



REVISIÓN

Diez aspectos clave sobre el uso de la vasopresina en el paciente crítico



Ricard Ferrer^{a,*}, Pedro Castro^b, Carol Lorencio^c, Josman Monclou^d, Pilar Marcos-Neira^e, Ana Ochagavía^f, Juan Carlos Ruíz-Rodríguez^a, Josep Trenado^g, Christian Villavicencio^h, Juan Carlos Yébenesⁱ y Lluís Zapata^j, en nombre del Grupo de trabajo de sepsis de la SOCMIC

^a Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^b Hospital Clínic, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

^c Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, Girona, España

^d Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida, España

^e Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^f Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^g Hospital Universitari Mútua Terrassa, Terrassa, Barcelona, España

^h Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona, España

ⁱ Hospital de Mataró-Consorci Sanitari del Maresme, Mataró, Barcelona, España

^j Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

Recibido el 11 de marzo de 2024; aceptado el 10 de julio de 2024

Disponible en Internet el 25 de septiembre de 2024

PALABRAS CLAVE

Sepsis;
Hipotensión;
Vasopresor;
Vasopresina;
Cirugía cardíaca

Resumen Hasta el momento, los vasopresores más utilizados en los pacientes críticos son las catecolaminas exógenas, fundamentalmente la noradrenalina. Sin embargo, estas pueden tener efectos secundarios graves e incluso pueden aumentar la mortalidad, sobre todo si se administran a dosis elevadas. En los últimos años se ha propuesto la adición de la vasopresina para contrarrestar sus efectos deletéreos (decatecolaminización) con la intención de mejorar el pronóstico de estos pacientes. Actualmente, la vasopresina tiene 2 indicaciones principales: el *shock* séptico y el *shock* vasopléjico en el postoperatorio de cirugía cardíaca. En el *shock* séptico, la evidencia actual favorece el inicio temprano de vasopresina antes de alcanzar dosis elevadas de noradrenalina. En el postoperatorio de cirugía cardíaca se han estudiado los diferentes beneficios del uso de vasopresina, sobre todo en los pacientes con fibrilación auricular e hipertensión pulmonar. El uso correcto de la vasopresina lo hace un fármaco generalmente seguro y eficaz para estas indicaciones.

© 2024 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ricard.ferrer@vallhebron.cat (R. Ferrer).

KEYWORDS

Sepsis;
Hypotension;
Vasopressor;
Vasopressin;
Cardiac surgery

Ten take-home messages on vasopressin use in critically ill patients

Abstract The most used vasopressors in critically ill patients are exogenous catecholamines, mainly norepinephrine. Their use can be associated with serious adverse events and even increased mortality, especially if administered at high doses. In recent years, the addition of vasopressin has been proposed to counteract the deleterious effects of high doses of catecholamines (de catecholaminization) with the intention of improving the prognosis of these patients. Currently, vasopressin has two main indications: septic shock and vasoplegic shock in the postoperative period of cardiac surgery. In septic shock, current evidence favors its early initiation before reaching high doses of norepinephrine. In the postoperative period of cardiac surgery, the different benefits of the use of vasopressin have been studied, especially in patients with atrial fibrillation and pulmonary hypertension. When used properly, vasopressin is a safe and effective drug for the indications described above.

© 2024 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Introducción

La reanimación hemodinámica del *shock* precisa medidas encaminadas a incrementar el transporte de oxígeno con el fin de restablecer una adecuada perfusión tisular^{1,2}.

En este proceso de reanimación inicial, es esencial, junto con la terapia antimicrobiana y el control del foco de infección, la administración de fluidos y fármacos vasopresores. Las catecolaminas son los vasopresores más utilizados, aunque pueden presentar efectos secundarios graves e incluso pueden aumentar la mortalidad a dosis elevadas^{3,4}. Por otro lado, se ha evidenciado en los pacientes con *shock* séptico que su eficacia puede disminuir debido a alteraciones del receptor adrenérgico o por la acción de diversos mediadores inflamatorios^{5,6}. En consecuencia, existe un interés creciente en la búsqueda de nuevos fármacos vasopresores que aporten mayor eficacia y seguridad en este proceso de reanimación hemodinámica. En los últimos años, se ha propuesto la adición de la vasopresina para disminuir la dosis de catecolaminas y mejorar el pronóstico de los pacientes críticos⁷.

El objetivo de este documento es proporcionar una información breve y precisa sobre 10 aspectos clave de la vasopresina que pueda ser útil en la práctica clínica de los profesionales de las unidades de críticos.

Características de la vasopresina

La vasopresina, también conocida como hormona antidiurética (ADH), es un nonapéptido producido de forma fisiológica por el núcleo supraóptico y paraventricular del hipotálamo. A partir de un gen en el cromosoma 20 p13, se produce inicialmente como prehormona y junto a la neurofisiina II (que da estabilidad a la vasopresina), en el aparato de Golgi, formando gránulos de secreción que son transportados por los axones hasta las terminales axónicas en la neurohipófisis, donde se almacenan como cuerpos de Herring. Al recibir un potencial de acción se produce una despolarización de estas terminales, con la apertura de canales de calcio y la

exocitosis vesicular con la salida de vasopresina al torrente sanguíneo. Su semivida de eliminación es de aproximadamente 10 min^{8,9}.

Los estímulos que pueden activar la producción y liberación de vasopresina son fundamentalmente 3 (fig. 1). En primer lugar, el aumento de la osmolaridad del plasma, detectado por los osmorreceptores del hipotálamo anterior y pared anterior del tercer ventrículo; un cambio del 1% de la osmolaridad es suficiente para estimular la secreción. En segundo lugar, una reducción en el volumen plasmático. Los receptores de volumen, localizados en las aurículas y en la unión a venas pulmonares y aparato yuxtglomerular, que detectan disminuciones mayores de un 5%, y envían la información a través del nervio vago. La estimulación generada por la reducción de la volemia sobre la secreción de vasopresina es mayor que la originada por el aumento de la osmolaridad. Por último, la disminución de la presión arterial media (PAM) también estimula la secreción de ADH. En este caso, los receptores (barorreceptores) se ubican en el denominado sistema de presión (receptores carotídeos, aórticos y ventriculares) que se activan frente a disminuciones superiores al 10%, mandando su información a través de las ramas sensoriales de los nervios glossofaríngeo y vago.

Otros factores que pueden estimular la producción de vasopresina son el estrés, dolor, náuseas, hipertermia, agonistas colinérgicos, nicotina, angiotensina II o interleucina 1; también existen factores que pueden suprimirla, como la hipotermia, niveles altos de cortisol, agonistas alfa adrenérgicos, alcohol, opioides, o el péptido natriurético auricular, entre otros¹⁰.

Efectos de la vasopresina

Los efectos fisiológicos de la vasopresina resultan de su acción sobre 3 tipos de receptores principales:

- *V1* o *V1a*: su activación media la vasoconstricción. Tras su unión, y por medio de proteínas G, estimula la fosfolipasa C, que hidroliza el fosfatidilinositol convirtiéndose en inositol trifosfato (IP3), el cual promueve la liberación

Características de la Vasopresina (ADH) y principales efectos fisiológicos

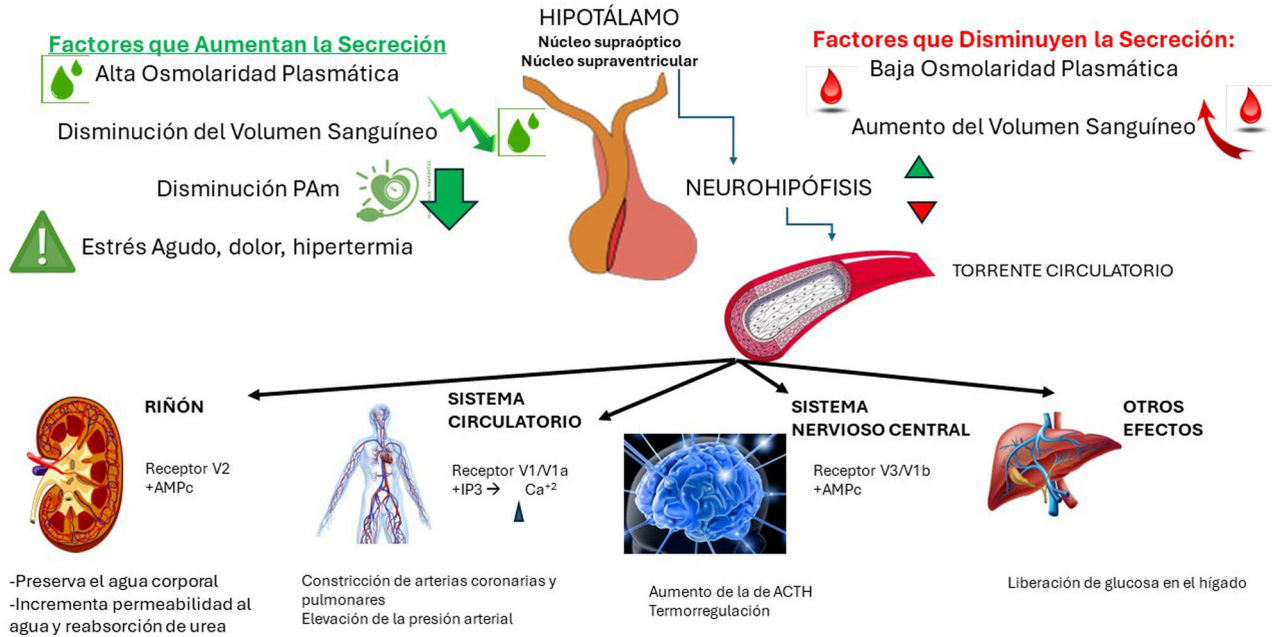


Figura 1 Factores que regulan la secreción de vasopresina y sus principales efectos fisiológicos.

de calcio intracelular y la contracción del músculo liso vascular.

- V2: su activación produce un efecto antidiurético. Tras unirse, por medio de proteínas G estimula al adenilato ciclasa aumentando los niveles de AMPc, activando la proteína cinasa A. Esto a su vez produce un reclutamiento de acuaporina 2 en la membrana luminal del túbulo renal, permitiendo la reabsorción de agua.
- V3 o V1b: son receptores pituitarios que tienen un efecto central, produciendo un aumento de la de ACTH a través de la activación de diferentes proteínas G y el incremento de AMPc⁸.

Además, la vasopresina puede producir efectos sobre la circulación pulmonar (vasodilatación), sobre la función renal (aumenta la perfusión renal y el filtrado glomerular al producir vasodilatación en las arteriolas aferentes glomerulares y vasoconstricción en las arteriolas eferentes mediante su acción sobre los receptores V2) y sobre la coagulación sanguínea (liberación de factor VIII y factor de von Willebrand)⁸.

Niveles de vasopresina en el shock

Algunos estudios han reflejado los cambios que se producen en los niveles de vasopresina en las diferentes fases del shock. Lin et al.¹¹, demostraron que los pacientes en fases iniciales de sepsis tenían valores medios de vasopresina en sangre mayores a 10,6 pg/ml, mientras que en pacientes con shock séptico establecido se reducían a 3,6 pg/ml. Landry et al.¹² hallaron niveles de vasopresina similares en pacientes con shock séptico (3,1 pg/ml), mientras que en otros tipos de shock como el cardiogénico eran superiores (22,7 pg/ml) y mantenidos en el tiempo. Se considera que estos niveles de vasopresina plasmática

inapropiadamente bajos en pacientes con shock séptico se deben a una alteración de la secreción de vasopresina mediada por barorreceptores. La administración de vasopresina exógena proporciona la concentración plasmática esperada para el grado de hipotensión con una marcada respuesta presora en estos pacientes¹². Estos resultados indican que los bajos niveles endógenos de hormonas en el shock séptico contribuyen a la vasodilatación de la sepsis.

Indicaciones de la vasopresina

Actualmente la vasopresina tiene dos indicaciones principales basadas en la evidencia científica: el shock séptico y el shock vasopléjico en el postoperatorio de cirugía cardíaca¹³. Cabe comentar, sin embargo, que en España Empressin® solo tiene indicación por ficha técnica en el shock séptico¹⁴, mientras que Vasostrict® (nombre comercial en otros países) está indicado en el tratamiento del shock vasopléjico, independientemente de la etiología.

La vasopresina en el tratamiento del shock séptico

Los pacientes con shock séptico presentan un perfil hemodinámico clásico de vasoplejía con aumento de la permeabilidad vascular, hipovolemia y alteraciones de la microcirculación¹⁵. Además, se ha evidenciado en numerosos estudios clínicos y experimentales, la presencia de disfunción miocárdica sistólica y diastólica biventricular transitoria^{16,17}. Esta disfunción puede estar enmascarada y no detectarse en un estudio convencional debido a la disminución de la poscarga secundaria a la vasoplejía, que permite mantener una fracción de eyección normal y un gasto cardíaco normal o elevado (si se ha realizado una adecuada reposición de volumen)¹⁷. Esta disfunción oculta se

podría detectar mediante otros métodos ecocardiográficos más avanzados como el Doppler tisular o el *Strain*¹⁸.

El objetivo final del proceso de reanimación hemodinámica en cualquier tipo de *shock* es la restauración del aporte de oxígeno a los tejidos de acuerdo con sus necesidades metabólicas. Esta reanimación requiere alcanzar una PAM mínima y adecuar el transporte de oxígeno para lograr la normalización de parámetros metabólicos como el lactato plasmático, la saturación venosa, tanto central (SvcO₂) como mixta (SvO₂), y parámetros de perfusión regional como el tiempo de relleno capilar (TRC)^{1,2}.

En este proceso de reanimación, la administración de líquidos y de fármacos vasopresores constituye el pilar fundamental del tratamiento. Hasta el momento, los vasopresores más utilizados son las catecolaminas exógenas, fundamentalmente la noradrenalina. Estos fármacos son útiles en la estabilización hemodinámica, pero pueden tener efectos secundarios graves e incluso se han asociado a un aumento de la mortalidad, sobre todo si se administran a dosis elevadas^{19,20}.

De hecho, en el *shock* séptico ya existen concentraciones elevadas de catecolaminas endógenas (adrenalina y noradrenalina)²¹, que son necesarias para contrarrestar los efectos cardiovasculares de la sepsis, como la vasoplejía y la depresión miocárdica. Estos fenómenos son perjudiciales cuando se presentan de forma acentuada y prolongada²². Los niveles suprafisiológicos de catecolaminas endógenas o exógenas, se asocian a una mala adaptación en estados de estrés fisiológico y a un incremento de gasto energético, reducción de la perfusión esplácnica e inmunogenicidad intestinal, disfunción hepática, inmunosupresión y aumento de la mortalidad²³.

Además de sus efectos secundarios, otro inconveniente de los fármacos catecolamínicos en el *shock* es que su acción en los pacientes con *shock* séptico puede verse reducida debido a una alteración y regulación a la baja (término en inglés *downregulation*) de los receptores alfa y betaadrenérgicos originado por la acción de mediadores inflamatorios y el tratamiento con dosis elevadas de catecolaminas^{4,5}. La aparición de este fenómeno puede asociarse a un estado de *shock* refractario a catecolaminas, en el que el aumento de fármacos vasopresores no restaura una adecuada perfusión tisular, persistiendo una hipotensión arterial e hipoperfusión en ausencia de hipovolemia.

Recientemente se han propuesto estrategias que permitan reducir la cantidad de catecolaminas para contrarrestar sus efectos deletéreos, lo que se conoce como de catecolaminización²⁴. La posibilidad de añadir fármacos vasoconstrictores no adrenérgicos como la vasopresina abre la discusión de cómo definir *shock* séptico refractario a noradrenalina. Dosis superiores a 0,5 µg/kg/min de noradrenalina (calculado por peso real en IMC < 30 o por peso ajustado a talla en IMC > 30)²⁵ se asocian a mayores efectos adversos sin añadir beneficio clínico, por lo que este valor se ha sugerido como dosis máxima o como punto de corte para definir *shock* refractario a fármacos adrenérgicos²⁶. Otras estrategias de de catecolaminización son la adición de corticosteroides para mejorar la respuesta cardíaca y vasopresora, o el uso de analgesia y sedación para contrarrestar la liberación de catecolaminas endógenas. De hecho, los corticosteroides restablecen la sensibilidad

vascular de los receptores agonista alfa en cuestión de minutos u horas mediante efectos no genómicos, con el consiguiente aumento de la PAM y de la resistencia vascular sistémica²⁷. Las últimas recomendaciones de la Surviving Sepsis Campaign sugieren administrar hidrocortisona 50 mg por vía intravenosa cada 6 h o en infusión continua cuando se alcance una dosis de noradrenalina $\geq 0,25$ µg/kg/min¹³.

Las recomendaciones de la Surviving Sepsis Campaign de 2021 sugieren añadir vasopresina en pacientes adultos con *shock* séptico y valores de PAM inadecuados a pesar de dosis de noradrenalina en el rango de 0,25-0,5 µg/kg/min en lugar de seguir aumentando la dosis de noradrenalina¹³.

Esta recomendación de nivel débil y la calidad de la evidencia moderada se basa fundamentalmente en los estudios clínicos VASST²⁸ y VANISH²⁹, así como en un metaanálisis interno de las guías en que se analizan 10 ensayos clínicos controlados. El estudio VASST analizó los efectos de vasopresina a dosis bajas (0,01-0,03 U/min) como ahorrador de noradrenalina, y por lo tanto no hay que entenderlo como un estudio de valoración de vasopresina en pacientes con *shock* refractario sin respuesta a catecolaminas. Este estudio no mostró mejoría significativa de la mortalidad a los 28 días. Sin embargo, en un análisis de subgrupos se encontró que los pacientes con *shock* menos grave que requerían noradrenalina < 15 µg/min tenían menor mortalidad cuando se les asociaba vasopresina (26,5 vs. 35,7%; p=0,05). De este estudio se pudo inferir que la adición de dosis bajas de vasopresina en pacientes con *shock* séptico permite un rápido descenso de la dosis de noradrenalina administrada y que puede reducir la mortalidad en los pacientes con un perfil de menor gravedad. Por otro lado, el estudio VANISH fue diseñado para valorar si el uso precoz de vasopresina con dosis de hasta 0,06 U/min podría mejorar el pronóstico renal en comparación con noradrenalina en pacientes con *shock* séptico, además de intentar valorar el rol de la hidrocortisona. Para ello se aleatorizaron pacientes con *shock* séptico a recibir vasopresina o noradrenalina, en un diseño factorial 2 × 2, analizando los días libres de lesión renal aguda. Aunque el uso precoz de vasopresina comparado con noradrenalina no mejoró significativamente el número de días libres de lesión renal, el grupo que recibió vasopresina presentó menor necesidad de iniciar terapia de reemplazo renal. Finalmente, en el metaanálisis interno de la Surviving Sepsis Campaign, en el que se analizan 10 ensayos clínicos aleatorizados, encontró una mejoría de la mortalidad con la utilización adyuvante de vasopresina (RR: 0,91; IC 95%: 0,83-0,99)¹³.

La dosis óptima de vasopresina varía según la indicación y la respuesta al tratamiento. Siguiendo el esquema del estudio VASST, la dosis inicial recomendada es de 0,01 U/min, que se puede ir incrementando hasta llegar a una dosis de 0,03 U/min, incluso hasta 0,06 empleada en el estudio VANISH. Su asociación a hidrocortisona puede mejorar los resultados^{30,31}.

Hasta la fecha, no existen recomendaciones claras acerca del momento más adecuado para iniciar la vasopresina. Si bien la Surviving Sepsis Campaign¹³ recomienda su inicio cuando la dosis de noradrenalina es de 0,25 µg/kg/min, la tendencia actual es iniciarla de forma mucho más precoz, especialmente en aquellos pacientes que precisan un rápido incremento de la dosis de noradrenalina³². Por otra parte,

estudios recientes sugieren que la mortalidad puede ser menor con el inicio de vasopresina con dosis equivalente de noradrenalina de 10 µg/min o con concentraciones de lactato inferiores a 2,3 mmol/l³³.

Vasopresina en el postoperatorio de cirugía cardíaca

Esta indicación se deriva de los resultados del ensayo clínico aleatorizado (ECA) multicéntrico, y doble ciego, VANCS³⁴. El objetivo principal de este estudio fue la reducción en las complicaciones graves, incluida la mortalidad, a los 30 días de la cirugía cardíaca. Trescientos pacientes que presentaron *shock* por vasoplejía (PAM < 65 mmHg después de una correcta reanimación con cristaloides (2,4l de media) y un Índice cardíaco > 2,2 l/m²) en el postoperatorio de cirugía cardíaca fueron aleatorizados a recibir noradrenalina (10-60 µg/min) o vasopresina (0,01-0,06 UI/min). El 49% de los pacientes tratados con noradrenalina presentaron complicaciones graves mientras que en el grupo vasopresina un 32,2% (OR ajustada: 0,52 [0,36-0,75]; p=0,0005), fundamentalmente porque el grupo de vasopresina tuvo menor lesión renal aguda (OR: ajustada: 0,26 [0,15-0,46]; p<0,0001). También los pacientes tratados con vasopresina presentaban menor incidencia de fibrilación auricular (OR ajustada: 0,37 [0,22-0,64]; p=0,0004), aunque no hubo diferencias significativas entre los 2 grupos en cuanto a efectos adversos isquémicos. Un metaanálisis posterior de 8 estudios obtuvo los mismos resultados³⁵.

A raíz de estos resultados, un documento de consenso posterior sobre el tratamiento vasopresor en cirugía cardíaca³⁶ recomienda el uso de la vasopresina en la vasoplejía en estos pacientes, especialmente en presencia de fibrilación auricular (recomendación fuerte, nivel de evidencia moderado). También la recomienda en caso de hipertensión pulmonar (recomendación débil, nivel de evidencia muy bajo), basándose en resultados experimentales que demuestran un efecto vasodilatador sobre la arteria pulmonar a dosis bajas (0,01-0,03 UI/min)^{37,38}.

Vasopresina en reanimación cardiopulmonar

La vasopresina asociada a metilprednisolona podría tener beneficios en la reanimación cardiopulmonar (RCP) intrahospitalaria, ya que se ha demostrado que durante y después de la RCP los niveles de cortisol son bajos³⁵. Tres ensayos clínicos que aleatorizaron pacientes en paro cardiorrespiratorio intrahospitalario³⁹⁻⁴¹ y un metaanálisis posterior⁴², han demostrado que los pacientes aleatorizados a recibir, después de la primera adrenalina, 20 UI de vasopresina con 40 mg de metilprednisolona, presentaron un mayor porcentaje de recuperación de la circulación espontánea y menor incidencia posterior de lesión renal aguda que los pacientes que recibían placebo. Un subanálisis posterior del ensayo clínico de Andersen et al.³⁷ sobre la recuperación funcional a los 6 meses y al año, valorada por la escala Cerebral Performance Category (CPC)⁴³, no objetivó mejoría en la misma, pero con una potencia estadística muy baja. Las últimas guías europeas de reanimación cardiopulmonar (2021), no aconsejan el uso de vasopresina en la RCP⁴⁴. Los resultados

de los ECA realizados al respecto se publicaron posteriormente a estas guías. En espera de la publicación actualizada de las guías europeas de resucitación y, con la evidencia que aporta el ECA de Anderson et al.³⁷ y el metaanálisis de Saghafi et al.³⁸, se podría recomendar la asociación de 20 UI de vasopresina y 40 mg de metilprednisolona después de la primera adrenalina administrada durante la RCP intrahospitalaria, con el fin de conseguir que una mayor proporción de pacientes recuperen la circulación espontánea. De cara a evaluar su efecto sobre CPC, se deberían realizar nuevos ECA con suficiente potencia estadística.

Monitorización hemodinámica durante el uso de vasopresina

En los pacientes que presentan *shock* séptico, la monitorización hemodinámica requiere una adaptación individualizada basada en la fase de *shock* en la que se encuentre el paciente, la respuesta al tratamiento y las características específicas de cada individuo.

Recientemente, se han identificado 4 fases del *shock* séptico: Salvamento, Optimización, Estabilización y Desescalada⁴⁵. Cada fase demanda distintas técnicas de monitorización y objetivos para la reanimación (tabla 1 y fig. 2).

Fase de salvamento (reanimación inicial)

Durante esta etapa, se debe detectar el *shock* séptico y aplicar un tratamiento inicial que incluya reposición de volumen y noradrenalina. Se debería emplear una monitorización básica mediante la medición de la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la exploración física¹⁵.

Es esencial identificar tempranamente los signos clínicos de hipoperfusión, ya que la hipotensión no es siempre un indicador definitivo del *shock*, debido a la vasoconstricción compensatoria que puede mantener la presión arterial, aun cuando la perfusión y oxigenación de los tejidos estén significativamente reducidas¹⁵.

La medición de la concentración de lactato en sangre es útil para evaluar el deterioro de la perfusión tisular. Basado en estudios que correlacionan la dinámica del lactato y la mortalidad, las guías de la Surviving Sepsis Campaign recomiendan monitorizar la reanimación hemodinámica mediante la medición repetida de los niveles de lactato en sangre cada 2 a 4 h hasta que se normalicen¹³. Recientemente se ha demostrado que una estrategia de resucitación temprana guiada por el TRC produce resultados superiores a la estrategia guiada por lactato⁴⁶. El TRC se ha correlacionado con la mortalidad y puede ser útil para monitorizar la respuesta al tratamiento con fluidos, siendo un objetivo de reanimación alcanzar valores de TRC inferiores a 3 s⁴⁷. No obstante, el TRC no identifica la causa de la hipoperfusión tisular.

Durante esta fase, en caso de falta de respuesta al tratamiento inicial, o en caso de historia previa de disfunción cardíaca, las guías recomiendan la realización de una ecocardiográfica a pie de cama¹⁵, ya que esta técnica no invasiva permite estimar el gasto cardíaco e identificar la causa de bajo gasto⁴⁸.

Tabla 1 Fases del *shock* séptico mostrando los objetivos y la monitorización propuesta para cada una de ellas

Fase	Finalidad	Objetivo	Intervención	Monitorización
Salvamento	Identificación del <i>shock</i> Descartar componente cardiogénico	Presión arterial media Optimizar TRC	Fluidos Noradrenalina	Presión arterial (no invasiva) Lactato TRC Ecocardiografía
Optimización inicial	Optimizar perfusión tisular	Normalizar TRC Optimizar presión arterial media Optimizar GC	Fluidos según respuesta Noradrenalina Inotropos según GC y ecocardiografía	TRC Lactato Si CVC: ScvO ₂ PvaCO ₂ GC calibración interna Evaluación de la respuesta a volumen Ecocardiografía
Optimización posterior (no respuesta)	Optimizar perfusión tisular	Normalizar índices de perfusión tisular Optimizar presión arterial media Optimizar GC	Fluidos según respuesta Noradrenalina Vasopresina Inotropos según GC y ecocardiografía	TRC Lactato ScvO ₂ PvaCO ₂ TDTP o CAP Evaluación de la respuesta a volumen Ecocardiografía
Estabilización	Soporte de la disfunción orgánica Minimizar complicaciones	Preservar la perfusión de órganos Limitar exposición a líquidos, vasopresores e inotropos Limitar el volumen acumulado	Evitar fluidos Considerar descongestión Mínima dosis de vasopresores e inotropos	Mantener la monitorización existente ELWI si TPTD Ecocardiografía Ecografía pulmonar Congestión venosa
Desescalada	Reducir terapias iniciadas evitando el deterioro de la perfusión tisular	Balance negativo de líquidos Retirada progresiva de vasopresores e inotropos Preservar la perfusión tisular	Eliminación de líquidos mediante diuréticos y/o mecánicos Retirada vasopresores e inotropos	Presión arterial Monitorización mínima de GC Evaluación de la respuesta a volumen Evaluar la perfusión tisular Lactato

CAP: catéter de arteria pulmonar; CVC: catéter venoso central; ELWI: índice de agua pulmonar extravascular; GC: gasto cardíaco; PvaCO₂: diferencia arteriovenosa de dióxido de carbono; ScvO₂: saturación venosa central de oxígeno; TDTP: termodilución transpulmonar; TRC: tiempo de relleno capilar.

Fase de optimización

En esta fase, el objetivo es optimizar la perfusión tisular ajustando la presión de perfusión y el gasto cardíaco. Para aquellos pacientes que no responden al tratamiento inicial y continúan con hipoperfusión tisular, se debe considerar una monitorización hemodinámica avanzada para evaluar la respuesta al volumen, la función cardiovascular y el gasto cardíaco¹⁵. Esto permitirá ajustar la precarga en pacientes que respondan al volumen, la poscarga añadiendo vasopresina al tratamiento con noradrenalina o la contractilidad mediante el uso de inotrópicos.

Existen diferentes herramientas fiables para medir el gasto cardíaco, y la elección de la técnica debe basarse en variables específicas del paciente. En pacientes sin comorbilidades y con mínima disfunción orgánica, se pueden utilizar dispositivos de monitorización del gasto cardíaco no calibrados o calibrados internamente⁴⁹. Por otro lado, los pacientes

con comorbilidades asociadas (p. ej., enfermedad cardíaca) o disfunción orgánica grave (especialmente síndrome de distrés respiratorio agudo) pueden beneficiarse de una monitorización multimodal mediante técnicas de termodilución transpulmonar (TDTP) o, en algunos casos, mediante el uso de un catéter de arteria pulmonar (CAP) en combinación con ecocardiografía seriada¹⁵.

La TDTP combina una medición calibrada del gasto cardíaco, una estimación precisa del volumen sistólico latido a latido, indicadores estáticos de precarga, índices de función cardíaca y estimaciones del agua pulmonar extravascular y permeabilidad vascular. De esta manera, la TDTP no solo es útil para predecir y monitorizar la respuesta al volumen, sino que también proporciona información sobre los riesgos asociados con su administración⁵⁰.

El CAP, mediante la medición del gasto cardíaco, las presiones pulmonares y la saturación venosa mixta de

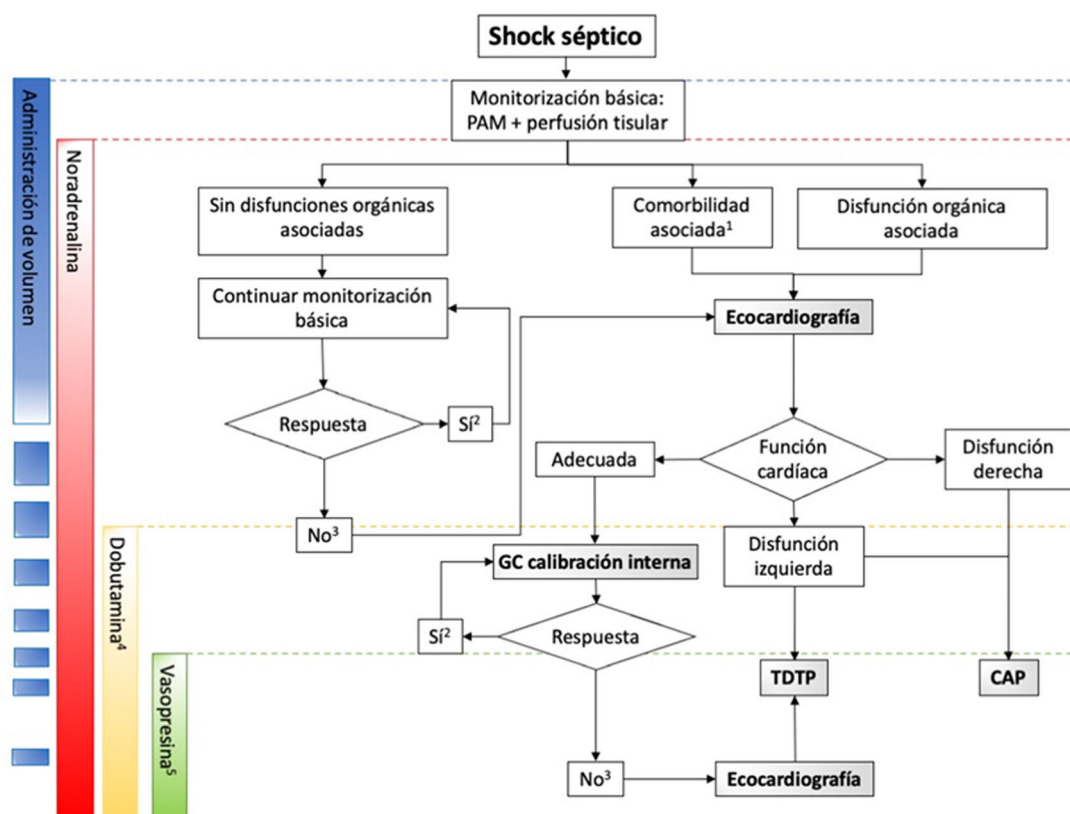


Figura 2 Secuencia de monitorización en función de la respuesta a los tratamientos hemodinámicos. 1: Comorbilidad cardiovascular asociada; 2: PAM \geq objetivo y sin síntomas ni signos de hipoperfusión; 3: PAM \leq objetivo y/o síntomas o signos de hipoperfusión; 4: Si se objetiva disfunción sistólica del ventrículo izquierdo; 5: Habiendo descartado la presencia de disfunción cardíaca. CAP: catéter de arteria pulmonar; GC: gasto cardíaco; PAM: presión arterial media; TDTP: termodilución transpulmonar.

oxígeno, permite evaluar la adecuación del gasto cardíaco y sus determinantes. Aunque no predice la capacidad de respuesta al volumen, el CAP es útil para evaluar la eficacia y la tolerancia a los fluidos. La medición simultánea de la presión venosa central y la presión de la arteria pulmonar hace que el CAP sea ideal para monitorizar pacientes con disfunción cardíaca derecha⁵¹.

Fases de estabilización y desescalada

Durante estas etapas, el objetivo del soporte hemodinámico cambia de optimizar la perfusión tisular a prevenir complicaciones asociadas, minimizando la exposición al volumen, los vasopresores y los inotrópicos⁵².

En esta fase, es posible que persista la disfunción cardíaca y aparezcan efectos secundarios relacionados con la sobrecarga de volumen inducida por la reanimación inicial. Por lo tanto, los sistemas de monitorización implementados anteriormente pueden seguir utilizándose. La monitorización del agua extravascular pulmonar, la ecografía pulmonar y la evaluación de los patrones de flujo venoso portal, renal y hepático mediante ecografía pueden ayudar a identificar signos de congestión e indicar la necesidad de retirar volumen⁵³.

Por otro lado, para la desescalada de los vasopresores, puede ser útil evaluar la elastancia arterial dinámica, que se calcula mediante la relación entre la variación de la presión del pulso y la variación del volumen sistólico. Esta

evaluación puede predecir la aparición de hipotensión e identificar los candidatos a la reducción de los vasopresores⁵⁴.

Seguridad en la administración de vasopresina en el paciente crítico

De los vasopresores utilizados en la práctica clínica habitual, la vasopresina es el que posee mayor capacidad vasoconstrictora en modelos experimentales con animales⁵⁵.

Esta potente acción vasoconstrictora es la que se ha relacionado con los eventos adversos más graves en el paciente crítico y ha cuestionado su uso en este tipo de pacientes durante mucho tiempo.

El uso de vasopresina a dosis altas (entendida como dosis superiores a 0,04-0,05 UI/min) se ha relacionado con deterioro del gasto cardíaco en el paciente séptico y complicaciones isquémicas importantes como hipoperfusión hepática, mesentérica, isquemia digital o isquemia lingual⁵⁶⁻⁵⁸, especialmente en pacientes obesos o con enfermedad aterosclerótica basal⁵⁶.

A pesar de estas complicaciones graves, la administración de este fármaco a dosis bajas (de 0,01 a 0,04 UI/min) ha demostrado, como se ha comentado con anterioridad, ser eficaz en el tratamiento del *shock* séptico o del *shock* distributivo en el postoperatorio de cirugía cardíaca con hipotensión arterial persistente a pesar de

noradrenalina^{28,59,60} sin relacionarse con un aumento en la incidencia de complicaciones cardiovasculares (p. ej., deterioro del gasto cardíaco o arritmias)^{59–61} ni isquémicas a ningún nivel (territorio esplénico, coronario, digital o cerebrovascular)^{28,34,60}.

Por tanto, podríamos afirmar que la administración de vasopresina a dosis bajas en pacientes con *shock* séptico o con *shock* distributivo poscirugía cardíaca con hipotensión arterial a pesar de noradrenalina a 0,2 µg/kg/min y una adecuada reanimación con cristaloides, es segura y eficaz. En aquellos pacientes obesos, con enfermedad aterosclerótica previa o en pacientes de edad avanzada con factores de riesgo cardiovascular, el uso de vasopresina deberá acompañarse de una monitorización más estrecha para detectar precozmente posibles eventos adversos de tipo isquémico.

Retirada del soporte vasopresor o *weaning*, de la vasopresina

Si bien en la actualidad existen recomendaciones respecto al inicio de la vasopresina como segundo vasopresor en el *shock* séptico, no se ha establecido ninguna recomendación sobre cómo realizar su discontinuación o retirada¹³.

Durante la fase de recuperación del *shock* se produce la recuperación del tono vascular y los vasopresores son gradualmente retirados. Sin embargo, incluso en esta fase, la discontinuación de los vasopresores puede producir hipotensión significativa con riesgo de nuevos fallos orgánicos.

Si bien la literatura es escasa al respecto, la mayoría de los estudios parecen favorecer la retirada inicial de noradrenalina antes que la vasopresina, dado que la retirada de la vasopresina primero suele asociarse a una mayor frecuencia de hipotensión. Bauer et al.⁶² encontraron que aquellos pacientes en los cuales se retiró primero la vasopresina desarrollaron una incidencia significativamente mayor de hipotensión durante las primeras 24 h (55,6 vs. 15,6%; $p < 0,008$), con un riesgo hasta 5 veces mayor (RR: 5,9; IC 95%: 1,7-21). De manera similar, otros autores encontraron que la retirada de la vasopresina se asoció al desarrollo de hipotensión clínicamente significativa, sobre todo cuando se retiró en las primeras 48 h y que dicha hipotensión parece persistir durante las primeras 24 h tras la retirada^{63,64}. En ningún caso se encontraron diferencias significativas en términos de mortalidad o días de estancia en UCI. Dos metaanálisis también confirman estos resultados^{65,66}.

Aunque estos estudios presentaron limitaciones relacionadas a su carácter retrospectivo, en la actualidad hay un único estudio aleatorizado que parece favorecer la retirada inicial de la vasopresina al evidenciar una mayor incidencia de hipotensión tras retirar primero la noradrenalina (68,4 vs. 22,5%; $p < 0,005$)⁶⁷. Sin embargo, en este estudio solo se evaluó la primera hora tras retirada del vasopresor y no se pudo confirmar la persistencia de la hipotensión más allá de este período. Por lo tanto, estos hallazgos pueden estar más relacionados con la semivida de los fármacos y no con el efecto generado tras su retirada. Este mismo estudio evidenció que los niveles de copeptina eran significativamente menores en aquellos pacientes que desarrollaron hipotensión tras retirada de la vasopresina, sugiriendo la utilidad de este marcador para evaluar la deficiencia de vasopresina.

Tabla 2 Principales consideraciones prácticas sobre el uso de la vasopresina en el paciente crítico

Pacientes que se benefician de la administración de vasopresina:

1. Pacientes en situación de *shock* séptico, en los que tras la adecuada resucitación con cristaloides y con dosis de noradrenalina $> 0,25$ µg/kg/min, persisten con PAM < 65 mmHg (especialmente a expensas de una PAD baja).
2. Pacientes en situación de *shock* distributivo poscirugía cardíaca, en los que tras la adecuada resucitación con volumen y con dosis de noradrenalina $> 0,25$ µg/kg/min, presentan PAM sostenidamente < 65 mmHg (especialmente a expensas de una PAD baja).

Dosis iniciales y progresión de la vasopresina:

1. Se recomienda iniciar la perfusión intravenosa de vasopresina a dosis de 0,01 UI/min e incrementar a intervalos de 0,005 UI/min cada 10-15 min hasta obtener respuesta o hasta alcanzar una dosis de 0,03 UI/min. Dosis superiores a 0,04 UI/min hasta 0,06 UI/min requieren una monitorización cuidadosa de posibles efectos secundarios.
2. Es recomendable una monitorización hemodinámica avanzada que incluya la función cardíaca.

Retirada de vasopresores:

1. Una vez alcanzada la PAM objetivo, se recomienda iniciar la retirada de vasopresores por la noradrenalina.
2. Una vez retirada la noradrenalina, se aconseja iniciar la desescalada de la vasopresina.
3. En caso de reaparición de hipotensión arterial tras la retirada de vasopresina, se recomienda reiniciar la noradrenalina.

PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media.

Este estudio tampoco demostró diferencias significativas en la mortalidad o estancia hospitalaria.

Por tanto, la literatura actual parece favorecer la retirada inicial de la noradrenalina antes que la vasopresina para evitar la hipotensión reactiva, aunque el orden de retirada de uno u otro vasopresor no parece relacionarse con un aumento de la mortalidad ni mayor estancia hospitalaria.

La **tabla 2** recoge las principales consideraciones prácticas sobre el uso de la vasopresina en el paciente crítico.

Conclusiones

La vasopresina es un fármaco que se ha estudiado como alternativa al uso de dosis altas de vasopresores catecolamínicos. Diferentes estudios han demostrado que, a dosis bajas, es un fármaco eficaz para mantener los objetivos de PAM en los pacientes con *shock* séptico y *shock* vasopléjico en el postoperatorio de cirugía cardíaca. La práctica médica actual debe considerar la aplicación de la evidencia favorable sobre el uso de la vasopresina en pacientes críticos y evitar el uso de dosis altas de vasopresores catecolamínicos que se asocian a efectos deletéreos y peor pronóstico. Su uso debe ir acompañado de la monitorización hemodinámica necesaria para optimizar el tratamiento. Son necesarios más estudios para ampliar las indicaciones en determinados grupos de pacientes, y para optimizar el

manejo del uso combinado de vasopresores cuando se añade vasopresina al tratamiento de los pacientes.

Financiación

AOP Health ha facilitado la asistencia a una reunión en presencia física de los autores. El resto del trabajo se ha realizado por correo electrónico.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A la Dra. Erika P. Plata-Menchaca.

Bibliografía

- Ochagavía A, Baigorri F, Mesquida J, Ayuela JM, Ferrándiz A, García X, et al. Hemodynamic monitoring in the critically patient. Recommendations of the Cardiological Intensive Care and CPR Working Group of the Spanish Society of Intensive Care and Coronary Units. *Med Intensiva* [Article in Spanish]. 2014;38:154–69.
- Mesquida J, Borrat X, Lorente JA, Masip J, Baigorri F. Objectives of hemodynamic resuscitation [Article in Spanish]. *Med Intensiva*. 2011;35:499–508.
- Shi R, Hamzaoui O, De Vita N, Monnet X, Teboul JL. Vasopressors in septic shock: Which, when, and how much? *Ann Transl Med*. 2020;8:794.
- Jozwiak M. Alternatives to norepinephrine in septic shock: Which agents and when? *J Intensive Med*. 2022;2:223–32.
- Silverman HJ, Penaranda R, Orens JB, Lee NH. Impaired beta-adrenergic receptor stimulation of cyclic adenosine monophosphate in human septic shock: Association with myocardial hyporesponsiveness to catecholamines. *Crit Care Med*. 1993;21:31–9.
- Chiscano-Camon L, Plata-Menchaca E, Ruiz-Rodriguez JC, Ferrer R. Pathophysiology of septic shock. *Med Intensiva (Engl Ed)* [Article in Spanish]. 2022;46 Suppl 1:1–13.
- Andaluz-Ojeda D, Canton-Bulnes ML, Pey Richter C, Garnacho-Montero J. Vasoactive drugs in the treatment of septic shock [Article in Spanish]. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2022;46 Suppl 1:26–37.
- Mutlu GM, Factor P. Role of vasopressin in the management of septic shock. *Intensive Care Med*. 2004;30:1276–91.
- Russell JA, Gordon AC, Williams MD, Boyd JH, Walley KR, Kissoon N. Vasopressor Therapy in the Intensive Care Unit. *Semin Respir Crit Care Med*. 2021;42:59–77.
- Holmes CL, Patel BM, Russell JA, Walley KR. Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. *Chest*. 2001;120:989–1002.
- Lin IY, Ma HP, Lin AC, Chong CF, Lin CM, Wang TL. Low plasma vasopressin/norepinephrine ratio predicts septic shock. *Am J Emerg Med*. 2005;23:718–24.
- Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Ashton RC, Seo S, Dalessandro D, et al. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation*. 1997;95:1122–5.
- Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021;47:1181–247.
- Centro de Información de Medicamentos, CIMA [consultado 1 Feb 2024] Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/p/83405/P.83405.pdf>
- Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 2014;40:1795–815.
- Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, Green MV, Natanson C, Frederick TM, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med*. 1984;100:483–90.
- Aneman A, Vieillard-Baron A. Cardiac dysfunction in sepsis. *Intensive Care Med*. 2016;42:2073–6.
- Boissier F, Razazi K, Seemann A, Bedet A, Thille AW, de Prost N, et al. Left ventricular systolic dysfunction during septic shock: The role of loading conditions. *Intensive Care Med*. 2017;43:633–42.
- Schmittinger CA, Torgersen C, Luckner G, Schroder DC, Lorenz I, Dunser MW. Adverse cardiac events during catecholamine vasopressor therapy: A prospective observational study. *Intensive Care Med*. 2012;38:950–8.
- Domizi R, Calcinaro S, Harris S, Beilstein C, Boerma C, Chiche JD, et al. Relationship between norepinephrine dose, tachycardia and outcome in septic shock: A multicentre evaluation. *J Crit Care*. 2020;57:185–90.
- Annane D, Trabold F, Sharshar T, Jarrin I, Blanc AS, Raphael JC, et al. Inappropriate sympathetic activation at onset of septic shock: A spectral analysis approach. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:458–65.
- Andreis DT, Singer M. Catecholamines for inflammatory shock: A Jekyll-and-Hyde conundrum. *Intensive Care Med*. 2016;42:1387–97.
- Boldt J, Menges T, Kuhn D, Diridis C, Hempelmann G. Alterations in circulating vasoactive substances in the critically ill—a comparison between survivors and non-survivors. *Intensive Care Med*. 1995;21:218–25.
- Rudiger A, Singer M. Decatecholaminisation during sepsis. *Crit Care*. 2016;20:309.
- Erstad BL, Barletta JF. Drug dosing in the critically ill obese patient: A focus on medications for hemodynamic support and prophylaxis. *Crit Care*. 2021;25:77.
- Antonucci E, Polo T, Giovini M, Girardis M, Martin-Loeches I, Nielsen ND, et al. Refractory septic shock and alternative wordings: A systematic review of literature. *J Crit Care*. 2023;75:154258.
- Boyer A, Chadda K, Salah A, Annane D. Glucocorticoid treatment in patients with septic shock: Effects on vasopressor use and mortality. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2006;44:309–18.
- Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hébert PC, Cooper DJ, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008;358:877–87.
- Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, Perkins GD, Cecconi M, Cepkova M, et al. Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients With Septic Shock: The VANISH Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2016;316:509–18.
- Russell JA, Walley KR, Gordon AC, Cooper DJ, Hébert PC, Singer J, et al. Interaction of vasopressin infusion, corticosteroid treatment, and mortality of septic shock. *Crit Care Med*. 2009;37:811–8.
- Torgersen C, Luckner G, Schröder DC, Schmittinger CA, Rex C, Ulmer H, et al. Concomitant arginine-vasopressin and hydrocortisone therapy in severe septic shock: Association with mortality. *Intensive Care Med*. 2011;37:1432–7.
- Guerci P, Belveire T, Mongardon N, Novy E. When to start vasopressin in septic shock: The strategy we propose. *Crit Care*. 2022;26:125.
- Sacha GL, Lam SW, Wang L, Duggal A, Reddy AJ, Bauer SR. Association of Catecholamine Dose, Lactate, and Shock Duration

- at Vasopressin Initiation With Mortality in Patients With Septic Shock. *Crit Care Med.* 2022;50:614–23.
34. 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: The VANCS Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology.* 2017;126:85–93.
 35. Dünser MW, Bouvet O, Knotzer H, Arulkumaran N, Hajjar LA, Ulmer H, et al. Vasopressin in Cardiac Surgery: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018;32:2225–32.
 36. Guarracino F, Habicher M, Treskatsch S, Sander M, Szekely A, Paternoster G, et al. Vasopressor Therapy in Cardiac Surgery—An Experts’ Consensus Statement. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2021;35:1018–29.
 37. Currihan DA, Hughes RJ, Wright CE, Angus JA, Soeding PF. Vasoconstrictor responses to vasopressor agents in human pulmonary and radial arteries: An in vitro study. *Anesthesiology.* 2014;121:930–6.
 38. Evora PR, Pearson PJ, Schaff HV. Arginine vasopressin induces endothelium-dependent vasodilatation of the pulmonary artery V1-receptor-mediated production of nitric oxide. *Chest.* 1993;103:1241–5.
 39. Mentzelopoulos SD, Zakyntinos SG, Tzoufi M, Katsios N, Papastyliou A, Gkisioti S, et al. Vasopressin, epinephrine, and corticosteroids for in-hospital cardiac arrest. *Arch Intern Med.* 2009;169:15–24.
 40. Mentzelopoulos SD, Malachias S, Chamos C, Konstantopoulos D, Ntaidou T, Papastyliou A, et al. Vasopressin, steroids, and epinephrine and neurologically favorable survival after in-hospital cardiac arrest: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310:270–9.
 41. Andersen LW, Isbye D, Kjærgaard J, Kristensen CM, Darling S, Zwiler ST, et al. Effect of Vasopressin and Methylprednisolone vs Placebo on Return of Spontaneous Circulation in Patients With In-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;326:1586–94.
 42. Saghafi F, Bagheri N, Salehi-Abargouei A, Sahebhasagh A. Efficacy of combination triple therapy with vasopressin, steroid, and epinephrine in cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *J Intensive Care.* 2022;10:5.
 43. Granfeldt A, Sindberg B, Isbye D, Kjaergaard J, Kristensen CM, Darling S, et al. Effect of vasopressin and methylprednisolone vs. placebo on long-term outcomes in patients with in-hospital cardiac arrest a randomized clinical trial. *Resuscitation.* 2022;175:67–71.
 44. Soar J, Bottiger BW, Carli P, Couper K, Deakin CD, Djarv T, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Adult advanced life support. *Resuscitation.* 2021;161:115–51.
 45. De Backer D, Cecconi M, Chew MS, Hajjar L, Monnet X, Ospina-Tascón GA, et al. A plea for personalization of the hemodynamic management of septic shock. *Critical Care.* 2022;26:372.
 46. Zampieri FG, Damiani LP, Bakker J, Ospina-Tascón GA, Castro R, Cavalcanti AB, et al. Effects of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status versus Serum Lactate Levels among Patients with Septic Shock. A Bayesian Reanalysis of the ANDROMEDA-SHOCK Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201:423–9.
 47. Hernández G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, Estenssoro E, Dubin A, Hurtado J, et al. Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status vs Serum Lactate Levels on 28-Day Mortality Among Patients With Septic Shock: The ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;321:654–64.
 48. Ayuela Azcarate JM, Clau Terré F, Ochagavia A, Vicho Pereira R. Role of echocardiography in the hemodynamic monitoring of critical patients [Article in Spanish]. *Med Intensiva.* 2012;36:220–32.
 49. Kouz K, Scheeren TWL, de Backer D, Saugel B. Pulse Wave Analysis to Estimate Cardiac Output. *Anesthesiology.* 2021;134:119–26.
 50. Monnet X, Teboul JL. Transpulmonary thermodilution: Advantages and limits. *Crit Care.* 2017;21:147.
 51. Payen D, Gayat E. Which general intensive care unit patients can benefit from placement of the pulmonary artery catheter? *Crit Care.* 2006;10 Suppl 3:S7.
 52. Messmer AS, Zingg C, Muller M, Gerber JL, Schefold JC, Pfortmueller CA. Fluid Overload and Mortality in Adult Critical Care Patients—A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Crit Care Med.* 2020;48:1862–70.
 53. De Backer D, Aissaoui N, Cecconi M, Chew MS, Denault A, Hajjar L, et al. How can assessing hemodynamics help to assess volume status? *Intensive Care Med.* 2022;48:1482–94.
 54. Guinot PG, Bernard E, Levrard M, Dupont H, Lorne E. Dynamic arterial elastance predicts mean arterial pressure decrease associated with decreasing norepinephrine dosage in septic shock. *Crit Care.* 2015;19:14.
 55. Heyndrickx GR, Boettcher DH, Vatner SF. Effects of angiotensin, vasopressin, and methoxamine on cardiac function and blood flow distribution in conscious dogs. *Am J Physiol.* 1976;231(5 Pt. 1):1579–87.
 56. Dünser MW, Mayr AJ, Tür A, Pajk W, Barbara F, Knotzer H, et al. Ischemic skin lesions as a complication of continuous vasopressin infusion in catecholamine-resistant vasodilatory shock: Incidence and risk factors. *Crit Care Med.* 2003;31:1394–8.
 57. Klinzing S, Simon M, Reinhart K, Bredle DL, Meier-Hellmann A. High-dose vasopressin is not superior to norepinephrine in septic shock. *Crit Care Med.* 2003;31:2646–50.
 58. Luckner G, Dünser MW, Jochberger S, Mayr VD, Wenzel V, Ulmer H, et al. Arginine vasopressin in 316 patients with advanced vasodilatory shock. *Crit Care Med.* 2005;33:2659–66.
 59. Malay MB, Ashton RC Jr, Landry DW, Townsend RN. Low-dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock. *J Trauma.* 1999;47:699–703, discussion 703–705.
 60. Tsuneyoshi I, Yamada H, Kakihana Y, Nakamura M, Nakano Y, Boyle WA3rd. Hemodynamic and metabolic effects of low-dose vasopressin infusions in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med.* 2001;29:487–93.
 61. Dubois MJ, de Backer D, Creteur J, Anane S, Vincent JL. Effect of vasopressin on sublingual microcirculation in a patient with distributive shock. *Intensive Care Med.* 2003;29:1020–3.
 62. Bauer SR, Aloï JJ, Ahrens CL, Yeh JY, Culver DA, Reddy AJ. Discontinuation of vasopressin before norepinephrine increases the incidence of hypotension in patients recovering from septic shock: A retrospective cohort study. *J Crit Care.* 2010;25:362, e7–e11.
 63. Bissell BD, Magee C, Moran P, Bastin MLT, Flannery AH. Hemodynamic Instability Secondary to Vasopressin Withdrawal in Septic Shock. *J Intensive Care Med.* 2019;34:761–5.
 64. Sacha GL, Lam SW, Duggal A, Torbic H, Reddy AJ, Bauer SR. Hypotension Risk Based on Vasoactive Agent Discontinuation Order in Patients in the Recovery Phase of Septic Shock. *Pharmacotherapy.* 2018;38:319–26.
 65. Hammond DA, Sacha GL, Bissell BD, Musallam N, Altshuler D, Flannery AH, et al. Effects of Norepinephrine and Vasopressin Discontinuation Order in the Recovery Phase of Septic Shock: A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-Analysis. *Pharmacotherapy.* 2019;39:544–52.
 66. Song JU, Lee J, Park HK, Suh GY, Jeon K. Incidence of Hypotension after Discontinuation of Norepinephrine or Arginine Vasopressin in Patients with Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Korean Med Sci.* 2020;35:e8.
 67. Jeon K, Song JU, Chung CR, Yang JH, Suh GY. Incidence of hypotension according to the discontinuation order of vasopressors in the management of septic shock: A prospective randomized trial (DOVSS). *Crit Care.* 2018;22:131.