



Tratamiento de la hipotensión refractaria a catecolaminas en shock séptico



AOP ORPHAN
FOCUS ON RARE DISEASES



EMPRESSIN[®]

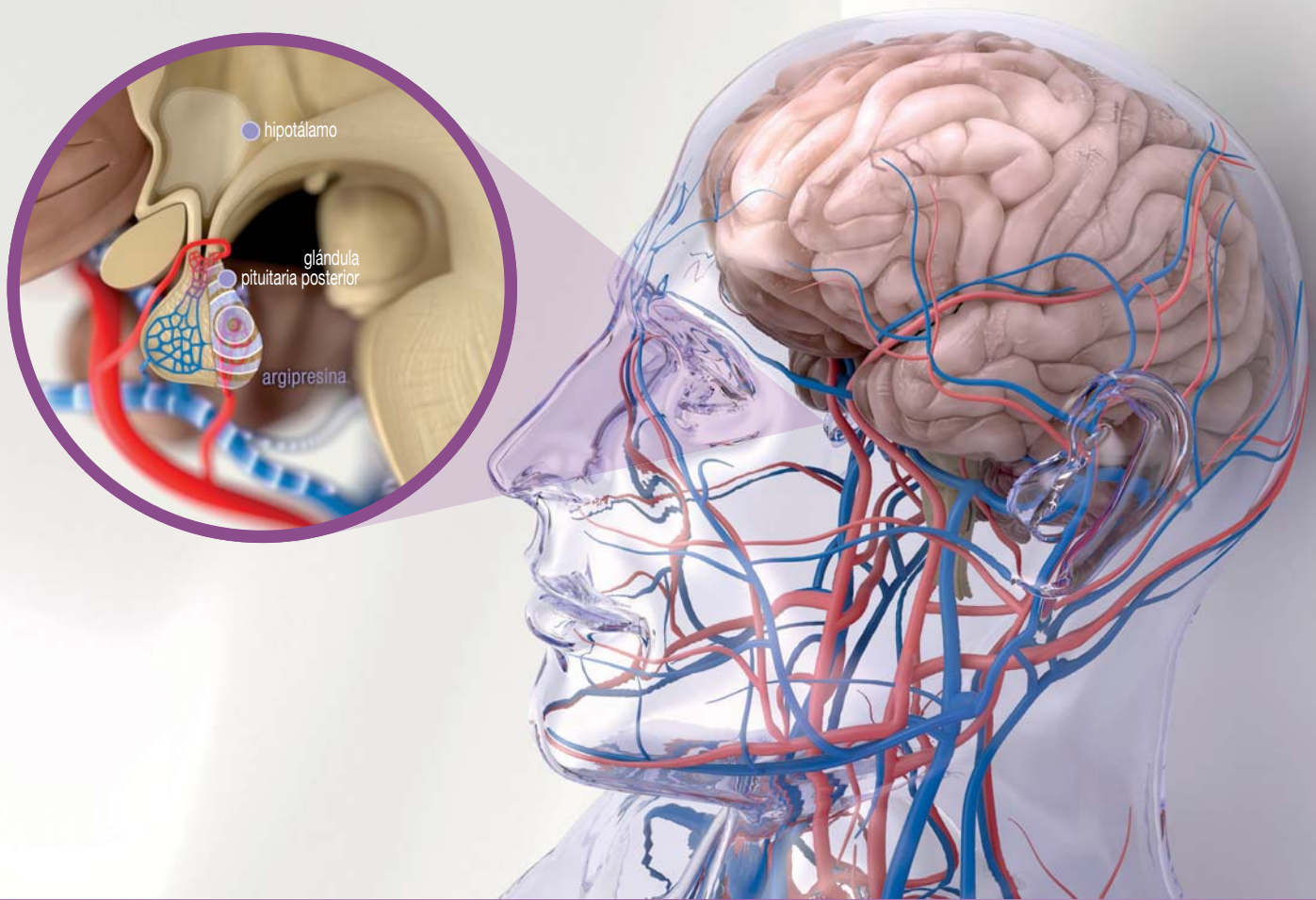
ARGIPRESINA

Empressin[®] es un vasopresor basado en argipresina para el tratamiento de hipotensión (resistente) refractaria a catecolaminas asociadas tras un shock séptico en pacientes mayores de 18 años en los que la presión arterial media (PAM) no se puede estabilizar al valor objetivo a pesar de una reposición de la volemia adecuada y la administración de catecolaminas.¹

Se añade a la norepinefrina como vasopresor de segunda línea para aumentar la presión arterial media o para reducir las dosis de catecolamina, según las recomendaciones de las guías Surviving Sepsis Campaign², iniciándose preferentemente en las primeras seis horas tras el comienzo del shock séptico, o bien en un plazo de 3 horas desde el inicio en pacientes a los que se les han administrado altas dosis de catecolaminas.¹



Argipresina: un vasopresor natural



La argipresina, también conocida como arginina vasopresina, vasopresina u hormona antidiurética (HAD), es una hormona peptídica endógena que no pertenece al grupo de las catecolaminas, que se produce en el hipotálamo y se secreta en la glándula pituitaria posterior. Uno de los beneficios principales de la argipresina durante el shock séptico es el aumento del tono vascular por vasoconstricción mediante la estimulación de los receptores V1, situados en los músculos lisos vasculares. La argipresina también activa los receptores V2, que se expresan en las células que recubren el túbulo distal, el túbulo conector y los tubos colectores, aumentando la reabsorción de agua (actividad antidiurética) y el receptor V3 situado en la glándula pituitaria anterior y el hipocampo, liberando la hormona adrenocorticotropa (ACTH).³

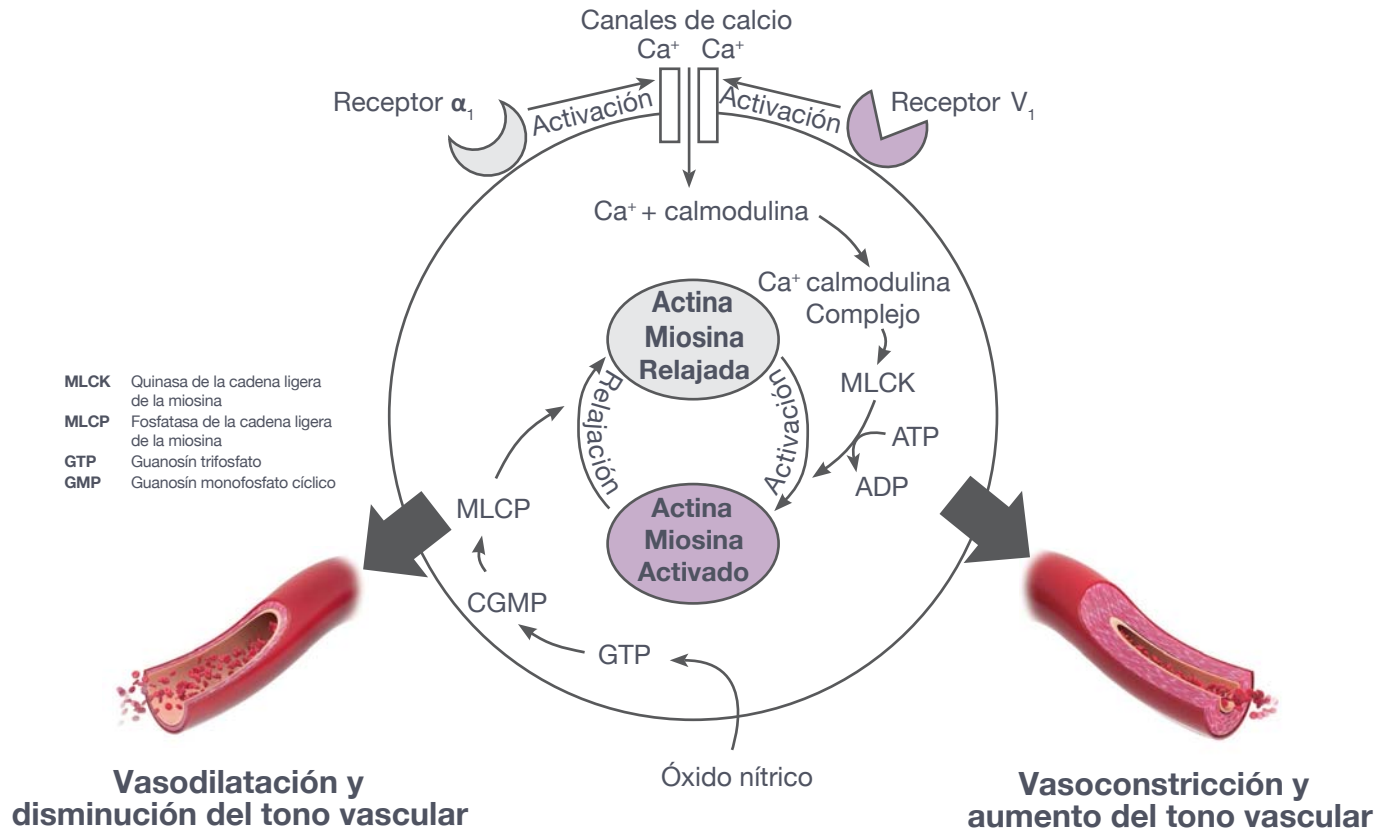
Las reservas de vasopresina de la pituitaria y el hipotálamo se pueden agotar durante el shock, dando lugar a una deficiencia de vasopresina relativa o absoluta y a una vasodilatación patológica que puede revertirse mediante la administración de vasopresina.³

Shock séptico e hipotensión

En el shock séptico, la pérdida de tono vascular es un factor importante que contribuye a la hipotensión y está vinculada con una mayor producción de óxido nítrico, un potente vasodilatador, como resultado de la respuesta inflamatoria a la infección⁴, acompañada por una caída en la producción de vasopresores endógenos (es decir catecolaminas⁵ y vasopresina³).

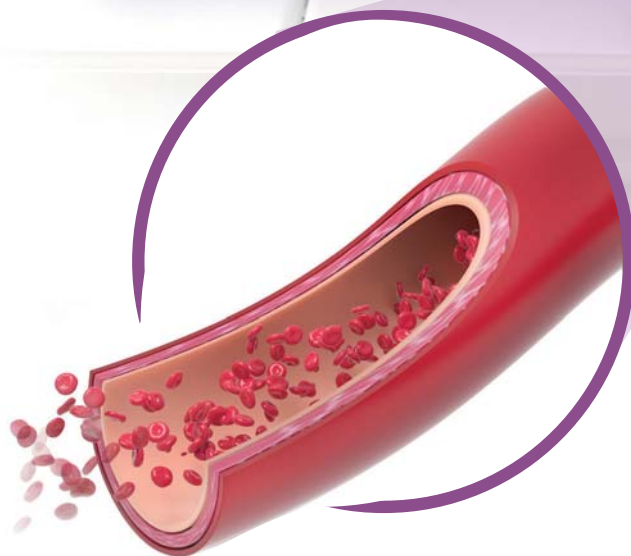
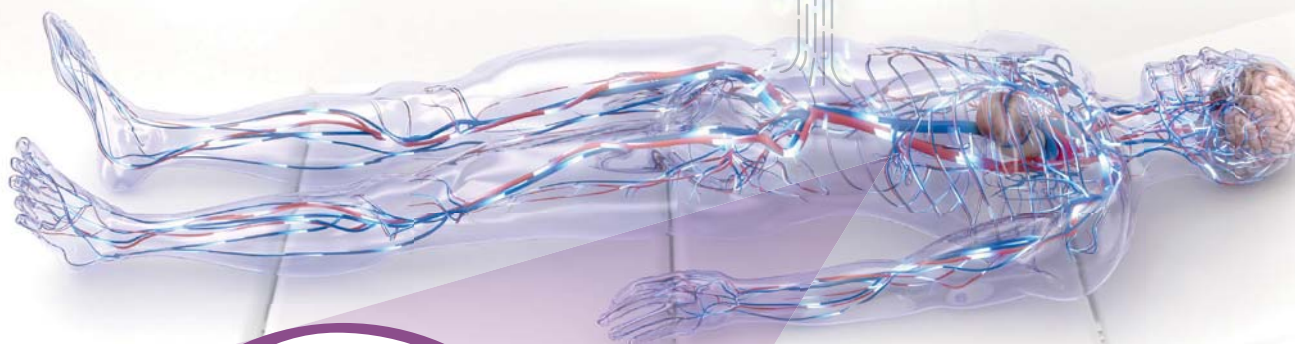
Activación del músculo liso

La pérdida de tono vascular se trata con una infusión de vasopresores exógenos que aumentan el tono vascular y la presión arterial mediante la estimulación de los músculos lisos vasculares y la vasoconstricción.⁴



Hipotensión refractaria a catecolaminas en el shock séptico

NOREPINEFRINA



Arterias vasodilatadas pese a la infusión de norepinefrina

La norepinefrina es el vasopresor de primera línea actual para aumentar el tono vascular mediante la activación de los receptores α_1 . Sin embargo, algunos pacientes se vuelven refractarios a las catecolaminas, con lo que sufren una reactividad vascular limitada a las catecolaminas debido a regulación por disminución o desacoplamiento de los receptores adrenérgicos α_1 .⁶

La hiporeactividad de los receptores α_1 es provocada por la acidosis láctica.⁷

En dichos casos se necesitan vasopresores con un modo de acción alternativo para lograr la vasoconstricción y aumentar la presión arterial.

Resumen de los agentes vasoactivos recomendados

Agentes vasoactivos	Activado Receptores ⁴	Vasoconstricción ⁸	Vasodilatación ⁸	Frecuencia cardíaca ⁸	Contractilidad cardíaca ⁸
Norepinefrina	$\alpha 1, \beta 1, \beta 2$	++++	0	+	++
Argipresina	V1, V2, V3	++++	0	0	0
Epinefrina	$\alpha 1, \beta 1, \beta 2$	++++	+++	++++	++++
Dopamina	D1, $\alpha 1, \beta 1$	++ - +++	0	++	++ - +++
Dobutamina	$\beta 1, \beta 2$	0	++	++	+++ - ++++

Campaña sepsis: Directrices 2016, recomendaciones sobre agentes vasoactivos²

Norepinefrina

La norepinefrina se recomienda como vasopresor de primera línea (recomendación firme, calidad de evidencia moderada).

Argipresina

La argipresina (hasta 0,03 U/min) se sugiere como segunda línea añadida a la norepinefrina con la intención de aumentar la PAM hasta el objetivo, o de añadir vasopresina para disminuir la dosis de norepinefrina (recomendación débil, calidad de evidencia moderada).

Epinefrina

La epinefrina se sugiere como segunda línea añadida a la norepinefrina con la intención de aumentar la PAM hasta el objetivo (recomendación débil, calidad de evidencia baja).

Dopamina

La dopamina se sugiere como agente vasopresor alternativo a la norepinefrina solamente en pacientes muy específicos (p.ej. pacientes con bajo riesgo de taquiarritmias y bradicardia absoluta o relativa) (recomendación débil, calidad de evidencia baja). No se recomienda usar dopamina a baja dosis para la protección renal (recomendación firme, calidad de evidencia alta).

Dobutamina

La dobutamina se sugiere para pacientes que muestran signos de hipoperfusión persistente a pesar de una carga de fluido adecuada y el uso de agentes vasopresores (recomendación débil, calidad de evidencia baja).

Progreso del estado

Progreso del tratamiento

**PAM
<65mmHg**

Iniciación del tratamiento hemodinámico:

- Reanimación con fluidos²
- Norepinefrina como tratamiento de primera línea²

**PAM objetivo
no alcanzada**

- Sin respuesta a la sobrecarga de líquidos
- GC* adecuado o taicárdico
- Norepinefrina >0.2 - 0.3 µg/kg/min⁶.

Añadir vasopresor de segunda línea para aumentar el tono vascular

Añadir argipresina (0.01-0.03 I.U./min) para:

- Alcanzar la PAM objetivo²
- Reducir la dosis de norepinefrina²

**PAM objetivo
alcanzada**

Mantener el tratamiento mientras se considere necesario

Preferiblemente el tratamiento debe durar al menos 48 horas¹

**Suspensión del
vasopresor**

Suspender la norepinefrina antes de la argipresina para reducir el riesgo de hipotensión⁹

*Gasto cardíaco

Argipresina como vasopresor de segunda línea

Activación de V1

La activación de los receptores V1 puede aumentar la PAM logrando vasoconstricción y aumentar el tono vascular cuando los receptores $\alpha 1$ son hiporreactivos.^{7,10}

Efecto de reducción de norepinefrina

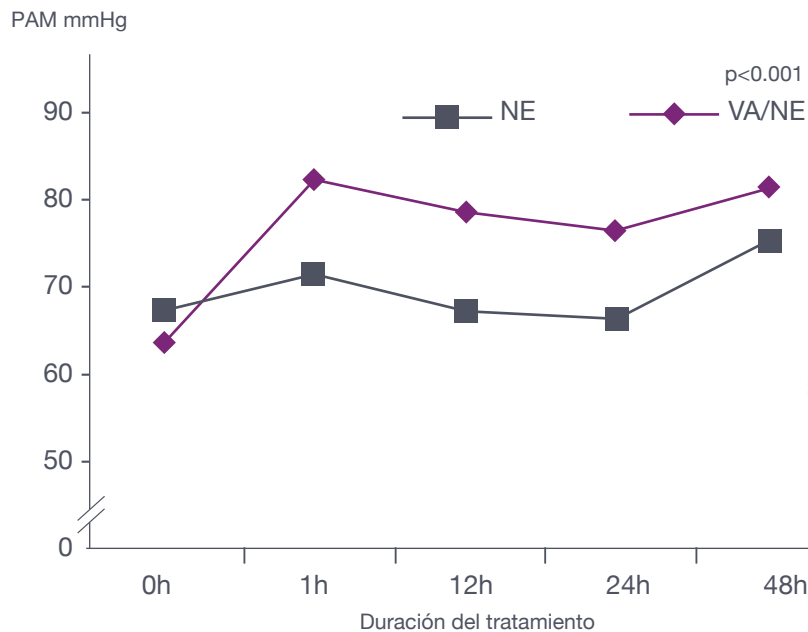
La combinación temprana de dosis moderadas de múltiples vasopresores con mecanismos de acción complementarios puede evitar la toxicidad asociada con dosis elevadas de un solo agente.⁷ Mediante la adición de argipresina se puede reducir la dosis de norepinefrina.^{2,3}

10-20 mins Semivida efectiva¹

Una semivida efectiva breve proporciona un elevado nivel de control, ya que el efecto vasopresor se pudo parar rápidamente una vez se hubiere suspendido la infusión.¹¹

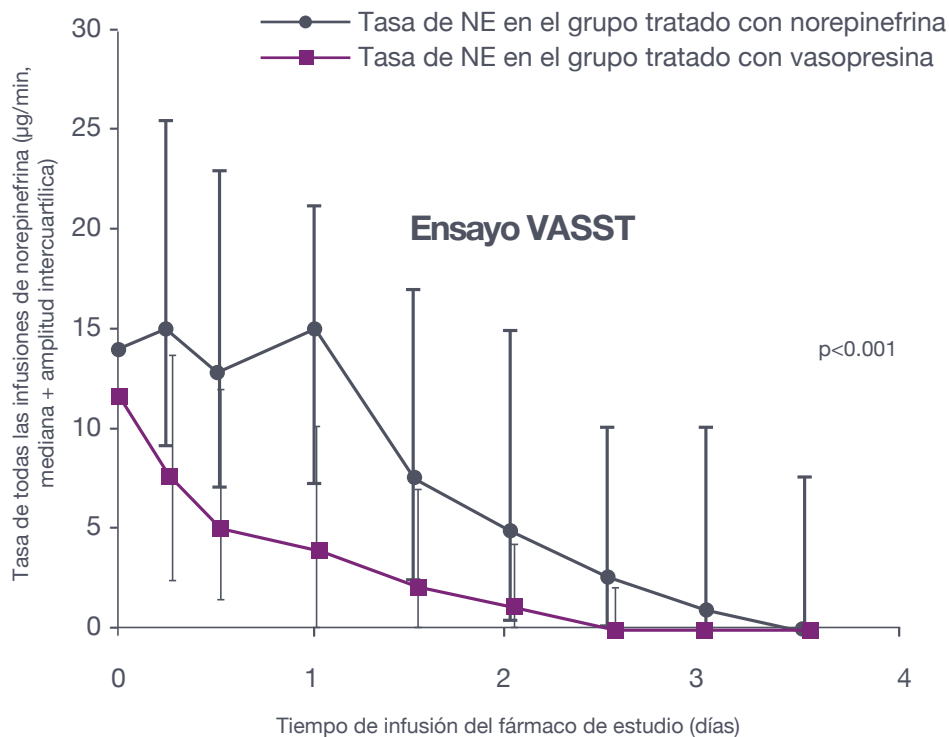
Inversión de la deficiencia relativa de vasopresina

En el shock séptico, después de un aumento inicial, los niveles de argipresina en plasma disminuyen rápidamente debido al agotamiento de la argipresina almacenada, hasta niveles indebidamente bajos (mediana 3,2 pmol/l). La infusión de argipresina a baja dosis aumentó los niveles de argipresina en plasma hasta 73,6 pmol/l (mediana a las 6 horas) y 98,0 pmol/l (24 horas).³

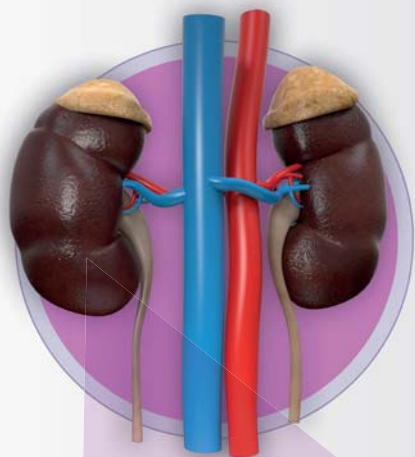


La infusión combinada de argipresina y norepinefrina puede aumentar la presión arterial media (PAM) en el shock séptico (resistente) refractario a catecolaminas cuando no es posible aumentar la PAM solo con norepinefrina.¹⁰

Efecto de la argipresina en la reducción de norepinefrina

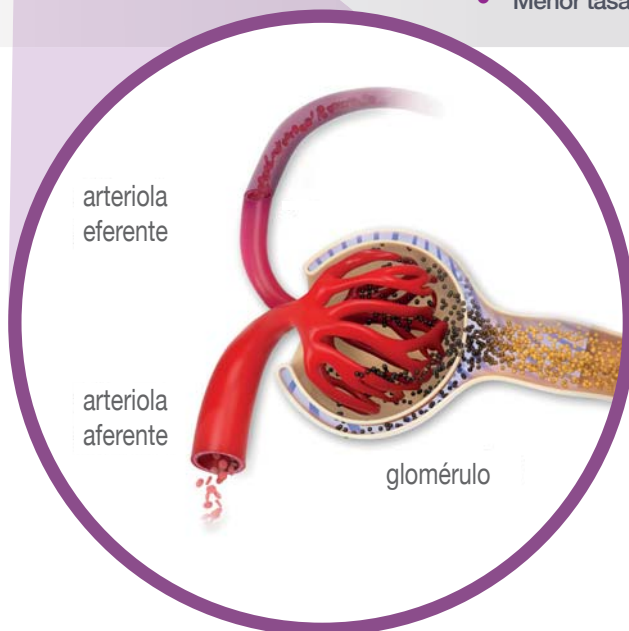


La infusión combinada de argipresina y norepinefrina permite una reducción significativa en la tasa de infusión de norepinefrina a la vez que mantiene la presión arterial media.³



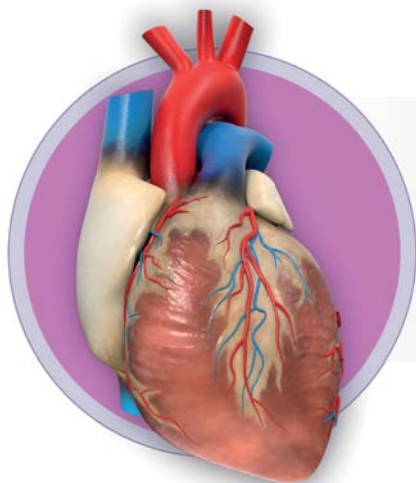
Los pacientes en shock séptico con riesgo de desarrollar una lesión renal aguda según la clasificación RIFLE (creatinina en suero x 1,5) a los que se administró arginina vasopresina (AVP) con norepinefrina (NE) se asociaron con:

- Reducción de la terapia de reemplazo renal en un 55 % (17 % AVP frente a 37,7 % NE; $p=0,02$)¹²
- Menor tendencia de progresión a pérdida o insuficiencia renal (20,8 % AVP frente a 39,6 % NE; $p=0,03$)¹²
- Mayor reducción de la creatinina sérica en comparación con la norepinefrina sola, a pesar de una situación basal similar ($p=0,02$)¹²
- Menor tasa de mortalidad (30,8 % AVP frente a 54,7 % NE; $p=0,01$)¹²



Las ventajas se pueden explicar mediante la capacidad de la arginina vasopresina de reducir la dosis de norepinefrina y la vasoconstricción selectiva de la arteriola eferente. La arteriola aferente se mantiene sin constreñir, lo cual aumenta la filtración glomerular.¹²

Efecto de la argipresina en la reducción de norepinefrina

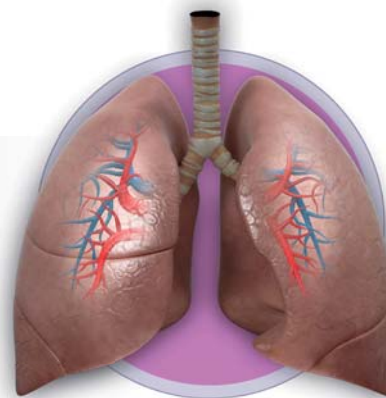


Menor riesgo de fibrilación auricular

En una revisión sistemática de 23 ensayos controlados aleatorizados (3088 pacientes), la adición de vasopresina a vasopresores de catecolamina en comparación con solo catecolaminas se asoció con un menor riesgo de fibrilación auricular (coeficiente de riesgo, 0,77)¹³ Esto puede estar relacionado con una reducción de la estimulación adrenérgica provocada por el efecto de la argipresina en la reducción de la catecolamina.

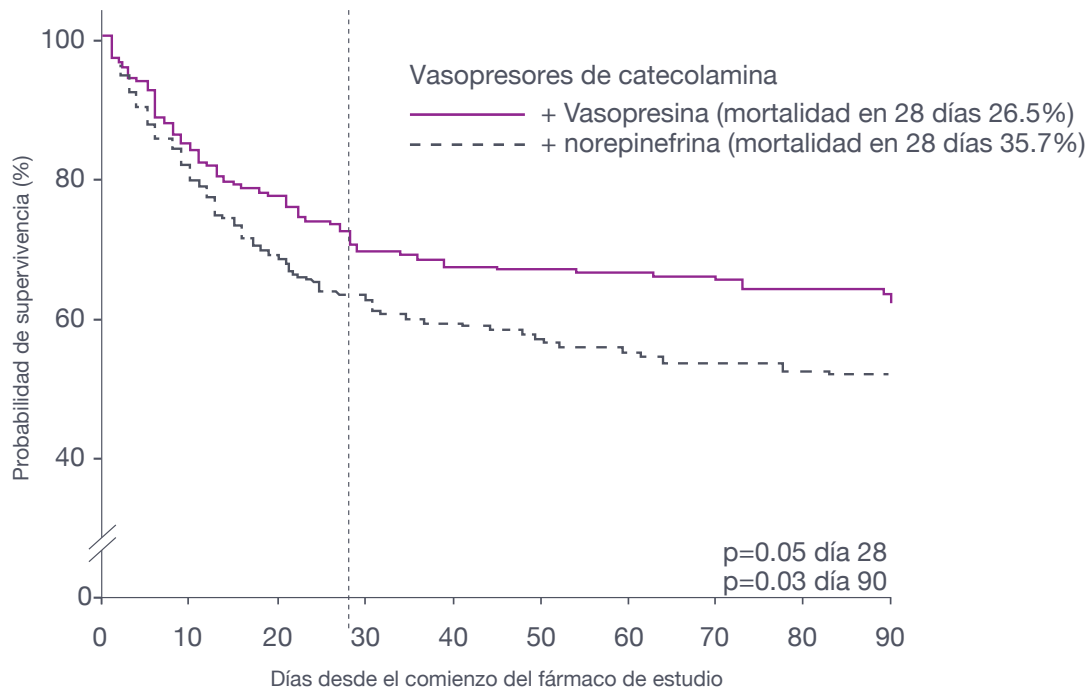
Menos vasoconstricción pulmonar

Con base en la evidencia experimental actual, la arginina vasopresina no parece constreñir las arterias pulmonares. A dosis bajas (0,01-0,03 IU/min) la argipresina provoca vasodilatación pulmonar mediante la estimulación de la liberación de óxido nítrico endotelial.^{14,15,16}



Supervivencia mejorada en shock séptico moderado

Estudio VASST: probabilidad significativamente mayor de supervivencia con vasopresina en pacientes con shock séptico menos grave³



En el estudio VASST, los pacientes definidos como casos con shock séptico menos grave (norepinefrina <15 µg/min), tuvieron una mayor probabilidad de supervivencia a los 28 y 90 días cuando se añadió vasopresina.¹⁷

Ventajas médicas de Empressin®



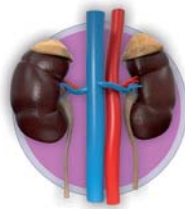
Aumenta la presión arterial media

en shock séptico refractario a catecolaminas^{2,10}

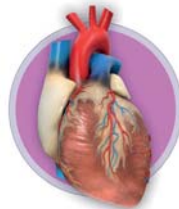


Reduce la infusión de norepinefrina

a la vez que mantiene la presión arterial media^{2,3}



Menor necesidad de terapia de reemplazo renal en pacientes con riesgo de lesión renal aguda¹²



Menor riesgo de fibrilación auricular (coeficiente de riesgo, 0,77)¹³



Menos vasoconstricción pulmonar¹⁴⁻¹⁶



Aumenta las probabilidades de supervivencia

para pacientes con shock séptico menos grave (<15 µg/min NE)¹⁷ y pacientes con riesgo de lesión renal aguda (mayor creatinina sérica x1,5)¹²

Una ampolla de 40 U.I./2 ml de Empressin® se debe diluir con 48 ml de solución de NaCl al 0,9 % para elaborar una solución de trabajo de 50 ml con una concentración de argipresina de 0,8 U.I./ml.¹

La argipresina se debe administrar mediante infusión intravenosa continua de 0,01 U.I. por minuto mediante un perfusor/bomba de motor. Empezar con una dosis de 0,01 U.I./min y, en función de la respuesta clínica, aumentar cada 15-20 minutos hasta 0,03 U.I./min. La argipresina solamente se debe usar como adición al tratamiento vasopresor convencional con catecolaminas.

La duración total del tratamiento con argipresina es a discreción del médico responsable y se debe elegir de acuerdo con el cuadro clínico individual, pero preferiblemente durante al menos 48 horas.¹



Posología

Tasas de infusión según las dosis recomendadas:

Dosis de Empressin®/min	Dosis de Empressin®/hora	Tasa de infusión
0.01 I.U.	0.6 I.U.	0.75 ml/hora
0.02 I.U.	1.2 I.U.	1.50 ml/hora
0.03 I.U.	1.8 I.U.	2.25 ml/hora



EMPRESSIN®

ARGIPRESINA



Referencias:

1. Ficha técnica, Empressin 40 I.U./2 ml concentrado para solución para perfusión, AT 2. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive Care Med. 2017;43(3):304-377. doi:10.1007/s00134-017-4683-6 3. Russell JA: Bench-to bedside review: Vasopressin in the management of septic shock. Crit Care. 2011; 15(226):1-19 4. Dalimonte MA, DeGrado JR, Anger KE. Vasoactive Agents for Adult Septic Shock: An Update and Review. J Pharm Pract. 2020;33(4):523-532. doi:10.1177/0897190019844124 5. Rittirsch D, Flierl MA, Ward PA. Harmful molecular mechanisms in sepsis. Nat Rev Immunol. 2008;8(10):776-787. doi:10.1038/nri2402 6. Jentzer JC, Hollenberg SM. Vasopressor and Inotrope Therapy in Cardiac Critical Care [published online ahead of print, 2020 Apr 13]. J Intensive Care Med. 2020;885066620917630. doi:10.1177/0885066620917630 7. Jentzer JC, Vallabhajosyula S, Khanna AK, Chawla LS, Busse, LW, Kashani KB. Management of refractory vasodilatory shock Chest. 2018;154(3):416-426 8. Hollenberg SM. Vasoactive drugs in circulatory shock. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183(7):847-855. doi:10.1164/rccm.201006-0972CI 9. Duclous G, Baumstarck K, Dünsen M, Ziesleskiewicz L, Leone M. Effects of the discontinuation sequence of norepinephrine and vasopressin on hypotension incidence in patients with septic shock: A meta-analysis. Heart Lung. 2019;48(6):560-565. doi:10.1016/j.hrtng.2019.05.007 10. Dünsen M.W.: Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: a prospective, random-ized, controlled study; Circulation.2003 May 13;107(18):2313-9.17. 11. Tanja A. Treschan, Jürgen Peters; The Vasopressin System: Physiology and Clinical Strategies. Anesthesiology 2006;105(3):599-612. (in schwarz) 12. Gordon A.C. et al.: The effects of vasopressin on acute kidney injury in septic shock. Intensive Care Med 2010; 36:83-91. 13. McIntyre WF et al.: Association of Vasopressin Plus Catecholamine Vasopressors vs Catechol-amines Alone With Atrial Fibrillation in Patients With Distributive Shock: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2018 May 8;319(18):1889-1900 14. Currihan DA et al.: Vasoconstrictor responses to vasopressor agents in human pulmonary and radial arteries. Anesthesiology 2014; 121:930-936. 15. Chan C et al.: Sepsis and Pulmonary Arterial Hypertension in the ICU. Advances in Pulmonary Hypertension.2015;13:4: 188-196 16. Holmes CL et al.: Science Review: Vasopressin and the cardiovascular system part 2 - clinical physiology. Crit Care. 2004 Feb;8(1):15-23 17. Russell JA: Vasopressin versus Norepinephrine Infusion in Patients with Septic Shock. N Engl J Med 2008; 358:877-87

[enlace PDF ficha técnica](#)

FICHA TÉCNICA EMPRESSIN 40 U.I./2 ml

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Empressin 40 U.I./2 ml concentrado para solución para perfusión.
2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA. Una ampolla con 2 ml de concentrado para solución para perfusión contiene acetato de argipresina en cantidad correspondiente a 40 U.I. de argipresina (que equivalen a 133 microgramos). Un ml de concentrado para solución para perfusión contiene acetato de argipresina en cantidad correspondiente a 20 U.I. de argipresina (que equivalen a 66,5 microgramos). Excipientes con efecto conocido: Cada ml contiene menos de 23 mg de sodio. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Concentrado para solución para perfusión. La solución es transparente e incolora y carece de partículas visibles, con un pH situado entre 2,5 y 4,5. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Empressin está indicado para el tratamiento de la hipotensión refractaria a catecolaminas asociada a un shock séptico en pacientes mayores de 18 años. Se considera que la hipotensión refractaria a catecolaminas cuando la presión arterial media no se restablece a pesar de la adecuada reposición de la volemia y de la administración de catecolaminas (ver sección 5.1). **4.2 Posología y forma de administración.** Forma de administración. El tratamiento con argipresina en pacientes con hipotensión resistente a las catecolaminas se inicia preferiblemente en las primeras seis horas tras la aparición del choque séptico, o en las 3 horas siguientes a la aparición en pacientes que reciben dosis altas de catecolaminas (ver la sección 5.1). La argipresina se debe administrar mediante perfusión intravenosa continua de 0,01 U.I. por minuto empleando un perfusor o una bomba de perfusión mecánica. En función de la respuesta clínica, se puede aumentar la dosis cada 15-20 minutos hasta 0,03 U.I. por minuto. Para pacientes en cuidados intensivos, la presión arterial deseada normalmente es de 65-75 mmHg. La argipresina solamente se debe administrar junto con el tratamiento vasopresor convencional con catecolaminas. Las dosis superiores a 0,03 U.I. por minuto solamente se deben administrar como tratamiento de urgencia, ya que pueden provocar necrosis cutánea e intestinal y un aumento del riesgo de parada cardíaca (ver la sección 4.4). La duración del tratamiento se debe elegir de acuerdo con el cuadro clínico individual, pero preferiblemente debe durar al menos 48 horas. El tratamiento con argipresina no se debe suspender bruscamente, sino que se debe reducir de forma progresiva de acuerdo con la evolución clínica del paciente. El médico responsable determinará la duración global del tratamiento con argipresina en cada caso. **Posología. Velocidades de infusión de acuerdo con las dosis recomendadas:**

Dosis de Empressin/min	Dosis de Empressin/hora	Velocidad de infusión
0,01 U.I.	0,6 U.I.	0,75 ml/hora
0,02 U.I.	1,2 U.I.	1,50 ml/hora
0,03 U.I.	1,8 U.I.	2,25 ml/hora

Población pediátrica. La argipresina ha sido utilizada para el tratamiento del shock séptico en niños y lactantes en unidades de cuidados intensivos y durante procedimientos quirúrgicos. Dado que la argipresina en comparación con el tratamiento convencional no produjo una mejora en la supervivencia y mostró tasas más altas de acontecimientos adversos, no se recomienda el uso en niños y lactantes.

4.3 Contraindicaciones. Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Este producto no se debe intercambiar con otros medicamentos que contengan argipresina con distintas unidades de concentración (por ejemplo, unidades presoras, UP). La argipresina no se debe administrar como una inyección intravenosa rápida para el tratamiento del shock refractario a las catecolaminas. La argipresina solamente se debe administrar bajo una vigilancia estrecha y continua de los parámetros hemodinámicos y orgánicos. El tratamiento con argipresina solo se iniciará si no se puede mantener una presión de perfusión suficiente a pesar de una reposición adecuada de la volemia y la administración de vasopresores catecolaminérgicos. La argipresina se debe usar con especial precaución en pacientes con cardiopatías o vasculopatías. Se ha observado que la administración de dosis altas de argipresina para otras indicaciones provoca isquemia intestinal y miocárdica, infarto de miocardio e intestinal y reduce la perfusión en las extremidades. Es muy poco frecuente que la argipresina provoque hiperhidratación. Se deben reconocer a tiempo los signos iniciales de somnolencia, languidez y dolor de cabeza para evitar el coma terminal y las convulsiones. La argipresina se debe usar con precaución en caso de epilepsia, migraña, asma, insuficiencia cardíaca o cualquier estado en el que un rápido aumento del líquido extracelular pueda suponer un peligro para un organismo ya sobrecargado. En la población pediátrica, no se ha demostrado que la relación riesgo-beneficios sea positiva. No se recomienda el uso de la argipresina para esta indicación en niños y recién nacidos (ver la sección 5.1). Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por ml, es decir, prácticamente carece de sodio.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. El uso concomitante de carbamazepina, clorpropanidol, clofibrato, carbamida, fludrocortisona o antidepresivos tricíclicos puede potenciar el efecto antiúterico de la argipresina. El uso concomitante de demeclociclina, norepinefrina, litio, heparina o alcohol puede reducir el efecto antiúterico de la argipresina. La furosemida aumenta el aclaramiento osmolar y reduce la eliminación renal de la vasopresina. Dado que los niveles plasmáticos de vasopresina permanecen inalterados, la importancia clínica de esta interacción es escasa. Los bloqueantes ganglionares pueden provocar un marcado aumento de la sensibilidad al efecto vasopresor de la argipresina. El tolvaptán y la argipresina pueden reducir sus efectos diuréticos o antiútericos individuales. Los fármacos hipertensores pueden potenciar la elevación de la tensión arterial provocada por la argipresina. Los fármacos hipotensores pueden reducir la elevación de la tensión arterial provocada por la argipresina. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo.** No se han realizado estudios de reproducción en animales con la argipresina. En estudios de toxicidad para la función reproductora con sustancias relacionadas se observaron abortos y malformaciones. La argipresina puede provocar contracciones uterinas y un aumento de la presión intrauterina durante el embarazo, y puede reducir la perfusión uterina. La argipresina no debe utilizarse durante el embarazo, a menos que sea claramente necesario. **Lactancia.** Se desconoce si la argipresina se transfiere a la leche materna y afecta al lactante. La argipresina se debe administrar con precaución a pacientes lactantes. **Fertilidad.** No se dispone de datos. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han realizado estudios para evaluar el efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquina. **4.8 Reacciones adversas.** Resumen del perfil toxicológico. Las reacciones adversas expuestas a continuación, que se consideran posible o probablemente relacionadas con la administración de argipresina, se notificaron en 1588 pacientes que padecían hipotensión tras shock séptico, de los cuales 909 han sido incluidos en ensayos clínicos controlados. Las reacciones adversas graves más frecuentes (incidencia inferior al 10 %) fueron: Arritmia potencialmente mortal, isquemia mesentérica, isquemia digital e isquemia miocárdica aguda. **Listado tabular de reacciones adversas.** Las reacciones adversas que se pueden producir durante el tratamiento con Empressin se resumen a continuación y se presentan por clase de órgano, aparato o sistema y categoría de frecuencia. Muy frecuentes (≥1/10). Frecuentes (≥1/100 a <1/10). Poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100). Raras (≥1/10 000 a <1/1000). Muy raras (<1/10 000). Desconocida (no se puede establecer a partir de los datos disponibles).

Clase de órgano, aparato o sistema (SOC) del MedDRA	Frecuencia de las reacciones adversas
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Poco frecuente: hiponatremia Desconocida: Hiperhidratación, diabetes insípida tras la suspensión del tratamiento
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes: temblores, vértigo, cefalea
Trastornos cardíacos	Frecuentes: arritmia, angina de pecho, isquemia miocárdica Poco frecuentes: disminución del gasto cardíaco, arritmia potencialmente mortal, paro cardíaco
Trastornos vasculares	Frecuentes: vasoconstricción periférica, necrosis, palidez perioral
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes: constricción bronquial
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes: cólicos, isquemia intestinal Poco frecuentes: náuseas, vómitos, flatulencia, necrosis intestinal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: necrosis cutánea, isquemia digital** Poco frecuentes: sudoración, urticaria

Clase de órgano, aparato o sistema (SOC) del MedDRA	Frecuencia de las reacciones adversas
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Raras: se ha observado anafilaxia (paro cardíaco o choque) poco después de la inyección de argipresina
Exploraciones complementarias	Poco frecuentes: en dos ensayos clínicos, algunos pacientes con choque vasodilatador mostraron un aumento de las concentraciones plasmáticas de transaminasas y bilirrubina, y una disminución de las cifras de trombocitos durante el tratamiento con argipresina.

** La isquemia digital puede requerir intervención quirúrgica en algunos pacientes. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación. Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es. **4.9 Sobre dosis.** Si se produce una hiperhidratación, no se deben administrar líquidos y se puede interrumpir temporalmente el tratamiento con argipresina hasta que se produzca la poliuria. En casos graves, se puede proceder a una diuresis osmótica utilizando manitol, dextrosa hipertónica, urea con o sin furosemida. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS 5.1 Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: vasopresina y análogos, código ATC: H01BA01. **Mecanismo de acción.** La argipresina (vasopresina arginina) es una hormona endógena con efectos osmorreguladores, vasopresores, hemostáticos y en el sistema nervioso central. En los efectos periféricos de la vasopresina arginina participan diferentes receptores de la vasopresina, como los receptores V1a, V1b, V2. Se han hallado receptores V1 en los vasos sanguíneos arteriales que provocan una vasoconstricción a través de un aumento del calcio ionizado citoplasmático a través de la cascada del fosfatidil-inositol-bisfosfato, que es el efecto principal de la argipresina. Durante la perfusión de vasopresina, se puede observar una respuesta lineal de la presión arterial en pacientes que sufren un shock vasodilatador (séptico, vasopléjico y síndrome de respuesta inflamatoria repentina). En concreto, se ha demostrado una correlación significativa entre los cambios en la presión arterial media corregida basal y la dosis de vasopresina. También se demostró una relación lineal significativa comparable entre las dosis de vasopresina y el aumento de la resistencia periférica, así como la disminución de la necesidad de norepinefrina. Se ha observado una disminución en la frecuencia cardíaca de los pacientes con shock séptico mientras se iniciaba la administración de vasopresina y se reducía paralelamente la de catecolaminas. En un estudio en voluntarios humanos, que investigaba el efecto de la perfusión de vasopresina después de lisinopril, las frecuencias cardíacas disminuyeron de 67 +/- 6,5 a 62 +/- 4,5 latidos por minuto (P < 0,05). La supresión de la frecuencia cardíaca y del índice cardíaco (IC) solo se podría esperar con un intervalo posológico de 0,1 U.I./min y superior. **Eficacia clínica.** La evidencia de la eficacia clínica de la argipresina en la indicación para la hipotensión refractaria a catecolaminas se basa en el análisis de varios ensayos clínicos y publicaciones. En este análisis se ha incluido a un total de 1588 pacientes con shock séptico que han sido tratados con vasopresina en condiciones controladas hasta la fecha. La mayor investigación de la vasopresina en el shock séptico fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado y con doble enmascaramiento (el ensayo VASST), en el que 778 pacientes con shock séptico fueron aleatorizados a recibir bien vasopresina a dosis bajas (de 0,01 a 0,03 U.I./min) o norepinefrina (de 5 a 15 µg/min), además de vasopresores sin enmascaramiento. Se consideró para su inclusión en el estudio que los pacientes tuvieran 16 años de edad o más, con un shock séptico resistente a líquidos, definido como la ausencia de respuesta a 500 ml de solución salina normal, o la necesidad de vasopresores o norepinefrina a dosis bajas. Los pacientes tenían que haber recibido ≥ 5 µg/min de norepinefrina o equivalente durante al menos seis horas consecutivas en las 24 horas precedentes y tenían que haber recibido al menos 5 µg/min en la última hora antes de la aleatorización o un equivalente de norepinefrina a > 15 µg/h durante tres horas consecutivas. La variable principal fue la muerte por cualquier causa y se evaluó 28 días después del inicio del tratamiento con argipresina. No se produjeron diferencias significativas entre los grupos de vasopresina (35,4 %) y de norepinefrina (39,3 %) (intervalo de confianza del 95 % -2,9 % a +10,7 %; p = 0,26). De igual modo, no se observaron diferencias significativas en la tasa de mortalidad a los 90 días (43,9 % y 49,6 %, respectivamente; p = 0,11). En un reciente estudio aleatorizado con doble enmascaramiento (VANISH) que comparaba la norepinefrina con el uso temprano de argipresina (hasta 0,06 U/min), la mortalidad en el grupo de argipresina fue del 30,9 % y en el grupo de norepinefrina fue del 27,5 %. Se observaron uno o más acontecimientos adversos graves en el 10,7 % de los pacientes tratados con argipresina y en el 8,3 % de los tratados con norepinefrina. La diálisis fue necesaria en un número significativamente menor de pacientes del grupo de argipresina (25,4 %) en comparación con el grupo de norepinefrina (35,3 %). **Efectos sobre los intervalos QT y QTc.** Se demostró que las dosis altas experimentales de vasopresina provocaban arritmias ventriculares en animales. En el intervalo posológico previsto y con la forma de administración indicada (perfusión crónica), no se ha descrito una prolongación de QT y QTc. Se han descrito casos aislados de torsades de pointes en pacientes que recibían vasopresina para el tratamiento de hemorragias varicosas esofágicas a dosis más de 10 veces superiores al nivel recomendado, pero no es posible obtener conclusiones finales sobre el potencial de provocación de dichas taquicardias. **Población pediátrica.** En un estudio aleatorizado, con doble enmascaramiento y controlado con placebo (Choong et al., 2009) que incluía a 69 pacientes pediátricos con shock vasodilatador (edad de entre 4 y 14 años, 54 con shock séptico), 35 pacientes recibieron vasopresina (dosis inicial de 0,0005 U/kg/min que se aumentó a 0,002 U/kg/min) y 34 placebo. No se observaron diferencias entre la vasopresina y el placebo en la variable principal (tiempo de estabilidad hemodinámica sin vasoactivos: 49,7 horas en el grupo de vasopresina y 47,1 horas en el grupo de placebo) ni en la variable secundaria de eficacia; por ejemplo, días sin respirador, etc. Respecto a la mortalidad, 10 pacientes (30,3 %) murieron en el grupo de vasopresina y 5 (15,6 %) en el grupo de placebo. No está claro hasta qué punto estos resultados están condicionados por las diferencias basales encontradas en los dos grupos de tratamiento. **5.2 Propiedades farmacocinéticas.** Las concentraciones plasmáticas en situación de equilibrio se alcanzaron después de 30 min de perfusión continua de dosis de entre 10 y 350 µg/kg/min (es decir, 0,007-0,0245 U/min), lo que corresponde a una semivida inferior a 10 minutos. La exposición plasmática estaba cercana a la linealidad con la dosis en este intervalo posológico. El metabolismo de la vasopresina era demostrable en homogenizados de riñón e hígado humanos. Aproximadamente el 5 % de una dosis subcutánea de argipresina se elimina inalterada por la orina cuatro horas después de la aplicación. No se han llevado a cabo estudios específicos que investiguen la farmacocinética en pacientes con disfunción renal o hepática. No se dispone de información sobre la influencia que la edad, el sexo y la raza tienen sobre los efectos farmacocinéticos. No se dispone de datos FC para la población pediátrica. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.** No se dispone de resultados de búsquedas sistemáticas sobre seguridad preclínica, toxicidad a dosis repetidas, toxicidad para la reproducción y el desarrollo, genotoxicidad y potencial carcinogénico. La experiencia clínica con el uso de la argipresina no muestra riesgos especiales para los seres humanos. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Cloruro sódico, ácido acético glacial para el ajuste del pH y agua para preparaciones inyectables. **6.2 Incompatibilidades.** Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6. **6.3 Período de validez.** 18 meses. Una vez abierto, diluir y usar inmediatamente. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (2 °C - 8 °C). Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Ampollas de vidrio transparente (tipo I, con un anillo de rotura en la parte estrecha de la ampolla) con 2 ml de concentrado para solución para perfusión. Tamaños de envase: 5 y 10 ampollas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Empressin concentrado no se debe administrar sin diluir. Se debe comprobar la presencia de partículas visibles y la decoloración de la solución antes de usarla. Solamente deben usarse soluciones claras e incoloras. Preparar una solución para perfusión diluyendo 2 ml del concentrado con 48 ml de solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) (lo que equivale a 0,8 U.I. de argipresina por ml). El volumen total tras la dilución debe ser de 50 ml. Ampollas para un solo uso, deseche la solución sobrante. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Orpha-Devel Handels und Vertriebs GmbH Winttergasse 85/1B A-3002 Purkersdorf, Austria. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Octubre 2018 **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Enero 2018

