

La Eficacia de la Terlipresina *versus* Adrenalina en la Resucitación Cardiopulmonar en Cerdos

Carlos Cezar Ivo Sant'Ana Ovalle¹, Marcos Mello Moreira¹, Luiz Claudio Martins¹, Sebastião Araujo²

Resumen: Ovalle CCIS, Moreira MM, Martins LC, Araujo S – La Eficacia de la Terlipresina *versus* Adrenalina en la Resucitación Cardiopulmonar en Cerdos.

Justificativa y objetivos: El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia de la terlipresina (TP) *versus* adrenalina (ADR) en aumentar la presión de perfusión coronaria (PPC) y el retorno de la circulación espontánea (RCE) en la RCP en cerdos.

Métodos: Bajo la anestesia ketamina/tiopental, se indujo la fibrilación ventricular en 44 cerdos hembras no adultos, permaneciendo no asistida por 10 min, seguidos de 2 min de RCP-manual (100 compresiones/10 ventilaciones/min con aire). Los animales se ubicaron entonces en cuatro grupos, recibiendo: 1) ADR (45 µg.kg⁻¹); 2) salina-placebo (10 mL); 3) TP (20 µg.kg⁻¹); 4) TP (20 µg.kg⁻¹) + ADR (45 µg.kg⁻¹). La desfibrilación fue realizada 2 min después, haciendo el seguimiento de los animales sobrevivientes por un período de 30 min. ECG, PA sistémica, PAD y P_{Et}CO₂ fueron monitorizados continuamente.

Resultados: La TP no fue diferente del placebo en cuanto a los efectos en la PPC, con bajas tasas de RCE en ambos grupos (1/11 vs. 2/11; p = NS). La ADR aumentó la PPC de 13 ± 12 para 54 ± 15 mmHg (p < 0,0001), efecto similar a TP + ADR (de 21 ± 10 para 45 ± 13 mmHg; p < 0,0001), con altas tasas de RCE/supervivientes en ambos grupos (10/11 vs. 9/11, respectivamente). Entre los supervivientes, se observó una mayor PAM en el grupo TP + ADR vs. ADR (105 ± 19 mmHg vs. 76 ± 21 mmHg; p = 0,0157).

Conclusiones: La ADR y TP + ADR fueron efectivas para aumentar la PPC/RCE en este modelo experimental, pero la TP aislada, no fue diferente del placebo. Sin embargo, en los animales supervivientes del grupo TP + ADR, vimos una mayor estabilidad hemodinámica después de la RCE, lo que nos indica que la TP puede ser una medicación útil en el manejo de la hipotensión post-RCP.

Descriptor: ANIMAL, Cerdo; FÁRMACOS, Adrenérgico; Epinefrina; Arginina Vasopresina; REANIMACIÓN.

Ayuda Financiera: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fundación de Amparo a la Investigación del Estado de São Paulo) (FAPESP), Fundo de Apoio ao Ensino, à Pesquisa e Extensão (Fondo de Apoyo a la Enseñanza, a la Investigación y Extensión) (FAPEX).

©2011 Elsevier Editora Ltda. Reservados todos los derechos.

INTRODUCCIÓN

Pese a la ausencia de las evidencias científicas conclusivas que revelen los efectos benéficos en los seres humanos, los vasopresores como la adrenalina (ADR) y la vasopresina (VP), todavía son recomendados para aumentar las presiones de perfusión cerebral y coronaria durante la RCP^{1,2}.

La terlipresina (TP), un pro-fármaco, es un análogo sintético de la VP, con una vida media mayor que la VP³. Recientemente, fueron relatados algunos efectos benéficos de ese

fármaco en pacientes que se encuentran en choque séptico⁴ y parada cardíaca pediátrica refractaria^{5,6}.

Sin embargo, hasta el momento, solamente un estudio experimental evaluó el papel de la TP en un modelo animal de parada cardíaca por asfixia en lactantes con resultados muy decepcionantes⁷. Por tanto, el principal objetivo de este estudio, fue evaluar la eficacia de la TP *versus* ADR en el aumento de la presión de perfusión coronaria (PPC) y en la restauración de la circulación espontánea (RCE), en cerdos sometidos a la fibrilación ventricular (FV). Nuestra principal hipótesis fue la de que, debido a sus características farmacológicas, la TP no debería ser mejor que la ADR durante la RCP.

MÉTODOS

Este estudio fue aprobado por nuestra Comisión de Revisión Institucional para Experimentos con Animales (CEEA-IB-Unicamp-1276-1/2007), y llevado a cabo en el Laboratorio de Medicina y Cirugía Experimental de la *Faculdade de Ciências Médicas* de la *Universidade de Campinas* (Unicamp), São Paulo, Brasil, entre los meses de marzo y diciembre de 2009.

Recibido del Departamento de Cirugía, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Brasil.

1. PhD; Departamento de Cirugía, Faculdade de Ciências Médicas, Unicamp
2. PhD; Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas, Unicamp

Artículo sometido el 10 de marzo de 2011.
Aprobado para su publicación el 11 de abril de 2011.

Dirección para correspondencia:
Dr. Sebastião Araujo, PhD
Departamento de Cirurgia
Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)
Caixa Postal: 6.111
13083970 – Campinas, SP, Brasil
E-mail: ovalle@fcm.unicamp.br

Cuarenta y nueve cerdos hembras de la raza Large White, no adultos, con 608 semanas de edad, pesando aproximadamente 20 kg, se dividieron en cuatro grupos. El tamaño de la muestra se estimó teniendo en cuenta que sería esperada una tasa de RCE 20-30% en el grupo placebo *versus* 80-100% en el grupo ADR. Bajo anestesia con quetamina (10 mg.kg⁻¹ IM) y tiopental (25 mg.kg⁻¹ EV), los animales se entubaron oro-traquealmente y fueron ventilados con aire, a una frecuencia respiratoria fija (10.min⁻¹) y un volumen corriente variando de 15-20 mL.kg⁻¹ (Ventilador DX-3010, Dixtal, Brasil), para mantener la PTeCO₂ entre 36-44 mmHg (CO₂SMO, Dixtal, Brasil). Las cateterizaciones vasculares quirúrgicas fueron realizadas para medir las presiones en la aorta torácica y en el atrio derecho (AD) (DX-2020, Dixtal, Brasil).

Usando un marcapaso bipolar localizado en la cavidad ventricular derecha, se indujo la FV, que permaneció sin asistencia por 10 minutos. Enseguida, los animales se mantuvieron en posición supina y fueron reconectados al ventilador mecánico, iniciándose la RCP (100 compresiones/10 ventilaciones/min, continuamente).

Después de dos minutos, los animales fueron divididos en cuatro grupos, recibiendo EV central: 1) ADR (45 µg.kg⁻¹); suero fisiológico-placebo (10 mL); 3) TP* (20 µg.kg⁻¹; *Glypressin®, Laboratorios Ferring Ltd, Brasil) y TP (20 µg.kg⁻¹) + ADR (45 µg.kg⁻¹). Todos los fármacos fueron diluidos en un suero fisiológico (10 mL), en jeringuillas iguales, y así el principal resucitador no sabía cuál era el fármaco que se estaba administrando.

Dos minutos después de la inyección, se realizó la desfibrilación con choques DC secuenciales de 200 J (Desfibrilador Bifásico, Cardionax, Instramed, Brasil), hasta que se registrase el

RCE, un ritmo que no fuese la FV, o intentos durante 2 minutos. Quedó definido el retorno de la circulación espontánea como la recuperación de los latidos cardíacos espontáneos con una PA sistólica ≥ 60 mmHg por ≥ 5 min. Los animales fueron considerados supervivientes cuando lograron sobrevivir, con una PA sistólica ≥ 60 mmHg, por 30 minutos después del RCE.

Al completar el experimento, todos los animales resucitados fueron sacrificados con una sobredosis de tiopental y cloruro de potasio.

Análisis estadístico: Se usó el test de Kruskal-Wallis o el análisis de variancia (ANOVA) para comparar las características basales entre los grupos. Usamos la ANOVA para medidas repetidas, para comparar las variables entre los grupos y los tiempos, con la matriz de los opuestos, seguida de las comparaciones múltiples con el test de Tukey y el perfil de contraste. El test ² fue usado para verificar las diferencias entre las proporciones. Los test estadísticos fueron bilaterales y el nivel de significancia adoptado fue de un 5% (p < 0,05).

RESULTADOS

Las características basales de los animales aparecen en la Tabla I. No se observaron diferencias significativas entre los grupos.

La presión de perfusión coronaria (promedio ± DE) con 2 minutos de RCP en los grupos ADR, suero fisiológico-placebo, TP y TP + ADR, fue de 13,0 ± 1,6; 21,5 ± 13,3; 20,2 ± 15,5 y 21,3 ± 10,3 mmHg (p = 0,2895), respectivamente. Al final de los 4 minutos de RCP (después de la administración de los fár-

Tabla I – Características Basales de los Animales [Promedio (± DE)] Durante el Período Control (Antes de la Fibrilación Ventricular)

Grupos	ADR	Placebo	TP	TP+ADR	*Valor-p
Variables					
Peso (kg)	20,6 (1,1)	19,9 (0,7)	20,7 (1,7)	20,7 (1,0)	0,2632
PetCO ₂ (mmHg)	39,4 (3,0)	42,0 (3,8)	40,8 (4,9)	41,2 (3,7)	0,4923
Hb (g.dL ⁻¹)	10,7 (0,9)	10,5 (0,8)	11,0 (0,9)	10,6 (1,3)	0,6489
SpO ₂ (%)	94,7 (3,3)	94,0 (2,9)	94,8 (3,1)	94,3 (3,7)	0,8864
T (°C)	39,0 (0,7)	39,0 (0,5)	39,3 (0,6)	39,6 (0,4)	0,2085
FC (lpm)	132,4 (22,1)	135,0 (19,6)	141,1 (28,2)	138,4 (16,4)	0,8788
PAS (mmHg)	114,9 (18,8)	114,3 (24,0)	108,6 (23,0)	109,6 (23,3)	0,9428
PAD (mmHg)	86,4 (18,2)	87,0 (18,3)	83,3 (20,0)	84,1 (19,3)	0,9925
PAM (mmHg)	99,6 (18,1)	99,4 (17,6)	93,6 (22,1)	97,2 (20,9)	0,9351
PAtd (mmHg)	9,0 (1,9)	7,8 (2,3)	8,2 (2,0)	8,3 (2,0)	0,3963
PPC (mmHg)	90,8 (18,9)	91,5 (17,5)	85,5 (23,2)	88,9 (21,0)	0,9403

* (Test de Kruskal-Wallis). ADR: Adrenalina; FC: Frecuencia cardíaca (lpm: latidos por minuto); Hb: Hemoglobina; PAD: Presión arterial diastólica; PAM: Presión arterial media; PAS: Presión arterial sistólica; PAtd: Presión en el atrio derecho; PPC: Presión de perfusión coronaria (calculada como PAM - PAtd); PetCO₂: Presión espiratoria final de dióxido de carbono; SpO₂: Saturación periférica de oxígeno (lingual); T: Temperatura rectal; TP: Terlipresina.

macos), la PPC (media \pm DE; mmHg), fue significativamente mayor al comparar los grupos ADR ($54,2 \pm 14,9$) y ADR + TP ($44,5 \pm 13,1$) vs. suero fisiológico-placebo ($7,0 \pm 10,5$) y TP ($7,0 \pm 10,5$), respectivamente, ($p < 0,0001$). Esos datos aparecen en la Figura 1.

Las tasas de RCE obtenidas en cada grupo fueron: 9/11 (82%), en el ADR; 2/11 (18%), en el suero-fisiológico-placebo; 1/11 (9%), en el TP y 9/11 (82%), en el TP + ADR [placebo = TP (media \pm DE) fue significativamente mayor en el grupo TP + ADR vs. grupo ADR (105 ± 19 vs. 76 ± 21 mmHg, respectivamente; $p = 0,0157$).

DISCUSIÓN

Quedó demostrado que ese modelo experimental, donde el tiempo sin tratamiento de la FV fue largo (10 minutos), es muy útil para evaluar los efectos de los fármacos vasopresores en la RCP. De hecho, al final del 4º minuto de RCP (después de la administración de los fármacos), el grupo placebo presentó PPC media de $13,4 \pm 11,4$ mmHg, resultando en una tasa de RCE muy baja (apenas un 18%), similar a la observada en el grupo TP (9%; $p = \text{NS}$). Para explicar ese pésimo resultado, no se puede descartar la posibilidad de una depresión cardiovascular inducida por la combinación de quetamina/tiopental, conllevando a la necesidad absoluta de usar los vasopresores potentes para aumentar la PPC y el RCE en esos animales. Sin embargo, la quetamina fue usada solamente una vez (en la inducción anestésica), y el tiopental se aplicó en pequeñas dosis intermitentes. Además de eso, un estudio experimental reciente demostró que, en cirugía cardíaca abierta y revascularización quirúrgica en cerdos pequeños, la anestesia con quetamina-pentobarbital estaba asociada a condiciones cardiovasculares estables⁸.

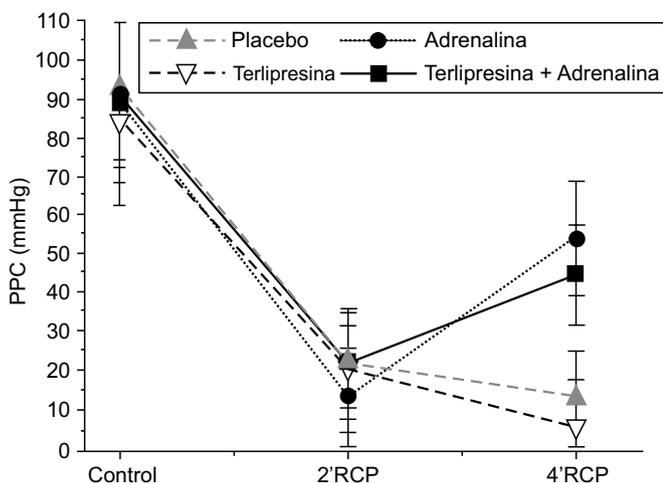


Figura 1 – Presión de Perfusión Coronaria (PPC; Promedio \pm DE; mmHg) Registrada Durante el Período de Control (Antes de la Fibrilación Ventricular), al final del 2º min de la RCP (antes de la inyección de los fármacos), y al final del 4º min de la RCP (2 min después de la inyección de los fármacos) en cada grupo. (#) (Placebo = TP < ADR = TP+ADR; $p < 0,0001$).

Y aunque en las últimas dos décadas, la vasopresina haya sido investigada extensamente como una posible alternativa a la ADR en la RCP, todavía existen controversias respecto de su uso en humanos, y no ha sido demostrada una sola ventaja clara en el uso de VP sobre ADR^{1,9}.

La terlipresina se considera un pro-fármaco con efectos vasopresores mediados por su metabolito (lisina-vasopresina), que es liberado gradualmente en el transcurso de varias horas, con una vida media mayor (aproximadamente 6 horas) que la de la VP (10-20 minutos)³. Además, los efectos de la TP duran más (2-10 horas) que los de la VP (30-60 min), pero su efecto máximo en la presión arterial se ve solamente 10-20 minutos después de la administración endovenosa^{3,10}.

En este estudio, la TP no fue diferente del placebo. Además, la asociación TP + ADR fue parecida a la ADR con relación al aumento de PPC y a las tasas de RCE, sugiriendo que la TP no adicionó ningún beneficio precoz a la ADR durante la RCP. Sin embargo, en los animales supervivientes, notamos una PAM mayor en el grupo TP + ADR *versus* grupo ADR (105 ± 19 vs. 76 ± 21 mmHg, respectivamente; $p = 0,0157$). Ese hallazgo puede atribuírse a las propiedades farmacológicas peculiares de cada vasopresor, o sea, los efectos alfa-adrenérgicos rápidos y poderosos de la ADR son responsables del aumento en la PPC¹ y al contrario, el inicio de acción retardado, vida media larga y efectos prolongados de la TP^{3,10}, indican que ella es de hecho, un pro-fármaco. Por tanto, y de acuerdo con la hipótesis principal de este estudio, nuestros resultados indican que la TP, por sí sola, no es útil en las fases iniciales de RCP. Además, no añade ningún beneficio a la ADR en lo que se refiere al aumento de la PPC y RCE en ese modelo animal.

La verdad es que han sido publicadas pocas series de casos retrospectivos de niños^{5,6}, y apenas un estudio experimental reciente evaluando el papel de la TP en la parada cardíaca⁷.

Matok y col.⁵ relataron siete casos de niños que tuvieron parada cardíaca refractaria en la UCI y que recibieron bolos de TP ($15-20 \mu\text{g.kg}^{-1}$). En 6/8 episodios de parada cardíaca, hubo RCE, y cuatro pacientes sobrevivieron hasta el alta sin secuelas neurológicas. Ellos llegaron a la conclusión, de que la combinación de ADR + TP puede tener efectos sinérgicos en víctimas pediátricas de parada cardíaca⁵.

Gil-Antón y col.⁶ también relataron los efectos de la TP en cinco niños con parada cardíaca refractaria en la UCI que recibieron TP ($10-20 \mu\text{g.kg}^{-1}$), hasta dos bolos EV. El RCE sustentado se observó en cuatro casos, y dos de ellos sobrevivieron en buenas condiciones neurológicas. Los autores concluyeron que TP + ADR puede contribuir para el RCE durante la RCP hospitalaria en niños.

En un reciente estudio experimental, López-Herce y col.⁷, en un modelo de parada cardíaca proveniente de hipoxia en cerdos lactantes, compararon la eficacia de la TP ($20 \mu\text{g.kg}^{-1}$) vs. ADR ($0,01 \text{ mg.kg}^{-1}$ y $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$) y la combinación de TP ($20 \mu\text{g.kg}^{-1}$) + ADR ($0,01 \text{ mg.kg}^{-1}$). Sus hallazgos fueron decepcionantes, con solamente una tendencia no significativa para un resultado mejor cuando la TP + ADR se comparó con la ADR o TP ($p = 0,099$).

En el presente estudio usando cerdos no adultos y simulando un escenario de RCP pediátrica, los rápidos efectos de la TP + ADR en la PPC y en las tasas de RCE no fueron diferentes de los del placebo, sugiriéndonos que ese fármaco no es útil como un vasopresor de primera línea en la RCP.

CONCLUSIONES

Solamente la terlipresina no fue diferente del placebo y no añade ningún beneficio cuando se combina con la ADR en el aumento de PPC y RCE. Esos resultados sugieren que la TP, debido a sus características farmacológicas, sola o combinada con la ADR, no es útil en las fases iniciales de la RCP en ese modelo experimental en particular.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no hubo ayuda financiera y/o relaciones personales con personas u organizaciones que podrían influir inadecuadamente en la conducción de este estudio.

AGRADECIMIENTOS

Le estamos muy agradecidos a la Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fundación de Amparo a la Investigación del Estado de São Paulo - FAPESP) (Expediente N° 07/08315-0), y al Fundo de Apoio ao Ensino, à Pesquisa e Extensão (Fondo de Apoyo a la Enseñanza, a la Investigación y Extensión - FAEPEX-Unicamp) (Expediente N° 17.809), por su apoyo financiero. También a los Laboratorios Ferring Ltda., Brasil, por su donación de dos ampollas de

1 mg de terlipresina para el estudio piloto; a los biólogos Ana C. Moraes y William A. Silva, del Laboratorio para Medicina y Cirugía Experimental, FCM, Unicamp, por su ayuda técnica durante los procedimientos experimentales, y a los estadísticos de la Comisión de Investigación, FCM, Unicamp, también por su ayuda técnica durante el análisis de los datos.

REFERENCIAS

1. Neumar RW, Otto CW, Link MS et al. – Part 8: Adult Advanced Cardiovascular Life Support: 2010 American Heart Association for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*, 2010;122:S729-767.
2. Gomes AMCG, Timerman A, Souza CAM et al. – In-hospital post-cardiopulmonary-cerebral resuscitation survival prognostic factors. *Arq Bras Cardiol*, 2005;85:262-271.
3. Singer M – Arginine-vasopressin vs. terlipressin in the treatment of shock states. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2008;22:359-368.
4. Morelli A, Ertmer C, Rehberg S et al. – Continuous terlipressin versus vasopressin infusion in septic shock (TERLIVAP): a randomized controlled pilot study. *Crit Care*, 2009;13:R130.
5. Matok I, Vardi A, Augarten A et al. – Beneficial effects of terlipressin in prolonged pediatric cardiopulmonary resuscitation: A case series. *Crit Care Med*, 2007;35:1161-1164.
6. Gil-Antón J, López-Herce J, Morteruel E et al. – Pediatric cardiac arrest refractory to advanced life support: Is there a role for terlipressin? *Pediatr Crit Care Med*, 2010;11:139-141.
7. López-Herce J, Fernández B, Urbano J et al. – Terlipressin versus adrenaline in an infant animal model of asphyxial cardiac arrest. *Intensive Care Med*, 2010;36:1248-1255.
8. Liu D, Shao Y, Luan X et al. – Comparison of ketamine-pentobarbital anesthesia and fentanyl-pentobarbital anesthesia for open-heart surgery in minipigs. *Lab Anim (NY)*, 2009;38:234-240.
9. Sillberg VAH, Perry JJ, Stiell IC et al. – Is the combination of vasopressin and epinephrine superior to repeated doses of epinephrine alone in the treatment of cardiac arrest - A systematic review. *Resuscitation*, 2008;79:380-386.
10. Kam PC, Williams S, Yoong FF – Vasopressin and terlipressin: pharmacology and its clinical relevance. *Anaesthesia*, 2004;59:993-1001.