediana del número de días libres de insuficiencia renal para los pacientes que no sobrevivieron, que experimentaron insuficiencia renal o ambos fue de 9 días (rango intercuartílico [RIC], 1 a -24) en el grupo de vasopresina y de 13 días (RIC, 1 a -25) en el grupo de noradrenalina (diferencia, -4 días [IC 95 %, -11 a 5]).

<sup>32</sup> Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, et al. Efecto de la vasopresina temprana frente a la norepinefrina sobre la insuficiencia renal en pacientes con shock séptico: el ensayo clínico aleatorizado VANISH. *JAMA*. 2016;316(5):509–518. doi:10.1001/jama.2016.10485

Hubo menos uso de terapia de reemplazo renal (TSR) en el grupo de vasopresina que en el grupo de norepinefrina (25,4% para vasopresina vs 35,3% para norepinefrina; RR 0,71 [IC 95 %, 0,53 a 0,97]).

No hubo diferencias significativas en las tasas de mortalidad entre los grupos. En total, 22 de 205 pacientes (10,7 %) tuvieron un evento adverso grave en el grupo de vasopresina frente a 17 de 204 pacientes (8,3 %) en el grupo de norepinefrina (diferencia, 2,5 % [IC 95 %, -3,3 % a 8,2 %]).

Table 2. Outcome Data in the 4 Treatment Groups and Comparison of the Vasopressin Group With the Norepinephrine Group

	Vasopressin			Norepinephrine			Vasopressin vs Norepinephrine, Absolute Difference (95% CI) <sup>a</sup>
	Hydrocortisone <sup>b</sup>	Placebo	Total <sup>c</sup>	Hydrocortisone	Placebo	Total	
28-d Survivors who never developed kidney failure, No./total (%)	46/81 (56.8)	48/84 (57.1)	94/165 (57.0)	46/77 (59.7)	47/80 (58.8)	93/157 (59.2)	-2.3 (-13.0 to 8.5) <sup>d</sup>
Kidney failure-free days in other patients, median (IQR), d <sup>e</sup>	5 (0-23)	12 (1-25)	9 (1-24)	13 (0-25)	14 (1-24)	13 (1-25)	-4 (-11 to 5) <sup>d</sup>
28-d Mortality, No./total (%)	33/100 (33.0)	30/104 (28.8)	63/204 (30.9)	29/101 (28.7)	27/103 (26.2)	56/204 (27.5)	3.4 (-5.4 to 12.3)
ICU mortality, No./total (%)	32/100 (32.0)	26/104 (25.0)	58/204 (28.4)	24/101 (23.8)	27/103 (26.2)	51/204 (25.0)	3.4 (-5.2 to 12.0)
Hospital mortality, No./total (%)	35/100 (35.0)	33/104 (31.7)	68/204 (33.3)	31/101 (30.7)	29/103 (28.2)	60/204 (29.4)	3.9 (-5.1 to 12.9)
Kidney failure, No./total (%)	41/101 (40.6)	46/104 (44.2)	87/205 (42.4)	46/101 (45.5)	51/103 (49.5)	97/204 (47.5)	-5.1 (-15.2 to 5.0)
Survivors	21/67 (31.3)	26/74 (35.1)	47/141 (33.3)	26/72 (36.1)	29/76 (38.2)	55/148 (37.2)	-3.8 (-15.5 to 7.9)
Nonsurvivors	20/33 (60.6)	20/30 (66.7)	40/63 (63.5)	20/29 (69)	22/27 (81.5)	42/56 (75)	-11.5 (-29.6 to 6.6)
Duration of kidney failure, median (IQR), d	4 (1 to 7)	2 (1 to 6)	3 (1 to 7)	3 (2 to 6)	4 (2 to 8)	4 (2 to 8)	-1 (2 to 0)
Survivors	4 (2 to 7)	3 (2 to 8)	4 (2 to 8)	4 (2 to 8)	4 (3 to 8)	4 (2 to 8)	0 (-3 to 2)
Nonsurvivors	2 (1 to 7)	2 (1 to 3)	2 (1 to 7)	3 (2 to 5)	2 (1 to 8)	3 (2 to 7)	-1 (-3 to 0)
Use of RRT, No./total (%)	29/101 (28.7)	23/104 (22.1)	52/205 (25.4)	32/101 (31.7)	40/103 (38.8)	72/204 (35.3)	-9.9 (-19.3 to -0.6)
Survivors	15/67 (22.4)	13/74 (17.6)	28/141 (19.9)	15/72 (20.8)	18/76 (23.7)	33/148 (22.3)	-2.4 (-12.5 to 7.7)
Nonsurvivors	14/33 (42.4)	10/30 (33.3)	24/63 (38.1)	17/29 (58.6)	22/27 (81.5)	39/56 (69.6)	-31.5 (-50.2 to -12.5)
Duration of RRT, median (IQR), d	4 (2 to 7)	3 (2 to 5)	3 (2 to 7)	3 (2 to 8)	4 (2 to 8)	3 (2 to 8)	0 (-2 to 2)
Survivors	4 (2 to 8)	3 (3 to 14)	4 (2 to 10)	4 (2 to 10)	6 (2 to 12)	5 (2 to 11)	-1 (-4 to 2)
Nonsurvivors	4 (1 to 7)	2 (1 to 4)	2 (1 to 6)	3 (2 to 4)	3 (2 to 6)	3 (2 to 6)	-1 (-2 to 2)
No. weaned from vasopressors for >24 h, No./total (%)	88/101 (87.1)	91/104 (87.5)	179/205 (87.3)	91/101 (90.1)	88/103 (85.4)	179/204 (87.7)	0.4 (-6.8 to 6.0)

Entre los adultos con shock séptico, el uso temprano de vasopresina en comparación con la norepinefrina no mejoró el número de días sin insuficiencia renal. Aunque estos hallazgos no respaldan el uso de vasopresina para reemplazar la norepinefrina como tratamiento inicial en esta situación, el intervalo de confianza incluyó un posible beneficio clínicamente importante para la vasopresina, y es posible que se justifiquen ensayos más grandes para evaluar esto más a fondo.

Tanto VASST como VANISH demostraron un efecto ahorrador de catecolaminas de VP y, aunque no se observaron beneficios en la mortalidad en ninguno de los estudios, se ha sugerido que el uso temprano de VP puede ayudar a reducir la carga adrenérgica asociada con los agentes vasoactivos tradicionales. Esto puede ser importante dada la asociación previamente identificada de dosis más altas de catecolaminas con una mayor mortalidad en pacientes sépticos

**Hajjar L (2019)**<sup>33</sup>, es un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, unicéntrico en la UCI de un hospital de tercer nivel seleccionaron 250 pacientes mayores de 18 años con cáncer

<sup>33</sup> Hajjar LA, Zambolim C, Belletti A, de Almeida JP, Gordon AC, Oliveira G, Park CHL, Fukushima JT, Rizk SI, Szeles TF, Dos Santos Neto NC, Filho RK, Galas FRBG, Landoni G. Vasopressin Versus Norepinephrine for the Management of Septic Shock in Cancer

y shock séptico. Los pacientes fueron asignados a vasopresina o norepinefrina como terapia vasopresora de primera línea. También se realizó un metanálisis actualizado que incluyó ensayos aleatorios publicados hasta octubre de 2018.

El resultado primario fue la mortalidad por todas las causas a los 28 días después de la aleatorización y los resultados secundarios preespecificados incluyeron la tasa de mortalidad por todas las causas a los 90 días; número de días con vida y sin soporte avanzado de órganos en el día 28; y puntuación de evaluación secuencial de insuficiencia orgánica (SOFA) 24 horas y 96 horas después de la aleatorización. También medimos la prevalencia de efectos adversos en 28 días.

El resultado de mortalidad por todas las causas a los 28 días se observó en 71 pacientes (56,8 %) en el grupo de vasopresina y en 66 pacientes (52,8 %) en el grupo de norepinefrina ( $p = 0,52$ ). (tabla 2 figura 2).

‘**ABLA 2. Resultados**

Variable	Vasopresina, n = 125	Norepinefrina, n = 125	Diferencia absoluta (95% IC)	p
<b>Resultado primario, n (%)</b>				
Mortalidad a los 28 días	71 (56,8)	66 (52,8)	4,0 (-8,2 a 16,1)	0,525a
<b>Resultados secundarios</b>				
Mortalidad a 90 días, n (%)	90 (72,0)	94 (75,2)	-3,2 (-14,0 a 7,7)	0,566a
Días vivos y sin ventilación mecánica, mediana (RIC)	20 (6-28)	22 (7-28)		0,748b
Días vivo y libre de vasopresor, mediana (RIC)	10 (1-23)	12 (1-24)		0,669b
Días vivo y libre de diálisis, mediana (RIC) 20 (7-28)		21 (7-28)		0,819b
SOFA 24h, mediana (RIC)	8 (5-11)	7 (5-10)		0,425b
SOFA 96h, mediana (RIC)	7 (2-12)	7 (3-12)		0,825b

Una prueba de chi cuadrado de Pearson. (b) prueba de Mann – Whitney. (c) Prueba de razón de verosimilitud. (d) Prueba exacta de Fisher

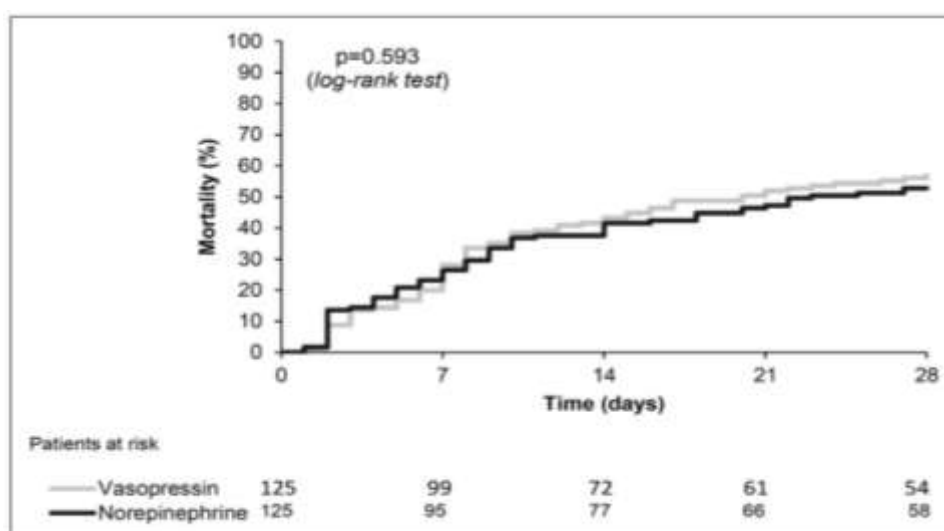


Figura 2. Probabilidad de Kaplan-Meier para la mortalidad a los 28 días mediante la prueba de rangos logarítmicos.

La tasa de mortalidad por todas las causas a los 90 días también fue similar entre los grupos. No hubo diferencias significativas entre los grupos en la puntuación en la escala de evaluación de fallo orgánico secuencial (SOFA) dentro de las primeras 24 y 96 horas después de la aleatorización (Tabla 2). No observamos diferencia significativa en el número de días vivos y libres de terapia vasopresora.

Análisis de subgrupos post hoc de las tasas para el resultado principal de mortalidad por todas las causas a los 28 días, no se observaron diferencias entre el grupo de vasopresina y el grupo de norepinefrina según la edad, el sexo, la enfermedad metastásica, el uso de corticosteroides, el sitio de infección, la LRA en el momento de la aleatorización, y ventilación mecánica en el momento de la aleatorización (fig. 3).

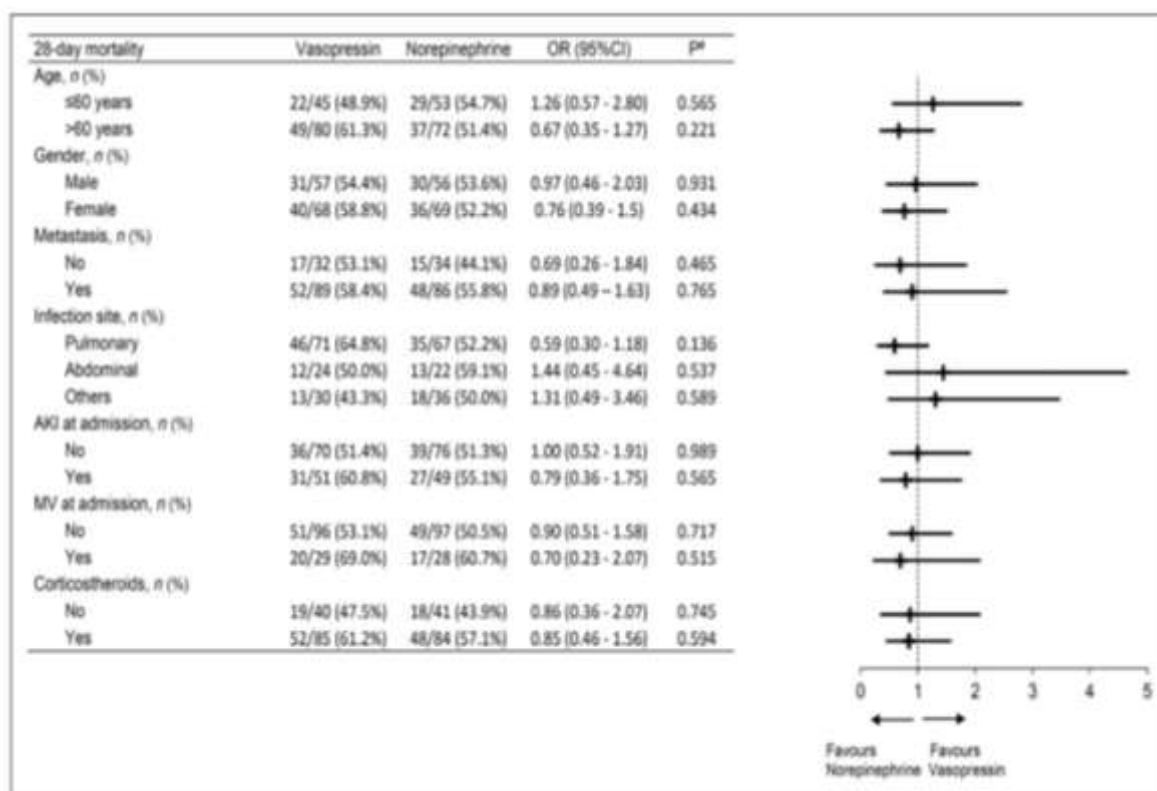


Figura 3. Análisis de subgrupos. AKI = lesión renal aguda, VM = ventilación mecánica, OR = razón de probabilidades.

Un total de 59 pacientes (47.2%) del grupo vasopresina y 58 pacientes (46.4%) del grupo noradrenalina presentaron mayor o igual a un evento adverso ( $p = 0.420$ ). La arritmia cardíaca fue el evento adverso más común en ambos grupos. No hubo diferencias significativas entre los grupos con respecto a la prevalencia de isquemia de extremidades o piel, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, arritmia ventricular y supraventricular e isquemia mesentérica. No se observó diferencia significativa en la prevalencia de hiponatremia entre los grupos.

Finalmente, en pacientes con cáncer con shock séptico, la vasopresina como terapia vasopresora de primera línea no fue superior a la norepinefrina en la reducción de la tasa de mortalidad a los 28 días.

## 7. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

### 7.1. Revisiones sistemáticas

El metaanálisis de **Jiang L**<sup>34</sup> evalúa los efectos y la seguridad de los agonistas de los receptores de vasopresina en pacientes con shock séptico. El resultado primario fue la mortalidad. Y los resultados secundarios incluyeron la duración de la estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI), la duración de la ventilación mecánica y la incidencia de eventos adversos. Además, se realizó un análisis secuencial de prueba (TSA).

Veinte ECA fueron elegibles para el metaanálisis. Los resultados mostraron que el uso de agonistas de los receptores de vasopresina se asoció con una reducción de la mortalidad (riesgo relativo (RR) 0,92; intervalo de confianza (IC) del 95 %: 0,84 a 0,99; I2 = 0 %). Sin embargo, no tuvieron efectos significativos sobre la duración de la estancia en la UCI (desviación media (DM) - 0,08, IC del 95 %, - 0,68 a 0,52, I2 = 0 %) y la duración de la ventilación mecánica (DM - 0,58, IC del 95 % - 1,47). a 0,31, I2 = 57%). Además, no hubo una diferencia significativa en el total de eventos adversos entre los dos grupos (RR 1,28, IC del 95 %: 0,87 a 1,90, I2 = 57 %), pero la administración de agonistas del receptor de vasopresina podría aumentar significativamente el riesgo de isquemia digital (RR 4,85, 95 % IC 2,81 a 8,39, I2 = 26%).

Finalmente, no hubo diferencia estadística de eventos cardiovasculares (RR 0,91, IC 95% 0,53 a 1,57, I2 = 1%), arritmia (0,77, IC 95% 0,48 a 1,23, I2 = 23%), isquemia mesentérica (0,83, 95 % IC 0,44 a 1,55, I2 = 0 %), diarrea (2,47, 95 % IC 0,77 a 7,96, I2 = 49 %), eventos cerebrovasculares (1,36, 95 % IC 0,18 a 10,54, I2 = 0 %) e hiponatremia (1,47, IC del 95 %: 0,84 a 2,55, I2 = 0 %) entre dos grupos. La prueba de Egger mostró que no hubo un sesgo de publicación significativo entre los estudios (p = 0,36).

De igual forma, un metaanálisis (**Nagerdran M, 2019**)<sup>35</sup> reciente de datos de pacientes individuales de pacientes con shock séptico de 4 ECA mostró que la vasopresina sola o en combinación con norepinefrina condujo a un mayor riesgo de isquemia digital (diferencia de riesgo [DR] 1,7 %; IC 95 %, 0,3-3,2) pero menor riesgo de arritmia (RD, - 2,8 %; IC del 95 %, -0,2 a -5,3) en comparación con la norepinefrina sola (**Gamper G**)<sup>36</sup>.

### 7.2. Ensayos clínicos controlados aleatorizados

Ensayo clínico aleatorizado (Lamontagne F, 2020), pragmático y multicéntrico en 65 UCI en el Reino Unido e incluyó a 2600 pacientes adultos en estado crítico  $\geq$  de 65 años edad media 75 años [57 %] hombres con hipotensión vasodilatadora (48% tenía shock séptico entre de julio de 2017 a marzo de 2019 y el seguimiento se completó en agosto de 2019. Se informaron eventos adversos graves en 79 pacientes (6,2 %) en el grupo de atención permisiva y en 75 pacientes (5,8 %) en el grupo de atención habitual. Los eventos adversos graves más frecuentes:

- insuficiencia renal en 41 pacientes (3,2%) vs .33 (2,5%)
- arritmia cardíaca supraventricular en 12 (0,9%) vs.13 (1%)
- arritmia cardíaca ventricular en 12 (0,9%) vs.5 (0,4%)

<sup>34</sup> Jiang L, Sheng Y, Feng X, Wu J. The effects and safety of vasopressin receptor agonists in patients with septic shock: a meta-analysis and trial sequential analysis. Crit Care. 2019 Mar 14;23(1):91. doi: 10.1186/s13054-019-2362-4. PMID: 30871607; PMCID: PMC6419432.

<sup>35</sup> Nagendran M, Russell JA, Walley KR et al (2019) Vasopressin in septic shock: an individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. Intensive Care Med 45(6):844–855

<sup>36</sup> Gamper G, Havel C, Arrich J et al (2016) Vasopressors for hypotensive shock. Cochrane Database Syst Rev 2:CD0037709

no se encontraron diferencias significativas en la duración media de la estancia en la unidad de cuidados intensivos o en el hospital, la calidad de vida relacionada con la salud o el deterioro cognitivo.

### 7.3. Reacciones adversas reportadas<sup>37</sup> -

Vasopressin 20 UI inyectable, reporta las siguientes reacciones adversas:

- Sangrado/trastornos del sistema linfático: shock hemorrágico, disminución de plaquetas, sangrado intratable
- Trastornos cardíacos: insuficiencia cardíaca derecha, fibrilación auricular, bradicardia, isquemia miocárdica
- Trastornos gastrointestinales: isquemia mesentérica
- Hepatobiliar: aumento de los niveles de bilirrubina
- Trastornos renales/urinarios: Insuficiencia renal aguda
- Trastornos vasculares: isquemia del miembro distal
- Metabólico: Hiponatremia
- Piel: Lesiones isquémicas

### 8. DATOS DE CONSUMO

Consumos de Vasopresina inyectable, reportado por SISMED:

Institución	Medicamento	Entre marzo 2021 a febrero 2022
Essalud <sup>38</sup>	Vasopresina 20UI	Consumo año 2019 5,981
SISMED <sup>39</sup>	Vasopresina 20UI inyectable	10,518

### 9. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS

Para el análisis se consideró los costos reportados por SISMED 2021 es de acuerdo al detalle, EsSalud no reporta consumos.

Institución	Medicamento	2021
SISMED <sup>40</sup>	Vasopresina 20UI inyectable	Precio Promedio S/67.85
Essalud <sup>41</sup>	Vasopresina 20UI inyectable	S/28.70
SISMED	Norepinefrina 1mg/ml inyectable	Precio Promedio S/2.80

<sup>37</sup> Food and Drug Administration (FDA). VASOPRESSIN INJECTION. [En línea]. [Fecha de consulta: marzo 2022]. URL disponible [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/212593s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/212593s000lbl.pdf)

<sup>38</sup> Essalud. Anexo 1 de solicitud inclusión a PNUME 2020

<sup>39</sup> SISMED. RPT. CONSUMOS MEDICAMENTOS PNUME Y NO PNUME DE MARZO 2021 A FEBRERO 2022.

<sup>40</sup> SISMED. RPT. CONSUMOS DIC 2021

<sup>41</sup> Anexo 1 de solicitud inclusión a PNUME 2020

### Costo mensual de tratamiento por paciente<sup>42</sup>

Medicamento	Dosis Diaria	Costo Diario S/.	Duración del Tratamiento	Costo tratamiento/mes/paciente S/.
Vasopresina 20UI inyectable	10 UI	28.70	1 día	28.70 soles

## 10. RESUMEN

El Seguro Social (EsSalud) solicita la inclusión de vasopresina 20UI inyectable al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el tratamiento del shock distributivo. En la solicitud no se reporta el número de casos al año.

El shock distributivo es una afección en la que la vasodilatación sistémica da como resultado una disminución de la presión arterial y la perfusión de los órganos, lo que puede provocar daño, insuficiencia y muerte de los órganos. Aunque el shock distributivo ocurre más comúnmente con la sepsis, puede estar asociado con otras condiciones como la anafilaxia y después de una cirugía cardíaca. Junto con la fluidoterapia, el soporte hemodinámico se basa en el uso de medicamentos vasoconstrictores a base de catecolaminas, ya sea como terapia única o en combinación con otros vasopresores.

La vasopresina es una hormona polipeptídica. La inyección de vasopresina es una solución acuosa estéril de vasopresina arginina, indicada para el tratamiento del aumento la presión arterial en adultos con shock vasodilatador que permanecen hipotenso a pesar de los líquidos y las catecolaminas.

Después de la administración, las concentraciones plasmáticas se alcanzan después de 30 minutos de infusión intravenosa continua, vasopresina no parece unirse a las proteínas plasmáticas. El volumen de distribución es de 140 ml/kg. La velocidad de infusión utilizadas en el shock vasodilatador (0.01 a 0.1 unidades/minuto), el aclaramiento de vasopresina es de 9 a 25 ml/min/kg en pacientes con shock vasodilatador. La t<sub>1/2</sub> aparente de la vasopresina a estos niveles es ≤10 minutos. se metaboliza predominantemente y solo alrededor del 6% de la dosis se excreta sin cambios en la orina.

Vasopresina inyectable se encuentra registrada en FDA, EMA y AEMPS para el tratamiento del aumento la presión arterial en adultos con shock vasodilatador que permanecen hipotenso a pesar de los líquidos y las catecolaminas. En el Perú cuenta con cinco registros sanitarios vigentes.

Vasopresina inyectable no se encuentra incluida en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS (niños y adultos), ni en el PNUME.

En los sumarios y guías de práctica clínica no se recomienda el uso de Vasopresina inyectable como terapia de primera línea está incluido como tratamiento de segunda línea adicionado a norepinefrina cuando la hipotensión es refractaria a catecolaminas asociada a un shock séptico en pacientes mayores de 18 años.

<sup>42</sup> Essalud – IETSI Solicitud de Inclusion a PNUME 2020. Anexo 1.

Se encontraron revisiones sistemáticas y ECAs que evaluaron la adición de vasopresina a norepinefrina en pacientes con shock séptico refractarios a catecolamina, evaluaron resultados en fibrilación auricular, mortalidad, requerimiento de terapia de reemplazo renal, arritmia ventricular, duración de estancia en hospital y en UCI; identificando que la fibrilación auricular fue menor en pacientes aleatorizados a la vasopresina. La administración de vasopresina no presentó diferencias en otros resultados secundarios, como lesión miocárdica, ictus, arritmias ventriculares, y duración de la estancia. Los autores abogan por el uso de vasopresina o análogos de vasopresina en adición de una terapia existente de norepinefrina, aunque el nivel de evidencia sigue siendo bajo.

Con respecto a los eventos adversos la RS y el ECA reportan que la administración de agonistas del receptor de vasopresina podría aumentar significativamente el riesgo de isquemia digital. No reportan diferencias significativas en el total de eventos adversos entre el grupo de adición de vasopresina + NE vs NE sola, los autores concluyen que el uso de vasopresina podría resultar en una reducción de la mortalidad en pacientes con shock séptico. Debiendo tenerse en cuenta un mayor riesgo de isquemia digital.

Las reacciones adversas más frecuente reportadas en la etiqueta de vasopresina inyectable son: shock hemorrágico, disminución de plaquetas, sangrado intratable, insuficiencia cardíaca derecha, fibrilación auricular, bradicardia, isquemia miocárdica, isquemia mesentérica, Insuficiencia renal aguda, Hiponatremia, Lesiones isquémicas.

El consumo de Vasopresina 20UI inyectable reportado por SISMED durante marzo 2021 a febrero 2022 fue de 10518 unidades y por Essalud durante el año 2019 fue de 5981 unidades, no se conoce la indicación médica específica del consumo.

El costo de Vasopresina inyectable en Essalud para el tratamiento de un paciente con shock distributivo refractario a catecolaminas al año asciende a S/. 171,631.7 (2019)

## 11. CONCLUSIONES

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento Vasopresina 20 UI inyectable para el tratamiento de pacientes adultos con shock distributivo refractario a catecolaminas, el Equipo Técnico acuerda **no incluir** en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).

**ANEXO N° 01: Estrategia de búsqueda de la información.**

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
MEDLINE PUBMED	<b>Árbol de búsqueda</b> <b>Resultados</b>	<b>3RS</b> Nedel 2019 Nagendran 2019 Jiang 2019  <b>1ECA</b> Lamontagne 2020 Hajjar 2019 Russel, 2008 Gordon 2016
	(septic shock or shock or shock distributive) and (vasoactive agent or vasopressin)  <b>Fecha de búsqueda: desde el año 2017</b> Resultados: 59  <i>Meta-Analysis: 21</i> <i>Systematic Review: 13</i> <i>Controlled Clinical Trial, Randomized Controlled Trial.: 25</i>	
COCHRANE LIBRARY	#1 MeSH descriptor: [septic shock] explode all trees #2 (vasopressin):ti,ab,kw #3 MeSH descriptor:[ shock distributive] explode all trees #4 #1 OR #2 #5 #1 OR #3 #7 #1 AND #3  <b>Fecha de búsqueda:</b> Sin restricciones  Cochrane Review: 01 Trial: 0	<b>1RS</b> Gamper G
TRIPDATABASE	Septic shock or shock or shock distributive  Guías de Práctica Clínica: 3  Revisiones sistemáticas: 1	<b>03 GPC</b> ESICM CAEP CCCS  <b>01 RS</b> McIntyre WF
DYNAMED	“shock distributive”, “vasopressin”  Resultados: 2 sumarios	<b>04</b>
CADTH	“Septic shock or shock or shock distributive”  Resultados: 1 RS Guía: 1	<b>01</b>