



VASOPRESORES EN EL PACIENTE CON SHOCK SEPTICO

- *Luis Alberto Gatti: Médico servicio terapia Intensiva UTI Hospital El cruce y Clínica San Camilo, miembro comité de shock SATI*
- *Bernardo Lattanzio: coordinador médico clínicas Bazterrica y Santa Isabel. Miembro del comité de Shock y Neumonología crítica de SATI.*
- *Juan Francisco Caminos Eguilor: Medico del servicio de Terapia intensiva y Emergencias, Hospital San Martín de la Plata. Ayudante diplomado de Farmacología Aplicada, Facultad de Ciencias Médicas de La Plata. Medico de Planta Hospital Italiano de La Plata*

Introducción:

El shock afecta a aproximadamente 1/3 de los pacientes admitidos en Terapia intensiva, (1) y su presencia se asocia con aumento en la mortalidad (1-3).

Fisiopatológicamente pueden distinguirse 4 subtipos: hipovolémico, cardiogénico, obstructivo y distributivo. (3,4) Pudiendo presentarse de manera aislada o en combinación. (5)

El shock séptico es la forma más común de shock distributivo, con una mortalidad aproximada del 50%, (6,7) siendo la causa de la misma la hipotensión progresiva y refractaria pese al sostén hemodinámico con fluidos y vasopresores. (8,9,10)

El presente resumen estará orientado a describir las recomendaciones actuales acerca del uso de vasopresores en el paciente con shock séptico, intentando responder ¿Que fármaco utilizar como primera opción?, ¿Cuál es el momento mas conveniente para iniciar el vasopresor? ¿Cuál es el objetivo de presión arterial media a alcanzar?

Fisiopatología: Autorregulación del flujo sanguíneo

Es crucial mantener una adecuada disponibilidad de oxígeno (DO₂) a los tejidos en el tratamiento del shock séptico, así como corregir la hipotensión arterial, manteniendo una adecuada presión arterial media (PAM), que constituye la presión “corriente arriba” para la perfusión orgánica como se observa en la Figura 1.

La hipotensión constituye la principal variable hemodinámica relacionada al outcome de los pacientes críticos (11). En 2005 Varpula y cols demuestran que la principal variable hemodinámica asociada a mortalidad en el shock séptico, influyendo en ello tanto la magnitud como la duración de la misma, encontrando estos autores un punto de corte por debajo de 65 mmHG.

Este fenómeno también fue estudiado en pacientes en el departamento de emergencias en 2009 por Marchick y cols (12) mediante una cohorte prospectiva, en donde pacientes con sepsis (respuesta inflamatoria con foco infeccioso sospechado) que presentaron hipotensión de manera no sostenida (presión arterial sistólica menor a 100mmHg por menos de 60 minutos) tuvieron una mayor asociación con riesgo de muerte.

En los distintos órganos (cerebro, corazón riñón, lecho esplácnico) existe la capacidad de regular el flujo sanguíneo local en función de las necesidades

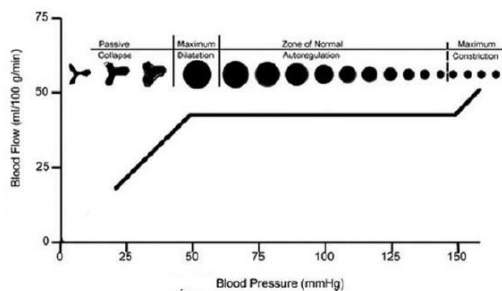
metabólicas e incluso, en ciertas condiciones, a pesar de una disminución en la PAM (y consecuentemente de la presión de perfusión) es posible mantener, dentro de un determinado rango, un flujo sanguíneo adecuado, mediado por vasodilatación (Figura 2) Una vez superada esta respuesta adaptativa, el flujo sanguíneo disminuirá en la misma proporción que lo hace la PAM (o la presión de perfusión)

Figura 1

$$GC = \frac{PAM - PAD}{RVT}$$

Modelo simplificado del sistema circulatorio GC gasto cardiaco PAM presión arterial media PAD: presión en la aurícula derecha RVT resistencia vascular total

Figura 2



Fenómeno de autorregulación:

Se grafica el flujo sanguíneo (blood Flow) en función de la presión arterial (blood pressure) en el grafico frente a un rango de entre 50 mmhg y 150 mmhg el flujo sanguíneo se mantiene constante mediante fenómenos de vasodilatación (frente a una disminución de la presión arterial) o vasoconstricción (frente un aumento de la presión arterial)

Si la presión arterial cae mas allá de los 50mmhg el flujo sanguíneo disminuirá proporcionalmente a la presión arterial pudiendo desarrollarse hipoperfusión tisular y metabolismo anaeróbico

¿Qué fármaco debo utilizar como primera opción? Y ¿Cómo hacerlo correctamente?

La reanimación del shock séptico debe ser precoz e intensa para mantener una adecuada PAM y DO₂ a nivel sistémico y mantener a su vez un adecuado flujo sanguíneo regional y microcirculatorio.

El uso de vasopresores para la mejoría y mantención de la hemodinamia sistémica y regional, ha evolucionado sustancialmente desde modelos experimentales de investigación básica hasta ensayos clínicos, (13 -15) constituyendo un paso clave para alcanzar este objetivo.

Las catecolaminas son ampliamente utilizadas, estos agentes tienen acción en receptores alfa y beta adrenérgicos (figura 3) (16) siendo sus efectos bien conocidos, los receptores alfa adrenérgicos generan vasoconstricción, los beta 1 aumentan el cronotropismo y la contractilidad y los receptores beta 2 causan

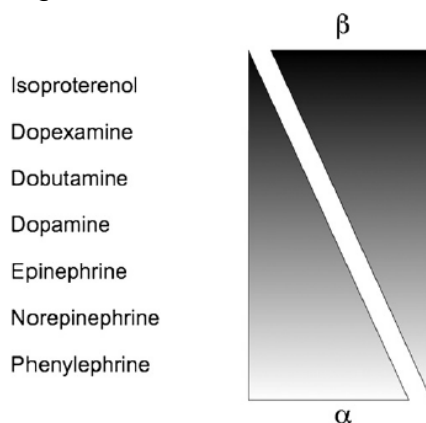
vasodilatación sistémica. A partir de estos efectos, el impacto hemodinámico en términos de presión arterial y flujo sanguíneo (o gasto cardíaco) será diferente entre los distintos agentes (figura 4) (16)

Durante un largo periodo de tiempo se debatió acerca de que catecolamina usar, las campaña sobreviviendo a la sepsis 2016 (SSC 2016) recomienda el uso de noradrenalina como primera opción, sin embargo aun no hay un consenso establecido acerca de como debe utilizarse ni en que momento de la reanimación debe ser iniciada (17) a diferencia de la campaña previa (2012) en donde establecía que debía iniciarse en contexto de una hipotensión severa, que amenaza la vida con una presión arterial diastólica (PAD) baja como reflejo del tono arteriolar (18)

El debate de noradrenalina vs dopamina llega a su fin luego de numerosos ensayos clínicos controlados que comprueban la asociación entre el uso de la dopamina con mayores eventos arritmogénicos y muerte (19-23) reflejados en un metaanálisis de De backer et al. De 2012 (24)

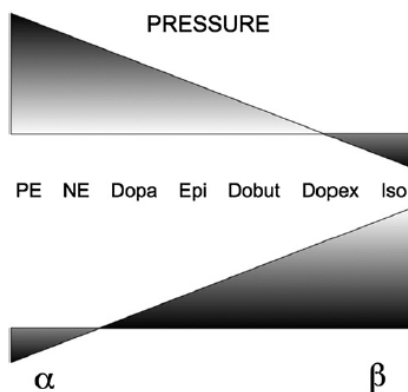
El problema actual radica en la forma correcta de utilizar a la noradrenalina. Cabe aclarar también que el tratamiento precoz del shock séptico es materia de investigación y trabajo constante, siendo las preguntas a contestar: ¿en qué momento debe iniciarse? ¿Cuál es el valor de presión arterial objetivo? ¿es razonable usar un segundo vasopresor en combinación a la noradrenalina?. Es siguiendo esta línea que los autores desarrollaran el presente resumen.

Figura 3



Adaptado de Hollenberg Inotrope and Vasopressor Therapy of Septic Shock Crit Care Clin 25 (2009) 781–802 EFECTO ALFA Y BETA ADRENERGICO DE LAS CATECOLAMINAS

Figura 4



Adaptado de Hollenberg Inotrope and Vasopressor Therapy of Septic Shock Crit Care Clin 25 (2009) 781–802 EFECTO DE LAS CATECOLAMINAS EN PRESION Y FLUJO

Noradrenalina en el shock séptico ¿cuál es la forma correcta de utilizarla según la evidencia disponible?

Algo que caracteriza al shock séptico es que la hipotensión está justificada, además de por la hipovolemia efectiva o relativa del periodo inicial, al descenso del tono vascular y la consecuente vasodilatación arteriolar, recordando que la presión arterial (PA) es el producto entre el volumen minuto cardiaco (VMC) y la resistencia vascular sistémica (RVS) $PA = VMC \times RVS$.

Sin embargo, la magnitud de la vasodilatación es variable entre los distintos pacientes. Como hemos mencionado tanto la magnitud de la hipotensión, así como su duración, son determinantes del pronóstico en los pacientes críticos (11) y además de la adecuada resucitación con fluidos (que no desarrollaremos), el uso de vasopresores es crucial, siendo la noradrenalina el primer fármaco de elección según las recomendaciones de las guías (17), pero no está bien definido el momento óptimo de su utilización.

Durante décadas ha sido expuesto que el uso de vasopresores debe iniciarse cuando el objetivo de PAM deseada no se alcanza con la expansión con fluidos.

Existe evidencia en la actualidad que avala el uso temprano de noradrenalina, estudios observacionales han reportado aumento en la mortalidad del 5,3% por cada hora de retraso en la utilización de noradrenalina (figura 5) (25). Aunque también es necesario mencionar que un gran ensayo retrospectivo observacional de 2849 pacientes compara la interacción entre fluidos y noradrenalina, evaluando la mortalidad en función al tiempo de inicio de vasoactivos, mostrando un descenso de la mortalidad con vasoactivos iniciados entre 1 y 6hs después de la reanimación de manera lineal (figura 6), pero un aumento de la misma cuando la noradrenalina fue iniciada antes de la primer hora (26), sugiriendo un timing intermedio para el inicio de noradrenalina.

Es importante remarcar que en el último estudio mencionado anteriormente, la administración de fluidos era sustancialmente menor al momento del inicio del vasopresor en los estadios más precoces (hecho también señalado por los autores del trabajo) lo que pone de manifiesto la importancia de la reanimación con fluidos. Dicho de otro modo, la infusión de noradrenalina debe ser iniciada mientras se continúa con la expansión.

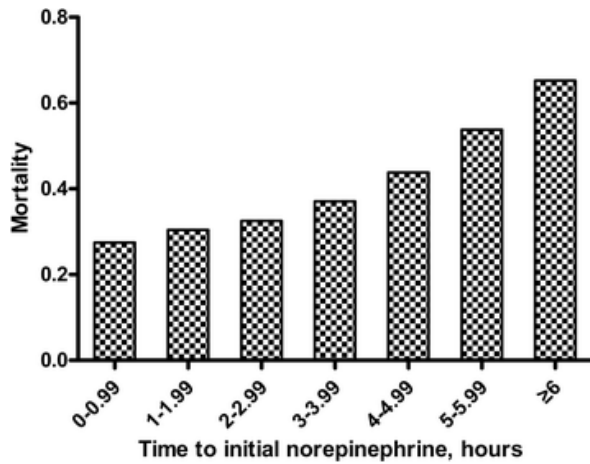
Esto es de particular relevancia ya que, por el mecanismo de acción de la noradrenalina, antes expuesto (16) (ver fig 4) y su acción cardiovascular, la misma puede incrementar (aumentando la presión de perfusión por encima del límite inferior de la autorregulación) o disminuir el flujo sanguíneo (por vasoconstricción excesiva) tanto a nivel sistémico, regional o microcirculatorio dependiendo de una serie de factores tales como la dosis, comorbilidades previas, el estado de volumen intravascular, la severidad de la enfermedad de base y la interacción con otros procesos del cuidado del paciente críticamente enfermo (27)

Más aún, 2 ensayos controlados recientes han demostrado no solamente el menor balance positivo, sino también la rápida resolución del shock definida como el logro de una PAM 65mmHg, diuresis de 05ml/kg y clearance de lactato mayor al 10% cuando la noradrenalina es iniciada precozmente (28,29)

En el paciente hipotenso con parámetros de respuesta a fluidos la noradrenalina puede utilizarse como terapéutica adjunta, para incrementar el gasto cardiaco y mejorar la presión de perfusión, incluso es recomendación del

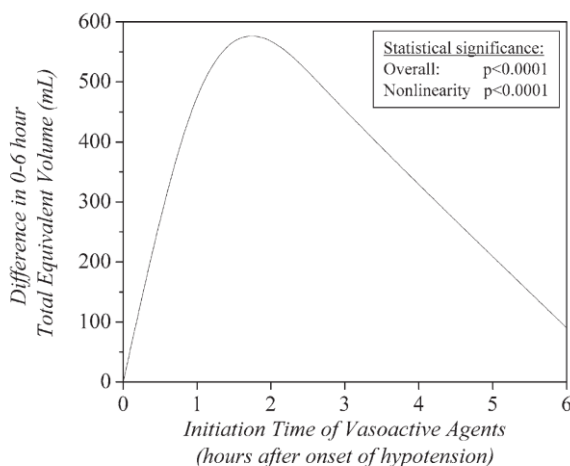
bundle 2018 de la campaña sobreviviendo a la sepsis su inicio dentro de la primera hora (30) aunque el momento exacto aún no está completamente definido.

Figura 5



Adaptado de Bai X, et al Early versus delayed administration of norepinephrine in patients with septic shock. *Crit Care* 2014; 18:532(25) mortalidad en función de inicio de noradrenalina

Figura 6



Adaptado de Waechter J, et al; Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock Database Research Group: Interaction between fluids and vasoactive agents on mortality in septic shock: a multicenter, observational study. *Crit Care Med* 2014; 42:2158-2168 (26) mortalidad en función de inicio de noradrenalina

Efecto de la noradrenalina en el gasto cardiaco: precarga, post carga y contractilidad:

La mayoría de los ensayos clínicos que no evidencian cambios significativos en el gasto cardiaco luego del inicio de la infusión de noradrenalina fueron realizados previamente a la publicación de la campaña sobreviviendo a la sepsis (SSC) del año 2004, siendo importante remarcar que el gasto cardiaco incluso antes del iniciar vasopresores era elevado en estos trabajos comparado a los publicados luego de la SSC 2004, como lo han objetivado Teboul y cols. (31) probablemente relacionado al enfoque más restrictivo en la reanimación con fluidos de los trabajos más actuales.

El mismo grupo de investigadores demostró el incremento en el GC en una serie de 105 pacientes sépticos e hipotensos en los cuales la administración temprana de noradrenalina se decidió por una baja PAD (como marcador de un bajo tono arteriolar) y este aumento en el GC consecuente al aumento del volumen sistólico (VS) se da en el contexto del aumento del volumen de fin de diástole (reflejando precarga) y del descenso de la variación de la presión del pulso (VPP) (reflejado respuesta a fluidos).(32) El mismo resultado se obtuvo en un estudio posterior de este mismo grupo de trabajo(33). Estos estudios sugieren que el efecto adrenérgico mediado por receptores alfa 1 es capaz de aumentar el tono venoso, generando una redistribución del volumen no sometido a estrés a volumen sometido a estrés, aumentando la presión sistémica media y así el retorno venoso.

La noradrenalina también es capaz de ejercer un efecto inotrópico positivo en la fase precoz del shock séptico (efecto adrenérgico beta 1) a pesar de incrementar la postcarga como resultado del incremento del tono arteriolar, incluso en pacientes con una baja fracción de eyección basal (menor al 45%) (34) A su vez, esta mejoría en la función de bomba puede atribuirse no solo al efecto adrenérgico sino a la mejoría de la perfusión coronaria a través del incremento de la PAD. Lo cual es de especial relevancia en aquellos pacientes con patología coronaria previa.

En la fase precoz del shock séptico, un importante determinante de la performance cardiovascular es el acople ventrículo arterial, el cual puede verse comprometido en hasta el 80% de los pacientes, (36) Guinot y cols han demostrado que la noradrenalina puede mejorar dicho acople y así el volumen sistólico (VS) en pacientes hipotensos post cirugía cardíaca, aunque la mejoría del acople ventrículo arterial se demostró solo en aquellos pacientes desacoplados previamente (37)

Otro marcador es la elastancia dinámica definida como el cociente entre la VVP y la variación del volumen sistólico (VVS), que permite identificar a aquellos pacientes en los que el GC aumenta con el aporte de fluidos, pero no aumenta la PAM y así indicar el inicio de noradrenalina (38).

¿Es razonable utilizar un segundo vasopresor en asociación a la noradrenalina?

El shock séptico se caracteriza por una vasodilatación severa con respuesta variable a las catecolaminas, pudiendo alcanzarse dosis extremadamente elevadas para alcanzar una PAM determinada, considerándose hipotensión refractaria a la noradrenalina cuando es necesario aumentar rápidamente la infusión de vasopresor para alcanzar la PAM objetivo, aunque no está descrita una definición explícita en la literatura acerca de una dosis máxima de noradrenalina. Frente a este cuadro se puede aumentar la dosis de noradrenalina o agregar un segundo vasopresor.

La SSC 2016 recomienda el uso de noradrenalina como primer agente vasopresor, sugiriendo añadir vasopresina (dosis 0,03 U/min) o adrenalina para alcanzar la PAM objetivo y disminuir la dosis de noradrenalina (17) con el argumento de que una elevada dosis de noradrenalina exógena puede generar efectos adversos como injuria miocárdica, estrés oxidativo o inmunomodulación asociada a la sepsis (38).

Posiblemente por el déficit relativo de vasopresina endógena en situación de shock, es que su aporte exógeno genera mejoría de la PAM y permite la disminución de noradrenalina. El estudio VASST, es un ensayo controlado que compara 778 pacientes con shock séptico que recibían tratamiento con noradrenalina (5-15 mcg/min) o vasopresina (0,01 -0,03 UI/min) no encontró diferencias en la mortalidad a los 28 ni a los 90 días. Sin embargo, un análisis posterior demostró una menor incidencia de falla renal en aquellos pacientes que recibieron una baja dosis de noradrenalina asociada a vasopresina y corticoides, interpretada por los autores como estadio precoz del shock séptico. Esto motiva a otro ensayo controlado, el estudio VANISH, que no demuestra que el uso temprano de vasopresina prevenga el desarrollo de fallo renal agudo en los pacientes con shock.

Sigue siendo un tema controvertido si es necesario agregar vasopresina (u otro agente vasopresor) a la noradrenalina en casos de hipotensión refractaria (40). En un reciente estudio, el uso de vasopresina en asociación a noradrenalina puede estar asociado a menor incidencia de fibrilación auricular y mortalidad (41).

El agregado de adrenalina al tratamiento con noradrenalina, en comparación a la vasopresina, parece tener poco fundamento, ya que la adrenalina ejerce su acción vasoconstrictora mediante receptores alfa adrenérgicos 1 y2, aunque con mayor afinidad que la noradrenalina, se une a receptores beta 1 adrenérgicos. Incluso cuando fue comparada a la noradrenalina en pequeños ensayos controlados, la adrenalina mostró efectos deletéreos tanto en el flujo esplácnico (42-45) como en el equilibrio ácido base (42,46-48) sin embargo estos efectos fueron transitorios (42). Un ensayo controlado que compara adrenalina con noradrenalina más dobutamina no encontró diferencia en la mortalidad a los 28 días, sin embargo, si la aparición de efectos adversos fue evidente en el grupo adrenalina, que presentó menor pH y mayor lactato (49) lo cual en sí mismo presupone una desventaja, ya que la misma campaña SSC 2016 establece al clearance de lactato como objetivo en la reanimación (17)

¿Cuál es el objetivo de PAM en el paciente con shock séptico?

La SSC 2016 recomienda un objetivo inicial de PAM de 65 mmhg (17;30) y que los vasopresores deben ser iniciados rápidamente si el paciente permanece hipotenso, durante o después de la administración de fluidos (30). Esto es lógico, ya que como hemos mencionado, duración como la magnitud de la hipotensión arterial es un marcador independiente de mortalidad en los pacientes críticos, con un punto de cohorte de 65 mmhg (11).

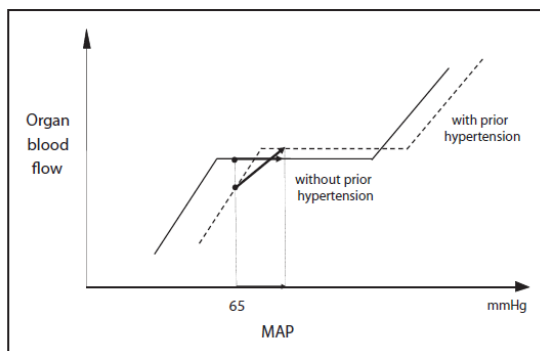
Sin embargo, se han sugerido alcanzar valores de PAM más elevados en pacientes con antecedentes de hipertensión arterial (HTA) (17,50,51), en donde la relación entre flujo sanguíneo y presión de perfusión se asume desplazada hacia la derecha (figura 7), en estas condiciones una PAM de 65 mmhg puede estar por debajo del punto inferior de la autorregulación. Sin embargo, existen datos publicados que sugieren que solamente individualizar los valores de PAM en esta situación no mejoraría el outcome de los pacientes (52). Dubin y cols en 2009 demuestran que los pacientes con shock séptico presentan severas alteraciones en la microcirculación sublingual que no mejoran cuando la PAM se eleva de manera escalonada desde 65 mmhg hasta 85 mmhg, sin embargo en este trabajo existió una considerable variación interindividual, ya que si bien

las alteraciones microcirculatorias en el análisis global no mejoraron, los cambios estuvieron fuertemente relacionados al estado basal de la microcirculación, pudiendo ser beneficioso en algunos pacientes y perjudicial en otros (53).

Existen situaciones específicas donde normalizar la PAM es insuficiente per se para optimizar la perfusión tisular. Tal es el caso de aumento en la presión “corriente abajo” que determina el flujo sanguíneo en un tejido determinado siendo ejemplos una elevada presión venosa central (PVC) o una elevada presión intra abdominal (PIA)(40) donde valores de PAM más allá de 65 mmhg deberían ser alcanzados para garantizar la perfusión orgánica, ensayos clínicos controlados son necesarios.

De todos modos, los autores consideran necesario enfatizar que, en todas las situaciones, la sola corrección de la PAM no garantiza la corrección de la hipoperfusión sistémica, debido a las disociaciones existentes entre la macro y microcirculación en el shock séptico. (52)

Figura 7



Relación entre flujo sanguíneo regional y presión de perfusión. Línea continua: paciente sin HTA, línea discontinua: paciente con HTA. Adaptado de Hamzaoui et al Norepinephrine in septic shock: when and how much? Curr Opin Crit Care. 2017;23(4):342–7.

Conclusión

En conclusión, la noradrenalina debe ser el primer agente vasopresor a utilizar como lo establecen las guías (17,30), existe evidencia que la administración temprana de noradrenalina es beneficiosa (mientras se continúa con el aporte de fluidos) para los pacientes en shock séptico (25,28,29, 32-38) que de manera resumida podríamos enumerar como: minimizar la duración y la magnitud de la hipotensión (variables hemodinámicas independientemente asociadas con la mortalidad),(11,31), aumento de la precarga de la misma manera que la expansión con fluidos la genera (32,33) y de la contractilidad miocárdica (34), previene que se genere un balance positivo exagerado(28-29), mejoría de la microcirculación (31), mejoría del acople ventrículo arterial (36-38)

El objetivo del tratamiento vasopresor es normalizar la perfusión tisular, cruzando el punto inferior de la autorregulación, sin generar vasoconstricción excesiva (27), el objetivo de presión arterial de 65 mmhg es razonable, aunque puede ser insuficiente para ciertos pacientes, por eso la PAM debe ser individualizada para cada paciente en un determinado contexto clínico (51,53) Una forma de identificar rápida y fácilmente a aquellos pacientes con una vasodilatación extrema que se beneficiarían con la rápida administración de noradrenalina es la detección de una baja PAD (como reflejo de tono arterioar)



(18) , también la elastancia dinámica (definida como el cociente entre la VVP y VVS), permite identificar a aquellos pacientes en los que el GC aumenta con el aporte de fluidos, pero no aumenta la PAM y así indicar el inicio de noradrenalina (38), aunque es importante señalar que para evitar sesgos matemáticos es importante que la variación tanto de VPP y VVS se generen de manera separada.

Bibliografía:

1. Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL, Sprung CL, Moreno R, Ranieri VM, De Backer D, Payen D. Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study. *Crit Care Med.* 2006;34(3):589–97.
2. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, Jaeschke R, Mebazaa A, Pinsky MR, Teboul JL, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2014;40(12):1795–815.
3. Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med.* 2013;369(18):1726–34.
4. Weil MH. Personal commentary on the diagnosis and treatment of circulatory shock states. *Curr Opin Crit Care.* 2004;10(4):246–9.
5. Hiemstra B, Eck RJ, Keus F, van der Horst ICC. Clinical examination for diagnosing circulatory shock. *Curr Opin Crit Care.* 2017;23(4):293–301.
6. Angus DC, Pereira CA, Silva E. Epidemiology of severe sepsis around the world. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2006;6(2):207–12.
7. Quenot JP, Binquet C, Kara F, Martinet O, Ganster F, Navellou JC, Castelain V, Barraud D, Cousson J, Louis G, Perez P, Kuteifan K, Noirod A, Badie J, Mezher C, Lessire H, Pavon A. The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study. *Crit Care.* 2013;17(2):R65.
8. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, Brasseur A, Defrance P, Gottignies P, Vincent JL. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med.* 2010;362(9):779–89.
9. Kimmoun A, Ducrocq N, Levy B. Mechanisms of vascular hyporesponsiveness in septic shock. *Curr Vasc Pharmacol.* 2013;11(2):139–49
- 10 Parker MM. Serial cardiovascular variables in survivors and nonsurvivors of human septic shock: heart rate as an early predictor of prognosis. *Crit Care Med* 1987; 15:923-929



11 Marjut Varpula, Minna Tallgren, Katri Saukkonen Liisa-Maria Voipio-Pulkki, Ville Pettil Hemodynamic variables related to outcome in septic shock *Intensive Care Med* (2005) 31:1066–1071

12 Michael R. Marchick, Jeffrey A. Kline, and Alan E. Jones The significance of non-sustained hypotension in emergency department patients with sepsis *Intensive Care Med*. 2009 July ; 35(7): 1261–1264.

13. Magder S, Rastepagarnah M (1998) Role of neurosympathetic pathways in the vascular response to sepsis. *J Crit Care* 13:169–176

14. Hein L (2006) Adrenoceptors and signal transduction in neurons. *Cell Tissue Res* 326:541–551

15. Myburgh JA (2002) The systemic and cerebrovascular effects of inotropes and vasopressors. In: Gullo A (ed) *APICE: anaesthesia. Pain intensive care and emergency medicine*. Springer, Milan, pp 283–299

16 Hollenberg Inotrope and Vasopressor Therapy of Septic Shock *Crit Care Clin* 25 (2009) 781–802

17. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock—2016. *Intensive Care Med*. 2017;43(3):304–77.

18. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013;39(2):165–228.5

19 Martin C, Viviani X, Leone M, et al: Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28:2758–2765

20. Boulain T, Runge I, Bercault N, et al: Dopamine therapy in septic shock: Detrimental effect on survival? *J Crit Care* 2009; 24:575–582

21. Povoas PR, Carneiro AH, Ribeiro OS, et al: Influence of vasopressor agent in septic shock mortality. Results from the Portuguese Community-Acquired Sepsis Study (SACiUCI study). *Crit Care Med* 2009; 37:410–416

22. Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL, et al: Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence

23. Hall LG, Oyen LJ, Taner CB, et al: Fixed-dose vasopressin compared with titrated dopamine and norepinephrine as initial vasopressor therapy for septic shock. *Pharmacotherapy* 2004; 24:1002–1012

24 Daniel De Backer, MD, PhD; Cesar Aldecoa, MD; Hassane Njimi, MSc, PhD; Jean-Louis Vincent, MD, PhD, FCCM: Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2012;40(3):725-30



25 Bai X, Yu W, Ji W, Lin Z, Tan S, Duan K, Dong Y, Xu L, Li N: Early versus delayed administration of norepinephrine in patients with septic shock. *Crit Care* 2014; 18:532

26 Waechter J, Kumar A, Lapinsky S, et al. *et al; Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock Database Research Group*: Interaction between fluids and vasoactive agents on mortality in septic shock: a multicenter, observational study. *Crit Care Med* 2014; 42:2158-2168

27 Glenn Hernández , Jean-Louis Teboul and Jan Bakker norepinephrine in septic shock *Intensive Care Med* Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature

28 Stephen P. J. Macdonald, Gerben Keijzers, David McD Taylor, Frances Kinnear, Glenn Arendts, Daniel M. Fatovich, Rinaldo Bellomo, David McCutcheon, John F. Fraser, Juan-Carlos Ascencio-Lane, Sally Burrows, Edward Litton, Amanda Harley, Matthew Anstey, Ashes Mukherjee Restricted fluid resuscitation in suspected sepsis associated hypotension (REFRESH): a pilot randomised controlled trial *Intensive Care Medicine Experimental* 2018 6(Suppl 1):21.

29 Chairat Permpikul, Surat Tongyoo, Tanuwong Viarasilpa, Thavinee Trainarongsakul, Tipa Chakorn, Suthipol Udompanturak, Early Use of Norepinephrine in Septic Shock Resuscitation (CENSER) : A Randomized Trial Articles in Press. Published on 01-February-2019 as 10.1164/rccm.201806-1034OC

30 Mitchell M. Levy, Laura E. Evans and Andrew Rhodes The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update *Intensive Care Med* 2018 SCCM and ESICM

31 Jozwiak M, Monnet X, Teboul JL. Norepinephrine in septic shock: five reasons to initiate it early. Annual update in intensive care and emergency medicine. Switzerland: Springer International Publishing; 2016; pp. 61–68.

32 Hamzaoui O, Georger JF, Monnet X, et al. Early administration of norepinephrine increases cardiac preload and cardiac output in septic patients with life-threatening hypotension. *Crit Care* 2010; 14:R142.

33. Monnet X, Jabot J, Maizel J, et al. Norepinephrine increases cardiac preload and reduces preload dependency assessed by passive leg raising in septic shock patients. *Crit Care Med* 2011; 39:689–694.

34 Hamzaoui O, Jozwiak M, Geffriaud T, Sztrymf B, Prat D, Jacobs F, Monnet X, Trouiller P, Richard C, Teboul JL (2018) Norepinephrine exerts an inotropic effect during the early phase of human septic shock. *Br J Anaesth* 120:517–524

35 Annane D, Ouanes-Besbes L, de Backer D, Du B, Gordon AC, Hernandez G, Olsen KM, Osborn TM, Peake S, Russell JA, Cavazzoni SZ (2018) A



global perspective on vasoactive agents in shock. *Intensive Care Med* 44:833–846

36. Guarracino F, Ferro B, Morelli A, Bertini P, Baldassarri R, Pinsky MR (2014) Ventriculoarterial decoupling in human septic shock. *Crit Care* 18:R80

37. Guinot PG, Longrois D, Kamel S, Lorne E, Dupont H (2018) Ventriculoarterial coupling analysis predicts the hemodynamic response to norepinephrine in hypotensive postoperative patients: a prospective observational study. *Crit Care Med* 46:e17–e25

38. Monge García MI, Pinsky MR, Cecconi M. Predicting vasopressor needs using dynamic parameters. *Intensive Care Med* 2017

38. Stolk RF, van der Poll T, Angus DC, et al. Potentially inadvertent immunomodulation: norepinephrine use in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:550–558.

39 James A. Russell, Keith R. Walley, Joel Singer, Anthony C. Gordon, Paul C. Hebert, James Cooper, Cheryl L. Holmes, Sangeeta Mehta, John T. Granton, Michelle M. Storms, Deborah J. Cook, Jeffrey J. Presneill, and Dieter Ayers, for the VASST Investigators Vasopressin versus Norepinephrine Infusion in Patients with Septic Shock *N Engl J Med* 2008;358:877-87

40. Hamzaoui O, Scheeren TWL, Teboul JL. Norepinephrine in septic shock: when and how much? *Curr Opin Crit Care*. 2017;23(4):342–7.

41. McIntyre WF, Um KJ, Alhazzani W, Lengyel AP, Hajjar L, Gordon AC, Lamontagne F, Healey JS, Whitlock RP, Belley-Cote EP. Association of vasopressin plus catecholamine vasopressors vs catecholamines alone with atrial fibrillation in patients with distributive shock: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2018;319(18):1889–900.

42 Levy B, Bollaert PE, Charpentier C, et al. Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and gastric tonometric variables in septic shock: a prospective, randomized study. *Intensive Care Med* 1997; 23: 282–87.

43 Meier-Hellmann A, Reinhart K, Bredle DL, Specht M, Spies CD, Hannemann L. Epinephrine impairs splanchnic perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 1997; 25: 399–404.

44 Duranteau J, Sitbon P, Teboul JL, et al. Effects of epinephrine, norepinephrine, or the combination of norepinephrine and dobutamine on gastric mucosa in septic shock. *Crit Care Med* 1999; 27: 893–900.

45 De Backer D, Creteur J, Silva E, Vincent JL. Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: which is best? *Crit Care Med* 2003; 31: 1659–67.



46 Day NP, Phu NH, Bethell DP, et al. The effects of dopamine and adrenaline infusions on acid-base balance and systemic hemodynamics in severe infection. *Lancet* 1996; 348: 219–23.

47 Seguin P, Bellissant E, Le Tulzo Y, et al. Effects of epinephrine compared with the combination of dobutamine and norepinephrine on gastric perfusion in septic shock. *Clin Pharmacol Ther* 2002; **71**: 381–88.

48 Seguin P, Laviolle B, Guinet P, Morel I, Malledant Y, Bellissant E. Dopexamine and norepinephrine vs epinephrine on gastric perfusion in septic shock patients: a randomized study. *Crit Care* 2006; **10**: R32.

49 Djillali Annane, Philippe Vignon, Alain Renault, Pierre-Edouard Bollaert, Claire Charpentier, Claude Martin, Gilles Troché, Jean-Damien Ricard, Gérard Nitenberg, Laurent Papazian, Elie Azoulay, Eric Bellissant, for the CATS Study Group Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial *Lancet* 2007; 370: 676–84

50. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 2014; 40:1795–1815.

51. Asfar P, Meziani F, Hamel JF, et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370:1583–1593.

52. Lamontagne F, Day AG, Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Hylands M, Radermacher P, Chretien JM, Beaudoin N, Hebert P, et al. Pooled analysis of higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy septic and vasodilatory shock. *Intensive Care Med*. 2018;44(1):12–21.

53. Dubin A, Pozo MO, Casabella CA, Pálizas F Jr, Murias G, Moseinco MC, Kanoore Edul VS, Pálizas F, Estenssoro E, Ince C: Increasing arterial blood pressure with norepinephrine does not improve microcirculatory blood flow: a prospective study. *Crit Care* 2009; 13:R92

54. Hernández G, Teboul JL. Is the macrocirculation really dissociated from the microcirculation in septic shock? *Intensive Care Med* 2016;42:1621–1624.