



VASOPRESORES NO CATECOLAMINÉRGICOS EN EL MANEJO DEL SHOCK:

Una revisión narrativa y
metaanálisis de estudios clínicos
aleatorizados.

Ciclo de Metodología Científica II - 2021

Grupo: 64

Tutor: Dr. José Gorrasi.

Institución:

Departamento de Emergencia - Hospital de
Clínicas "Dr. Manuel Quintela"

Autores:

Br. Martín Díaz¹.

Br. Mariana Funes¹.

Br. Verónica Hermida¹.

Br. Catalina Kavedjian¹.

Br. Martín Kavedjian¹.

Dr. José Gorrasi².

¹ Ciclo de Metodología Científica II 2021 - Facultad de Medicina - Universidad de la República, Uruguay.

² Prof. Agr. Departamento de Emergencia - Facultad de Medicina - Universidad de la República, Uruguay.

Índice

Resumen.....	3
Antecedentes	4
Introducción	5
Objetivos.....	7
Materiales y métodos	8
Resultados.....	9
Shock séptico	9
Postoperatorio de cirugía cardíaca.....	10
Shock en el paciente gran quemado	10
Resultados del metaanálisis.....	11
<i>Frecuencia cardíaca con el uso de vasopresina</i>	11
<i>Índice cardíaco con el uso de vasopresina</i>	12
<i>Mortalidad con el uso de vasopresina</i>	13
<i>Mortalidad con el uso de terlipresina</i>	13
<i>Resistencias vasculares sistémicas con el uso de azul de metileno</i>	14
<i>Mortalidad con el uso de azul de metileno</i>	15
Discusión.....	19
Limitantes	23
Conclusiones	23
Agradecimientos	23
Referencias bibliográficas.....	24
Anexos	31

Tablas y figuras

Figura 1. Resultados de frecuencia cardíaca con el uso de vasopresina vs. control en el shock séptico.

Figura 2. Resultados de la frecuencia cardíaca con el uso de vasopresina vs. solución salina 0.9% como control en el shock vinculado al POCC.

Figura 3. Resultados de índice cardíaco con el uso de vasopresina vs. control en el shock séptico.

Figura 4. Resultados de índice cardíaco con el uso de vasopresina vs. control en el shock del POCC.

Figura 5. Efecto de vasopresina comparada con control sobre la mortalidad en el shock séptico.

Figura 6. Efecto de terlipresina comparado con control sobre la mortalidad en el shock séptico.

Figura 7. Efecto de azul de metileno comparado con control sobre resistencias vasculares sistémicas en POCC.

Figura 8. Efecto de azul de metileno comparado con control sobre la mortalidad en el shock séptico.

Figura 9. Efecto del azul de metileno comparado con control sobre la mortalidad en el POCC.

Tabla 1. Shock séptico y gran quemado.

Tabla 2. POCC.

Resumen

Antecedentes: La refractariedad a catecolaminas se presenta como un final hemodinámico común a los diferentes tipos de shock, que deriva en la administración de altas dosis de estos, situación asociada a resultados clínicos desfavorables. La fisiopatología de la vasodilatación sistémica es compleja. En este sentido, es creciente el interés en vasopresores no catecolaminérgicos, que actúan en diferentes vías de la contracción muscular lisa vascular, aportando un efecto vasopresor sinérgico.

Objetivo: Evaluar la respuesta al tratamiento con vasopresores no catecolaminérgicos en pacientes con shock asociado al postoperatorio de cirugía cardíaca (POCC), sepsis y grandes quemados.

Materiales y métodos: Se realizó una búsqueda en las bases PubMed, LILACS, Embase y Cochrane Central Register de estudios clínicos y revisiones en pacientes adultos con shock séptico, POCC o asociado a grandes quemados y administración de al menos uno de los siguientes vasopresores: azul de metileno (AM), angiotensina II (AII), vasopresina (VP), terlipresina (TP). Se realizó una revisión narrativa y un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) para el análisis estadístico de variables hemodinámicas, efecto ahorrador de catecolaminas y mortalidad.

Resultados: Se incluyeron 137 artículos, 31 ECA se utilizaron para el metaanálisis. Del análisis cualitativo se observó un aumento de la presión arterial media (PAM) y resistencias vasculares sistémicas (RVS) con efecto ahorrador de catecolaminas para los 4 fármacos. El metaanálisis evidenció una disminución significativa de la mortalidad con AM (RR: 0,12 IC95%: 0,02;0,95) en pacientes con shock en el POCC. Ninguno de los fármacos analizados determinó cambios significativos en la mortalidad en pacientes con shock séptico.

Conclusión: Todos los fármacos incluidos aumentan la PAM y tienen un efecto ahorrador de catecolaminas sin deterioro de la función cardíaca. Sus efectos sobre la mortalidad son menos claros, siendo necesarios estudios con mayor número de pacientes para mejorar la calidad de la evidencia.

Palabras clave:

Vasoplegia, Septic shock, Cardiac surgery, Burns, Vasopressors, Refractory shock, Intensive Care Unit.

Summary

Background: Refractoriness to catecholamines is a final potential hemodynamic state for all types of circulatory shock that leads to the administration of high doses of catecholamines, which is associated with poor clinical outcomes. Pathophysiology of systemic vasodilation is complex, in this sense, there has been a rising interest in non-catecholaminergic vasopressors which target

different pathways of vascular smooth muscle contraction, potentially resulting in a synergic vasopressor effect.

Purpose: Assess the hemodynamic and clinical response of patients with shock associated with sepsis, post cardiac surgery (POCC) and burns to non-catecholaminergic vasopressors.

Materials and Methods: PubMed, LILACS, Embase and the Cochrane Central Register were searched. Clinical studies and reviews in adult patients with septic, postcardiac surgery and burns shock with the administration of at least one of the following non adrenergic vasopressors: methylene blue (MB), angiotensin II (AII), vasopressin (VP), terlipressin (TP) were included. A literature review and a meta-analysis of randomized clinical trials was done to analyze hemodynamic variables, catecholaminergic sparing effect and mortality.

Results: 137 articles were included, 31 clinical trials for the metanalysis. The qualitative revision showed an increase in mean arterial pressure (MAP), systemic vascular resistance (SVR) and a catecholamine sparing effect for all vasopressors. Metanalysis results evidenced a significant decrease in mortality in shock postcardiac surgery with MB (RR: 0,12 IC95%: 0,02;0,95). Non-significant effect was shown for mortality in patients with septic shock.

Conclusion: All included vasopressors increase MAP resulting in a catecholamine sparing effect with no decrease in cardiac output. Effects over mortality are less precise, which enlightens the need for additional studies to improve the quality of evidence.

Keywords

Vasoplegia, Septic shock, Cardiac surgery, Burns, Vasopressors, Refractory shock, Intensive Care Unit

Antecedentes:

Los estados de shock son la expresión de una falla circulatoria aguda, generalizada y profunda que resulta en el inadecuado aporte y/o utilización de oxígeno por los tejidos, lo que deriva en disfunción orgánica múltiple, amenazando la vida¹. Es una situación frecuente en la unidad de cuidados intensivos (UCI), dándose en un tercio de los pacientes ingresados² y su mortalidad se estima entre un 30-50%³.

En el paciente hipotenso, cuando la presión arterial media (PAM) desciende por debajo de un nivel crítico, se instala una hipoperfusión tisular que de perpetuarse determina daño multiorgánico y eventualmente la muerte del paciente⁴. Esto explica la necesidad de contar con estrategias para aumentar la PAM, dentro de las cuales se encuentra la fluidoterapia como primera línea de tratamiento, necesaria, pero insuficiente para alcanzar los objetivos de perfusión tisular adecuados en los pacientes con shock distributivo, determinando la necesidad de asociar fármacos que actúen

en el sector vascular de la regulación de la presión arterial sistémica⁵. Noradrenalina (NA) es el vasopresor de preferencia en este tipo de shock⁶.

Los pacientes que responden de forma insuficiente a la fluidoterapia y al estímulo catecolaminérgico exógeno, requieren un aumento de este último. Sin embargo, dosis de NA mayores a 1 µg/kg/min están asociadas a una mortalidad mayor al 80-90%⁷⁻⁹. La falla cardiovascular refractaria a tratamiento es causa del 20% de las muertes en UCI y más del 40% en pacientes en shock^{2,10,11}. Este escenario clínico se beneficiaría de estrategias que permitan reducir la dosis de catecolaminas empleadas, mejorando en paralelo los parámetros hemodinámicos que ponen en riesgo la vida del paciente. Los fármacos vasopresores no catecolaminérgicos ofrecerían una alternativa que cumple con este objetivo.

En la literatura se describe el uso de vasopresores no catecolaminérgicos para el tratamiento del shock que no responde a catecolaminas. Debido a esto se decidió revisar la respuesta a estos fármacos en el tratamiento del shock aplicado a alguno de los escenarios clínicos que frecuentemente evolucionan hacia un estado de no respuesta, siendo estos los pacientes en el postoperatorio de cirugía cardíaca (POCC), pacientes sépticos y pacientes grandes quemados.

Introducción

Shock refractario: Definiciones y fisiopatología

El shock refractario se presenta como una vía final común de todos los estados de shock.

Existen varias definiciones de shock refractario. La mayoría convergen en un punto común que es la resistencia a catecolaminas, interpretada como la incapacidad de alcanzar la PAM objetivo, necesidad de altas dosis de noradrenalina (en la mayoría utilizando como punto de corte valores entre 0.5 µg/kg/min y 1 µg/kg/min) o necesidad de otro vasopresor de rescate³. Mayores dosis de catecolaminas se asocian con un aumento de los efectos adversos graves dosis dependientes, predominando los eventos cardíacos como taquiarritmias y lesión miocárdica¹². Efectos adversos menos frecuentes, pero potencialmente graves, son el aumento de la presión arterial pulmonar, hipercoagulabilidad, inhibición de la peristalsis, efectos de la esfera endocrinológica e inmunomodulación^{13,14}.

La resistencia a catecolaminas se atribuye a diferentes causas. Estudios en humanos y animales sugieren una disminución de receptores α en estadios avanzados de sepsis^{15,16}, sumado a su desensibilización secundaria a la acidosis metabólica¹⁷ y un probable efecto de las especies reactivas del oxígeno (ERO) en la inactivación de las catecolaminas circundantes¹⁸.

En los estados de shock existe una afectación creciente del tono vasomotor consecuencia del estado proinflamatorio por el daño isquémico celular. Esta inflamación se potencia en situaciones de sepsis, grandes quemados y pacientes sometidos a circulación extracorpórea. Las citoquinas

proinflamatorias y el lipopolisacárido (LPS) aumentan la síntesis de óxido nítrico (ON) mediante la inducción de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) que determina un efecto vasodilatador en el músculo liso vascular (MLV) mediado por cGMP-PKG¹⁹. A su vez, las ERO y las especies reactivas del nitrógeno (ERN), ácido sulfhídrico (H₂S), la acidemia e hipoxia activan canales de K⁺ ATP sensibles en la membrana del MLV resultando en su hiperpolarización.

El aumento de la mortalidad y efectos adversos dosis dependientes asociado al uso de catecolaminas en dosis altas fundamentaría la utilización de vasopresores no catecolaminérgicos. Se ha observado una disminución de las concentraciones plasmáticas de vasopresina (VP)²⁰ y angiotensina II (AII)²¹ en estos pacientes.

Basados en estos principios fisiopatológicos, se estudiarán los efectos clínicos y hemodinámicos de la administración de AII y VP exógena, terlipresina (TP); análogo de la VP con acción selectiva en su receptor V1 y azul de metileno (AM); inhibidor de guanilato ciclasa y así de la acción vasodilatadora del ON GMPc dependiente.

Catecolaminas

Las catecolaminas son hormonas sintetizadas en las terminales axónicas y médula suprarrenal. En conjunto con los simpaticomiméticos, comparten al anillo catecol como parte de su estructura. La presencia de estos en la sangre puede deberse a la secreción endógena de estas sustancias o a la administración exógena de los análogos sintéticos²².

Las catecolaminas actúan sobre tres tipos de receptores. Por un lado, dopamina actúa sobre los receptores dopaminérgicos, por otro lado, NA y adrenalina (ADR) actúan sobre los receptores α y β . Estos últimos merecen un enfoque especial debido a su relevancia en la farmacodinamia de los vasopresores catecolaminérgicos²².

Todo tejido capaz de responder a estímulos adrenérgicos cuenta con receptores α y β , es la proporción de estos la que determina cuál de los dos receptores, y consecuentemente, qué efecto, predomina frente a la exposición a catecolaminas o sus análogos. Los receptores adrenérgicos se dividen en α_1 , α_2 , β_1 , β_2 y β_3 ; todos son receptores metabotrópicos, asociados a proteínas G, como regla general, los α_1 se asocian a proteínas G_q, los α_2 a proteínas G_i y los β se asocian todos a proteínas G_s. Las diferencias en las respuestas de estos receptores se deben a la función de las proteínas G y a los segundos mensajeros, cuya producción es estimulada por el cambio en la morfología de estas proteínas una vez que el fármaco se une al receptor²².

En materia de farmacodinamia, la diferencia entre NA y ADR radica en el efecto sobre los receptores α_2 y β_2 , donde el efecto de NA sobre los β_2 y de ADR sobre α_2 es leve. Ambos son equipotentes sobre los receptores β_1 y ADR es más potente que NA sobre los α_1 ²². Las características farmacodinámicas de NA hacen que sea el fármaco de primera línea en el

tratamiento del shock vasodilatador, ya que permiten aumentos significativos de las resistencias vasculares sistémicas (RVS) con mínimo impacto en el gasto cardíaco (GC)^{22,23}.

La situación clínica enmarcada bajo el concepto de vasoplejia implica directamente al receptor α_1 , este se encarga de modular la resistencia vascular periférica en la mayoría de los lechos vasculares, y es la incapacidad de mantener un estímulo suficiente sobre estos receptores la causa de la hipotensión refractaria a catecolaminas. Esto denota la importancia de las alternativas farmacológicas que pueden modular el tono vascular sin actuar sobre el receptor α_1 ²².

Vasopresores no catecolaminérgicos

Los fármacos vasopresores no catecolaminérgicos estudiados fueron AII, VP, TP y AM. Todos estos comparten la capacidad de modular, entre otras funciones, el tono vascular.

AII es una hormona cuya principal función es la de aumentar las resistencias vasculares periféricas totales, al mismo tiempo que actúa sobre la función renal y cardíaca. AII induce una respuesta vasopresora lenta que permite la estabilización de la PA a largo plazo. AII logra el efecto vasopresor al actuar sobre los receptores AT_1 del MLV, receptor metabotrópico asociado a proteína G_q . Por otra parte, AII aumenta la disponibilidad de NA al inhibir la recaptación de ésta²².

VP es una hormona secretada por la neurohipófisis, cuya principal función es la de regular la osmolalidad de los fluidos corporales. Secundariamente, VP es un potente vasoconstrictor. Los receptores de VP, V_1 y V_2 son metabotrópicos asociados a proteínas G, sin embargo, es el receptor V_1 del MLV el responsable del aumento del tono vascular y RVS. Vasopresina también actúa sobre receptores V_2 , con efecto vasodilatador sobre el músculo liso, pero su efecto no predomina sobre el V_1 . Los agonistas selectivos del receptor V_1 , como TP, no cuentan con el estímulo vasodilatador ya que no actúan sobre el receptor V_2 ²².

AM es una molécula aromática heterocíclica que regula el tono vascular mediante la inhibición de las dos isoformas de ON sintasa y la guanilato ciclasa soluble, logrando una disminución en la producción de ON y su principal segundo mensajero, guanosin monofosfato cíclico (GMPc), consecuentemente se limita el efecto vasodilatador del ON. Una característica a destacar de AM es que su función vasoconstrictora predomina en escenarios donde la producción de ON se encuentra aumentada²⁴.

Objetivos

Objetivo general

Evaluar la respuesta al tratamiento con vasopresores no catecolaminérgicos en pacientes con shock asociado al postoperatorio de cirugía cardíaca, sepsis y grandes quemados.

Objetivos específicos

Con respecto a los fármacos no catecolaminérgicos en el shock asociado al postoperatorio de cirugía cardíaca, sepsis y grandes quemados determinar:

- Los efectos sobre variables hemodinámicas.
- El efecto ahorrador de catecolaminas.
- Los efectos sobre la mortalidad.

Materiales y métodos

Se realizó una revisión bibliográfica narrativa internacional en un periodo de Abril 2021-Setiembre 2021 de artículos publicados en las bases de datos PubMed, Cochrane, LILACS, Embase aplicando una línea temporal que abarca desde 1995 hasta la actualidad.

Se aplicaron los siguientes criterios de inclusión; artículos en idioma español e inglés, de tipo observacional, retrospectivos, series de casos con número mayor o igual a 10, ECA, metaanálisis y revisiones narrativas sobre el uso de vasopresores no catecolaminérgicos en el manejo de estados de shock en riesgo o refractario a catecolaminas, en contexto de POCC, sepsis y paciente gran quemado. Los fármacos incluidos en la búsqueda fueron: AII, AM, TP y VP. Los criterios de exclusión fueron: investigaciones en animales, pacientes menores de 18 años, estudios farmacológicos in vitro y reportes de caso.

Previo a la búsqueda los autores se dividieron los comandos, siendo 2 los encargados de shock séptico, 2 los encargados de POCC y 1 en pacientes grandes quemados.

Posteriormente se seleccionaron los ECA y se realizó un metaanálisis para determinar el efecto de los fármacos no catecolaminérgicos sobre la frecuencia cardíaca (FC), índice cardíaco (IC) y mortalidad en el shock séptico. Del shock en POCC se analizaron FC, IC, RVS y mortalidad. Para las variables dicotómicas se estimó el riesgo relativo (RR), utilizando un intervalo de confianza de 95% (IC95%). Para las variables cuantitativas se estimó la media de las diferencias (MD), utilizando un IC95%. La heterogeneidad de los resultados se evaluó utilizando el estadístico I^2 . Dada la heterogeneidad en la modalidad de los tratamientos realizados en los distintos estudios, se calculó el estadístico y su IC95% mediante el modelo de efectos aleatorizado. Todos los resultados se obtuvieron utilizando el software Review Manager versión 5.4.1. Los resultados del metaanálisis se presentaron en forma de forest plots para las diferentes variables. Se realizó un análisis de subgrupos para determinar el efecto del tamaño de los estudios en el resultado.

Las palabras claves utilizadas fueron escogidas según la terminología MESH : <<Vasoplegia>>, <<Septic shock>>, <<Cardiac surgery>>, <<Burns>>, <<Vasopressors>>, <<Refractory shock>>, <<Intensive Care Unit>>.

Resultados

De la búsqueda se obtuvieron 2325 artículos. El número final de artículos, ajustado a los criterios de inclusión y exclusión, es de 137 artículos. En el flujograma de las imágenes 1 y 2 del anexo se detallan los resultados de la búsqueda bibliográfica ajustada a los distintos tipos de shock incluidos.

Dentro de los parámetros analizados durante la revisión, se destacan los resultados de aquellos cuya variabilidad influye directamente sobre los mecanismos fisiopatológicos asociados a los estados de shock incluidos en la revisión.

A continuación, se presentan los resultados analizados para los distintos fármacos estudiados aplicado a cada estado de shock.

Shock séptico

Vasopresina: de los 85 artículos incluidos, 37 corresponden a VP. El IC se reporta en 8 artículos, no modificándose en la mitad de estos²⁵⁻²⁸. Las RVS se reportan en 8 artículos, que demuestran un aumento de la RVS^{27,29-35}. La PAM se reporta en 16 artículos, aumentando en 15 de estos^{23,26-33,35-39}. La FC se reporta en 7 artículos, disminuyendo en 5 de estos^{26,29,35,36,40}. El ahorro de catecolaminas se reportó en 12 artículos, evidenciándose en 10 de estos el ahorro de catecolaminas^{25,26,29,30,32,36,41,42}. La mortalidad se reportó en 15 de los artículos, no modificándose en 10 de estos^{30,31,35,37,40,41,43-46}.

Terlipresina: de los 85 artículos incluidos, 18 corresponden a TP. El IC se reporta en 7 artículos, no modificándose en 2 de estos^{47,48}. Las RVS se reportan en 5 artículos, aumentando en la totalidad de estos^{47,49-52}. La PAM se reporta en 13 artículos, aumentando en 12 de estos^{47,49-51,53-60}. La FC se reporta en 6 artículos, disminuyendo en 5 de estos^{47,49-51,54}. El ahorro de catecolaminas se reporta en 9 artículos, evidenciándose en 8 de estos^{47-51,53,56}. La mortalidad se reportó en 7 de los artículos, no modificándose en ninguno de estos^{47,53,55,57,61,62}.

Azul de metileno: de los 85 artículos incluidos, 20 corresponden a AM. El IC se reporta en 6 artículos, no modificándose en 2 de estos^{63,64}. Las RVS se reportan en 11 artículos, aumentando en la totalidad de estos⁶³⁻⁶⁶. La PAM se reporta en 18 artículos, aumentando en la totalidad de estos^{60,63-79}. La FC se reporta en 4 artículos, disminuyendo en 1 de estos⁷¹. El ahorro de catecolaminas se reporta en 4 artículos, evidenciándose en 3 de estos^{65,74,78}. La mortalidad se reportó en 4 de los artículos, no modificándose en ninguno de estos^{55,57,61,62}.

Angiotensina II: de los 85 artículos incluidos, 9 corresponden a AII. La PAM se reporta en 9 artículos, aumentando en todos estos⁸⁰⁻⁸⁷. Se reporta el aumento de la FC en 1 artículo⁸². El ahorro de catecolaminas se reporta en 6 artículos, evidenciándose el ahorro en todos estos^{80,82,84,85,87,88}. La mortalidad se reportó en 4 artículos, no modificándose en ninguno de estos⁸¹⁻⁸⁴. El IC y las RVS no se reportan en los artículos revisados para AII.

Metaanálisis: de la bibliografía revisada se extrajeron 18 ensayos clínicos aleatorizados de shock séptico. De estos, 8 estudian VP^{25-27,35,44,47,89,90}, 2 estudian AM^{74,75} y 7 estudian TP^{47,52,53,55,57,61,62}.
POCC

Vasopresina: De los 50 artículos incluidos en POCC, 20 corresponden a VP. El IC se reporta en 7 de estos, no modificándose en 4⁹¹⁻⁹⁴. La RVS se reporta en 8 artículos, aumentando en 7 de estos^{92,95-99}. La PAM se reporta en 11 artículos, aumentando en 10 de estos^{26,29,92,93,95,97,100-103}. La FC se reporta en 7 artículos, disminuyendo en 5 de estos^{26,29,93,94,104}. El ahorro de catecolaminas se reportó en 16 artículos, evidenciándose en 14 artículos^{26,29,92,93,95,97,98,101-107}. La mortalidad se reportó en 5 de los artículos, disminuyendo en 2 de estos^{79,100}.

Terlipresina: De los 50 artículos incluidos, 2 corresponden a TP. Se reporta la disminución del IC en ambos artículos^{108,109}. Se reporta el aumento de las RVS y PAM en ambos artículos^{108,109}. El ahorro de catecolaminas se reportó en 1 artículo, evidenciándose ahorro de dichos fármacos¹⁰⁹. La mortalidad y la FC no se reportan en los artículos que mencionan a este fármaco.

Azul de metileno: De los 50 artículos incluidos, 25 corresponden a AM. El IC se reporta en 6 de estos, no modificándose en 2^{110,111}, disminuyendo en 4¹¹²⁻¹¹⁵. La RVS se reporta en 13 artículos, 11 demuestran un aumento del parámetro^{112-114,116-122}. La PAM se reporta en 14 artículos, aumentando en 11 de estos^{26,29,92,93,95,97,100-103}. La FC se reporta en 2 artículos, y aumenta en 1¹²³. El ahorro de catecolaminas se reportó en 18 artículos, evidenciándose el mismo en 17 artículos^{5,93,97,111-120,122-125}. La mortalidad se reportó en 5 de los artículos, disminuye en 4 de estos^{114,117,125,126} y no se modifica en 1¹²⁷.

Angiotensina II: De los 50 artículos incluidos, 3 corresponden a AII. La RVS se reporta en 1 artículo, en el cual no se evidencia cambio¹²⁸. La PAM se reporta en los 3 artículos aumentando en su totalidad¹²⁸⁻¹³⁰. El ahorro de catecolaminas se reportó en 2 artículos, evidenciándose ahorro en su totalidad^{129,130}. El IC, la FC y la mortalidad no se reportan en los artículos que mencionan a este fármaco.

Metaanálisis: de la bibliografía revisada se extrajeron 15 ensayos clínicos aleatorizados de POCC. De estos, 8 estudian VP^{26,79,91,94,95,99,104}, 5 AM^{110,118,120,121,126}, 1 la AII¹²⁸ y 1 la TP¹⁰⁹. Estos dos últimos fueron excluidos, debido a que se contaba con un solo artículo de cada fármaco. Además, se excluyeron del metaanálisis 2 de VP^{79,107} ya que no registraban las variables analizadas.

Shock en el paciente gran quemado

Los artículos seleccionados en función de los criterios de inclusión y exclusión fueron dos. Uno de estos artículos reporta el uso de VP en pacientes quemados con shock vasopléjico, evidenciándose un aumento significativo de la PAM, disminución de la FC y presencia de ahorro de catecolaminas¹³¹. El segundo artículo revisa el uso de AM en pacientes quemados con shock

vasopléjico, reportando aumentos de la PAM, ahorro de catecolaminas y disminución de la morbimortalidad de estos pacientes¹³².

Un resultado importante desde el punto de vista científico es la escasez de literatura disponible referente a los estados de shock refractario a catecolaminas en los pacientes grandes quemados, destacándose la falta de estudios clínicos aleatorizados, estudios prospectivos y retrospectivos con número de participantes mayores a diez.

Resultados del metaanálisis

FC con el uso de VP

Para el shock séptico se incluyeron 8 ECA que compararon el efecto del uso de VP en comparación con NA, de los cuales 4^{26,27,35,48} registraron la FC como la media y su respectivo desvío estándar (D) o error estándar, tanto en el grupo de VP como en el grupo control. Con el metaanálisis realizado utilizando estos 4 ECA se obtuvo un total de 57 pacientes en el grupo de VP y un total de 54 pacientes en el grupo control. El metaanálisis no muestra diferencias significativas en la FC en ambos grupos (Diferencia de medias: -5,09; IC 95% [-12,27 - 2,10]), siendo los resultados de los diferentes estudios homogéneos ($I^2=0\%$).

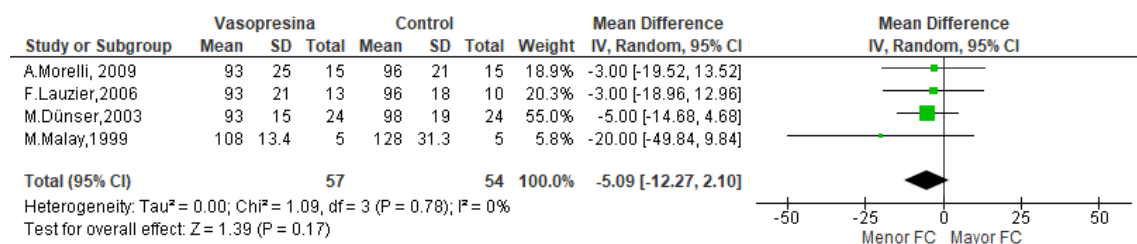


Figura 1. Resultados de FC con el uso de VP vs. Control en shock séptico

Para el shock en el POCC se hallaron 5 ECA que registraban la FC con el uso de VP. De estos, 2^{26,99} compararon el fármaco estudiado con la NA, sin obtener diferencias significativas en el metaanálisis (DM: 4,47. IC95%: [-0,38;9,32]). Los 3 restantes^{91,95,104} compararon VP con suero fisiológico. El metaanálisis de estos últimos, con un total de 81 pacientes, da como resultado una disminución significativa de la FC con el uso de VP si se compara con un placebo (DM: -5,38. IC95%: [-9,04; -1,72]). Los resultados fueron homogéneos ($I^2 = 0\%$).

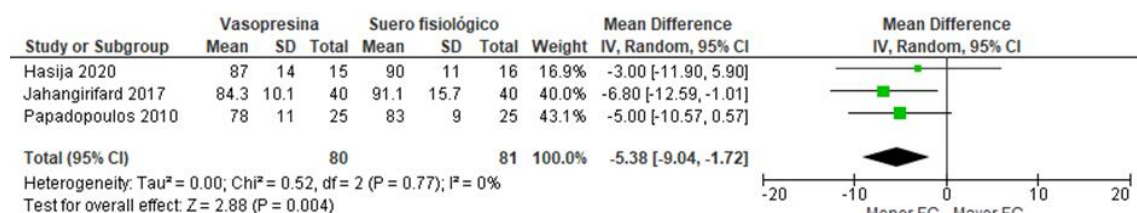


Figura 2. Resultados de frecuencia cardiaca con el uso de VP vs. Solución salina 0,9% como control en el shock vinculado al POCC

IC con el uso de VP

Para el shock séptico, respecto al IC, 5 ECA^{26,27,29,35,47} registraron la media y D o error estándar de esta variable en el grupo de VP y en el grupo control. Con estos 5 ensayos clínicos se obtuvo un total de 67 pacientes en el grupo de VP y un total de 62 pacientes en el grupo control. No se encontraron diferencias significativas en el IC entre ambos (DM: 0,32; IC 95% [-0,10 - 0,75]), obteniendo resultados homogéneos ($I^2=0\%$).

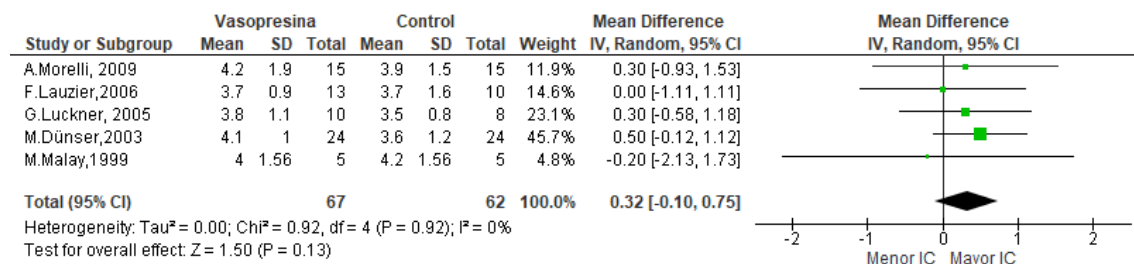


Figura 3. Resultados de índice cardíaco con el uso de VP vs. Control en el shock séptico

Para el shock en el POCC se hallaron 4 estudios con el uso de VP. En 3^{91,94,95} se comparó con suero fisiológico. El cuarto²⁶ se excluye del análisis del IC debido a que es el único que compara el fármaco en estudio con NA. Los 3 estudios incluidos (total de 86 pacientes) se dividieron en dos subgrupos. Por un lado, un estudio que utiliza VP como tratamiento de la hipotensión⁹⁴, y por el otro, 2 que la administran como profilaxis^{91,95}. En los pacientes en los que se administró VP como profilaxis la tendencia fue hacia un mayor IC, sin ser este aumento significativo (DM total: 0,16. IC95%: [-0,06;0,38]). Los resultados son homogéneos ($I^2 = 0\%$). Los resultados reportados fueron con dosis de VP en un rango entre 0,03-0,06 U/min.

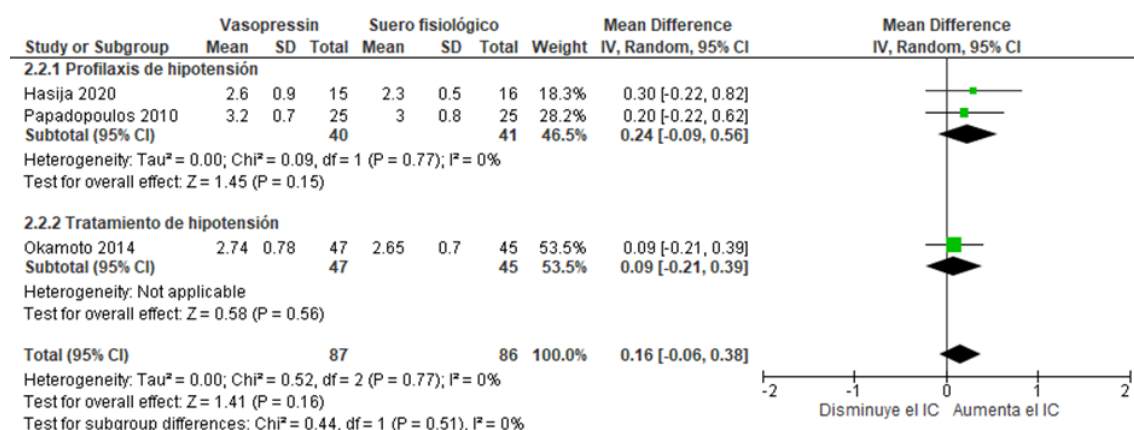


Figura 4. Resultados de índice cardíaco con el uso de VP vs. Control en el shock del POCC

Mortalidad con el uso de VP

Para el shock séptico 7 de 8 ECA incluidos en el trabajo reportan resultados de mortalidad. El resultado del metaanálisis con estos 7 ECA^{26,27,29,35,44,47,90} muestra que no hay evidencia de que VP genere efecto sobre la mortalidad en comparación con el grupo control (RR: 0,92; IC 95% [0,81 - 1,05], obteniendo resultados homogéneos ($I^2=0\%$).

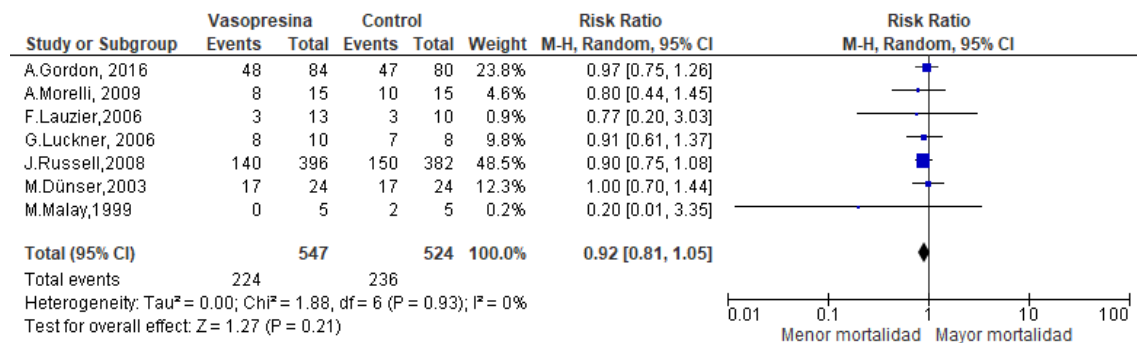


Figura 5. Efecto de VP comparada con control sobre la mortalidad en el shock séptico.

Mortalidad con el uso de TP

Para shock séptico se incluyeron 7 ECA^{47,52,53,55,57,61,62} que comparan el efecto del uso de TP en comparación con fármacos catecolaminérgicos, todos reportan resultados de mortalidad. En 2 se reporta la mortalidad en UCI, 1 reporta la mortalidad hospitalaria, 3 reportan la mortalidad a los 28 días, y 1 reporta la mortalidad a los 7 días.

El metaanálisis mostró que, comparado con el grupo control, TP no resultó en una disminución significativa en el riesgo de muerte (RR: 0,90; IC 95% [0,75 - 1,07]). En el análisis por subgrupos, TP tampoco mostró disminución significativa en el riesgo de mortalidad comparado con el grupo control tanto en el subgrupo de administración de TP en bolo (RR 0,85; IC 95% [0,65 - 1,10]) como en el subgrupo de administración en infusión continua (RR 0,86; IC 95% [0,63 - 1,19]). En el subgrupo de administración de TP en bolo se obtuvieron resultados homogéneos ($I^2 = 0\%$), mientras que en el subgrupo de administración en infusión continua se obtuvieron resultados moderadamente heterogéneos ($I^2 = 34\%$).

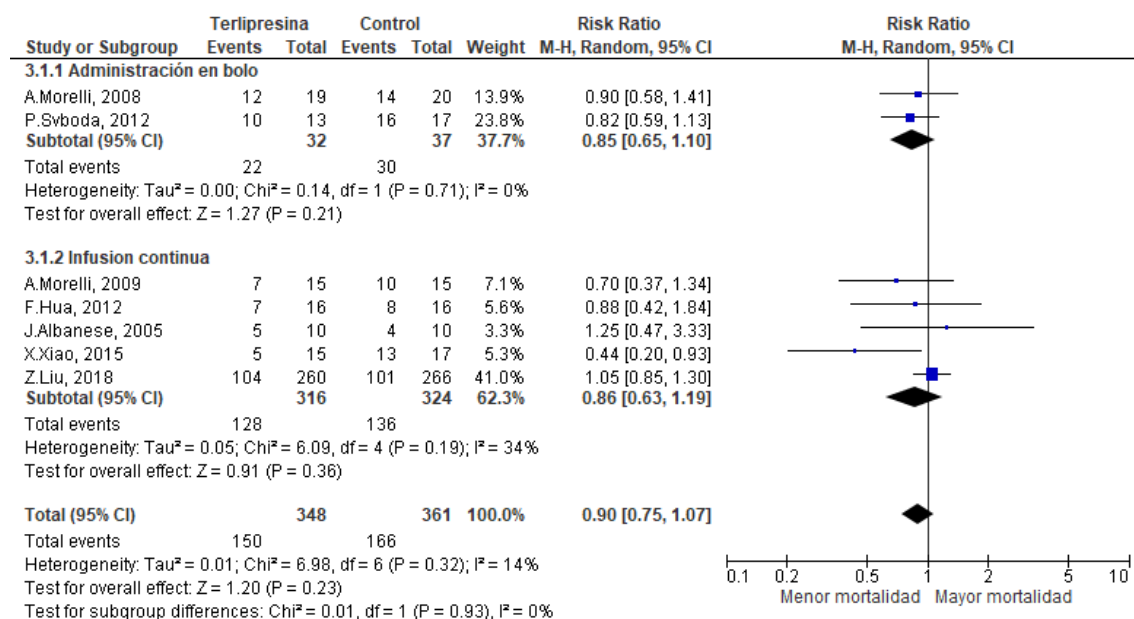


Figura 6. Efecto de la TP comparado con control sobre la mortalidad en el shock séptico.

RVS con el uso de AM

Para el shock en el POCC se hallaron 3 ECA que analizaron la RVS con el uso de AM. Es necesario resaltar las diferencias en la población. En uno de ellos¹¹⁸ incluyeron solo pacientes con consumo de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) hasta el día de la cirugía, sin obtener diferencias significativas en la RVS en comparación al placebo. En los otros dos estudios^{110,121}, si bien se incluyeron pacientes en tratamiento con IECA, la mayoría no presentaba esta característica. Con un total de 49 pacientes, la RVS tuvo un aumento significativo con el uso de AM en estos últimos (MD: 189,37 IC: [32,14 ; 346,59]). Tomando en cuenta los tres estudios juntos, hay una alta heterogeneidad ($I^2 = 44\%$).

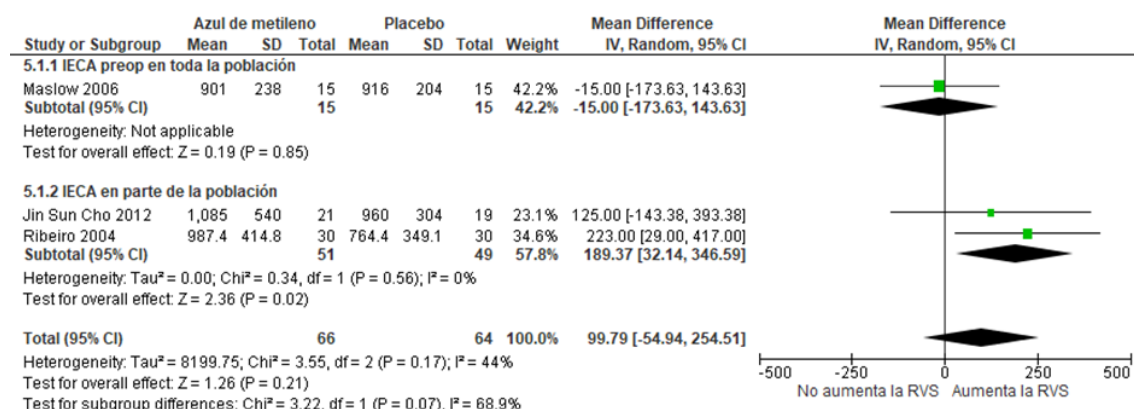


Figura 7. Efecto de AM comparado con control sobre RVS en POCC.

Mortalidad con el uso de AM

Para el shock séptico de los 2 ECA^{74,75} incluidos, ambos reportaron mortalidad. El metaanálisis mostró un aumento no significativo del riesgo de muerte con el uso de AM en comparación con el uso únicamente de NA (RR 1,31; IC 95% [0,58 - 2,96]), obteniendo resultados homogéneos ($I^2 = 0\%$).

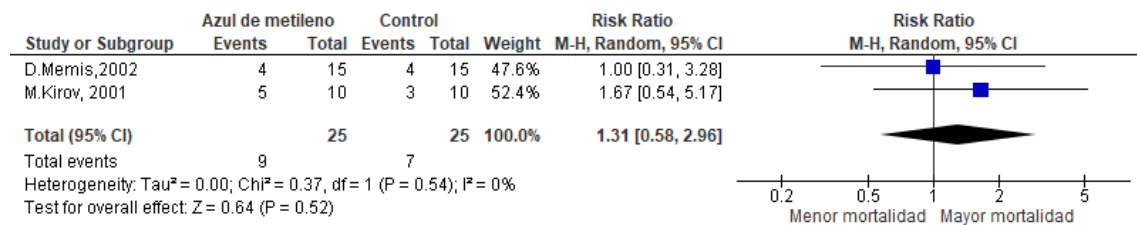


Figura 8. Efecto del azul de metileno comparado con control sobre la mortalidad en el shock séptico.

Para el shock en el POCC de los ECA hallados, 2 incluían datos de mortalidad con el uso de AM^{120,126}. Si bien los estudios mostraron homogeneidad ($I^2 = 0\%$), deben destacarse las diferencias en los procedimientos terapéuticos realizados en ambos. En uno¹²⁶ utilizaron AM como tratamiento del shock vasopléjico (PAM < 50 mmHg, PVC < 5 cmH₂O, POAP < 10 mmHg, IC > 2,5 L/minuto/m², RVS < 800 dyn.s/cm⁵ y necesidad de vasopresores) a dosis de 1.5 mg/kg en 1h. Por otro lado, evaluaron si AM en el preoperatorio (2-3 mg/kg) previene el síndrome vasopléjico¹²⁰, por ende, se administró el fármaco estudiado como profilaxis. El metaanálisis, con un total de 78 pacientes, resultó con una disminución significativa del riesgo de muerte al utilizar AM en comparación al grupo control (RR: 0,12 IC: 0,02;0,95).

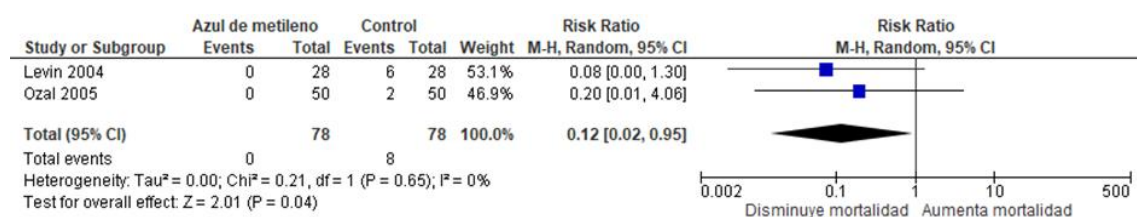


Figura 9. Efecto del AM comparado con control sobre la mortalidad en el POCC.

Tabla 1. Shock séptico y gran quemado

Autor	Año	Diseño de estudio	n	Población	Fármacos	IC	RVS	PAM	FC	Ahorro catecolaminas	Mortalidad
GRAN QUEMADO											
R. Cartotto ¹³¹	2006	Retrospectivo	30	Grandes Quemados	VP			↑	↓	Si	
J.T. Church ¹³²	2015	Revisión de literatura	1	Grandes Quemados	AM			↑		Si	
SEPSIS											
B. Gachot ⁶³	1995	Prospectivo observacional	6	Shock septico	AM	-	↑	↑	-		
M. Andresen ⁷³	1998	Prospectivo observacional	10	Shock septico	AM		↑	↑			
R. Weingartner ⁷²	1999	Prospectivo observacional	10	Shock septico	AM	↓	↑	↑	-		
M. Kirov ⁷⁴	2001	ECA	20	Shock septico	AM			↑		Si	
A. Donati ⁷¹	2002	Prospectivo observacional	15	Shock septico	AM	↓	↑	↑	↓		
D. Memis ⁷⁵	2002	ECA	30	Shock septico	AM			↑			
B. Park ⁷⁰	2005	Prospectivo observacional	20	Shock septico	AM		↑	↑			
N. Juffermans ⁶⁹	2010	ECA	15	Shock septico	AM	↑	↑	↑	↑		
F. van Haren ⁷⁶	2010	Prospectivo	10	Shock septico	AM			↑			
J. Preiser ⁶⁸	1995	Prospectivo observacional	14	Shock septico	AM		↑	↑			
K. Daemen ⁶⁷	1995	Prospectivo observacional	9	Shock septico	AM	↑	↑	↑			
M. Andresen ⁶⁴	1996	Prospectivo observacional	14	Shock septico	AM	-	↑	↑			
M. Heemskerk ¹³	2007	Prospectivo observacional	9	Shock septico	AM						
N. Sharawy ⁷⁷	2014	Revision narrativa		Shock septico	AM, VP			↑			-
Z. Meresse ¹³⁴	2020	Revision narrativa		Shock septico	AM, VP, TP, AII						
J. Buckley ¹³⁵	2019	Revision narrativa		Shock septico	AM						
C. Paciullo ⁷⁸	2010	Revision narrativa		Shock septico	AM			↑		Si	
E. Kwok ⁶⁶	2006	Revisión sistemática		Shock septico	AM		↑	↑			
J. Lo ¹³⁶	2014	Revision narrativa		Shock septico	AM						
F. Puntillo ⁶⁵	2020	Revision narrativa		Shock septico	AM		↑	↑		Si	
L. Chawla ⁸¹	2014	ECA	20	Shock septico	AII			↑		Si	-
H. Wong ⁸³	2020	Retrospectivo	16	Shock septico	AII			↑			-
A. Khanna ⁸²	2017	ECA	321	Shock septico	AII			↑	↑	Si	-
M. Busse ¹³⁷	2017	Metanálisis	276	Shock septico	AII			↑			
J. Allen ⁸⁷	2019	Revisión narrativa		Shock septico	AII			↑		Si	
B. Wakefield ⁸⁶	2019	Revisión narrativa		Shock septico	AII			↑			
B. Wakefield ⁸⁰	2018	Revisión narrativa		Shock septico	AII			↑		Si	
N. Lumlertgul ⁸⁵	2020	Revisión narrativa		Shock septico	AII			↑		Si	
E. Antonucci ⁸⁴	2017	Revisión narrativa		Shock septico	AII			↑		Si	-
B. Patel ²⁵	2002	ECA	24	Shock septico	VP	-		-		Si	
S. Micek ¹³⁸	2007	Prospectivo cohorte.	137	Shock septico	VP						↑
H. Nguyen ¹³⁹	2017	Retrospectivo cohorte	234	Shock septico	VP						↑
C. Holmes ¹⁴⁰	2001	Retrospectivo serie de casos	50	Shock septico	VP	↓		↑		Si	↓
H. Raza ⁴³	2020	Retrospectivo cohorte	653	Shock septico	VP						-
J. Russell ⁹⁰	2008	ECA	778	Shock septico	VP						↓
A. Rhodes ²³	2017	Revisión narrativa		Shock septico	VP						
K. Kny ¹⁴¹	2018	Retrospectivo serie de casos	80	Shock septico	VP						

R. Sharma ³⁶	2008	Prospectivo cohorte	30	Shock septico	VP			↑	↓	Si	
M. Buckley ³⁷	2017	Retrospectivo	300	Shock septico	VP			↑			-
G. Luckner ²⁹	2005	Retrospectivo	316	Shock septico	VP	↑	↑	↑		Si	
M. Dunser ²⁶	2003	Retrospectivo	60	Shock septico	VP	-		↑	↓	Si	
K. Nakamura ¹⁴²	2021	Retrospectivo	21	Shock septico	VP					Si	-
I. Tsuneyoshi ³⁰	2001	Prospectivo Caso control	16	Shock septico	VP		↑	↑			
C. Torgersen ⁴¹	2010	ECA	50	Shock septico	VP				↑	Si	-
M. Malay ²⁷	1999	ECA	10	Shock septico	VP	-	↑	↑	-		
F. Lauzier ³⁵	2006	ECA	23	Shock septico	VP						
A. Gordon ⁴⁴	2016	ECA	409	Shock septico	VP						-
M. Dünser ³⁴	2003	Retrospectivo	63	Shock septico	VP						
F. van Haren ²⁸	2003	Prospectivo cohorte	11	Shock septico	VP	-		↑			
M. Nagendran ¹⁴³	2019	Metanálisis de ECA	1453	Shock septico	VP						-
D. Hammond ⁴⁵	2018	ECA	82	Shock septico	VP						-
G. Sacha ¹⁴⁴	2018	Retrospectivo cohortes	938	Shock septico	VP			↑		Si	↓
G. Sacha ¹⁴⁵	2019	Revisión narrativa		Shock septico	VP						
C. Holmes ¹⁴⁶	2008	Revision narrativa		Shock septico	VP						
M. Maybauer ¹⁴⁷	2011	Revisión narrativa		Shock septico	VP, TP						
M. Singer ¹⁴⁸	2008	Revisión narrativa		Shock septico	VP, TP						
M. Leone ³¹	2008	Revisión narrativa		Shock septico	VP		↑	↑			-
M. Obritsch ³²	2004	Revisión narrativa		Shock septico	VP		↑	↑		Si	
S. Wilson ³³	2005	Revisión narrativa		Shock septico	VP	↓	↑	↑			
V. Rozenfeld ¹⁴⁹	2000	Revision narrativa		Shock septico	VP						
L. Zhong ⁴⁰	2020	Metanálisis	4380	Shock septico	VP						
B. Menich ⁴⁶	2019	Retrospectivo	166	Shock septico	VP						
G. Mutlu ¹⁵⁰	2004	Revision narrativa		Shock septico	VP						
J. Russell ⁴²	2007	Revisión narrativa		Shock septico	VP			↑		Si	
C. Holmes ¹⁵¹	2004	Revisión narrativa		Shock septico	VP						
A. Pesaturo ⁴⁹	2006	Revisión narrativa		Shock septico	TP		↑	↑		Si	
M. Rocco ⁵⁰	2004	Prospectivo	15	Shock septico	TP	↓	↑	↑	↓	Si	
A. Morelli ⁵³	2008	ECA	59	Shock septico	TP	↓		↑		Si	-
A. Morelli ⁴⁷	2009	ECA	45	Shock septico	TP	-	↑	↑	↓	Si	-
A. Delmas ⁵⁴	2005	Revisión narrativa		Shock septico	VP, TP	↓					
A. Morelli ¹⁵²	2008	Revisión narrativa		Shock septico	TP						
M. Leone ⁵¹	2004	Prospectivo	17	Shock septico	TP	↓	↑	↑	↓	Si	
A. Morelli ⁴⁸	2011	Prospectivo cohorte	20	Shock septico	TP	-		-	-	Si	
A. Morelli ⁶⁰	2009	Revisión narrativa		Shock septico	TP						
J. Albanèse ⁵²	2005	ECA	20	Shock septico	TP	↓	↑	↑	↓		
X. Xiao ⁵⁵	2016	ECA	32	Shock septico	TP			↑			-
A. O'Brien ⁵⁶	2002	Prospectivo	8	Shock septico	TP			↑		Si	
H. Wang ⁵⁷	2013	ECA	32	Shock septico	TP			↑			-
P. Svoboda ⁶²	2012	ECA	30	Shock septico	TP						-
Z. Meng Liu ⁶¹	2018	ECA	526	Shock septico	TP						-
A. Choudhury ⁵⁸	2017	ECA	84	Shock septico	TP			↑			
H. Zhu ¹⁵³	2019	Metanálisis de ECA	928	Shock septico	TP					Si	-
R. Rodriguez ⁵⁹	2020	Revisión sistemática		Shock septico	AI, TP			↑			
A. Belletti ⁴	2015	Metanálisis de ECA	1608	Shock septico	AM TP VP						

Tabla 2. POCC

Autor	Año	Diseño de estudio	n	Grupo de pacientes	Fármacos	IC	RVS	PAM	FC	Ahorro	Mortalidad
										catecolaminas	
A. Noto ¹⁰⁸	2009	Retrospectivo	6	Bypass CP	TP	↓	↑	↑			
M. Saleh ¹⁰⁹	2020	ECA	100	Bypass CP	TP	↓	↑	↑		Si	
A. Klajian ¹²⁹	2020	Análisis posthoc		Bypass CP	AII			↑		Si	
O. Papazisi ¹³⁰	2020	Revisión sistemática		Bypass CP	AII			↑		Si	
S. Bennet ¹²⁸	2001	ECA	20	Bypass CP	AII, VP		-	↑			
I. Fong Ukor ¹⁰⁵	2018	Revisión sistemática		Bypass CP	VP					Si	
B. Levy ¹⁰⁰	2018	Revisión sistemática		Bypass CP	VP,TP			↑			↓
S. Shaefi ¹⁰¹	2017	Revisión sistemática		Bypass CP	VP			↑		Si	
D. Bolliger ¹⁰⁶	2018	Metaanálisis		Bypass CP	VP					Si	-
L. Hajjar ⁷⁹	2017	ECA	300	Bypass CP	VP						↓
L. Busse ¹⁰²	2020	Revisión sistemática		Bypass CP	VP			↑		Si	-
G. Papadopoulos ⁹⁵	2010	ECA	50	Bypass CP	VP		↑	↑		Si	
P. Masetti ⁹⁶	2002	Cohorte	16	Bypass CP	VP	↓	↑				
A. Zimmerman ¹⁵⁴	2002	Revisión narrativa		Bypass CP	VP		↑	↑		Si	
D. Morales ¹⁰⁷	2003	ECA	33	Bypass CP	VP					Si	
S. Hasija ⁹¹	2010	ECA	47	Previo a bypass CP	VP	-	-	-	↑		
G. Luckner ²⁹	2005	Retrospectivo	316	Bypass CP	VP			↑	↓	Si	
M. Gilbert ¹⁰³	2011	Revisión narrativa		Bypass CP	VP			↑		Si	
A. Nygren ⁹⁸	2009	Prospectivo cohorte	8	Bypass CP	VP	↓	↑		-	Si	
M. Argenziano ⁹²	1998	Prospectivo y retrospectivo	11	Bypass CP	VP	-	↑	↑		Si	
M. Dünser ⁹³	2002	Retrospectivo	41	Bypass CP	VP	-	↑	↑	↓	Si	
Y. Okamoto ⁹⁴	2014	ECA	92	Bypass CP	VP	-			↓		-
Y. Jeon ⁹⁹	2006	ECA	50	Bypass CP	VP		↑				
S. Beheshti ¹⁰⁴	2017	ECA	80	Bypass CP	VP				↓	Si	
M. Dünser ²⁶	2003	ECA	48	Bypass CP	VP	↑		↑	↓	Si	
M. Weiner ¹²⁷	2013	Retrospectivo	226	Bypass CP	AM						↑
S. Stawicki ¹¹²	2008	Revisión narrativa		Bypass CP	AM	↓	↑	↑		Si	
P. Evora ¹⁵⁵	2009	Revisión sistemática		Bypass CP	AM	↓	↑			Si	
R. Levin ¹²⁶	2004	ECA	638	Bypass CP	AM						↓
D. Lavigne ¹²³	2010	Revisión narrativa		Bypass CP	AM, VP			↑	↑	Si	
S. McCartney ⁵	2017	Revisión narrativa		Bypass CP	AM		↑			Si	
S. Lenglet ¹¹⁶	2011	Revisión sistemática		Bypass CP	AM		↑	↑		Si	
J. Mehaffey ¹¹⁴	2017	Retrospectivo	118	Bypass CP	AM	↓	↑			Si	↓

C. Furnish ¹⁵⁶	2020	Retrospectivo	35	Bypass CP	AM						
J. Feih ⁹⁷	2018	Retrospectivo	20	Bypass CP	AM		-	-		Si	
W. Dunser (21)	2017	Retrospectivo	88	Bypass CP	AM			↑		Si	
A. Habib ¹¹⁷	2018	Retrospectivo	56	Bypass CP	AM		↑	↑		Si	↓
R. Leyh ¹¹⁵	2003	Estudio de cohortes	54	Bypass CP	AM	↓		↑		Si	
A. Maslow ¹¹⁸	2006	ECA	30	Bypass CP	AM		↑	↑		Si	
A. Saha ¹²⁴	2021	Prospectivo caso control	68	DAVI	AM					Si	
W. Petermichl ¹¹¹	2021	Retrospectivo	513	Bypass CP	AM	-		↑		Si	
E. Leite ¹⁵⁷	2006	Revisión narrativa		Bypass CP	AM						
M. Thielmann ¹¹⁹	2006	Prospectivo observacional	12	Bypass CP	AM		↑	-		Si	
E. Özal ¹²⁰	2005	ECA	100	Bypass CP	AM		↑			Si	
T. Barnes ¹²⁵	2020	Revision narrativa		Bypass CP	AM			↑		Si	↓
J. Sun Cho ¹¹⁰	2012	ECA	42	Recambio valvular	AM	-	-	-	-		
A. Booth ¹⁵⁸	2017	Revisión narrativa		Bypass CP	AM						
N. Vanessa ¹²²	2018	Revisión narrativa		Bypass CP	AM		↑	↑		Si	↓
P. Evora ¹¹³	2021	Revisión narrativa		Bypass CP	AM						
H. Santa ¹²¹	2004	ECA	60	Bypass CP	AM		↑				

Discusión

A nuestro saber y entender, este es el primer trabajo en Uruguay que aborda el uso de vasopresores no catecolaminérgicos en 3 tipos diferentes de shock.

Para shock séptico y POCC, la PAM es la variable más reportada entre los artículos revisados. Sin embargo, la titulación de otros vasopresores en función de una PAM objetivo dificulta la correcta interpretación del efecto directo sobre la PAM del fármaco no catecolaminérgico.

Uno de los principales resultados a destacar de este trabajo es que la asociación de vasopresores catecolaminérgicos y no catecolaminérgicos ha demostrado lograr una PAM objetivo en múltiples estudios^{23,26-33,35-39,47,49-51,53-60,63-87,92,93,95,97,100-103,108,109,128,130}, asociando además un efecto ahorrador de catecolaminas independientemente del tipo de shock y fármaco no catecolaminérgico utilizado.

El ahorro de catecolaminas es un efecto constante independientemente del tipo de shock y fármaco no catecolaminérgico utilizado^{5,65,95,100,102,105,107,111,112,114-118,123,129}. Esto podría explicar la menor incidencia de taquiarritmias dado el menor estímulo betaadrenérgico en el grupo donde se asocia un segundo fármaco. Dünser y cols.²⁶ y Nagendran y cols.¹⁴³ reportan una reducción significativa de taquiarritmias en el grupo recibiendo VP incluyendo pacientes con shock séptico, POCC y otras causas de SIRS.

En cuanto al shock asociado a grandes quemados, se observa el mismo efecto sobre la PAM^{131,132}, sin embargo, la escasa literatura y nivel evidencia referente al tema no permite concluir sobre la efectividad de estos fármacos en este contexto clínico.

Considerando otras variables hemodinámicas en pacientes con shock séptico, el metaanálisis muestra que no hay diferencias significativas en la FC entre el grupo de pacientes que recibió VP y el que recibió únicamente NA. Sin embargo, individualmente todos los ECA muestran una tendencia hacia una menor FC en el grupo que recibió VP, existiendo homogeneidad en los resultados (Figura 1), pero no siendo significativo en ninguno de los casos. Por lo tanto, se debe considerar que el escaso número de pacientes incluidos en los ECA puede explicar la falta de significancia estadística. La tendencia hacia una menor FC se puede explicar, en parte, por el menor efecto cronotrópico positivo secundario al ahorro de catecolaminas que logró este fármaco. A fines prácticos, es importante analizar no solo la significancia estadística, sino también la implicancia clínica de los resultados. Con un 95% de confianza, la DM de la FC se encuentra entre -12,27 a 2,10 cpm. Considerando este intervalo, una disminución de 12 cpm con el uso de VP podría ser clínicamente significativa. Sin embargo, el bajo número de pacientes determina un intervalo de confianza amplio, por lo que se podría estar sobrestimando la relevancia clínica de esta diferencia.

A pesar de esta tendencia en la FC, no se evidencian diferencias significativas en el IC (Figura 1) en comparación con el grupo de NA. En este sentido, sería relevante la realización de un metaanálisis de variables relacionadas con la función cardiaca como otro determinante del IC.

En la práctica clínica es relevante considerar el efecto sobre la mortalidad. No hay evidencia de que VP genere efecto sobre la mortalidad en comparación con el grupo control (Figura 5). Si bien los resultados son homogéneos, se debe considerar que el momento y el criterio para la administración de VP difiere entre los ECA. En uno de estos ensayos, Russell y cols.⁹⁰ si bien no observaron diferencias significativas en la mortalidad a los 28 días entre el grupo de VP y NA, sí observaron diferencias entre estos grupos al considerar la severidad del shock. En los pacientes con shock menos severos, la mortalidad a los 28 días fue significativamente menor en el grupo de VP que en el de NA, mientras que no se observaron diferencias significativas en la mortalidad entre estos dos grupos en los pacientes con shock más severo. La severidad del shock fue determinada por el investigador, considerando de mayor severidad a aquellos pacientes que requirieron dosis mayores a 15µg/min de NA.

Al igual que con VP, no hay evidencia de que el uso de AM (Figura 8) y de TP (Figura 6) genere efecto sobre la mortalidad en comparación con el grupo control, mostrando en ambos casos resultados homogéneos.

Respecto a los resultados de la mortalidad con el uso de AM se debe considerar que surgen a partir de dos ECA, limitando la calidad de la evidencia. En relación a los ECA que utilizaron TP, existen diferencias a considerar respecto a los diseños de estudio. En cuanto al fármaco control, en un solo estudio se utilizó dopamina⁵⁷, mientras que en los estudios restantes se utilizó NA^{50,52,53,55,61,62}. Respecto a la forma de administración de TP, en dos estudios^{52,53} se administró en bolo de 1 mg, mientras que en los restantes se administró en infusión continua^{47,55,57,61,62}. Pese a estas diferencias, el análisis de la mortalidad por subgrupos, distinguiendo entre los estudios en donde se administró en bolo de aquellos en los que se administró en infusión continua, no evidenció diferencias en la mortalidad respecto al análisis conjunto.

El metaanálisis en el subgrupo de los ECA que utilizaron infusión continua muestra una heterogeneidad moderada (Figura 6), es importante considerar que la mortalidad se registra en diferentes tiempos. Por un lado, X. Xiao y cols.⁵⁵ reportan la mortalidad a los 7 días, siendo el único estudio en el que se observó disminución significativa del riesgo de muerte en el grupo de TP en comparación con el control. Los estudios restantes reportan la mortalidad más a largo plazo (mortalidad en UCI, mortalidad hospitalaria, mortalidad a los 28 días) y no evidencian diferencias significativas en el riesgo de muerte. Además, en algunos la dosis de TP es fija y en otros se titula en función del objetivo de PAM.

Respecto a AII, en un ECA³ de 321 pacientes con shock distributivo con necesidad de altas dosis de vasopresores (NA > 0.2 µg), registraron diferencias en la mortalidad a los 7 y 28 días entre el grupo que recibió ATII (dosis inicial 20 ng/kg/min ajustada para mantener PAM ≥ 75 mmHg) y el grupo placebo titulado con NA. Sin embargo, los diferentes estudios post hoc de este ensayo han demostrado una reducción significativa de la mortalidad en subgrupos específicos de pacientes⁸⁰. Un estudio clasifica a los pacientes según el sistema de puntuación APACHE II, utilizando como punto de corte un puntaje de 30 para determinar la severidad del paciente. En el subgrupo con puntaje mayor a 30 se observó una diferencia significativa en la mortalidad para el grupo recibiendo AII⁸⁸. Estas observaciones podrían sugerir una mayor eficacia de AII en estadios clínicos más severos, requiriendo de mayor evidencia para sustentar esta teoría.

A pesar de los resultados prometedores con el uso de estos fármacos no catecolaminérgicos sobre las variables hemodinámicas, con aumento de la PAM y RVS, no hay evidencia de que generen efectos significativos en la mortalidad, y por lo tanto, en el pronóstico de los pacientes con shock séptico con necesidad de altas dosis de vasopresores. A la hora de interpretar estos resultados, se debe considerar que, si bien la PAM es un parámetro central en el pronóstico de estos pacientes, son múltiples las variables que lo determinan.

Con respecto al shock en el POCC, a pesar de que se ve una disminución de la FC con el uso de VP en comparación con el placebo, esto no determina una disminución del IC, por ende, no

deteriora la función cardíaca. La disminución de la FC se podría explicar por el aumento de la PAM, lo que disminuye el reflejo simpático de los barorreceptores⁹¹. El aumento de la PAM también explica que aumente la presión de perfusión en el árbol coronario, lo que permite que la función cardíaca no se vea afectada⁹³.

La menor RVS en el primer grupo (Figura 7) se puede deber a que el consumo de IECA de forma crónica genera su acúmulo en los tejidos y continúa su efecto en el postoperatorio, determinando un aumento de los niveles de bradiquinina y disminución de los de AII¹¹⁸. La diferencia en el consumo de IECA podría explicar la heterogeneidad que muestra el metaanálisis.

A pesar de que en ambos estudios el grupo tratado con AM culminó sin muertes en el perioperatorio, la diferencia con el grupo control no fue significativa en los análisis individuales. En el metaanálisis, con una población total de 78 pacientes, el riesgo de muerte disminuye significativamente con el uso de AM en comparación al grupo control (Figura 9). Pese a esta disminución, el número total de pacientes es muy bajo y el criterio para la administración del fármaco difiere entre los estudios. Por lo tanto, es necesaria la realización de estudios adicionales con un mayor número de pacientes y con un único criterio terapéutico para obtener una evidencia más confiable.

Los resultados que expresan el uso de AII y TP son escasos, si bien todos los artículos analizados demuestran efectos positivos en parámetros hemodinámicos, no reportan resultados de mortalidad. Es importante resaltar la necesidad de realizar ensayos clínicos aleatorizados y estudios prospectivos que apoyen evidencia sobre los mismos.

En cuanto a los efectos adversos, la administración de AII reporta existencia de tromboembolismo pulmonar¹³⁰, el uso de VP reporta en un ECA fibrilación auricular⁹¹, disminución de perfusión esplácnica¹⁰³, aumento de la bilirrubina total²⁶, hemorragia digestiva alta³¹, lesiones isquémicas cutáneas, aumento de transaminasas⁴¹, hipoperfusión gastrointestinal²⁸. TP reporta aumento de bilirrubina⁵², isquemia digital^{5,40,153} y arritmias¹⁵³. AM reporta arritmias y tromboembolismo pulmonar^{86,111}, vasoconstricción esplácnica^{5,111-123}, decoloración de orinas y síndrome serotoninérgico^{5,125}. Dosis de AM mayores a 20 mg/kg reportan hemólisis, hiperbilirrubinemia y muerte¹²².

Los resultados del presente trabajo llevan al planteo de dos principales interrogantes. Por un lado, cabe preguntarse cuál es el beneficio de asociar un vasopresor no catecolaminérgico en el manejo del shock si esto no se acompaña de una disminución significativa en la mortalidad. Por otro lado, es pertinente plantearse si existe un momento en la evolución de la enfermedad en el que la administración del fármaco mejore la mortalidad en estos pacientes y qué parámetro sería el más adecuado para identificar este punto.

Limitantes

Este estudio tiene limitaciones. Primero, no existen suficientes ensayos clínicos aleatorizados sobre cada uno de los vasopresores y que al mismo tiempo tengan adecuada calidad de evidencia. Segundo, existe heterogeneidad entre los estudios en algunas de las variables principales como la mortalidad. Tercero, debido a la complejidad del paciente en shock circulatorio, con distintos tipos y gravedad de disfunción multiorgánica, son necesarios estudios con mayor número de pacientes para realizar un análisis estratificado con adecuada potencia. Cuarto, no existe consenso en la definición de shock refractario a catecolaminas lo que determina diferencias en el momento de asociación de un segundo fármaco y como consecuencia aumenta la heterogeneidad y el error sistemático. Quinto, el uso de diferentes adrenérgicos y diferentes dosis de adrenérgicos limitan la extrapolación de nuestros resultados. Sexto, una limitación inherente y común a todos las revisiones y metaanálisis es el error asociado en la búsqueda bibliográfica en términos de idioma y publicación, tiempo de publicación o estudios no incluidos que tuvieran peso estadístico. Séptimo, no se realizó un análisis de sensibilidad por lo tanto la diferencia de tamaño muestral en los estudios con algunos estudios con número elevado podría modificar los resultados.

Conclusiones

Se destaca la capacidad de todos los fármacos para aumentar significativamente la PAM en comparación con el grupo control y simultáneamente disminuir la dosis de catecolaminas. Se requieren más estudios para demostrar la significancia clínica de estos efectos siendo escasa la evidencia actual de que el uso asociado de catecolaminas y un vasopresor no catecolaminérgico mejore la mortalidad en estos pacientes.

Agradecimientos

Agradecemos al Dr. Prof. Adj. Javier Pintos del Departamento de Medicina Preventiva y Social de la Facultad de Medicina de la Universidad de la Republica por su buena disposición y asesoramiento con respecto a asuntos bioestadísticos e interpretación metodológica.

Referencias bibliográficasⁱ

1. Soong JTY, Soni N. Circulatory shock. *Medicine (United Kingdom)*. 2013;41(2):64–9.
2. Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL, Sprung CL, Moreno R, Ranieri VM, et al. Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study. *Critical Care Medicine*. 2006;34(3):589–97.
3. Jentzer JC, Vallabhajosyula S, Khanna AK, Chawla LS, Busse LW, Kashani KB. Management of Refractory Vasodilatory Shock. *Chest [Internet]*. 2018 Aug 1;154(2):416–26. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.12.021>
4. A B, M M, S S, O S, L P, F M, et al. Non-Adrenergic Vasopressors in Patients with or at Risk for Vasodilatory Shock. A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *PloS one [Internet]*. 2015 Nov 1 [cited 2021 Oct 19];10(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26558621/>
5. McCartney SL, Duce L, Ghadimi K. Intraoperative vasoplegia: Methylene blue to the rescue! Vol. 31, *Current Opinion in Anaesthesiology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2018. p. 43–9.
6. Jentzer JC, Coons JC, Link CB, Schmidhofer M. Pharmacotherapy Update on the Use of Vasopressors and Inotropes in the Intensive Care Unit. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2015;20(3):249–60.
7. Martin C, Medam S, Antonini F, Alingrin J, Haddam M, Hammad E, et al. Norepinephrine: Not too much, too long. *Shock*. 2015;44(4):305–9.
8. Jenkins CR, Gomersall CD, Leung P, Joynt GM. Outcome of patients receiving high dose vasopressor therapy: A retrospective cohort study. *Anaesthesia and Intensive Care*. 2009;37(2):286–9.
9. Brown SM, Lanspa MJ, Jones JP, Kuttler KG, Li Y, Carlson R, et al. Survival after shock requiring high-dose vasopressor therapy. *Chest*. 2013;143(3):664–71.
10. Mayr VD, Dünser MW, Greil V, Jochberger S, Luckner G, Ulmer H, et al. Causes of death and determinants of outcome in critically ill patients. *Critical Care*. 2006;10(6):1–13.
11. Backer D de, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Adlecoa C, et al. New England Journal CREST. *Science*. 2010;362(9):609–19.
12. Schmittinger CA, Torgersen C, Luckner G, Schröder DCH, Lorenz I, Dünser MW. Adverse cardiac events during catecholamine vasopressor therapy: A prospective observational study. *Intensive Care Medicine*. 2012;38(6):950–8.
13. Stolk RF, van der Poll T, Angus DC, van der Hoeven JG, Pickkers P, Kox M. Potentially inadvertent immunomodulation: Norepinephrine use in sepsis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2016;194(5):550–8.
14. Dünser MW, Hasibeder WR. Sympathetic overstimulation during critical illness: Adverse effects of adrenergic stress. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2009;24(5):293–316.
15. Bucher M, Kees F, Taeger K, Kurtz A. Cytokines down-regulate α 1-adrenergic receptor expression during endotoxemia. *Critical Care Medicine*. 2003;31(2):566–71.
16. Roth BL, Spitzer JA. Altered hepatic vasopressin and α 1-adrenergic receptors after chronic endotoxin infusion. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*. 1987;252(5).
17. Kimmoun A, Novy E, Auchet T, Ducrocq N, Levy B. Hemodynamic consequences of severe lactic acidosis in shock states: From bench to bedside. *Critical Care*. 2015;19(1).
18. Macarthur H, Westfall TC, Riley DP, Misko TP, Salvemini D. Inactivation of catecholamines by superoxide gives new insights on the pathogenesis of septic shock. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2000;97(17):9753–8.
19. Lambden S, Creagh-Brown BC, Hunt J, Summers C, Forni LG. Definitions and pathophysiology of vasoplegic shock. *Critical Care*. 2018 Jul 6;22(1):1–8.
20. Buijk SE, Bruining HA, Oliver JA, Landry DW. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock [2] (multiple letters). *Circulation*. 1998;98(2):187.
21. Bellomo R, Wunderink RG, Szerlip H, English SW, Busse LW, Deane AM, et al. Angiotensin I and angiotensin II concentrations and their ratio in catecholamine-resistant vasodilatory shock. *Critical Care*. 2020;24(1):1–8.
22. Indd B-P, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 13th Edition.
23. A R, LE E, W A, MM L, M A, R F, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive care medicine [Internet]*. 2017 Mar 1 [cited 2021 Oct 19];43(3):304–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28101605/>
24. L H, M W, MA L, GW F. Methylene Blue: Magic Bullet for Vasoplegia? *Anesthesia and analgesia [Internet]*. 2016 Jan 1 [cited 2021 Oct 19];122(1):194–201. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26678471/>
25. BM P, DR C, JA R, KR W. Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology [Internet]*. 2002 [cited 2021 Oct 19];96(3):576–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11873030/>
26. Dünser MW, Mayr AJ, Ulmer H, Knotzer H, Sumann G, Pajk W, et al. Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: a prospective, randomized, controlled study. *Circulation [Internet]*. 2003 May 13 [cited 2021 Oct 19];107(18):2313–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12732600/>

27. MB M, RC A, DW L, RN T. Low-dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock. *The Journal of trauma* [Internet]. 1999 Oct [cited 2021 Oct 19];47(4):699–705. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10528604/>
28. van Haren FMP, Rozendaal FW, van der Hoeven JG. The Effect of Vasopressin on Gastric Perfusion in Catecholamine-Dependent Patients in Septic Shock. *Chest*. 2003;124(6):2256–60.
29. Luckner G, Dünser MW, Jochberger S, Mayr VD, Wenzel V, Ulmer H, et al. Arginine vasopressin in 316 patients with advanced vasodilatory shock. *Critical Care Medicine* Lippincott Williams and Wilkins; 2005 p. 2659–66.
30. I T, H Y, Y K, M N, Y N, WA B. Hemodynamic and metabolic effects of low-dose vasopressin infusions in vasodilatory septic shock. *Critical care medicine* [Internet]. 2001 [cited 2021 Oct 19];29(3):487–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11373409/>
31. M L, C M. Vasopressor use in septic shock: an update. *Current opinion in anaesthesiology* [Internet]. 2008 [cited 2021 Oct 19];21(2):141–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18443479/>
32. MD O, DJ B, R J, DN F, R M. The role of vasopressin in vasodilatory septic shock. *Pharmacotherapy* [Internet]. 2004 [cited 2021 Oct 19];24(8):1050–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15338853/>
33. SJ W, SS M, MC B. The safety and efficacy of the use of vasopressin in sepsis and septic shock. *Expert opinion on drug safety* [Internet]. 2005 Nov [cited 2021 Oct 19];4(6):1027–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16255662/>
34. MW D, AJ M, A T, W P, F B, H K, et al. Ischemic skin lesions as a complication of continuous vasopressin infusion in catecholamine-resistant vasodilatory shock: incidence and risk factors. *Critical care medicine* [Internet]. 2003 May 1 [cited 2021 Oct 19];31(5):1394–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12771608/>
35. F L, B L, P L, O L. Vasopressin or norepinephrine in early hyperdynamic septic shock: a randomized clinical trial. *Intensive care medicine* [Internet]. 2006 Nov [cited 2021 Oct 19];32(11):1782–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17019548/>
36. RM S, R S, K P, A R. Effects of Low Dose Vasopressin in Catecholamine Resistant Septic Shock. *Medical journal, Armed Forces India* [Internet]. 2008 [cited 2021 Oct 19];64(4):304–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27688562/>
37. Buckley MS, MacLaren R. Concomitant vasopressin and hydrocortisone therapy on short-term hemodynamic effects and vasopressor requirements in refractory septic shock. *Journal of Critical Care*. 2017 Dec 1;42:6–11.
38. B L, S C, N S, N D, A K, P A, et al. Vascular hyporesponsiveness to vasopressors in septic shock: from bench to bedside. *Intensive care medicine* [Internet]. 2010 [cited 2021 Oct 19];36(12):2019–29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20862451/>
39. TA T, J P. The vasopressin system: physiology and clinical strategies. *Anesthesiology* [Internet]. 2006 Sep [cited 2021 Oct 19];105(3):599–612. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16931995/>
40. L Z, XW J, HL W, GM Z, Q Z, B X. Non-catecholamine vasopressors in the treatment of adult patients with septic shock-evidence from meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *Journal of intensive care* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 Oct 19];8(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33292658/>
41. Torgersen C, Dünser MW, Wenzel V, Jochberger S, Mayr V, Schmittinger CA, et al. Comparing two different arginine vasopressin doses in advanced vasodilatory shock: A randomized, controlled, open-label trial. *Intensive Care Medicine*. 2010 Jan;36(1):57–65.
42. JA R. Vasopressin in vasodilatory and septic shock. *Current opinion in critical care* [Internet]. 2007 Aug [cited 2021 Oct 19];13(4):383–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17599007/>
43. HA R, A A, A A, MHR R, F G, M K, et al. Vasopressin in Conjunction With Norepinephrine in Septic Shock: A Retrospective Cohort Study From a Low Middle-Income Country. *Critical care explorations* [Internet]. 2020 Nov 9 [cited 2021 Oct 19];2(11):e0274. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33196051/>
44. AC G, AJ M, N T, GD P, M C, M C, et al. Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients With Septic Shock: The VANISH Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2016 Aug 2 [cited 2021 Oct 19];316(5):509–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27483065/>
45. DA H, OA F, JT P, K M, J C, AL B, et al. Prospective Open-label Trial of Early Concomitant Vasopressin and Norepinephrine Therapy versus Initial Norepinephrine Monotherapy in Septic Shock. *Pharmacotherapy* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2021 Oct 19];38(5):531–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29600824/>
46. BE M, TA M, GP P, DA H. Norepinephrine and Vasopressin Compared With Norepinephrine and Epinephrine in Adults With Septic Shock. *The Annals of pharmacotherapy* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2021 Oct 19];53(9):877–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30957512/>
47. Morelli A, Ertmer C, Rehberg S, Lange M, Orecchioni A, Cecchini V, et al. Continuous terlipressin versus vasopressin infusion in septic shock (TERLIVAP): A randomized, controlled pilot study. *Critical Care*. 2009 Aug 10;13(4).

48. A M, A D, C E, S R, A O, A DR, et al. Short-term effects of terlipressin bolus infusion on sublingual microcirculatory blood flow during septic shock. *Intensive care medicine* [Internet]. 2011 Jun [cited 2021 Oct 19];37(6):963–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21336777/>
49. AB P, HR J, SA V. Terlipressin: vasopressin analog and novel drug for septic shock. *The Annals of pharmacotherapy* [Internet]. 2006 Dec [cited 2021 Oct 19];40(12):2170–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17148649/>
50. A M, M R, G CC, A O, A DG, G CC, et al. Effects of terlipressin on systemic and regional haemodynamics in catecholamine-treated hyperkinetic septic shock. *Intensive care medicine* [Internet]. 2004 Apr [cited 2021 Oct 19];30(4):597–604. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14673520/>
51. M L, J A, A D, W C, F G, C M. Terlipressin in catecholamine-resistant septic shock patients. *Shock* (Augusta, Ga) [Internet]. 2004 Oct [cited 2021 Oct 19];22(4):314–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15377885/>
52. Albanèse J, Leone M, Delmas A, Martin C. Terlipressin or norepinephrine in hyperdynamic septic shock: A prospective, randomized study. *Critical Care Medicine*. 2005;33(9):1897–902.
53. Morelli A, Ertmer C, Lange M, Dünser M, Rehberg S, van Aken H, et al. Effects of short-term simultaneous infusion of dobutamine and terlipressin in patients with septic shock: The DOBUPRESS study. *British Journal of Anaesthesia*. 2008;100(4):494–503.
54. A D, M L, S R, J A, C M. Clinical review: Vasopressin and terlipressin in septic shock patients. *Critical care* (London, England) [Internet]. 2005 Apr [cited 2021 Oct 19];9(2):212–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15774080/>
55. X X, J ZZ, Y W, J ZZ, Y Z, D J, et al. Effects of terlipressin on patients with sepsis via improving tissue blood flow. *The Journal of surgical research* [Internet]. 2016 Apr 22 [cited 2021 Oct 19];200(1):274–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26253455/>
56. A O, L C, M S. Terlipressin for norepinephrine-resistant septic shock. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2002 Apr 6 [cited 2021 Oct 19];359(9313):1209–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11955542/>
57. F H, X W, L Z. Terlipressin decreases vascular endothelial growth factor expression and improves oxygenation in patients with acute respiratory distress syndrome and shock. *The Journal of emergency medicine* [Internet]. 2013 Feb [cited 2021 Oct 19];44(2):434–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22921855/>
58. A C, CK K, C V, D S, S K, R M, et al. A randomized trial comparing terlipressin and noradrenaline in patients with cirrhosis and septic shock. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2021 Oct 19];37(4):552–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27633962/>
59. R R, M C, S K, E F, S B. Novel Vasopressors in the Treatment of Vasodilatory Shock: A Systematic Review of Angiotensin II, Selepressin, and Terlipressin. *Journal of intensive care medicine* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2021 Oct 19];35(4):327–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30563433/>
60. Morelli A, Ertmer C, Pietropaoli P, Westphal M. Terlipressin: A promising vasoactive agent in hemodynamic support of septic shock. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2009 Oct;10(15):2569–75.
61. Liu ZM, Chen J, Kou Q, Lin Q, Huang X, Tang Z, et al. Terlipressin versus norepinephrine as infusion in patients with septic shock: a multicentre, randomised, double-blinded trial. *Intensive Care Medicine*. 2018 Nov 1;44(11):1816–25.
62. Svoboda P, Scheer P, Kantorová I, Doubek J, Dudra J, Radvan M, et al. Terlipressin in the treatment of late phase catecholamine-resistant septic shock. *Hepato-Gastroenterology*. 2012 Jun;59(116):1043–7.
63. B G, JP B, B V, M W, B R. Short-term effects of methylene blue on hemodynamics and gas exchange in humans with septic shock. *Intensive care medicine* [Internet]. 1995 Dec [cited 2021 Oct 18];21(12):1027–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8750129/>
64. [Inhibition of the nitric oxide pathway in refractory septic shock] - PubMed [Internet]. [cited 2021 Oct 18]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9110484/>
65. F P, M G, A P, N B, A P, G V. Vasopressor-Sparing Action of Methylene Blue in Severe Sepsis and Shock: A Narrative Review. *Advances in therapy* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2021 Oct 18];37(9):3692–706. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32705530/>
66. ES K, D H. Use of methylene blue in sepsis: a systematic review. *Journal of intensive care medicine* [Internet]. 2006 Dec [cited 2021 Oct 18];21(6):359–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17095500/>
67. CR D-G, PH G, AB G, GJ van K, W B, LG T. Methylene blue increases myocardial function in septic shock. *Critical care medicine* [Internet]. 1995 [cited 2021 Oct 18];23(8):1363–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7634806/>
68. JC P, P L, A R, E C, D DB, M L, et al. Methylene blue administration in septic shock: a clinical trial. *Critical care medicine* [Internet]. 1995 [cited 2021 Oct 18];23(2):259–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7532559/>
69. NP J, MG V, CR D-G, JM B, M de J, AB G. A dose-finding study of methylene blue to inhibit nitric oxide actions in the hemodynamics of human septic shock. *Nitric oxide : biology and chemistry* [Internet]. 2010 May 15 [cited 2021 Oct 18];22(4):275–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20109575/>

70. BK P, TS S, CM L, SD L, WS K, DS K, et al. The effects of methylene blue on hemodynamic parameters and cytokine levels in refractory septic shock. *The Korean journal of internal medicine* [Internet]. 2005 [cited 2021 Oct 19];20(2):123–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16134766/>
71. A D, G C, S L, C M, R C, P P, et al. Does methylene blue administration to septic shock patients affect vascular permeability and blood volume? *Critical care medicine* [Internet]. 2002 Oct 1 [cited 2021 Oct 19];30(10):2271–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12394955/>
72. R W, E O, ES O, UL S, RP O, LA A, et al. Blockade of the action of nitric oxide in human septic shock increases systemic vascular resistance and has detrimental effects on pulmonary function after a short infusion of methylene blue. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas* [Internet]. 1999 [cited 2021 Oct 19];32(12):1505–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10585632/>
73. Andresen M, Dougnac A, Diaz O, Hernandez G, Castillo L, Bugedo G, et al. Use of methylene blue in patients with refractory septic shock: Impact on hemodynamics and gas exchange. *Journal of Critical Care*. 1998 Dec;13(4):164–8.
74. MY K, OV E, NV E, EM E, MA S, B S, et al. Infusion of methylene blue in human septic shock: a pilot, randomized, controlled study. *Critical care medicine* [Internet]. 2001 [cited 2021 Oct 19];29(10):1860–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11588440/>
75. D M, B K, M Y, I G, Z P. The influence of methylene blue infusion on cytokine levels during severe sepsis. *Anaesthesia and intensive care* [Internet]. 2002 [cited 2021 Oct 19];30(6):755–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12500513/>
76. FM van H, P P, N F, S H, J S, JG van der H. The effects of methylene blue infusion on gastric tonometry and intestinal fatty acid binding protein levels in septic shock patients. *Journal of critical care* [Internet]. 2010 [cited 2021 Oct 18];25(2):358.e1–358.e7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20381302/>
77. Sharawy N. Vasoplegia in septic shock: Do we really fight the right enemy? *Journal of Critical Care*. 2014 Feb;29(1):83–7.
78. CA P, D MH, KW H, JD F. Methylene blue for the treatment of septic shock. *Pharmacotherapy* [Internet]. 2010 [cited 2021 Oct 18];30(7):702–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20575634/>
79. Hajjar LA, Vincent JL, Barbosa Gomes Galas FR, Rhodes A, Landoni G, Osawa EA, et al. Vasopressin versus Norepinephrine in Patients with Vasoplegic Shock after Cardiac Surgery. *Anesthesiology*. 2017 Jan 1;126(1):85–93.
80. BJ W, GL S, AK K. Vasodilatory shock in the ICU and the role of angiotensin II. *Current opinion in critical care* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2021 Oct 18];24(4):277–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29877879/>
81. LS C, L B, E B-M, D D, J H, Z A, et al. Intravenous angiotensin II for the treatment of high-output shock (ATHOS trial): a pilot study. *Critical care (London, England)* [Internet]. 2014 [cited 2021 Oct 18];18(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25286986/>
82. A K, SW E, XS W, K H, J T, H S, et al. Angiotensin II for the Treatment of Vasodilatory Shock. *The New England journal of medicine* [Internet]. 2017 Aug 3 [cited 2021 Oct 18];377(5):419–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28528561/>
83. A W, A A, IM E, CR P, T S, MN C. A Retrospective Review of Angiotensin II Use in Adult Patients With Refractory Distributive Shock. *Journal of intensive care medicine* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 Oct 18];35(12):1490–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31480886/>
84. E A, PJ G, F A, S A, S O, FS T, et al. Angiotensin II in Refractory Septic Shock. *Shock (Augusta, Ga)* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2021 Oct 19];47(5):560–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27879559/>
85. Lumlertgul N, Ostermann M. Roles of angiotensin II as vasopressor in vasodilatory shock. *Future Cardiology*. 2020 Nov 1;16(6):569–83.
86. BJ W, LW B, AK K. Angiotensin II in Vasodilatory Shock. *Critical care clinics* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2021 Oct 18];35(2):229–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30784606/>
87. JM A, BW G. Angiotensin II: A New Vasopressor for the Treatment of Distributive Shock. *Clinical therapeutics* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2021 Oct 18];41(12):2594–610. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31668356/>
88. Szerlip H, Bihorac A, Chang S, Chung K, Hästbacka J, Murugan R et al. 6: Effect of disease severity on survival in patients receiving angiotensin II for vasodilatory shock. *Critical Care Medicine*. 2018;46(1):3–3.89. Luckner G, Dünser M, Stadlbauer K-H, Mayr V, Jochberger S, Wenzel V, et al. Cutaneous vascular reactivity and flow motion response to vasopressin in advanced vasodilatory shock and severe postoperative multiple organ dysfunction syndrome. *Critical Care*. 2006;10(2):R40.
90. JA R, KR W, J S, AC G, PC H, DJ C, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *The New England journal of medicine* [Internet]. 2008 Feb 28 [cited 2021 Oct 19];358(9):877–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18305265/>
91. Hasija S, Makhija N, Choudhury M, Hote M, Chauhan S, Kiran U. Prophylactic Vasopressin in Patients Receiving the Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Ramipril Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2010 Apr;24(2):230–8.
92. Argenziano 1998 (1).

93. Dünser M, Mayr A, Stallinger A, Ulmer H, Ritsch N, Knotzer H, et al. Cardiac performance during vasopressin infusion in postcardiotomy shock. *Intensive Care Medicine*. 2002;28(6):746–51.
94. Okamoto Y, Nohmi T, Higa Y, Seki K, Yamashita A. Vasopressin does not raise cardiac enzymes following cardiac surgery: A randomized double-blind clinical trial. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2015 Feb 1;29(1):46–51.
95. Papadopoulos G, Sintou E, Siminelakis S, Koletsis E, Baikoussis NG, Apostolakis E. Perioperative infusion of low- dose of vasopressin for prevention and management of vasodilatory vasoplegic syndrome in patients undergoing coronary artery bypass grafting-A double-blind randomized study. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2010 Mar 28;5(1).
96. Masetti P, Murphy SF, Kouchoukos NT. Vasopressin Therapy for Vasoplegic Syndrome Following Cardiopulmonary Bypass.
97. Feih JT, Rinka JRG, Zundel MT. Methylene Blue Monotherapy Compared With Combination Therapy With Hydroxocobalamin for the Treatment of Refractory Vasoplegic Syndrome: A Retrospective Cohort Study. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2019 May 1;33(5):1301–7.
98. Nygren A, Thorén A, Ricksten SE. Vasopressin decreases intestinal mucosal perfusion: A clinical study on cardiac surgery patients in vasodilatory shock. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2009 May;53(5):581–8.
99. Jeon Y, Ryu JH, Lim YJ, Kim CS, Bahk JH, Yoon SZ, et al. Comparative hemodynamic effects of vasopressin and norepinephrine after milrinone-induced hypotension in off-pump coronary artery bypass surgical patients. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2006 Jun;29(6):952–6.
100. Levy B, Fritz C, Tahon E, Jacquot A, Auchet T, Kimmoun A. Vasoplegia treatments: The past, the present, and the future. *Critical Care*. 2018 Feb 27;22(1):1–11.
101. Shaefi S, Mittel A, Klick J, Evans A, Ivascu NS, Gutsche J, et al. Vasoplegia After Cardiovascular Procedures—Pathophysiology and Targeted Therapy. Vol. 32, *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. W.B. Saunders; 2018. p. 1013–22.
102. Busse LW, Barker N, Petersen C. Vasoplegic syndrome following cardiothoracic surgery-review of pathophysiology and update of treatment options. Vol. 24, *Critical Care*. BioMed Central Ltd.; 2020.
103. Gilbert RMCH. 2011 pocc (1).
104. Beheshti S, Salajegheh S, Jahangirifard A, Golestani Eraghi M, Fani K, Tafrishinejad A, et al. Effect of Prophylactic Vasopressin on Hemodynamic Parameters after Coronary Artery Bypass Graft Surgery. Vol. 2, *Journal of Cellular & Molecular Anesthesia (JCMA)*.
105. Ukor IF, Walley KR. Vasopressin in Vasodilatory Shock. Vol. 35, *Critical Care Clinics*. W.B. Saunders; 2019. p. 247–61.
106. Bolliger D, Erb JM. Vasopressin—Magic Bullet in Vasoplegia Syndrome After Cardiac Surgery? Vol. 32, *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. W.B. Saunders; 2018. p. 2233–5.
107. Morales DLS, Garrido MJ, Madigan JD, Helman DN, Faber J, Williams MR, et al. A Double-Blind Randomized Trial: Prophylactic Vasopressin Reduces Hypotension After Cardiopulmonary Bypass. 2003.
108. Noto A, Lentini S, Versaci A, Giardina M, Risitano DC, Messina R, et al. A retrospective analysis of terlipressin in bolus for the management of refractory vasoplegic hypotension after cardiac surgery. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2009 Oct;9(4):588–92.
109. Saleh M, Kodeira SKZ, Aboulseoud AA. Terlipressin infusion for prevention of vasoplegic syndrome in patients treated with angiotensin II receptor antagonist undergoing coronary artery bypass graft surgery: a randomized controlled study. *Ain-Shams Journal of Anesthesiology*. 2020 Dec;12(1).
110. Cho JS, Song JW, Na S, Moon JH, Kwak YL. Effect of a single bolus of methylene blue prophylaxis on vasopressor and transfusion requirement in infective endocarditis patients undergoing cardiac surgery. *Korean Journal of Anesthesiology*. 2012;63(2):142–8.
111. Petermichl W, Gruber M, Schoeller I, Allouch K, Graf BM, Zausig YA. The additional use of methylene blue has a decatecholaminisation effect on cardiac vasoplegic syndrome after cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2021 Dec 1;16(1).
112. Stawicki SP, Sims C, Sarani B, Grossman MD, Gracias VH. Methylene Blue and Vasoplegia: Who, When, and How? Vol. 8, *Reviews in Medicinal Chemistry*. 2008.
113. Evora PRB, Soares ROS, Bassetto S, Martins MA, Silva FL da S, Filho AB. After thirty years, we still cannot understand why methylene blue is not a reference to treat vasoplegic syndrome in cardiac surgery. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*. 2021;36(3):406–11.
114. Mehaffey JH, Johnston LE, Hawkins RB, Charles EJ, Yarboro L, Kern JA, et al. Methylene Blue for Vasoplegic Syndrome After Cardiac Operation: Early Administration Improves Survival. *Annals of Thoracic Surgery*. 2017 Jul 1;104(1):36–41.
115. Leyh RG, Kofidis T, Strüber M, Fischer S, Knobloch K, Wachsmann B, et al. Methylene blue: The drug of choice for catecholamine-refractory vasoplegia after cardiopulmonary bypass? *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2003 Jun 1;125(6):1426–31.
116. Lenglet S, Mach F, Montecucco F. Methylene blue: Potential use of an antique molecule in vasoplegic syndrome during cardiac surgery. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2011 Dec;9(12):1519–25.
117. Habib AM, Elsherbeny AG, Almehizia RA. Methylene blue for vasoplegic syndrome postcardiac surgery. *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 2018 Mar 1;22(3):168–73.

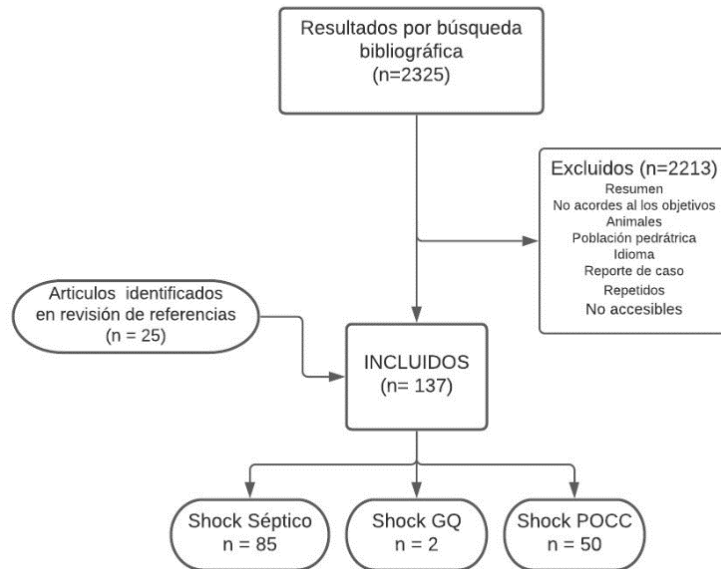
118. Maslow AD, Stearns G, Batula P, Schwartz CS, Gough J, Singh AK. The hemodynamic effects of methylene blue when administered at the onset of cardiopulmonary bypass. *Anesthesia and Analgesia*. 2006;103(1):2–8.
119. Thielmann M, Massoudy P, Jaeger BR, Neuhauser M, Marggraf G, Sack S, et al. Emergency re-revascularization with percutaneous coronary intervention, reoperation, or conservative treatment in patients with acute perioperative graft failure following coronary artery bypass surgery. *European Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2006 Jul;30(1):117–25.
120. Özal E, Kuralay E, Yildirim V, Kilic S, Bolcal C, Küçükarslan N, et al. Preoperative methylene blue administration in patients at high risk for vasoplegic syndrome during cardiac surgery. *Annals of Thoracic Surgery*. 2005;79(5):1615–9.
121. Santa H, Da I, Casa De Misericórdia S, Fundação B, Cruz -Bahia O, Augusto N, et al. Methylene blue use in coronary artery bypass surgery: a prospective randomized study of the hemodynamic and inflammatory responses Efeito do azul de metileno na resposta inflamatória e hemodinâmica em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica com circulação extracorpórea. Vol. 19, *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2004.
122. Vanessa N. Methylene Blue as an Adjunct to Treat Vasoplegia in Patients Undergoing Cardiac Surgery Requiring Cardiopulmonary Bypass: A Literature Review Review of Literature [Internet]. Vol. 86, *AANA Journal*. 2018. Available from: www.aana.com/aanajournalonline
123. Lavigne D. Vasopressin and methylene blue: Alternate therapies in vasodilatory shock. Vol. 14, *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2010. p. 186–9.
124. Saha A, Jennings DL, Ning Y, Kurlansky P, Miltiades AN, Spellman JL, et al. Methylene Blue Does Not Improve Vasoplegia After Left Ventricular Assist Device Implantation. In: *Annals of Thoracic Surgery*. Elsevier Inc.; 2021. p. 800–8.
125. Barnes TJ, Hockstein MA, Jabaley CS. Vasoplegia after cardiopulmonary bypass: A narrative review of pathophysiology and emerging targeted therapies. *SAGE Open Medicine*. 2020 Jan;8:205031212093546.
126. Levin RL, Degrange MA, Bruno GF, del Mazo CD, Taborda DJ, Griotti JJ, et al. Methylene blue reduces mortality and morbidity in vasoplegic patients after cardiac surgery. *Annals of Thoracic Surgery*. 2004;77(2):496–9.
127. Weiner MM, Lin HM, Danforth D, Rao S, Hosseinian L, Fischer GW. Methylene blue is associated with poor outcomes in vasoplegic shock. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2013 Dec;27(6):1233–8.
128. Bennett SR, Mckeown J, Drew P, Griffin S. Angiotensin in cardiac surgery: efficacy in patients on angiotensin converting enzyme inhibitors. Vol. 3, *European Journal of Heart Failure*. 2001.
129. Klijian A, Khanna AK, Reddy VS, Friedman B, Ortoleva J, Evans AS, et al. Treatment With Angiotensin II Is Associated With Rapid Blood Pressure Response and Vasopressor Sparing in Patients With Vasoplegia After Cardiac Surgery: A Post-Hoc Analysis of Angiotensin II for the Treatment of High-Output Shock (ATHOS-3) Study. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2021 Jan 1;35(1):51–8.
130. Papazisi O, Palmen M, Danser AHJ. The Use of Angiotensin II for the Treatment of Post-cardiopulmonary Bypass Vasoplegia. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. Springer; 2020.
131. R C, K M, T S, A A. Vasopressin for the septic burn patient. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries* [Internet]. 2007 Jun [cited 2021 Oct 18];33(4):441–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17379416/>
132. JT C, JA P, M H, KB T, JR C-B, J W, et al. Methylene blue for burn-induced vasoplegia: case report and review of literature [Internet]. Feb 28, 2015 p. e107–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25687361/>
133. S H, FM van H, NA F, WH P, JG van der H, FG R, et al. Short-term beneficial effects of methylene blue on kidney damage in septic shock patients. *Intensive care medicine* [Internet]. 2008 Feb [cited 2021 Oct 18];34(2):350–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17926021/>
134. Meresse Z, Medam S, Mathieu C, Duclos G, Vincent JL, Leone M. Vasopressors to treat refractory septic shock. *Minerva Anestesiologica*. 2020 May 1;86(5):537–45.
135. MS B, JF B, PL S, JJ R, SL K-G. Catecholamine Vasopressor Support Sparing Strategies in Vasodilatory Shock. *Pharmacotherapy* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2021 Oct 18];39(3):382–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30506565/>
136. Lo JCY, Darracq MA, Clark RF, JC L, MA D, RF C. A review of methylene blue treatment for cardiovascular collapse. 2014 [cited 2021 Oct 18];46(5):670–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24508113/>
137. LW B, MT M, O A, A H, H C, M O. The effect of angiotensin II on blood pressure in patients with circulatory shock: a structured review of the literature. *Critical care (London, England)* [Internet]. 2017 Dec 28 [cited 2021 Oct 18];21(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29282149/>
138. ST M, P S, JM H, RA S, WD S, MH K. Addition of vasopressin to norepinephrine as independent predictor of mortality in patients with refractory septic shock: an observational study. *Surgical infections* [Internet]. 2007 Apr [cited 2021 Oct 19];8(2):189–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17437364/>

139. HB N, S L, I P, P S. Comparative Effectiveness of Second Vasoactive Agents in Septic Shock Refractory to Norepinephrine. *Journal of intensive care medicine* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2021 Oct 19];32(7):451–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27189952/>
140. Holmes CL, Walley KR, Chittock DR, Lehman T, Russell JA. The effects of vasopressin on hemodynamics and renal function in severe septic shock: a case series. *Intensive Care Medicine*. 2001 Aug 14;27(8):1416–21.
141. Kny KT, Ferreira MAP, Pizzol T da SD. Use of vasopressin in the treatment of refractory septic shock. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. 2018;30(4).
142. K N, H N, H N, M M, Y T, T S, et al. Vasopressin Loading for Refractory Septic Shock: A Preliminary Analysis of a Case Series. *Frontiers in medicine* [Internet]. 2021 May 4 [cited 2021 Oct 19];8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34017842/>
143. M N, JA R, KR W, SJ B, GD P, L H, et al. Vasopressin in septic shock: an individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive care medicine* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2021 Oct 19];45(6):844–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31062052/>
144. Sacha GL, Lam SW, Duggal A, Torbic H, Bass SN, Welch SC, et al. Predictors of response to fixed-dose vasopressin in adult patients with septic shock. *Annals of Intensive Care*. 2018 Dec 6;8(1):35.
145. GL S, SR B, I L. Vasoactive Agent Use in Septic Shock: Beyond First-Line Recommendations. *Pharmacotherapy* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2021 Oct 19];39(3):369–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30644586/>
146. Holmes CL, Walley KR. Arginine vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2008 Jun;22(2):275–86.
147. MO M, DM M. Vasopressin analogues and V1a receptor agonists in septic shock. *Inflammation research : official journal of the European Histamine Research Society* . [et al] [Internet]. 2011 May [cited 2021 Oct 19];60(5):425–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21312051/>
148. M S. Arginine vasopressin vs. terlipressin in the treatment of shock states. *Best practice & research Clinical anaesthesiology* [Internet]. 2008 Jun [cited 2021 Oct 19];22(2):359–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18683481/>
149. V R, JW C. The role of vasopressin in the treatment of vasodilation in shock states. *The Annals of pharmacotherapy* [Internet]. 2000 [cited 2021 Oct 19];34(2):250–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10676834/>
150. GM M, P F. Role of vasopressin in the management of septic shock. *Intensive care medicine* [Internet]. 2004 [cited 2021 Oct 19];30(7):1276–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15103461/>
151. CL H, KR W. Vasopressin in the ICU. *Current opinion in critical care* [Internet]. 2004 [cited 2021 Oct 19];10(6):442–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15616384/>
152. A M, C E, M W. “Terlipressin in the treatment of septic shock: the earlier the better”? *Best practice & research Clinical anaesthesiology* [Internet]. 2008 Jun [cited 2021 Oct 19];22(2):317–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18683477/>
153. Zhu Y, Huang H, Xi X, Du B. Terlipressin for septic shock patients: a meta-analysis of randomized controlled study. *Journal of Intensive Care*. 2019 Dec 12;7(1):16.
154. Zimmerman MA, Albright TN, Raeburn CD, Selzman CH. Vasopressin in cardiovascular patients: therapeutic implications. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2002 May 25;3(5):505–12.
155. Pablo Roberto Evora.
156. Furnish C, Mueller SW, Kiser TH, Dufficy L, Sullivan B, Beyer JT. Hydroxocobalamin Versus Methylene Blue for Vasoplegic Syndrome in Cardiothoracic Surgery: A Retrospective Cohort. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2020 Jul 1;34(7):1763–70.
157. Leite EG, Ronald A, Rodrigues AJ, Evora PRB. Is methylene blue of benefit in treating adult patients who develop catecholamine-resistant vasoplegic syndrome during cardiac surgery? *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2006 Aug 25;5(6):774–8.
158. Booth AT, Melmer PD, Benjamin Tribble J, Hunter Mehaffey J, Tribble C. Methylene blue for vasoplegic syndrome. *Heart Surgery Forum*. 2017 Oct 1;20(5):E234–8.

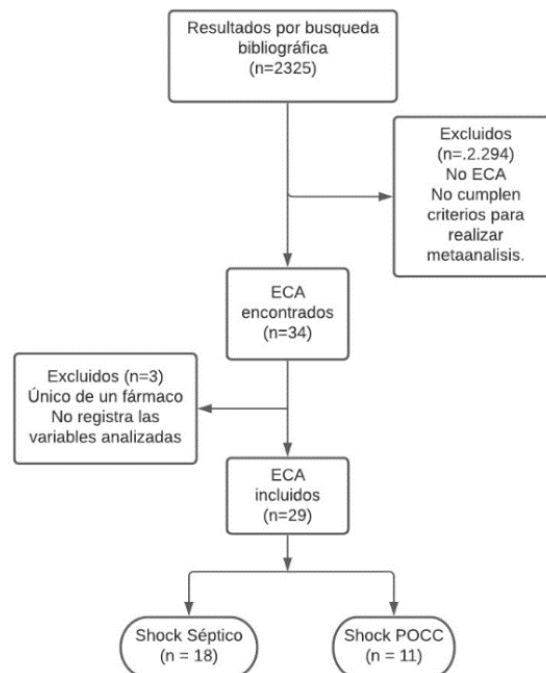
ⁱ El equipo está al tanto de las directivas que limitan las referencias bibliográficas al número de 100. No obstante, se decidió exceder este límite con el objetivo de no perjudicar la calidad del trabajo.

Anexos

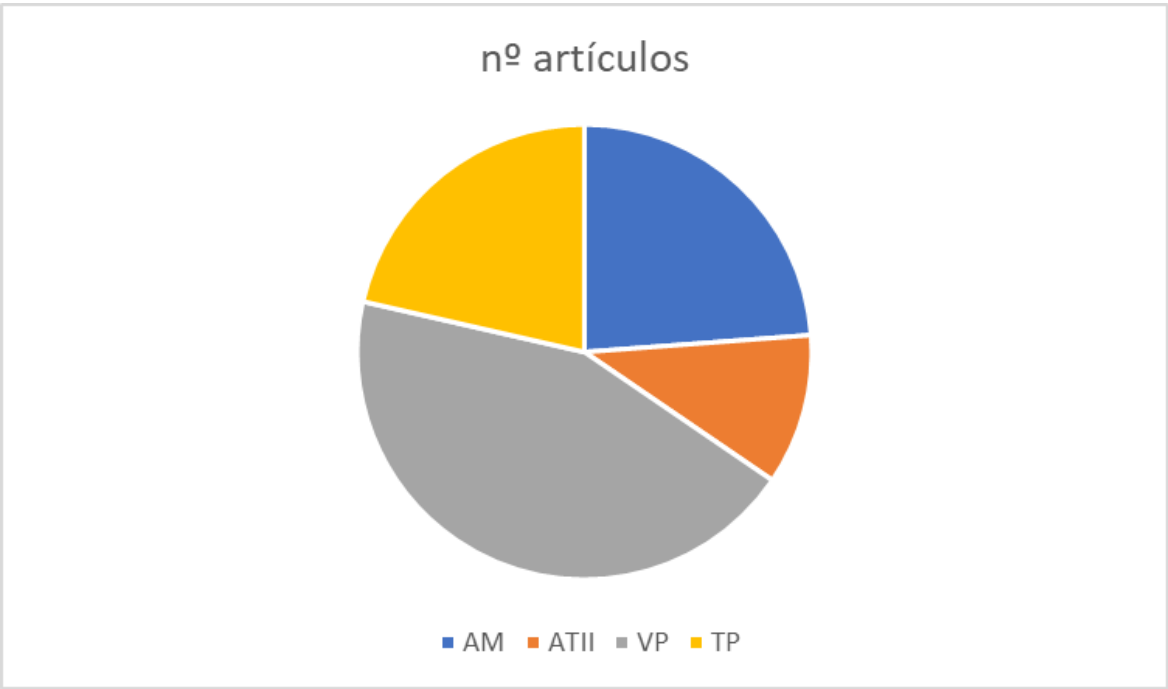
Anexo 1: Diagrama de flujo de artículos para revisión narrativa



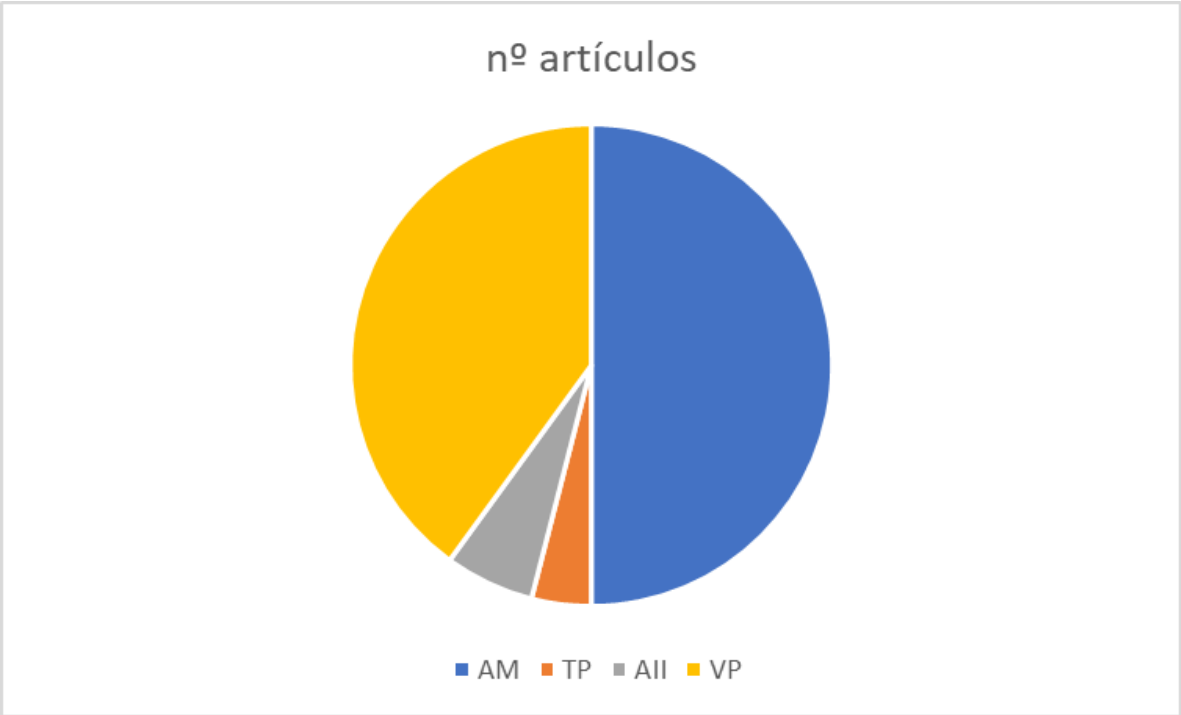
Anexo 2: Diagrama de flujo para metaanálisis



Anexo 3: Proporción de artículos por fármaco en shock séptico



Anexo 4: Proporción de artículos por fármaco en POCC



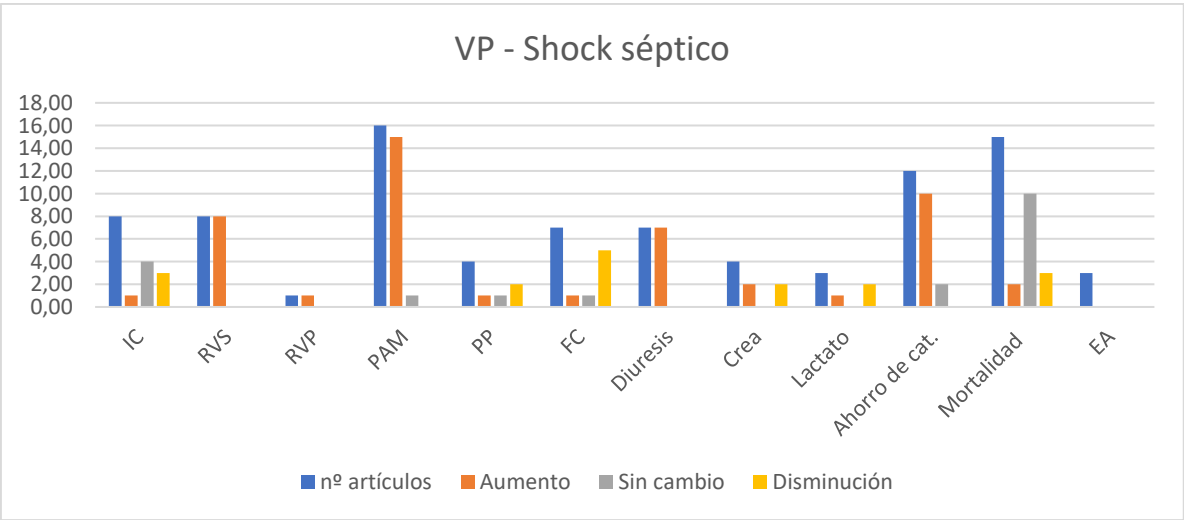
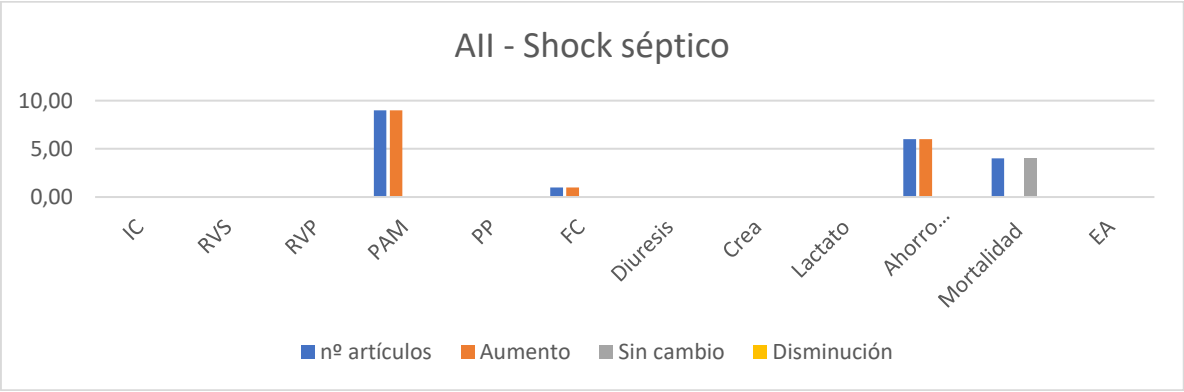
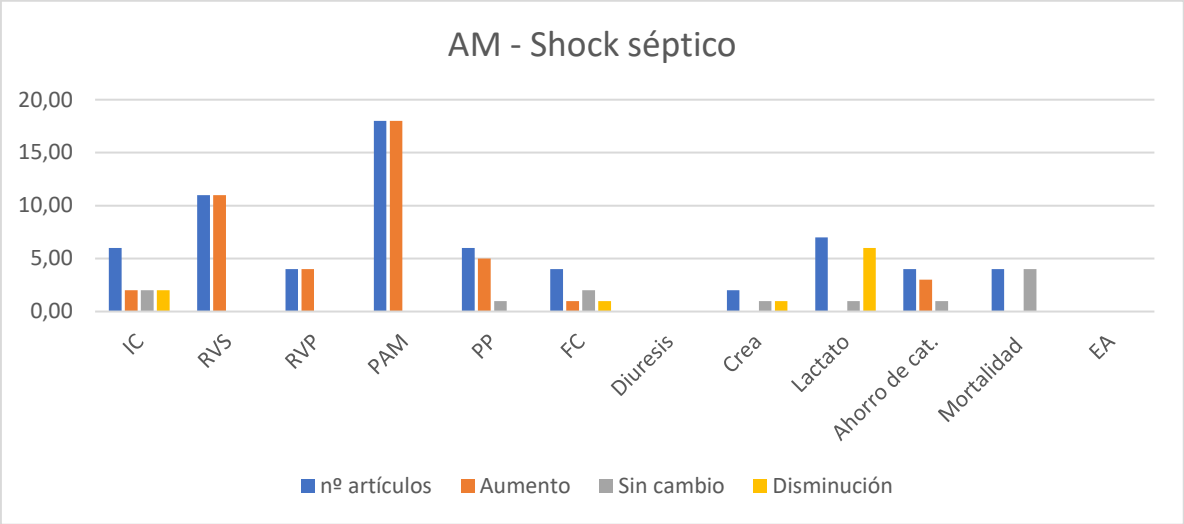
Anexo 5: Tabla de resultados shock séptico

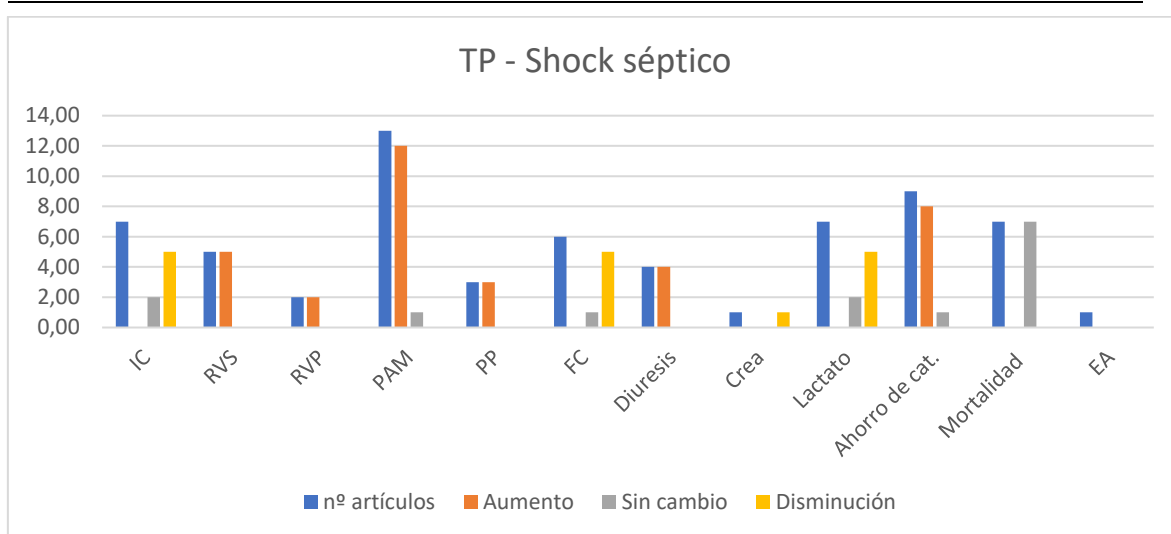
Azul de metileno 20 (23,81%)								
Variable	nº artículos	% del total	Aumento	% del total	Sin cambio	% del total	Disminución	% del total
IC	6,00	30,00	2,00	33,33	2,00	33,33	2,00	33,33
RVS	11,00	55,00	11,00	100,00	0,00	0,00	0,00	0,00
RVP	4,00	20,00	4,00	100,00	0,00	0,00	0,00	0,00
PAM	18,00	90,00	18,00	100,00	0,00	0,00	0,00	0,00
PP	6,00	30,00	5,00	83,33	1,00	16,67	0,00	0,00
FC	4,00	20,00	1,00	25,00	2,00	50,00	1,00	25,00
Diuresis	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Crea	2,00	10,00	0,00	0,00	1,00	50,00	1,00	50,00
Lactato	7,00	35,00	0,00	0,00	1,00	14,29	6,00	85,71
Ahorro de cat.	4,00	20,00	3,00	75,00	1,00	25,00	0,00	0,00
Mortalidad	4,00	20,00	0,00	0,00	4,00	100,00	0,00	0,00
EA	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Angiotensina II 9 (10,71%)								
Variable	nº artículos	% del total	Aumento	% del total	Sin cambio	% del total	Disminución	% del total
IC	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
RVS	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
RVP	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
PAM	9,00	100,00	9,00	100,00	0,00	0,00	0,00	0,00
PP	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
FC	1,00	11,11	1,00	100,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Diuresis	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Crea	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Lactato	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Ahorro de cat.	6,00	66,67	6,00	100,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Mortalidad	4,00	44,44	0,00	0,00	4,00	100,00	0,00	0,00
EA	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Vasopresina 37 (44,05%)								
Variable	nº artículos	% del total	Aumento	% del total	Sin cambio	% del total	Disminución	% del total
IC	8,00	21,62	1,00	12,50	4,00	50,00	3,00	37,50
RVS	8,00	21,62	8,00	100,00	0,00	0,00	0,00	0,00
RVP	1,00	2,70	1,00	100,00	0,00	0,00	0,00	0,00
PAM	16,00	43,24	15,00	93,75	1,00	6,25	0,00	0,00
PP	4,00	10,81	1,00	25,00	1,00	25,00	2,00	50,00
FC	7,00	18,92	1,00	14,29	1,00	14,29	5,00	71,43
Diuresis	7,00	18,92	7,00	100,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Crea	4,00	10,81	2,00	50,00	0,00	0,00	2,00	50,00
Lactato	3,00	8,11	1,00	33,33	0,00	0,00	2,00	66,67
Ahorro de cat.	12,00	32,43	10,00	83,33	2,00	16,67	0,00	0,00
Mortalidad	15,00	40,54	2,00	13,33	10,00	66,67	3,00	20,00
EA	3,00	8,11	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Terlipresina 18 (21,43%)								
Variable	nº artículos	% del total	Aumento	% del total	Sin cambio	% del total	Disminución	% del total
IC	7,00	38,89	0,00	0,00	2,00	28,57	5,00	71,43
RVS	5,00	27,78	5,00	100,00	0,00	0,00	0,00	0,00
RVP	2,00	11,11	2,00	100,00	0,00	0,00	0,00	0,00
PAM	13,00	72,22	12,00	92,31	1,00	7,69	0,00	0,00
PP	3,00	16,67	3,00	100,00	0,00	0,00	0,00	0,00
FC	6,00	33,33	0,00	0,00	1,00	16,67	5,00	83,33
Diuresis	4,00	22,22	4,00	100,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Crea	1,00	5,56	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	100,00
Lactato	7,00	38,89	0,00	0,00	2,00	28,57	5,00	71,43
Ahorro de cat.	9,00	50,00	8,00	88,89	1,00	11,11	0,00	0,00
Mortalidad	7,00	38,89	0,00	0,00	7,00	100,00	0,00	0,00
EA	1,00	5,56	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Anexo 6: Tabla de resultados POCC

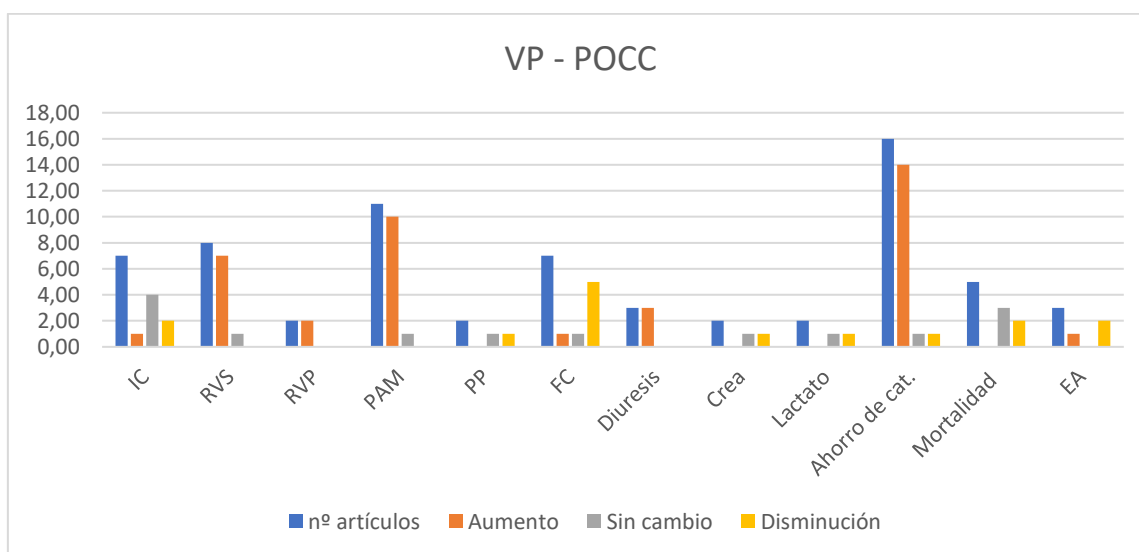
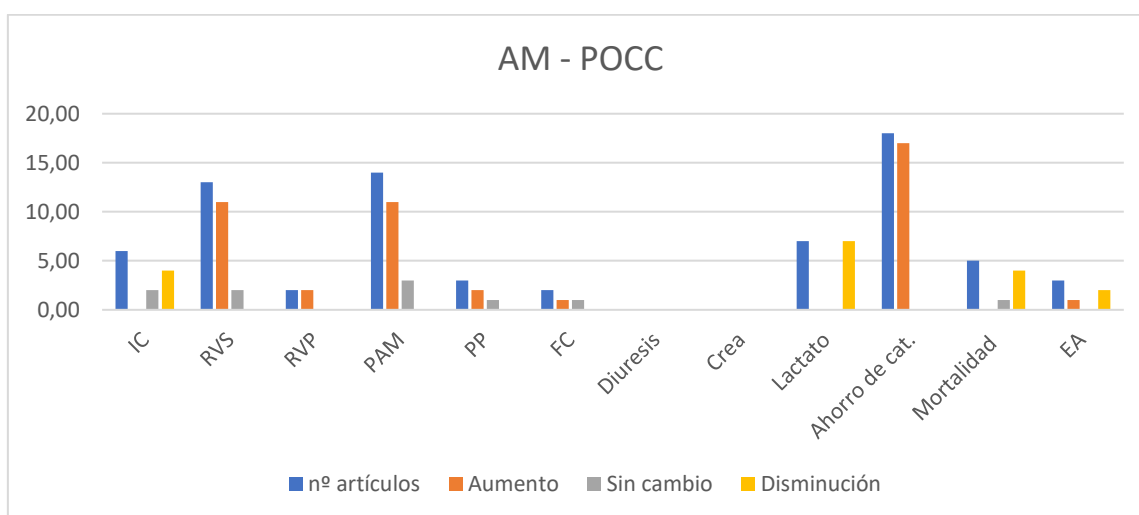
Azul de metileno 25 (50%)								
Variable	nº artículos	% del total	Aumento	% del total	Sin cambio	% del total	Disminución	% del total
IC	6,00	25,00	0,00	0,00	2,00	33,30	4,00	66,67
RVS	13,00	52,00	11,00	84,61	2,00	15,38	0,00	0,00
RVP	2,00	8,00	2,00	100,00	0,00	0,00	0,00	0,00
PAM	14,00	56,00	11,00	78,57	3,00	21,42	0,00	0,00
PP	3,00	12,00	2,00	66,66	1,00	33,33	0,00	0,00
FC	2,00	8,00	1,00	50,00	1,00	50,00	0,00	0,00
Diuresis	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Crea	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Lactato	7,00	28,00	0,00	0,00	0,00	0,00	7,00	100,00
Ahorro de cat.	18,00	68,00	17,00	0,94	0,00	0,00	0,06	0,00
Mortalidad	5,00	20,00	0,00	0,00	1,00	20,00	4,00	80,00
EA	3,00	12,00	1,00	33,33	0,00	0,00	2,00	66,67
Vasopresina 20 (40%)								
Variable	nº artículos	% del total	Aumento	% del total	Sin cambio	% del total	Disminución	% del total
IC	7,00	35,00	1,00	14,29	4,00	57,14	2,00	28,57
RVS	8,00	40,00	7,00	87,50	1,00	12,50	0,00	0,00
RVP	2,00	10,00	2,00	100,00	0,00	0,00	0,00	0,00
PAM	11,00	55,00	10,00	90,90	1,00	9,09	0,00	0,00
PP	2,00	10,00	0,00	0,00	1,00	50,00	1,00	50,00
FC	7,00	35,00	1,00	14,29	1,00	14,29	5,00	71,43
Diuresis	3,00	15,00	3,00	100,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Crea	2,00	10,00	0,00	0,00	1,00	50,00	1,00	50,00
Lactato	2,00	10,00	0,00	0,00	1,00	50,00	1,00	50,00
Ahorro de cat.	16,00	80,00	14,00	87,50	1,00	6,25	1,00	6,25
Mortalidad	5,00	25,00	0,00	0,00	3,00	60,00	2,00	40,00
EA	3,00	15,00	1,00	33,33	0,00	0,00	2,00	66,67
Terlipresina 2 (4%)								
Variable	nº artículos	% del total	Aumento	% del total	Sin cambio	% del total	Disminución	% del total
IC	2,00	100,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2,00	100,00
RVS	2,00	100,00	2,00	100,00	0,00	0,00	0,00	0,00
RVP	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
PAM	2,00	100,00	2,00	100,00	1,00	0,00	0,00	0,00
PP	1,00	50,00	3,00	100,00	0,00	0,00	0,00	0,00
FC	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Diuresis	1,00	50,00	1,00	100,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Crea	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Lactato	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Ahorro de cat.	1,00	50,00	1,00	100,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Mortalidad	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	100,00	0,00	0,00
EA	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Angiotensina II 3 (6%)								
Variable	nº artículos	% del total	Aumento	% del total	Sin cambio	% del total	Disminución	% del total
IC	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
RVS	1,00	33,33	0,00	0,00	1,00	100,00	0,00	0,00
RVP	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
PAM	3,00	100,00	3,00	100,00	0,00	0,00	0,00	0,00
PP	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
FC	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Diuresis	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Crea	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Lactato	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Ahorro de cat.	2,00	66,67	2,00	100,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Mortalidad	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
EA	1,00	33,33	1,00	100,00	0,00	0,00	0,00	0,00

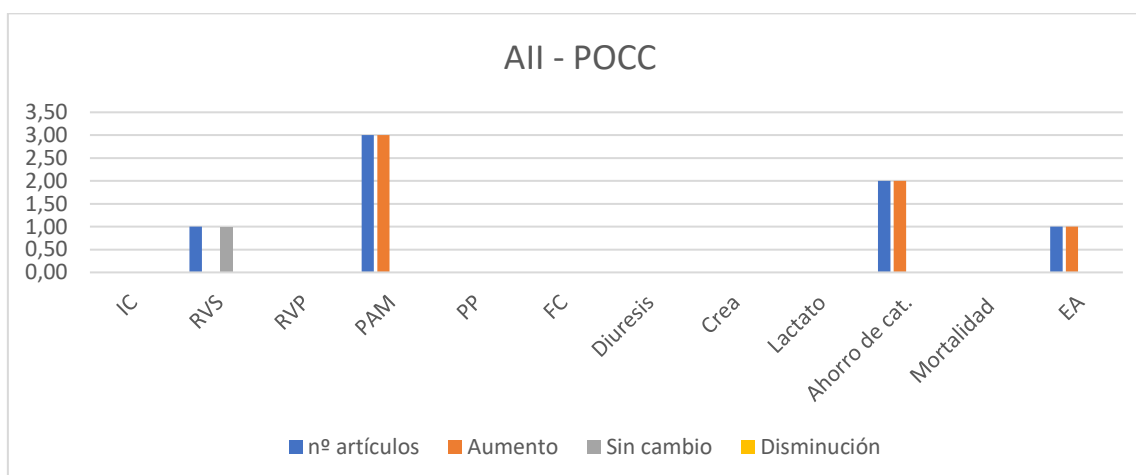
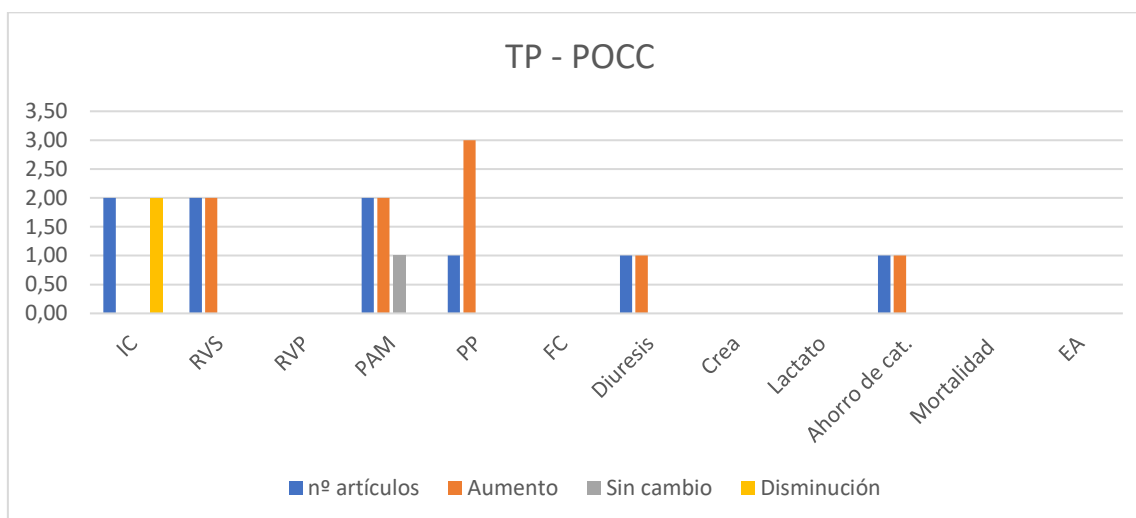
Anexo 7: Gráficos resultados shock séptico





Anexo 8: Gráficos resultados POCC





Anexo 9: Comandos de búsqueda

Los comandos utilizados para realizar la búsqueda bibliográfica son los siguientes:

Shock septico:

Angiotensin AND Septic Shock, Angiotensin AND sepsis AND vasoplegia, Refractory Shock AND Vasoplegia, Methylene Blue AND Sepsis, Methylene Blue AND Sepsis AND Vasoplegia, Methylene Blue AND Septic Shock,

POCC:

Post-operative vasoplegic syndrome AND vasoplegia AND vasopressin, Post-operative vasoplegic syndrome AND vasoplegia AND methylene blue, Post-operative vasoplegic syndrome AND vasoplegia AND angiotensin II, Post-operative vasoplegic syndrome AND vasoplegia AND diamino arginine vasopressin, Post-operative vasoplegic syndrome AND vasoplegia AND terlipressin, Cardiac surgical procedure AND Post-operative vasoplegic syndrome AND vasoplegia AND vasoconstrictor agents, Post operative vasoplegic syndrome AND vasoplegia.

Shock en pacientes grandes quemados:

Burns AND Refractory shock, Burns AND Shock AND refractory, Burn shock AND Vasopressin, Burn shock AND Methylene blue, Burn shock AND Angiotensin II, Burn shock AND terlipressin.