

Agentes vasoactivos en sepsis: revisión crítica de la literatura

Vasoactive Agents in Sepsis: A Critical Review of the Literature

Recibido: 28 julio 2022 | Aceptado: 22 marzo 2023

JULIÁN BARAHONA-CORREA^a

Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario San Ignacio-Pontificia
Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8244-2958>

VANESSA PÉREZ CARRILLO

Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9600-8597>

JULIÁN RONDÓN-CARVAJAL

Servicio de Medicina Interna, Hospital Alma Máter de Antioquia, Departamento
de Medicina Interna, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9804-8990>

ANDRÉS LASERNA

Department of Anesthesia and Perioperative Medicine, University of Rochester
Medical Center, Rochester, NY, Estados Unidos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2071-3142>

RESUMEN

Uno de los objetivos terapéuticos más importantes en el abordaje del paciente séptico es impactar tempranamente en el curso de la vasoplejia subyacente, por medio de medicamentos con potencial vasoactivo. Si bien se plantea un manejo multimodal que incluya técnicas de monitoreo apropiadas y enfoques personalizados, la vasoconstricción excesiva puede empeorar la insuficiencia orgánica múltiple, así como algunos inodiladores ser deletéreos para el perfil hemodinámico de pacientes con choque séptico. Ofrecemos una revisión actualizada de la evidencia en el uso de vasoactivos en pacientes con sepsis.

Palabras clave

sepsis; choque séptico; vasopresores; inotrópicos; vasoplejia.

ABSTRACT

One of the essential therapeutic objectives in the approach to the septic patient is to impact early on the course of the underlying vasoplegia using medication with vasoactive potential. Multimodal management is paramount, including appropriate monitoring techniques and personalized approaches, since excessive vasoconstriction can worsen multiple organ failure, and some inodilators may be deleterious to the hemodynamic profile of patients with septic shock. We offer an updated critical review of the evidence of vasoactive agents managing patients with sepsis.

Keywords

sepsis; septic shock; vasopressors; inotropic; vasoplegia.

^a Autor de correspondencia: barahonaj@javeriana.edu.co

Cómo citar: Barahona-Correa J, Pérez Carillo V, Rondón-Carvajal J, Laserna A. Agentes vasoactivos en sepsis: revisión crítica de la literatura. Univ. Med. 2022;64(2). <https://doi.org/10.11144/javeriana.umed64-2.seps>

Introducción

La sepsis es un problema de salud pública a escala mundial. Desde 2017, la Asamblea Mundial de la Salud y la Organización Mundial de la Salud la consideran una prioridad de salud global, al adoptar una resolución para mejorar la prevención, el diagnóstico y la atención clínica de la sepsis. Su incidencia es cercana a 0,5 por cada 1000 personas/año; además, se estiman más de 6 millones de muertes al año por choque séptico (1). Si bien entre de 1990 y 2017, la incidencia estandarizada por edad se redujo en un 37% (IC95%: 11,8-54,5) y la mortalidad disminuyó en un 52,8% (IC95%: 47,7-57,5) (1,2), se sigue estimando una tasa de mortalidad hospitalaria del 10% (hasta un 40% en casos de choque séptico y un 60% en choque refractario). Los pacientes con requerimientos de vasopresores mayores de $1\mu\text{g/kg/min}$ de norepinefrina o equivalentes alcanzan una mortalidad cercana al 80%-90% (2,3). Su diagnóstico temprano y manejo óptimo son fundamentales para incidir en estas cifras (2).

La sepsis debe entenderse como una emergencia médica caracterizada por la hipoperfusión tisular. Se define como un síndrome fisiopatológico subyacente a una respuesta desproporcionada por parte del hospedero a un proceso infeccioso, y representa una de las principales causas de morbilidad en todo el mundo (3). Este fenómeno debe detectarse tempranamente, con el fin de lograr su mitigación y reversión. La piedra angular de su tratamiento es la reanimación con cristaloides; mientras que el uso de agentes vasoactivos se reserva para los casos en los cuales no hay una respuesta favorable a la reanimación hídrica (4). Restaurar la perfusión tisular es uno de los principales objetivos, de manera que si la presión arterial media (PAM) persiste menor a 65 mmHg, luego de una reanimación óptima con cristaloides (al menos 30mL/kg), debe considerarse el soporte vasopresor para alcanzar esta meta.

El tiempo de inicio de los vasopresores es un predictor independiente de la mortalidad (5-7). Un estudio de cohorte retrospectiva en pacientes con choque séptico encontró que la mortalidad aumentó un 5,3% por cada hora de

retraso en el inicio del vasopresor, una vez que el choque fue identificado. Por otro lado, su administración temprana condujo a una duración más corta de uso de otros vasopresores y dosis totales menores del fármaco administrado (8). El artículo ofrece una revisión crítica de la evidencia actual respecto al uso de agentes vasoactivos en sepsis, con el fin de apoyar la toma de decisiones en el contexto del paciente afectado por esta condición clínica. Esta revisión puede ser complementada con la lectura del estudio de Cheng et al. (9).

Definiciones

La sepsis es una disfunción orgánica potencialmente mortal, provocada por una respuesta desregulada del huésped a la infección. El Tercer Consenso Internacional para la Definición de la Sepsis y el Choque Séptico (Sepsis-3) (3) estableció como definición operativa que la disfunción orgánica puede estimarse por un aumento en la puntuación de la evaluación secuencial de la falla orgánica (SOFA) de 2 puntos o más (tabla 1) (3). El puntaje SOFA de base se asume como 0; sin embargo, en pacientes con disfunción orgánica (aguda o crónica) previa al inicio de la infección, se debe calcular basándose en el puntaje SOFA que confiera esta condición previa. Esta definición nace de un estudio multicéntrico que incluyó a más de 148000 pacientes con sospecha de infección, en el que se evaluó la capacidad discriminatoria de diferentes puntajes. El puntaje SOFA se eligió como recomendación, dada su mayor simpleza y por el hecho de ser más conocido entre el personal de salud. El cambio en al menos 2 puntos o más en el puntaje SOFA presentó una capacidad discriminatoria adecuada del riesgo de mortalidad: se asoció con una mortalidad mayor del 10%. Esta tasa de mortalidad es mayor a la del infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST (*i.e.*, 8%) (10).

Tabla 1.
Definiciones operativas en sepsis

Concepto	Definición operativa
Sepsis	Incremento de 2 o más puntos en el puntaje SOFA, respecto al puntaje basal
Choque séptico	Requerimiento de soporte vasopresor para mantener PAM > 65mmHg y lactato sérico mayor de 2 mmol/L (1.8 mg/dL), posterior a una reanimación hídrica adecuada (30mL/kg).
Choque séptico refractario	Presencia de hipotensión más disfunción de órgano terminal, que requiere una alta dosis de soporte vasopresor (a menudo, mayor de 0.5 µg/kg/min de norepinefrina o su equivalente).

Fuente: (3), (5).

SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment* (se debe tener en cuenta que el puntaje SOFA debe calcularse en relación con la disfunción orgánica aguda o crónica previa a la infección); PAM: presión arterial media.

El *choque séptico* está dado en pacientes con una PAM menor a 65 mmHg y lactato sérico mayor de 2 mmol/L (1,8 mg/dL), a pesar de la reanimación hídrica óptima guiada por metas, en ausencia de hipovolemia (3). La presencia de ambos criterios se asoció con una mortalidad mayor al 40%, por lo que se eligió como criterio estándar (11).

El *choque séptico refractario* se define como la presencia de hipotensión más disfunción de un órgano terminal, que requiere una alta dosis de soporte vasopresor (usualmente, mayor de 0,5 µg/kg/min de norepinefrina o su equivalente) (5).

Agentes vasoactivos

Contamos con diferentes grupos de agentes vasoactivos para el manejo del paciente con choque séptico (figura 1). Estos medicamentos presentan diferentes mecanismos de acción (figura 2) y pueden clasificarse según sus efectos (tabla 2) (12). La tabla 3 presenta las dosis de los principales agentes vasoactivos (12).

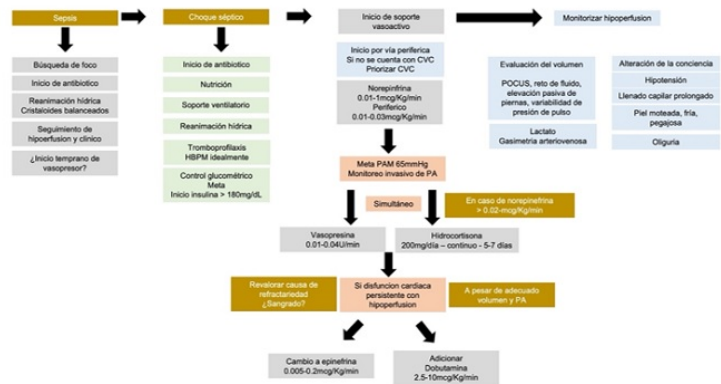


Figura 1.

Algoritmo de evaluación y manejo de sepsis y choque séptico

HBPM: heparina de bajo peso molecular;
CVC: catéter venoso central; PAM: presión arterial media; POCUS: ecografía a la cabecera del paciente (de *point-of-care ultrasound*)

Fuente: basado en (23).

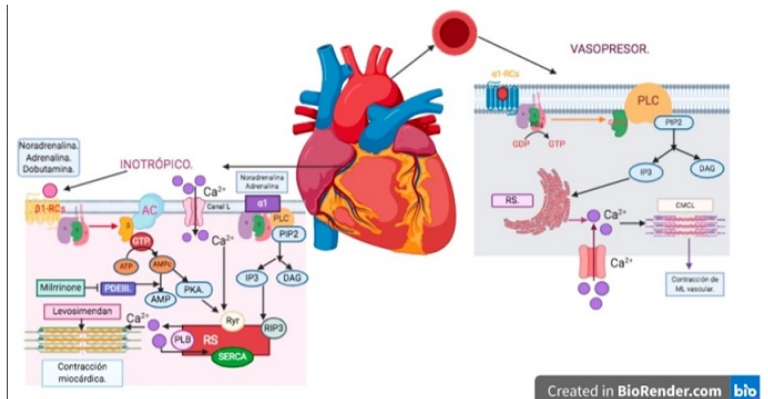


Figura 2.

Mecanismos de acción de los diferentes agentes vasoactivos

Tabla 2.

Clasificación de los agentes vasoactivos

		Efectos vasculares periféricos	
		Vasodilatación	Vasoconstricción
Efectos inotrópicos directos	Si	Inodilatadores Dobutamina Milrinone	Inoconstrictores Norepinefrina Epinefrina Dopamina
	No	Vasodilatadores Nitroglicerina Nitroprusiato	Vasoconstrictores Fenilefrina Vasopresina

Fuente: adaptado y modificado de (12).

Tabla 3.
Dosis de medicamentos vasoactivos en sepsis

Medicamento	Dosis inicial	Rango de dosis usual
Norepinefrina (µg/kg/min)	0,01-0,04	0,04-1
Epinefrina (µg/kg/min)	0,02-0,05	0,005-0,2
Dopamina (µg/kg/min)	2-10	2-20
Vasopresina (UI/min)	0,01-0,04*	0,01-0,04*
Dobutamina (µg/kg/min)	2,5-5	2,5-10
Milrinone (µg/kg/min)	0,25	0,25-0,75

Fuente: adaptado y modificado de (12).

*Usualmente dosis de 1,8-2 UI/h.

Uso de vasopresores en sepsis

Norepinefrina

Derivado hidroxilado de la dopamina. Es el principal neurotransmisor endógeno liberado por los nervios adrenérgicos posganglionares. Es agonista de los receptores α -1 y β -1 adrenérgicos, con poca acción en los receptores β -2. Dado su potencial vasoconstrictor con algunas propiedades inotrópicas (13,14), aumenta la presión arterial sistólica, diastólica y de pulso (15); además, incrementa la resistencia vascular renal, esplácnica, hepática y del músculo estriado, así como el flujo coronario, debido al aumento de la presión arterial diastólica y la estimulación indirecta de los cardiomiocitos, que liberan vasodilatadores locales (13,14).

La norepinefrina está indicada en choque séptico y cardiogénico para mantener una PAM mayor de 65 mmHg. Las dosis terapéuticas usuales oscilan entre 0,02 y 0,3 µg/kg/min. Como principales efectos adversos se describen taquiarritmias auriculares y ventriculares, así como isquemia acral en menos del 2% de los pacientes (14,15). Es el vasopresor de elección en choque séptico (16), dado un déficit endógeno teórico relativo en este escenario, que afecta la microcirculación, el gasto cardíaco y la dinámica volumétrica (tanto volumen circulante efectivo como volumen sanguíneo estresado) (16-18).

De Backer et al. (19) compararon la norepinefrina y la dopamina en pacientes con choque, y tuvieron como desenlace primario la tasa de muerte a 28 días; los desenlaces

secundarios fueron el número de días sin requerimiento de soporte vasoactivo o la ocurrencia de eventos adversos. Se incluyeron 1679 pacientes de características similares, aleatorizados en ambos brazos, y aunque no hubo diferencia en la mortalidad a 28 días (52,5% para dopamina vs. 48,5% para norepinefrina; OR: 1,17; intervalo de confianza [IC] 95%: 0,97-1,42; $p = 0,10$), se describió un mayor número de arritmias en el grupo de la dopamina (204 casos; 24,1% vs. 102 casos, 12,4% en el grupo de norepinefrina; $p < 0,001$). Así mismo, un análisis por subgrupos de 280 pacientes con choque cardiogénico documentó mayor mortalidad a 28 días en el grupo de la dopamina, a diferencia de otros tipos de choque.

Posteriormente, un metanálisis (20) comparó ambos agentes en choque séptico (5 estudios observacionales, 6 ensayos aleatorizados). Tras excluir estudios de características heterogéneas, se encontró que el uso de la dopamina se asociaba con mayor mortalidad a 28 días (RR: 1,23; IC95%: 1,05-1,43; $p < 0,01$) y mayor tasa de arritmias (RR: 2,34; IC95%: 1,46-3,77; $p < 0,001$). A partir de 32 ensayos clínicos, Avni et al. (21) confirmaron las ventajas de la norepinefrina sobre la dopamina, no solo en términos de mortalidad por todas las causas (RR: 0,89 [IC 95%: 0,81-0,98; $p < 0,01$], reducción del riesgo absoluto del 11% [NNT 9]), sino también en términos de presión venosa central, gasto urinario y niveles de lactato. También se evidenció un menor riesgo de arritmias con el uso de norepinefrina comparado con dopamina (RR: 0,48 [IC95%: 0,40-0,58]). No hubo beneficios en términos de mortalidad en comparación con la vasopresina, la terlipresina, la fenilefrina ni la adrenalina (21).

Dopamina

La dopamina es un neurotransmisor central endógeno. Es el precursor inmediato de la norepinefrina y la adrenalina en la vía sintética de las catecolaminas. Actúa sobre receptores dopaminérgicos y adrenérgicos. Aunque controversial, se han planteado efectos

dependientes de la dosis: a dosis menores de 2 $\mu\text{g/kg/min}$ promueve la vasodilatación local, al estimular receptores postsinápticos $D1$ dopaminérgicos en los lechos coronario, renal, mesentérico y cerebral, así como receptores presinápticos $D2$ en tejidos renales (22); a dosis entre 2 y 5 $\mu\text{g/kg/min}$ aumenta la frecuencia cardíaca y, a su vez, el gasto cardíaco, a través de la estimulación directa de los receptores β -adrenérgicos en el miocardio y la liberación de norepinefrina de las neuronas simpáticas vasculares. A dosis de entre 5 y 15 $\mu\text{g/kg/min}$, aumenta la frecuencia cardíaca y genera vasoconstricción periférica al estimular receptores β y α -adrenérgicos (13,14).

Está indicada en bradicardia sintomática, choque séptico y cardiogénico. La dosis usual está entre 2 y 20 $\mu\text{g/kg/min}$. Los principales efectos adversos descritos son taquiarritmias (particularmente, fibrilación auricular) (19), isquemia cardíaca e hipertensión arterial severa.

En sepsis puede ser útil en pacientes con afectación de la función sistólica, aunque con mayor riesgo arritmogénico que otros agentes (23). Puede afectar la respuesta endocrina por medio del eje hipotálamo-hipófisis (24). No está recomendada a dosis bajas como tratamiento para mejorar la lesión renal aguda en pacientes críticamente enfermos. Podría ser una alternativa en falla cardíaca en el contexto de hipotensión, si no se cuenta con norepinefrina (25,26).

Epinefrina

La epinefrina es una catecolamina endógena con alta afinidad por los receptores $\beta-1$, $\beta-2$ y $\alpha-1$ en el músculo liso cardíaco y en el vascular (14,15). Los efectos β -adrenérgicos son más pronunciados a dosis bajas, con aumento de la contractilidad miocárdica y de la frecuencia cardíaca; a dosis altas predominan los efectos $\alpha-1$ adrenérgicos vasoconstrictores (27). El flujo sanguíneo coronario aumenta a expensas de mayor duración relativa de la diástole, además de estimular miocitos con posterior liberación de vasodilatadores locales, que contrarrestan

la vasoconstricción coronaria mediada por receptores $\alpha-1$.

Está indicada en choque séptico y cardiogénico, paro cardíaco, bradicardias sintomáticas y anafilaxia, con una dosis usual entre 0,01 y 0,20 $\mu\text{g/kg/min}$. Entre los efectos adversos se señalan arritmias ventriculares, isquemia acral, acidemia metabólica, hiperlactatemia (probablemente por activación $\beta-2$ de las vías glicolíticas aeróbicas) (28) e hipertensión arterial severa (15).

En 2007 se publicó un estudio prospectivo de 330 pacientes con choque séptico manejados con epinefrina vs. norepinefrina más dobutamina. No hubo diferencias entre los grupos en mortalidad a 28 o a 90 días, duración de estancia hospitalaria, tiempo de uso de vasopresores, tiempo en obtener la meta hemodinámica ni en puntuación SOFA. El grupo con epinefrina tuvo valores de pH arterial más bajos durante los primeros 4 días y concentraciones de lactato más altas el día 1, sin impacto en los desenlaces primarios (29).

Un ensayo clínico realizado en 2008 por Myburgh et al. (30) comparó norepinefrina vs. epinefrina en pacientes críticamente enfermos. Se analizó un subgrupo de 158 pacientes con choque séptico, sin diferencias en tasa de mortalidad a 28 o 90 días, el tiempo medio para alcanzar meta de la PAM, ni en el número de días sin vasopresores. Se retiraron más pacientes del grupo de epinefrina por razones como taquicardia, acidosis láctica e incumplimiento de los objetivos del estudio. Si bien no parecen existir diferencias mayores en términos de desenlaces entre el uso de norepinefrina comparado con epinefrina, la guía de Surviving Sepsis Campaign (SSC) 2021 sugiere el uso de norepinefrina como primer agente vasoactivo (23).

Vasopresina

La vasopresina es sintetizada en la neurohipófisis como una prohormona en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo (31). Se libera tras el aumento de la osmolalidad plasmática, en respuesta a la hipotensión y ante

estímulos como dolor, náuseas e hipoxia. Es producida en menor grado por el corazón, en respuesta al estrés de la pared cardíaca y por la glándula suprarrenal, como efecto colateral a la liberación de catecolaminas. Actúa sobre receptores V1 ($V1\alpha$ en el músculo liso vascular, $V1\beta$ en la hipófisis) mediando la constricción del músculo liso vascular y receptores V2 (sistema de conductos colectores renales), que llevan a la reabsorción de agua libre en el túbulo colector (13,14,32); por tanto, su efecto vasopresor es independiente del estímulo de receptores adrenérgicos.

Si bien durante el choque séptico temprano se encuentra elevada, posterior a las 24-48 horas del choque persistente, sus concentraciones regresan a los valores normales. Este fenómeno se conoce como *deficiencia relativa de vasopresina*, teniendo en cuenta que sus cantidades deberían continuar elevadas en el contexto de hipotensión (23,33). Así, su suplementación podría llevar a mejoras significativas en la presión arterial mediante la vasoconstricción periférica (con una particular afinidad por la vasculatura del lecho esplácnico, que representa aproximadamente el 20% al 30% del gasto cardíaco total en reposo y consume un 20% a 35% del oxígeno total) (34). Por esto, la SSC 2021 recomienda asociarla con norepinefrina cuando la hipotensión es refractaria e incluso como segunda línea en choque séptico, al alcanzar una dosis de norepinefrina entre 0,25 y 0,5 $\mu\text{g/kg/min}$ (23). Su uso en este escenario tiene como objetivo adicional reducir la dosis de norepinefrina; no se recomienda en monoterapia (23,35).

La dosis usual titulable se encuentra entre 0,01 y 0,04 UI/min hasta una dosis máxima con efecto neurohumoral de 2 UI/min. Sin embargo, usualmente se administra a una dosis fija de 0,03 UI/min (equivalente a 1,8-2 UI/h). Si bien se ha estudiado con una dosis de hasta 0,06 UI/min (36), las dosis altas se asocian con efectos adversos, como taquiarritmias e isquemia digital, cardíaca y esplácnica, usualmente dependientes de la dosis (15). Se asocia con un aumento de las concentraciones de lactato sérico en pacientes con sepsis (37).

El estudio VANISH (36) comparó la vasopresina con la norepinefrina, ambas con hidrocortisona o sin esta, con un diseño factorial de 2×2 . Su desenlace primario fue el desarrollo de lesión renal aguda en pacientes con choque séptico. No se encontraron diferencias entre los grupos. La mediana del número de días libres de lesión renal aguda fue de 9 días. Como desenlace secundario, se exploró la tasa de mortalidad a 28 días sin observar diferencias. En esta misma línea, el estudio multicéntrico de Russell et al. (38) incluyó a 778 pacientes con sepsis en terapia vasopresora. Los autores evaluaron el uso de vasopresina más norepinefrina vs. norepinefrina en monoterapia, y aquí el desenlace primario fue la tasa de mortalidad global a 28 días. Los pacientes se estratificaron antes de la aleatorización según dosis de norepinefrina en choque no severo (dosis de norepinefrina entre 5 y 15 $\mu\text{g/min}$) y choque severo (norepinefrina $>15 \mu\text{g/min}$). La adición de vasopresina a una dosis baja (0,01 a 0,03 UI/min) llevó a un ahorro de dosis de norepinefrina durante los primeros 4 días, sin prevenir efectos adversos. No hubo diferencia en el desenlace primario. Sin embargo, el tratamiento combinado se asoció con una menor mortalidad a 90 días (35,8% vs. 46,1%; RR: 0,78 [IC 95%: 0,61-0,99]; $p = 0,04$) en pacientes con choque no severo (norepinefrina $<15 \mu\text{g/min}$).

Un análisis *ad hoc* encontró que los pacientes tratados con glucocorticoides sistémicos que recibieron vasopresina tuvieron una menor frecuencia de disfunción de órganos y una menor tasa de mortalidad en comparación con la monoterapia (35,9% vs. 44,7%; $p = 0,03$) (39). La guía de SSC 2021 (23) realizó un metaanálisis de 10 ensayos clínicos y encontró una reducción de la mortalidad de la terapia combinada de norepinefrina más vasopresina vs. monoterapia con norepinefrina (RR: 0,91; IC 95%: 0,83-0,99), sin diferencias relevantes en el riesgo de isquemia digital o arritmias. Sin embargo, el riesgo de estas complicaciones aún es materia de debate (40,41).

Fenilefrina

La fenilefrina es un potente agonista α -1 con propiedades vasoconstrictoras, sin efectos cardíacos directos. Aumenta el tono arterial y venoso a dosis terapéuticas, lo que conduce a cambios rápidos en la PAM y genera bradicardia refleja. Su evidencia clínica en sepsis es limitada. Está indicada en hipotensión aguda (e.g., vagal o mediada por medicamentos), estenosis aórtica con hipotensión y cardiomiopatía hipertrófica. Su dosis usual inicial es de 100-180 $\mu\text{g}/\text{min}$, 40-60 $\mu\text{g}/\text{min}$ como mantenimiento, con posteriores bolos de 50-200 μg cada 20 minutos. Los efectos adversos más descritos son el deterioro de la función cardíaca y la bradicardia refleja (15).

El ensayo prospectivo de Morelli et al. (42) para evaluar los efectos de una terapia de primera línea con fenilefrina vs. norepinefrina en pacientes con choque séptico (32 pacientes) tuvo como meta una PAM entre 65 y 75 mmHg. No se encontraron diferencias en términos de rendimiento cardiopulmonar, transporte global de oxígeno ni hemodinámica regional en el soporte hemodinámico inicial del choque séptico.

Angiotensina II

En Estados Unidos, la angiotensina II (AT-II) recibió aprobación regulatoria para su uso como vasopresor en choque séptico y otros tipos de choque distributivo (2,43). El ensayo clínico ATHOS (44) evaluó el uso de AT-II vs. placebo en pacientes con choque séptico refractario que venían recibiendo norepinefrina a dosis de 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o su dosis equivalente en otro vasopresor. El desenlace primario fue una buena respuesta a las 3 horas, definida como un incremento de 10 mmHg sobre la PAM inicial o una meta de al menos 75 mmHg en esta misma variable, sin requerir el aumento de la dosis de vasopresores de base. Se incluyeron 321 pacientes (163 recibieron AT-II y 158 recibieron placebo); 259 cursaban con sepsis (80,7%). El uso de AT-II se asoció con una mayor frecuencia del desenlace primario que el placebo (OR: 7,95; IC95%: 4,76-13,3). Las necesidades de

norepinefrina durante las primeras 3 horas fueron significativamente menores en el grupo de AT-II ($-0,03$ frente a $+0,03$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$; $p < 0,001$). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la mortalidad a 7 días (29% frente a 35%; $p = 0,22$) o 28 días (46% frente a 54%; $p = 0,12$). Las tasas de falla multiorgánica fueron similares en ambos grupos (15,3% vs. 14,6%, con una p no significativa [NS]). Finalmente, se experimentaron más casos de trombosis venosa profunda en comparación con grupo el placebo (1,8% frente a 0%; $p = \text{NS}$) (44).

Uso de inotrópicos en sepsis

A pesar de que el choque séptico implica un estado hiperdinámico en respuesta al fenómeno de vasoplejia, la vasodilatación periférica prolongada y el incremento en el índice cardíaco (mayor de 4 L/min/m²) pueden llevar a una falla cardíaca con gasto cardíaco elevado, en el contexto de una disfunción miocárdica mediada por sustancias proinflamatorias (45). Este tipo de agentes presentan beneficios en el escenario del choque séptico, una vez se asegure un retorno venoso óptimo con vasopresores. En el grupo de pacientes sépticos con evidencia de disfunción miocárdica o hipoperfusión, a pesar de la restauración de un adecuado volumen intravascular tras la reanimación inicial, la dobutamina es el fármaco de primera elección (15).

Se han demostrado diferencias pequeñas en las tensiones de oxígeno entre arterias epicárdicas y el seno coronario, lo que sugiere un metabolismo celular alterado y cambios en los mecanismos de autorregulación de la microvasculatura. Recientemente, se ha planteado un efecto inhibitorio directo de las exotoxinas bacterianas en los canales *If* del nodo sinusal, lo que explicaría una respuesta cronotrópica inapropiada en contexto de mayor demanda metabólica (46). Sin embargo, la utilidad de los inotrópicos (dobutamina, milrinone, levosimendán) en sepsis es materia de debate. Se debe recordar el efecto vasodilatador asociado con su uso, que plantearía una solución que se interpretaría como

contraintuitiva en un escenario de vasoplejia (47). Por esta razón, son conocidos también como *inodilatadores*. Más allá del debate que se plantea, el racional fisiológico para su uso es lograr un incremento en el gasto cardíaco y el transporte de oxígeno, con el objetivo de lograr recuperar el metabolismo aeróbico celular (47).

Las guías de SSC recomiendan el uso de inotrópicos en presencia de disfunción miocárdica, representada en un bajo gasto cardíaco, un aumento en las presiones de llenado o la persistencia de señales de hipoperfusión tisular, a pesar de la recuperación de la presión arterial media y un adecuado estado volumétrico con el uso de vasopresores y reanimación hídrica (47). Sin embargo, los efectos de estos medicamentos sobre la mortalidad hospitalaria en pacientes con choque séptico no están claros. Sato et al. (48) encontraron en 72 de 417 pacientes con choque séptico, a quienes se les administraron inotrópicos (17%), que el uso de epinefrina y dobutamina se asoció con una mortalidad hospitalaria significativamente mayor (epinefrina: HR: 4,79; IC95%: 2,12-10,82; $p = 0,001$; dobutamina: HR: 2,53; IC95%: 1,30-4,95; $p = 0,046$). Los efectos de la epinefrina y la dobutamina fueron dependientes del tiempo y la dosis. El uso de milrinona, por su parte, no se asoció con un aumento de la mortalidad (HR: 1,07; IC95%: 0,42-2,68; $p = 0,345$).

Dobutamina

La dobutamina es una catecolamina sintética con una fuerte afinidad por los receptores adrenérgicos β -1 y β -2. Es un potente inotrópico que actúa a través de los receptores β -1, con una actividad cronotrópica más débil. Activa la cascada de la guanina-nucleótido mediante proteínas G, lo que incrementa la actividad de la adenilato ciclasa y la conversión del trifosfato de adenosina (ATP) a adenosina monofosfato cíclico (AMPc), que explica el efecto inotrópico positivo y el aumento en el consumo de oxígeno. A nivel periférico, la estimulación de los receptores β -2 causa vasodilatación y genera la caída de la resistencia

vascular periférica (14,49). Las dosis terapéuticas usuales oscilan entre 5 y 15 $\mu\text{g/kg/min}$ (15).

Los postulados de Rivers et al. (50) señalaban iniciar la dobutamina si la saturación venosa de oxígeno (ScvO_2 , medida en la unión cavoatrial o en la aurícula derecha, a través de un catéter venoso central) seguía siendo menor a un 70% tras la reanimación con líquidos, un hematocrito mayor del 30% o el inicio de vasopresores. Después de 6 horas de reanimación, un número significativamente mayor de pacientes recibieron dobutamina si estaban en el brazo terapéutico vs. el grupo convencional (14% frente al 1%; $p < 0,001$). Este tratamiento temprano, dirigido a un objetivo, se asoció con una tasa de mortalidad significativamente más baja. Sin embargo, es cuestionable si la dobutamina mejora la mortalidad en sepsis y choque séptico. Tres estudios aleatorizados, independientes y multicéntricos —ProCESS (51), ProMiSe (52) y ARISE (53,54)—, que evaluaron la terapia temprana dirigida por metas vs. la reanimación convencional, no demostraron beneficios (55).

En los últimos años se ha venido citando la importancia de variables fisiológicas como el volumen estresado y el no estresado. Además de aumentar la contractilidad cardíaca, un inotrópico efectivo también debe alterar las propiedades de estos circuitos, correspondientes a la presión media de llenado sistémico para aumentar el retorno venoso. Estas adaptaciones de los circuitos se combinan con los efectos inotrópicos de la dobutamina en el miocardio para aumentar el gasto cardíaco, lo que también predeciría que el efecto de la dobutamina sea mayor cuando hay reservas adecuadas en el volumen no estresado que se reclutarán para que las infusiones de volumen puedan aumentar su acción (56,57). Cheng et al. (9) publicaron un metanálisis de 43 ensayos clínicos aleatorizados y concluyeron que la administración combinada de norepinefrina y dobutamina se asoció con una menor tasa de mortalidad a 28 días en pacientes con choque séptico, en comparación con otros agentes vasoactivos. De igual forma, el uso de norepinefrina más terlipresina se asoció con menor mortalidad en unidades de cuidado intensivo (UCI); por su parte, la

terlipresina y la vasopresina se relacionaron con un menor tiempo de estancia en UCI y hospitalización, respectivamente. (58). En otro metanálisis reciente, el uso de dobutamina junto a norepinefrina se asoció con una mayor probabilidad de supervivencia (59).

Milrinone

El milrinone es un inhibidor de la fosfodiesterasa-3 (isoenzima III). El aumento en la concentración de AMPc dentro del miocito lleva a una mayor disponibilidad de calcio intracelular durante la sístole, con una liberación rápida durante la diástole. En el músculo liso vascular llevará a menor disponibilidad intracelular de calcio y ello generará la relajación del tejido vascular, lo que explica sus propiedades inodilatadoras (60). Teniendo en cuenta el efecto vasodilatador con hipotensión secundaria, el efecto del milrinone tiende a ser teóricamente deletéreo en sepsis y choque séptico (47).

Las dosis en infusión van de 0,375 a 0,75 $\mu\text{g/kg/min}$. Los efectos máximos se esperan en los primeros 15 min tras iniciar la infusión. Si la presión de llenado ventricular es baja, puede precipitarse hipotensión arterial, dada la reducción que induce en la presión en cuña; de ahí que se recomiende el uso de catéter de Swan-Ganz para su monitorización.

La información del efecto del milrinone en sepsis o choque séptico proviene de estudios pequeños, particularmente en población pediátrica, y de estudios experimentales en modelos de sepsis, sin evidencia clara en estudios clínicos (47). No existen estudios clínicos aleatorizados ni metanálisis en relación con este medicamento. En la plataforma de registro de ensayos clínicos ClinicalTrials.gov se registra un experimento clínico (NCT05122884) que se encuentra en fase de reclutamiento de pacientes y con plan de finalizar en 2024 (61).

En la literatura se encuentran únicamente los reportes de Tomicic et al. (62,63), que evaluaron 72 registros clínicos de pacientes con diagnóstico de choque séptico con disfunción miocárdica asociada y que recibieron

milrinone; un 20% de los pacientes recibieron dobutamina simultáneamente. Se concluyó que el milrinone podría optimizar el rendimiento cardiovascular en el choque séptico con un perfil de seguridad, en apariencia, favorable. Llamativamente, un estudio publicado en 2021 comparó la dobutamina con el milrinone en pacientes con choque cardiogénico y no encontró diferencias entre ambos grupos en términos del desenlace compuesto (mortalidad hospitalaria, resucitación posterior a parada cardíaca, requerimiento de soporte mecánico o de trasplante cardíaco, infarto cardíaco no fatal, eventos cerebrovasculares o inicio de soporte renal) (64).

Levosimendán

El levosimendán es un agente con doble mecanismo de acción que incluye la sensibilización al calcio de las proteínas contráctiles y la apertura de los canales de potasio dependientes del ATP. La unión dependiente de calcio a la troponina C aumenta la contractilidad ventricular sin incrementar la concentración intracelular de calcio o afectar la relajación diastólica, lo que puede impactar favorablemente la energía del miocardio en comparación con otras terapias inotrópicas (65). Tiene una alta unión a proteínas plasmáticas (97%). Los metabolitos activos derivados del metabolismo hepático e intestinal son el OR-1855 y el OR-1896 (13).

Se recomienda iniciar con una dosis de carga de 6-12 $\mu\text{g/kg}$, perfundida durante 10 min, para luego continuar con una infusión continua de 0,1 $\mu\text{g/kg/min}$. Se debe considerar su uso en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica agudamente descompensada, con gasto cardíaco bajo y presiones de llenado altas (patrón de Stevenson C), en un escenario posterior a un infarto agudo al miocardio o tras una cirugía cardiotorácica; así mismo, en choque cardiogénico de origen isquémico (66). Sin embargo, la evidencia en sepsis es controvertida. Inicialmente, un metanálisis publicado en 2015, en el que se incluyeron 246 pacientes, reportó un

beneficio en la mortalidad (67); no obstante, dos metanálisis posteriores no lo encontraron.

En 2017 se llevó a cabo un metanálisis de 7 ensayos clínicos aleatorizados (68), en el cual se comparó el uso de levosimendán vs. dobutamina en pacientes adultos con sepsis y choque séptico, cuyos desenlaces fueron la tasa de mortalidad, las concentraciones de lactato en la sangre, el índice cardíaco y el requerimiento de norepinefrina. El uso de levosimendán no tuvo ningún beneficio, en términos de mortalidad, en comparación con el uso de dobutamina (OR: 0,77; IC95%: 0,45-132; $p = 0,34$) ni en la duración de estancia en una UCI (mediana de 4,7 días; IC95%: -10,3-0,9 días; $p = 0,10$). Los pacientes que recibieron levosimendán tuvieron un cantidad menor de lactato en la sangre (diferencia de medias estandarizada: -0,95; IC95%: -1,64-0,27; $p = 0,006$) y un índice cardíaco más alto (diferencia de medias: 0,44; IC95%: 0,17-0,71; $p = 0,001$). Los requisitos de noradrenalina fueron similares en ambos grupos. Un segundo metanálisis publicado en 2018, que incluyó a 1036 pacientes en 10 estudios, no encontró beneficio alguno en la mortalidad (OR: 0,89; IC95%: 0,69-1,16; $p = 0,39$) (69). En el caso de los pacientes con choque séptico y sospecha de disfunción miocárdica, la guía de SSC 2021 tiene una posición en contra del uso de levosimendán (23).

Perspectivas futuras

Si bien la reanimación hídrica continúa siendo una de las estrategias cardinales del manejo del choque séptico, su uso no es inocuo: la expansión de volumen influye en las concentraciones intra- y extracelulares de electrolitos, el equilibrio ácido-base y la distribución del volumen corporal. Su uso puede asociarse con: 1) edema intersticial, que puede alterar la difusión de oxígeno a los tejidos, y 2) alteración de la perfusión tisular, al incrementar las presiones de vasculares. La sobrecarga de volumen se ha vinculado con un aumento en la mortalidad, sin haberse demostrado causalidad, teniendo en cuenta que pueden existir sesgos asociados a

pacientes con una afectación más severa y a un mayor requerimiento de reanimación hídrica (4).

La evidencia reciente no ha encontrado diferencias significativas entre el tipo de solución usada (balanceada, por ejemplo, lactato de Ringer vs. solución salina normal al 0,9%), la velocidad de infusión, ni en el uso de una estrategia restrictiva comparada con la usual (70-72). Estos fenómenos apoyan la idea de buscar estrategias tempranas capaces de repercutir positivamente en los desenlaces de pacientes con choque séptico.

Uso temprano de vasoactivos

Basado en el objetivo primario de la reversión de la hipoperfusión tisular, se ha venido explorando la utilidad del inicio temprano de agentes vasoactivos en casos de sepsis (4). De hecho, la actualización de 2018 del paquete propuesto por la SSC propone su inicio en la primera hora en casos de hipotensión que amenace la vida (6,7). Llamativamente, la guía de 2021 de la SSC no emite ninguna recomendación en este sentido (23). Se han propuesto diferentes beneficios del inicio temprano del soporte vasoactivo, entre ellas (4,73-77): 1) el tiempo y la severidad de la hipotensión, que se han asociado con mayor riesgo de mortalidad en pacientes sépticos, por lo que la reducción del tiempo de hipotensión podría generar un beneficio; 2) mejorar el gasto cardíaco, al mejorar la precarga y la contractilidad miocárdica; 3) mejorar la presión diastólica, lo cual puede incrementar la perfusión coronaria y, por tanto, impactar positivamente en la disfunción miocárdica; 4) mejorar la perfusión microcirculatoria; 5) aumentar la PAM, con mejoría del flujo mesentérico y de la oxigenación tisular; 6) prevenir la lesión y posterior disfunción orgánica; 7) reducir las dosis totales requeridas de noradrenalina, y 8) puede modular la respuesta inmune en sepsis. Sin embargo, la evidencia que soporte esta intervención aún es limitada y controversial.

El estudio CENSER (78), un estudio clínico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, fase II, que incluyó a 310 pacientes en

Tailandia, evaluó el efecto de una dosis baja y temprana de noradrenalina (por vía periférica, hasta alcanzar $0,05 \mu\text{g/kg/min}$) comparado con la estrategia usual de cuidado (*i.e.*, reanimación hídrica óptima, inicio temprano de antibiótico adecuado, control de foco infeccioso y soporte órgano-específico a criterio del médico tratante) en pacientes con sepsis e hipotensión. La infusión se mantuvo estable durante 24 h. El objetivo primario fue establecer el efecto sobre el control del choque a las 6h del inicio de la intervención, definido como un compuesto de PAM $> 65 \text{ mmHg}$ más 1) gasto urinario $> 0,5 \text{ L/kg/min}$ durante 2 h, o 2) una reducción en la concentración sérica de lactato $> 10\%$ comparado con el nivel inicial. En caso de no lograrse la atenuación del choque después de al menos 30 mL/kg de cristaloides y la infusión en estudio (*e.g.*, noradrenalina o placebo), se permitieron los vasopresores de etiqueta abierta. Todos los pacientes fueron incluidos en el estudio durante la primera hora de estancia hospitalaria. El brazo experimental alcanzó más frecuentemente el objetivo primario, comparado con el grupo control (76% vs. 48%, $p < 0,001$). Todos los componentes del desenlace compuesto se alcanzaron con mayor frecuencia en el grupo experimental.

Como era de esperar, el soporte con noradrenalina se inició más tempranamente en el grupo experimental, sin encontrar diferencias entre los grupos con respecto al volumen administrado de líquidos. No hubo diferencias en la mortalidad a 28 días (15,5% vs. 21,9%; $p = 0,15$) ni en la necesidad de soporte ventilatorio o renal, aunque el estudio no fue diseñado para encontrar diferencias de estos desenlaces. Respecto a los eventos adversos, en el grupo experimental hubo una menor frecuencia de edema pulmonar cardiogénico (14% vs. 27%; $p = 0,004$) y de arritmias *de novo* (11% vs. 20%; $p = 0,03$). No se encontraron diferencias en la frecuencia de complicaciones, como isquemia intestinal o de extremidades.

Hammond et al. (79) publicaron un ensayo clínico controlado de inicio temprano ($<4 \text{ h}$) de norepinefrina más vasopresina vs. norepinefrina en monoterapia en pacientes con choque séptico.

El desenlace primario fue el tiempo en lograr una PAM mayor a 65 mmHg y mantenerla por al menos 4 h. Hubo una tendencia a lograr la meta de la PAM más rápido en el grupo de intervención. Otros estudios sin grupo control han sugerido una mejoría en diferentes desenlaces (8,80,81).

Si bien los hallazgos del estudio CENSER no implican un cambio generalizado de la práctica, sí pueden apoyar el inicio temprano del soporte vasoactivo por vía periférica en aquellos pacientes que lo requieran; este inicio no debería ser retrasado por la dificultad para obtener una vía venosa central o una cama en la UCI (76). Son necesarios estudios clínicos controlados fase III con desenlaces fuertes (*e.g.*, mortalidad) que determinen la utilidad del inicio temprano de la noradrenalina. Por su parte, existe evidencia que no respalda el uso temprano de vasoactivos y que sugiere incluso peores desenlaces. Un estudio observacional coreano en 16 centros encontró un riesgo mayor de muerte a 28 días (HR: 1,28; IC95%: 1,26-2,65) en pacientes con inicio temprano de vasopresor ($<1 \text{ h}$) (82). Por su parte, un estudio observacional en 33 centros, en su mayoría en Estados Unidos, encontró que el incremento de dosis de vasoactivo durante las primeras 6 h de su inicio se asociaba con un mayor riesgo de muerte (83). No descartamos que este hallazgo pueda ser explicado por un peor estado inicial de los pacientes.

Conclusiones

Las metas de reanimación deben ir más allá de conseguir valores específicos de la PAM. La evaluación de la perfusión tisular con diferentes metas clínicas y bioquímicas debe considerarse un constructo y debe ser individualizado en el contexto del paciente. Si bien no es posible hacer una recomendación estandarizada a todos los pacientes, hallazgos crecientes sustentan la utilidad del tiempo de llenado capilar como estrategia de seguimiento a la cabecera del paciente. Estos respaldan que la norepinefrina es el vasopresor de elección en pacientes con choque séptico y que debe considerarse la

adición de vasopresina cuando no se logran las metas de reanimación esperadas con las dosis titulables de norepinefrina. El uso de soporte inotrópico presenta evidencia contradictoria; sin embargo, puede generar efectos positivos sobre la mortalidad en pacientes con sepsis y gasto cardíaco bajo. Aunque la evidencia aún es escasa, el uso temprano de soporte vasoactivo aparece como una estrategia sensata y con una alta probabilidad de influir positivamente en los desenlaces clínicos de los pacientes con diagnóstico confirmado de sepsis.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses para el presente manuscrito.

Referencias

1. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet* (London, England) 2020;395:200-11.
2. Allen JM, Feild C, Shoulders BR, Voils SA. Recent Updates in the pharmacological management of sepsis and septic shock: a systematic review focused on fluid resuscitation, vasopressors, and corticosteroids. *Ann Pharmacother*. 2019;53:385-95.
3. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:801-10.
4. Ospina-Tascón GA, Hernandez G, Bakker J. Should we start vasopressors very early in septic shock? *J Thorac Dis*. 2020;12:3893-6.
5. Nandhabalan P, Ioannou N, Meadows C, Wyncoll D. Refractory septic shock: our pragmatic approach. *Crit Care*. 2018;22:215.
6. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Crit Care Med*. 2018;46:997-1000. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003119>
7. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive Care Med*. 2018;44:925-8. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5085-0>
8. Bai X, Yu W, Ji W, Lin Z, Tan S, Duan K, et al. Early versus delayed administration of norepinephrine in patients with septic shock. *Crit Care*. 2014;18:532.
9. Cheng L, Yan J, Han S, Chen Q, Chen M, Jiang H, et al. Comparative efficacy of vasoactive medications in patients with septic shock: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care*. 2019;23(1):168. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2427-4>
10. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:762-74.
11. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:775-87.
12. Jentzer JC, Coons JC, Link CB, Schmidhofer M. Pharmacotherapy update on the use of vasopressors and inotropes in the intensive care unit. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2015;20:249-60.

13. Carrillo-Esper R, Leal-Gaxiola P. Actualidades de fármacos vasopresores e inotrópicos en anestesia. *Rev Mex Anesthesiol.* 2009;32:S74-76.
14. Overgaard CB, Dzavík V. Inotropes and vasopressors: review of physiology and clinical use in cardiovascular disease. *Circulation.* 2008;118:1047-56.
15. Stratton L, Berlin DA, Arbo JE. Vasopressors and Inotropes in Sepsis. *Emerg Med Clin North Am.* 2017;35:75-91.
16. Hamzaoui O, Scheeren TWL, Teboul J-L. Norepinephrine in septic shock: when and how much? *Curr Opin Crit Care.* 2017;23:342-7.
17. Hamzaoui O, Jozwiak M, Geffriaud T, Sztrymf B, Prat D, Jacobs F, et al. Norepinephrine exerts an inotropic effect during the early phase of human septic shock. *Br J Anaesth.* 2018;120:517-24.
18. De Backer D, Pinsky M. Norepinephrine improves cardiac function during septic shock, but why? *Br J Anaesth.* 2018;120:421-4.
19. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med.* 2010;362:779-89.
20. De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, Vincent J-L. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med.* 2012;40:725-30.
21. Avni T, Lador A, Lev S, Leibovici L, Paul M, Grossman A. Vasopressors for the treatment of septic shock: systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10:e0129305.
22. Branco RG. Dopamine in sepsis- beginning of the end? *Pediatr Crit Care Med.* 2016;17:1099-100.
23. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock. 2021. *Intensive Care Med.* 2021;47:1181-247.
24. Beck GC, Brinkkoetter P, Hanusch C, Schulte J, van Ackern K, van der Woude FJ, et al. Clinical review: immunomodulatory effects of dopamine in general inflammation. *Crit Care.* 2004;8:485-91.
25. Kellum JA, M Decker J. Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis. *Crit Care Med.* 2001;29:1526-31.
26. Marik PE. Low-dose dopamine: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2002;28:877-83.
27. Colling KP, Banton KL, Beilman GJ. Vasopressors in Sepsis. *Surg Infect (Larchmt)* 19:202-7.
28. Mahmoud KM, Ammar AS. Norepinephrine supplemented with dobutamine or epinephrine for the cardiovascular support of patients with septic shock. *Indian J Crit Care Med.* 2012;16:75-80.
29. Annane D, Vignon P, Renault A, Bollaert P-E, Charpentier C, Martin C, et al. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet (London, England).* 2007;370:676-84.
30. Myburgh JA, Higgins A, Jovanovska A, Lipman J, Ramakrishnan N, Santamaria J, et al. A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2008;34:2226-34.
31. Kam PCA, Williams S, Yoong FFY. Vasopressin and terlipressin: pharmacology and its

- clinical relevance. *Anaesthesia*. 2004;59:993-1001.
32. Meresse Z, Medam S, Mathieu C, Duclos G, Vincent J-L, Leone M. Vasopressors to treat refractory septic shock. *Minerva Anesthesiol*. 2020;86.
33. Russell JA, Wellman H, Walley KR. Vasopressin versus norepinephrine in septic shock: a propensity score matched efficiency retrospective cohort study in the VASST coordinating center hospital. *J intensive care*. 2018;6:73.
34. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Ashton RC, Seo S, D'Alessandro D, et al. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation*. 1997;95:1122-5.
35. Patel BM, Chittock DR, Russell JA, Walley KR. Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology*. 2002;96:576-82.
36. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, Perkins GD, Cecconi M, Cepkova M, et al. Effect of early vasopressin vs norepinephrine on kidney failure in patients with septic shock: the VANISH Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316:509-18.
37. Severson KA, Ritter-Cox L, Raffa JD, Celi LA, Gordon WJ. Vasopressin administration is associated with rising serum lactate levels in patients with sepsis. *J Intensive Care Med*. 2020;35:881-8.
38. Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hébert PC, Cooper DJ, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008;358:877-87.
39. Russell JA, Walley KR, Gordon AC, Cooper DJ, Hébert PC, Singer J, et al. Interaction of vasopressin infusion, corticosteroid treatment, and mortality of septic shock. *Crit Care Med*. 2009;37:811-8.
40. McIntyre WF, Um KJ, Alhazzani W, Lengyel AP, Hajjar L, Gordon AC, et al. 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;319:1889-900.
41. Nagendran M, Russell JA, Walley KR, Brett SJ, Perkins GD, Hajjar L, et al. Vasopressin in septic shock: an individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med*. 2019;45:844-55.
42. Morelli A, Ertmer C, Rehberg S, Lange M, Orecchioni A, Laderchi A, et al. Phenylephrine versus norepinephrine for initial hemodynamic support of patients with septic shock: a randomized, controlled trial. *Crit Care*. 2008;12:R143.
43. Aschenbrenner DS. New Hypotension Treatment for Septic Shock. *Am J Nurs*. 2018;118:22.
44. Khanna A, English SW, Wang XS, Ham K, Tumlin J, Szerlip H, et al. Angiotensin II for the treatment of vasodilatory Shock. *N Engl J Med*. 2017;377:419-30.
45. Kakiyama Y, Ito T, Nakahara M, Yamaguchi K, Yasuda T. Sepsis-induced myocardial dysfunction: pathophysiology and management. *J Intensive Care*. 2016;4:22.
46. Ramachandran G. Gram-positive and gram-negative bacterial toxins in sepsis: a brief review. *Virulence*. 2014;5:213-8.
47. Ospina-Tascón GA, Calderón-Tapia LE. Inodilators in septic shock: should these be used? *Ann Transl Med*. 2020;8:796.
48. Sato R, Ariyoshi N, Hasegawa D, Crossey E, Hamahata N, Ishihara T, et

- al. Effects of Inotropes on the Mortality in Patients With Septic Shock. *J Intensive Care Med.* 2021;36:211-9.
49. Bayram M, De Luca L, Massie MB, Gheorghiade M. Reassessment of dobutamine, dopamine, and milrinone in the management of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol.* 2005;96:47G-58G.
50. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345:1368-77.
51. ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med.* 2014;370:1683-93.
52. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, et al. Protocolised Management In Sepsis (ProMISe): a multicentre randomised controlled trial of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of early, goal-directed, protocolised resuscitation for emerging septic shock. *Health Technol Assess.* 2015;19:i-xxv, 1-150.
53. Peake SL, Bailey M, Bellomo R, Cameron PA, Cross A, Delaney A, et al. Australasian resuscitation of sepsis evaluation (ARISE): a multi-centre, prospective, inception cohort study. *Resuscitation.* 2009;80:811-8.
54. Sato R, Nasu M. Time to re-think the use of dobutamine in sepsis. *J Intensive Care.* 2017;5:65.
55. Osborn TM. Severe Sepsis and Septic Shock Trials (ProCESS, ARISE, ProMISe): What is Optimal Resuscitation? *Crit Care Clin.* 2017;33:323-44.
56. Magder S. Volume and its relationship to cardiac output and venous return. *Crit Care.* 2016;20:271.
57. Magder S. Erratum to: Volume and its relationship to cardiac output and venous return. *Crit Care.* 2017;21:16.
58. Serpa Neto A, Nassar AP, Cardoso SO, Manetta JA, Pereira VGM, Espósito DC, et al. Vasopressin and terlipressin in adult vasodilatory shock: a systematic review and meta-analysis of nine randomized controlled trials. *Crit Care.* 2012;16:R154.
59. Belletti A, Benedetto U, Biondi-Zoccai G, Leggieri C, Silvani P, Angelini GD, et al. The effect of vasoactive drugs on mortality in patients with severe sepsis and septic shock. A network meta-analysis of randomized trials. *J Crit Care.* 2017;37:91-8.
60. Kisilitsina ON, Rich JD, Wilcox JE, Pham DT, Churyla A, Vorovich EB, et al. Shock - classification and pathophysiological principles of therapeutics. *Curr Cardiol Rev.* 2019;15:102-13.
61. Clinicaltrials. Milrinone versus placebo in patients with septic shock [internet]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05122884>
62. Tomicic V, Zouein L, Espinoza J, Ugarte S. Milrinone role in treatment of septic shock. *Crit Care.* 2015;19:P154.
63. Tomicic V, Zouein L, Iribarren G, Arenas Á. Rol de la milrinona en el tratamiento del shock séptico. *Rev Chil Med Intensiva.* 2022;36:61-71.
64. Mathew R, Di Santo P, Jung RG, Marbach JA, Hutson J, Simard T, et al. Milrinone as compared with dobutamine in the treatment of

- cardiogenic shock. *N Engl J Med.* 2021;385:516-25.
65. Lehtonen L, Pöder P. The utility of levosimendan in the treatment of heart failure. *Ann Med.* 2007;39:2-17.
66. Greco T, Calabrò MG, Covello RD, Greco M, Pasin L, Morelli A, et al. A Bayesian network meta-analysis on the effect of inodilatory agents on mortality. *Br J Anaesth.* 2015;114:746-56.
67. Zangrillo A, Putzu A, Monaco F, Oriani A, Frau G, De Luca M, et al. Levosimendan reduces mortality in patients with severe sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomized trials. *J Crit Care.* 2015;30:908-13.
68. Bhattacharjee S, Soni KD, Maitra S, Baidya DK. Levosimendan does not provide mortality benefit over dobutamine in adult patients with septic shock: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Anesth.* 2017;39:67-72.
69. Chang W, Xie JF, Xu JY, Yang Y. Effect of levosimendan on mortality in severe sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomised trials. *BMJ Open.* 2018;8:1-8.
70. Zampieri FG, Machado FR, Biondi RS, Freitas FGR, Veiga VC, Figueiredo RC, et al. Effect of intravenous fluid treatment with a balanced solution vs 0.9% saline solution on mortality in critically ill patients: the BaSICS Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;326(9):1-12. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.11684>
71. Zampieri FG, Machado FR, Biondi RS, Freitas FGR, Veiga VC, Figueiredo RC, et al. Effect of slower vs faster intravenous fluid bolus rates on mortality in critically ill patients: The BaSICS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;326(9):830-8. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.11444>
72. Meyhoff TS, Hjortrup PB, Wetterslev J, Sivapalan P, Laake JH, Cronhjort M, et al. Restriction of intravenous fluid in ICU patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2022;386:2459-70.
73. Varpula M, Tallgren M, Saukkonen K, Voipio-Pulkki L-M, Pettilä V. Hemodynamic variables related to outcome in septic shock. *Intensive Care Med.* 2005;31:1066-71.
74. Dünser MW, Takala J, Ulmer H, Mayr VD, Luckner G, Jochberger S, et al. Arterial blood pressure during early sepsis and outcome. *Intensive Care Med.* 2009;35:1225-33.
75. Maheshwari K, Nathanson BH, Munson SH, Khangulov V, Stevens M, Badani H, et al. The relationship between ICU hypotension and in-hospital mortality and morbidity in septic patients. *Intensive Care Med.* 2018;44:857-67.
76. Russell JA, Gordon AC, Walley KR. Early May be better: early low-dose norepinephrine in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199:1049-51.
77. Nishikawa M, Mak JC, Shirasaki H, Harding SE, Barnes PJ. Long-term exposure to norepinephrine results in down-regulation and reduced mRNA expression of pulmonary beta-adrenergic receptors in guinea pigs. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1994;10:91-9.
78. Permpikul C, Tongyoo S, Viarasilpa T, Trainarongsakul T, Chakorn T, Udompanturak S. Early use of norepinephrine in septic shock resuscitation (CENSER): a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199:1097-105.
79. Hammond DA, Ficek OA, Painter JT, McCain K, Cullen J, Brotherton AL, et al. Prospective open-label trial of early concomitant vasopressin

and norepinephrine therapy versus initial norepinephrine monotherapy in septic shock. *Pharmacotherapy*. 2018;38:531-8.

80. Morimatsu H, Singh K, Uchino S, Bellomo R, Hart G. Early and exclusive use of norepinephrine in septic shock. *Resuscitation*. 2004;62:249-54.

81. Hamzaoui O, Georger J-F, Monnet X, Ksouri H, Maizel J, Richard C, et al. Early administration of norepinephrine increases cardiac preload and cardiac output in septic patients with life-threatening hypotension. *Crit Care*. 2010;14:R142.

82. Yeo HJ, Lee YS, Kim TH, Jang JH, Lee HB, Oh DK, et al. Vasopressor initiation within 1 hour of fluid loading is associated with increased mortality in septic shock patients: analysis of national registry data. *Crit Care Med*. 2022;50:e351-60.

83. Roberts RJ, Miano TA, Hammond DA, Patel GP, Chen J-T, Phillips KM, et al. Evaluation of vasopressor exposure and mortality in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 2020;48:1445-53.