

<https://doi.org/10.24245/mim.v39i2.5516>

Angiotensina II en choque vasodilatado: el cuarto mosquetero

Angiotensin II in vasodilatory shock: the fourth musketeer.

Raul Carrillo-Esper,¹ Karen Itzel González-Martínez,² Roberto Emmanuel Islas-Ávila,² Saul Salas-Zurita²

Resumen

La hipotensión es una de las manifestaciones fundamentales en los estados de choque. Al momento no se ha demostrado que algún vasopresor sea superior a otro en relación con diferentes desenlaces clínicos. La angiotensina II (AT-II) es un octapéptido que ejerce su efecto a través de la interacción con receptores específicos. En los seres humanos el principal efecto fisiológico de la AT-II es mantener la estabilidad hemodinámica y la regulación del balance de líquido y electrolitos. En enfermos graves, en especial en sepsis y en COVID-19, la regulación fisiológica del sistema renina-angiotensina-aldosterona y de la AT-II está alterada. Estudios recientes han demostrado que la AT-II es un tratamiento efectivo y seguro contra la hipotensión resistente en pacientes con choque vasodilatado secundario a sepsis, pero también puede tener un lugar en el choque cardiogénico, distributivo y en COVID-19.

PALABRAS CLAVE: Angiotensina II; sepsis; choque; COVID-19.

Abstract

Hypotension is a key feature of shock. To date, no vasopressor has consistently been proven to be superior to the others in terms of clinical outcomes. Angiotensin II (AT-II), an octapeptide, exerts its effects by binding to specific angiotensin receptors. In humans the major physiological effects are related to maintenance of hemodynamic stability and fluid and electrolyte regulation. In critical illness, especially in sepsis and other entities like COVID-19, physiological regulation of renin-angiotensin-aldosterone system and AT-II is disturbed. Recent studies demonstrated that AT-II is an effective and safe treatment for refractory hypotension in patients with vasodilatory shock, and may also have a role in cardiogenic and distributive shock and COVID-19.

KEYWORDS: Angiotensin II; Sepsis; Shock; COVID-19.

¹ Jefe de División de Áreas Críticas. Profesor titular del Curso de Alta Especialidad del Manejo del Paciente Quemado Grave.

² Alumno del Curso de Alta Especialidad del Manejo del Paciente Quemado Grave.

Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra, Ciudad de México.

Recibido: 26 de marzo 2021

Aceptado: 5 de mayo 2021

Correspondencia

Raúl Carrillo Esper
cmx@revistacomexane.com

Este artículo debe citarse como:

Carrillo-Esper R, González-Martínez KI, Islas-Ávila RE, Salas-Zurita S. Angiotensina II en choque vasodilatado: el cuarto mosquetero. Med Int Méx 2023; 39 (2): 301-312.

ANTECEDENTES

Los estados de choque se caracterizan principalmente por insuficiencia circulatoria aguda que conduce a hipoperfusión tisular y potencialmente resultan en insuficiencia multiorgánica; el manejo de los vasopresores en el choque vasodilatado plantea un problema desafiante y, a pesar de los importantes avances en el conocimiento de la fisiopatología, todos los enfoques terapéuticos innovadores y las intervenciones no han logrado mejorar los resultados.¹

Actualmente solo dos clases de vasopresores están disponibles: catecolaminas y la vasopresina, ambas clases tienen estrechas ventanas terapéuticas debido a efectos tóxicos en dosis altas; sin embargo, cuando se produce hipotensión la fisiología humana utiliza un tercer sistema, que se representa por hormonas en el sistema renina-angiotensina-aldosterona.² **Figura 1**

En caso de choque vasodilatado tienen un papel definido la norepinefrina, fenilefrina-adrenalina y vasopresina; sin embargo, se ha propuesto que la angiotensina II puede posicionarse como terapia vasopresora eficaz, en especial como medicamento de rescate; no obstante, su repercusión en los resultados y sus efectos adversos aún deben ser explorados. Este escrito tiene el objetivo de proporcionar una puesta al día acerca de este importante vasopresor al que nosotros denominamos “el cuarto mosquetero”.

FISIOLOGÍA DE LA PRESIÓN ARTERIAL

La presión arterial está determinada por el producto de dos factores: el gasto cardiaco y la resistencia periférica total, de forma que la modificación de cualquiera de estos dos factores produce cambios en el nivel de la presión arterial.

La regulación de la presión arterial es un proceso complejo, que está determinado por la acción

del sistema nervioso autónomo y los centros de regulación cardiovascular del sistema nervioso central, los factores vasodilatadores y vasoconstrictores, así como el riñón.

Los mecanismos biológicos de regulación de la presión arterial se dividen en tres grupos principales:

- **Mecanismos rápidos:** Inicia su acción en el rango de segundos y se prolonga hasta por 24 a 48 horas; incluye, a su vez, dos subgrupos: nerviosos (vía aferente, centro integrador, vía eferente y sistema efector) y químicos (líquidos corporales, iones, oxígeno y bióxido de carbono).
- **Mecanismos intermedios:** La actividad de control de este grupo empieza aproximadamente a los 20 minutos después de establecido el desajuste de la presión arterial e incluye dos mecanismos: físicos (propiedades intrínsecas de los vasos sanguíneos, desviación del líquido intravascular y estiramiento-relajación de la pared vascular) y hormonales (sistema renina-angiotensina, vasopresina, péptido natriurético auricular, sistema calicreína-cininógeno-cinina, péptidos opioides, eicosanoides, aldosterona, aminas vasoactivas, histamina, 5-hidroxitriptamina, óxido nítrico, endotelina).
- **Mecanismos lentos:** Integrados por el binomio riñón/líquidos corporales. Su acción empieza varias horas después, pero su duración es prácticamente infinita, por lo que no cabe duda, es el sistema de control de la presión arterial más eficiente a largo plazo.³ **Figura 2**

La hipotensión resistente a vasopresor se considera un factor de alta mortalidad, la hiporreactividad vascular a las catecolaminas tiene numerosos orígenes, incluida la sobreproduc-

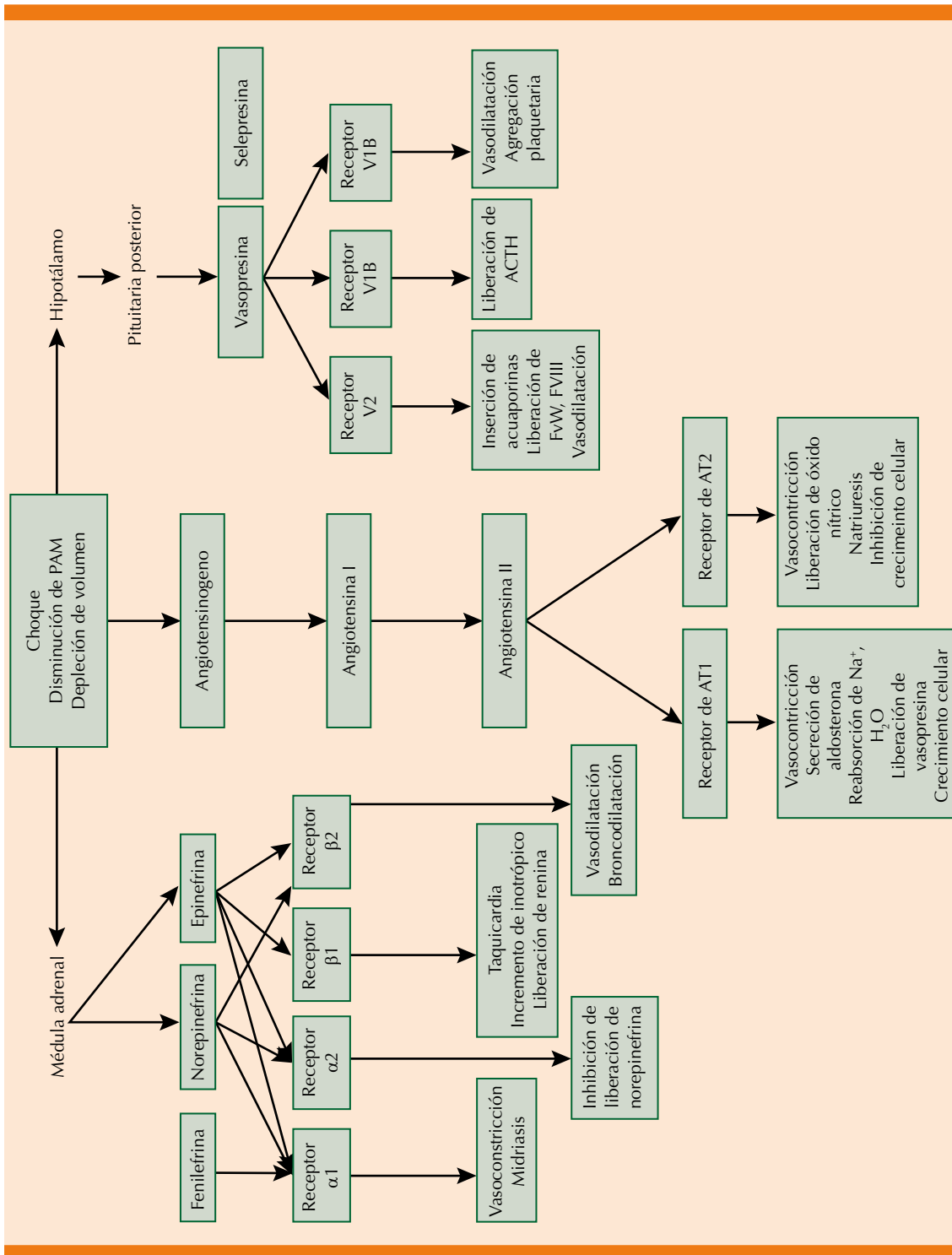


Figura 1. Vías para la regulación de la presión arterial durante el choque vasodilatado. PAM: presión arterial media.

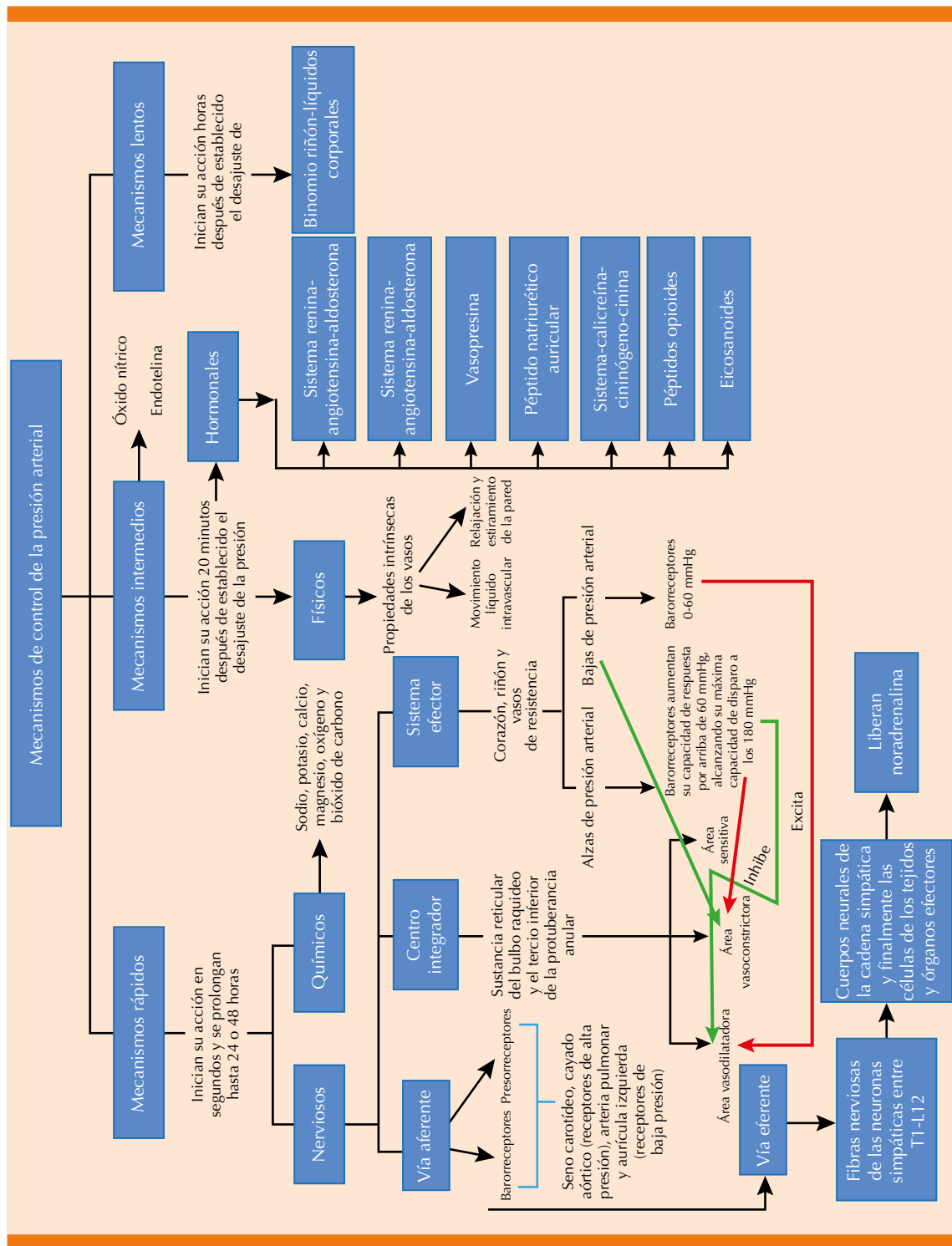


Figura 2. Fisiología de la presión arterial.

ción de óxido nítrico, la regulación positiva de la prostaciclina, activación excesiva de los canales de potasio sensibles a ATP y la desensibilización de los adrenorreceptores alfa.⁴

La hipotensión puede ser la consecuencia de tres trastornos hemodinámicos importantes: hipovolemia, insuficiencia vascular e insuficiencia cardiaca.

La disfunción vascular se caracteriza por disfunción microvascular, disfunción endotelial y disminución en el tono vasoconstrictor, así como hiporreactividad vascular junto con menor sensibilidad a los agentes vasopresores, como catecolaminas, pero también a la vasopresina y angiotensina II y serotonina.⁵

La hiporreactividad vascular a los agentes vasopresores se define como la disminución del efecto del agente vasopresor comparada con la respuesta normal, debido a falla en la contracción del músculo liso vascular, es decir, menor aumento en la presión arterial en pacientes para una dosis similar de agente vasopresor.

ANGIOTENSINA II

La vasoconstricción es el resultado del aumento de calcio intracelular en las células del músculo liso vascular e implica dos procesos mutuamente dependientes y sinérgicos: por un lado, el aumento del calcio intracitoplasma puede resultar de la acción de ligandos neuronales u hormonales como la angiotensina II o la noradrenalina a través de sus receptores de membrana específicos en las células del músculo liso vascular (receptores acoplados a proteína G). Otro mecanismo que aumenta el calcio intracelular es el cambio en el potencial de membrana.⁶

La relajación de las células del músculo liso vascular resulta en disminución en la con-

centración del calcio citoplásmico, ya sea por expulsión del calcio al espacio extracelular o por su recaptación en el retículo sarcoplásmico. La hiporreactividad vascular es multifactorial; sin embargo, el objetivo de este escrito es insistir en el papel de la angiotensina II. El primer ensayo clínico de la administración de angiotensina II en el choque vasodilatado plantea varias preguntas, basándose en el conocimiento de que ésta parece ser un vasopresor eficaz. Las concentraciones bajas de angiotensina II en el choque séptico se han asociado con mortalidad alta, el choque vasodilatador y el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, las cuales son afecciones con lesión endotelial, disminución de la actividad de la IECA unida al endotelio y de la capacidad para convertir angiotensina I a angiotensina II; estas consideraciones se han vuelto más relevantes desde que se aprobó la angiotensina II humana sintética en Estados Unidos y Europa para mejorar la presión de perfusión en pacientes con choque vasodilatado.⁷

La presión de perfusión renal baja hace que la renina estimule la conversión de angiotensinógeno en angiotensina I. La angiotensina I es hidrolizada por la ECA en el pulmón y endotelio renal para producir angiotensina II, lo que lleva a aumento del tono simpático, vasoconstricción, secreción de ADH y de aldosterona.^{8,9} **Figuras 3 y 4**

La administración de angiotensina II como vasopresor se remonta a 1941 y hay informes de administración en sujetos sanos por debajo de 11 días; se han publicado varios ensayos del uso clínico de la angiotensina II para tratar la hipotensión grave en el choque séptico.¹⁰ Hypertensin[®], angiotensina II de bovino modificada, fue aprobada para el tratamiento del choque y colapso circulatorio por la FDA en 1962, pero el patrocinador posteriormente retiró la solicitud de comercialización por razones no relacionadas con la seguridad.¹⁰

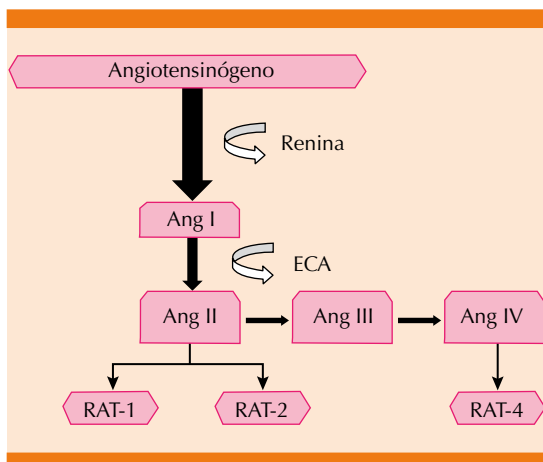


Figura 3. Sistema renina-angiotensina-aldosterona: red de interacciones.

La enzima convertidora de angiotensina (ECA) hidroliza a la angiotensina I (Ang I) en angiotensina II (Ang II); ésta, a su vez, ejerce su actividad fisiológica al unirse a receptores específicos tipo 1 y tipo 2 (RAT I y RAT II). La angiotensina II también puede convertirse en angiotensina III (Ang III) y angiotensina IV (Ang IV) que, a su vez, interactúa con su receptor específico 4 (RAT 4).

Ang: Angiotensina; ECA: enzima convertidora de angiotensina; RAT: receptor de angiotensina tipo I, II y IV.

La aplicación para la autorización de la angiotensina II (Giapreza®) fue presentada por la compañía farmacéutica La Jolla, San Diego, California, en junio de 2017 y aprobada por la FDA el 21 de diciembre de 2017. Este fármaco consta de la sal de acetato de angiotensina II sintética, un octapéptido idéntico a la angiotensina II endógena humana; consta de un ingrediente farmacéutico activo que es un acetato Ile5-angiotensina II sintético (angiotensina II humana: Asp1-Arg-Val-Tyr-Ile5-HisPro-Phe8). El medicamento Giapreza® consta de una solución acuosa estéril que contiene 2.5 mg/mL de angiotensina II (equivalente a un promedio de 2.9 mg de acetato de angiotensina II) y 25 mg/mL de manitol en agua, ajustado a un pH de 5.5 y se presenta en monodosis y en dos concentraciones: 2.5 mg de angiotensina II/vial (2.5 mg/mL) y 5 mg de angiotensina II/vial (2.5 mg/mL);

el medicamento se diluye en solución salina 0.9% para la infusión intravenosa y titulación de la dosis. La dosis recomendada es iniciar con 20 ng/kg/minuto hasta una dosis máxima recomendada de 80 ng/kg/minuto durante las primeras 3 horas de infusión.^{11,12}

¿SE REQUIERE UNA NUEVA ALTERNATIVA VASOPRESORA?

La angiotensina II es una hormona natural con efectos hormonales endocrinos, autocrinos, paracrinos e intracrinos; es un potente vasoconstrictor directo que constriñe arterias y venas y aumenta la presión sanguínea. Tiene vida media de aproximadamente 30 segundos en la circulación, pero mientras está en el tejido su vida media puede ser de hasta 15 a 30 minutos. La angiotensina II aumenta la secreción de hormona antidiurética (ADH) y hormona adrenocorticotropina (ACTH) y puede potenciar efectos simpáticos por acción directa en las fibras simpáticas posganglionares, también actúa sobre la corteza suprarrenal haciendo que se libere aldosterona.¹³

La dosis de angiotensina II descrita en estudios previos varía de 0.4 a 40 ng/kg/min; las dosis más altas se describieron en hipotensión profunda debido a sobredosis de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).¹⁴

La indicación actual para la administración de angiotensina II de acuerdo con el estudio ATHOS será en los pacientes con choque resistente con una escala de SOFA de 4 puntos en lo cardiovascular, lo cual se refiere a una dosis de noradrenalina de 0.1 µg/kg/min que equivaldría, en promedio, a un mínimo de 9.3 µg/min; sin embargo, en este estudio se consideró iniciar angiotensina II a una dosis más alta de norepinefrina de 20-30 µg/min, con un requerimiento con tendencia ascendente, lo que significa resistencia a la terapia.^{15,16}

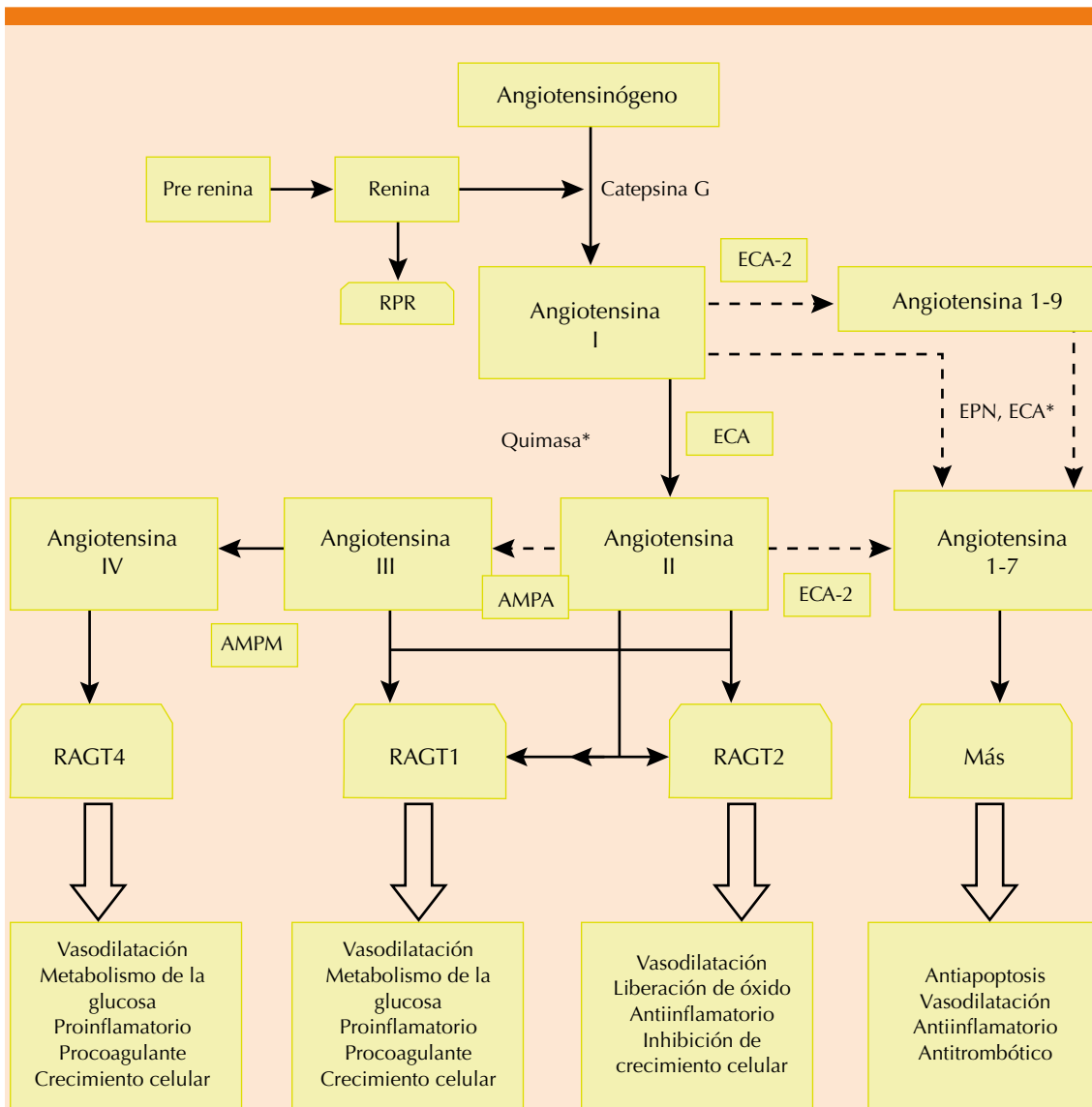


Figura 4. Fases del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y vías enzimáticas secundarias.

La renina es secretada por las células del aparato yuxtaglomerular del riñón. Esta enzima cataliza la conversión del angiotensinógeno, una glicoproteína secretada en el hígado, en angiotensina I que, a su vez, por acción de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), se convierte en angiotensina II (A-II). Si bien ésta es la conversión más conocida, resulta no ser la única, ya que con acción de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA 2), endopeptidasa neutral (EPN), aminopeptidasa A (AMPA), aminopeptidasa M (AMPN) convierten la angiotensina I en otras subunidades que, a su vez, interactúan con los receptores de angiotensina tipo I, II, III y IV (RAGT) para ejercer su acción final.

ECA: enzima convertidora de angiotensina; RAGT: receptor angiotensina tipo; AMPA: aminopeptidasa A; AMPN: aminopeptidasa M; RPR: receptor pro-renina; EPN: endopeptidasa neutral.

* Vías enzimáticas secundarias.

Cuadro 1. Características y dosis de los vasopresores (continúa en la siguiente página)

Agente	Receptores	Dosis inicial	Dosis de mantenimiento	Intervalo de dosis máxima	Efectos secundarios	Origen	Efectos
Noradrenalina	$\beta^1 \alpha^1$	0.05 mg/kg/min	0.025-1 $\mu\text{g/kg/min}$	1-3.3 $\mu\text{g/kg/min}$	Disminuye el flujo hepático y esplácnico	La noradrenalina o norepinefrina es sintetizada y almacenada no solamente en la médula adrenal, también en nervios simpáticos periféricos	$\beta^1 \alpha^1$ potente vasoconstricción (aumenta discretamente el gasto cardiaco)
Adrenalina	$\beta^1 \beta^2 \alpha^1$	0.01-0.2 mg/kg/min	0.01-5 $\mu\text{g/kg/min}$	0.5-2 $\mu\text{g/kg/min}$	Incrementa la frecuencia cardiaca, induce taquiarritmias e isquemia. Eleva las concentraciones séricas de lactato, puede disminuir la perfusión mesentérica	La adrenalina (o norepinefrina) es sintetizada y almacenada en la médula adrenal y liberada hacia la circulación sistémica	β^1 Inotrópico y cronotrópico (incrementa el gasto cardiaco) β^2 Vasodilatación. α^1 Vasoconstricción, aumento del gasto cardiaco con disminución de la RVS. A dosis más altas predomina el efecto α^1
Dopamina	Dopa $\beta^1 \alpha^1$	2-5 $\mu\text{g/kg/min}$	5-20 $\mu\text{g/kg/min}$	20-50 $\mu\text{g/kg/min}$	Taquicardia, arritmias	Terminales nerviosas dopaminérgicas donde se encuentran en altas concentraciones las enzimas responsables, la tirosina hidroxilasa (TH) y la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos o L-DOPA descarboxilasa	1-2 $\mu\text{g/kg/min}$ dopamina 1 aumento del flujo renal, mesentérico, cerebral, lecho coronario (vasodilatación). 5-10 $\mu\text{g/kg min}$. β^1 incrementa el gasto cardiaco a expensas del volumen sistólico. 10 $\mu\text{g/kg/min}$ α^1 vasoconstricción con incremento de las RVS
Dobutamina	β^1	0.5-1 $\mu\text{g/kg/min}$	2-20 $\mu\text{g/kg/min}$	2-40 $\mu\text{g/kg/min}$	Puede causar hipotensión y taquiarritmias	Catecolamina sintética	β^1 Inotrópico y cronotrópico, reduce la presión de llenado ventricular
Vasopresina	$v^1 v^2 v^3$ OTR	0.01-0.08 unidades/min	0.01-0.04 unidades/min	0.01-0.07 unidades/min	Puede disminuir el volumen sistólico y el gasto cardiaco con disfunción miocárdica o precipitar isquemia coronaria, mesentérica y necrosis de la piel. Hiperbilirrubinemia, plaquetopenia, elevación de transaminasas	Se sintetiza en las neuronas magnocelulares localizadas en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo como prehormona	v^1 Músculo liso vascular renal, vejiga, adipocitos, plaquetas, bazo testículos (vasoconstricción). v^2 Conducto colector renal, endotelio (aumento de la permeabilidad al agua, (vasodilatación) v^3 Hipófisis (neurotransmisor, liberación de ACTH). OTR Utero (vasoconstricción) Glándula mamaria, endotelio (vasodilatación)

Cuadro 1. Características y dosis de los vasopresores (continuación)

Agente	Receptores	Dosis inicial	Dosis de mantenimiento	Intervalo de dosis máxima	Efectos secundarios	Origen	Efectos
Angiotensina II	AT ¹ R, AT ² R	20 ng/kg/min	1.25-40 ng/kg/min	200 ng/kg/min	Exacerbación de asma, alcalosis e hipertensión	A partir de la hidrólisis de angiotensina I mediada por ECA	AT ¹ R Vasoconstricción, secreción de aldosterona, retención de agua y sodio, secreción de vasopresina, activación de SNC, proliferación celular. AT ² R Vasodilatación, natriuresis, antiinflamatorio, inhibidor del crecimiento

La angiotensina II puede ser eficaz como agente presor novedoso en el choque vasodilatado que requiere múltiples vasopresores. Tiene un papel importante como vasopresor de rescate, ya que en los estudios ha demostrado mejoría en la presión arterial media durante las tres primeras horas en comparación con otros agentes tradicionales de tercera línea.¹⁷

ANGIOTENSINA II EN LA PANDEMIA POR COVID-19

El primer caso de COVID-19 apareció en Wuhan, China, a principios de diciembre de 2019, desde entonces la Organización Mundial de la Salud la ha clasificado como pandemia y al 16 de abril de 2020, 186 países habían informado más de 2 millones de casos confirmados y 138,000 muertes. En el subgrupo de pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos el 72% requirió ventilación mecánica o murió de la enfermedad; el 11.9% requirió tratamiento con terapia de reemplazo renal continuo, el 13.4% manifestó choque séptico y el 40.3% padeció síndrome de dificultad respiratoria aguda.¹⁸

La enzima convertidora de angiotensina (ECA) también se encuentra en el endotelio pulmonar y el proceso inflamatorio que existe en COVID-19 altera gravemente su función.¹⁹ Sin ECA funcional en COVID-19, la angiotensina I no puede hidrolizarse en angiotensina II, lo que contribuye a la hipotensión mediante cuatro mecanismos:

Figura 5

1. La producción inadecuada de angiotensina II reduce directamente el agonismo del receptor de angiotensina I (AT1), que conduce a disminución de la constricción del músculo liso vascular, de la reabsorción de agua libre y sodio por el riñón y de la aldosterona, cortisol y liberación de vasopresina por el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal.

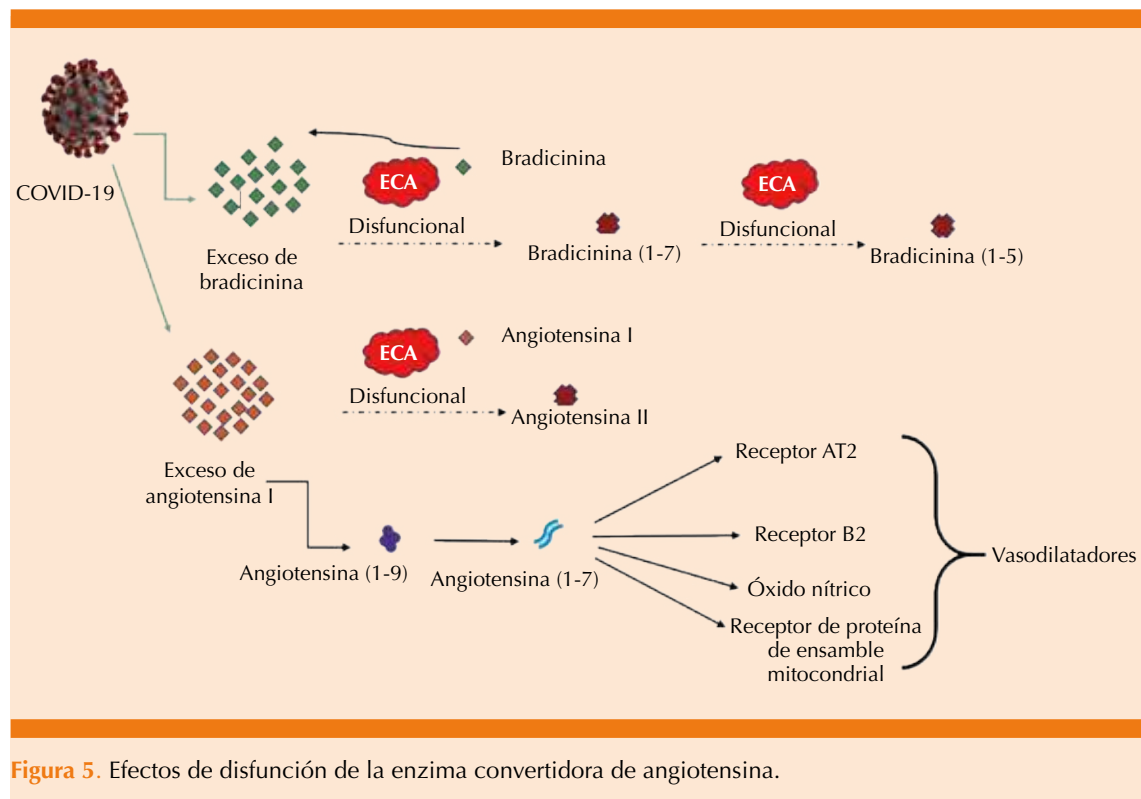


Figura 5. Efectos de disfunción de la enzima convertidora de angiotensina.

2. La acumulación de angiotensina I hace que se metabolice en angiotensina 1-9 y angiotensina 1-7, lo que lleva al agonismo de la proteína de ensamblaje mitocondrial vasodilatadora (MAS) y los receptores de angiotensina tipo 2, los cuales conducen a vasodilatación.
3. La angiotensina 1-7 activa directamente la óxido nítrico sintetasa, estimulando la producción de óxido nítrico, un potente vasodilatador.
4. La ECA disfuncional altera la hidrólisis de la bradicinina, lo que conduce a acumulación de la bradicinina y vasodilatación.

La justificación para administrar angiotensina II exógena en el choque vasodilatador asociado a COVID-19 es que la Ang 2 exógena se dirige

al sistema renina-angiotensina-aldosterona, reemplazando las reservas de Ang 2 agotadas y agonizando a los receptores AT1 para aumentar el tono vascular, además, incrementa la perfusión renal y disminuye la secreción de renina; a su vez, disminuye la producción de angiotensina I y mitiga la vasodilatación secundaria inducida por MAS, AT2, B2, ON y la bradicinina. En relación con este tema, recientemente se demostró que los enfermos con lesión pulmonar grave secundaria a COVID-19 mostraban disregulación del SRAA y la mortalidad era más elevada en sujetos con concentraciones elevadas de renina y bajas de angiotensina II, lo que abre un nuevo campo de investigación clínico y terapéutico relacionado con la evaluación del SRAA en el enfermo grave y la terapia sustitutiva con angiotensina II.²⁰⁻²⁴

CONCLUSIONES

En los pacientes con choque vasodilatado el uso de angiotensina II como agente vasopresor de tercera línea mostró una mejora significativa de la presión arterial media a las 3 horas en comparación con otros agentes tradicionales de tercera línea, es por esto que la angiotensina II sintética, o como nosotros llamamos el “cuarto mosquetero”, se está posicionando como una nueva alternativa para este escenario. La interrupción de la función de la ECA en el síndrome de dificultad respiratoria aguda y la sepsis hace que la administración temprana de angiotensina II exógena sea una opción fisiológicamente racional para el tratamiento del choque vasodilatado asociado a COVID-19.

En la novela “Los tres mosqueteros” de Alejandro Dumas, D’Artagnan, el joven aspirante a mosquetero, se une a Athos, Portos y Aramis; la inclusión de D’Artagnan fortalece al grupo, en el que cada integrante tiene un papel bien definido, no compiten, se apoyan. La angiotensina II, este novel vasopresor, de seguro y conforme la evidencia científica lo demuestre, es el cuarto mosquetero que fortalecerá el armamentario terapéutico para el manejo del choque vasodilatado. “Todos para uno y uno para todos”. **Figura 6**

REFERENCIAS

1. Kimmoun A, Levy B. Angiotensin II: A new approach for refractory shock management? Crit Care 2014; 18 (1): 1-2. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0694-7>



Figura 6. Los tres mosqueteros con el aspirante a cuarto mosquetero, D’Artagnan. “Todos para uno y uno para todos”. La interacción entre norepinefrina, vasopresina, adrenalina y vasopresina.

2. Bellomo R, Wunderink RG, Szerlip H, English SW, Busse LW, Deane AM, Albertson TE. Angiotensin I and angiotensin II concentrations and their ratio in catecholamine-resistant vasodilatory shock. *Crit Care* 2020; 24 (1): 1-8. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2733-x>
3. Mérida A, Leon FJ, Hernandez H. Regulación normal de la presión arterial sistémica. *Rev Mex Cardiol* 2004; 15 (1): 30-41.
4. Levy B, Collin S, Sennoun N, Ducrocq N, Kimmoun A, Asfar P, Meziani F. Vascular hyporesponsiveness to vasopressors in septic shock: From bench to bedside. *Int Care Med* 2010; 36 (12): 2019-2029. <https://doi.org/10.1007/s00134-010-2045-8>.
5. Lumlertgul N, Ostermann M. Roles of angiotensin II as vasopressor in vasodilatory shock. *Future Cardiology* 2020; 16 (6): 569-583. <https://doi.org/10.2217/fca-2020-0019>.
6. Jia LZ, Xia CL. New insights and perspectives on intrarenal renin-angiotensin system: Focus on intracrine/intracellular angiotensin II. *Peptides* 2011; 32 (7): 1551-1565. doi:10.1016/j.peptides.2011.05.012.
7. Khanna A, Inglés SW, Wang XS, Jamón K, Tumlin J, Szerlip H, Busse LW, Altaweel L, Albertson TE, Mackey C, McCurdy MT, Boldt DW, Chock S, Young PJ, Krell K, Wunderink RG, Ostermann M, Murugan R, Gong MN, Panwar R, H'stbacka J, Favory R, Venkatesh B, Thompson BT, Bellomo R, Jensen J, K Sroll, Chawla LS, Investigadores ATHOS-3. Angiotensin II for the treatment of vasodilatory shock. *N Engl J Med* 2017; 377 (5): 419-430. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1704154>.
8. Chow JH, Galvagno SM, Tanaka KA, Mazzeffi MA, Chancer Z, Henderson R, McCurdy MT. When all else fails: Novel use of angiotensin II for vasodilatory shock: A case report. *A&A Practice* 2018; 11 (7): 175-180. <https://doi.org/10.1213/XAA.0000000000000775>
9. Mori J, Zhang L, Oudit GY, Lopaschuk GD. Impact of the renin-angiotensin system on cardiac energy metabolism in heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yjmcc.2013.07.010>.
10. Wakefield BJ, Sacha GL, Khanna AK. Vasodilatory shock in the ICU and the role of angiotensin II. *Curr Opin Crit Care* 2018; 24 (4): 277-285. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000517>.
11. Senatore F, Jagadeesh G, Rose M, Pillai VC, Hariharan S, Liu Q, McDowell TY, Sapru MK, Southworth MR, Stockbridge N. FDA. FDA Approval of angiotensin II for the treatment of hypotension in adults with distributive shock. *Am J Cardiovasc Drugs* 2019; 19 (1): 11-20. <https://doi.org/10.1007/s40256-018-0297-9>.
12. Bissell BD, Browder K, McKenzie M, Flannery AH. A blast from the past: Revival of angiotensin II for vasodilatory shock. *Ann Pharmacother* 2018; 52 (9): 920-927. <https://doi.org/10.1177/1060028018767899>.
13. Bussard RL, Busse LW. Angiotensin II: a new therapeutic option for vasodilatory shock. *Ther Clin Risk Manag* 2018; 14-1287. <http://dx.doi.org/10.2147/TCRM.S150434>.
14. Chawla LS, Busse L, Brasha-Mitchell E, Davison D, Honiq J, Alotaibi Z, Seneff MG. Intravenous angiotensin II for the treatment of high-output shock (ATHOS trial): A pilot study. *Crit Care* 2014; 18 (5): 1-9. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0534-9>.
15. Jentzer JC, Vallabhajosyula S, Khanna AK, Chawla LS, Busse LW, Kashani KB. Management of refractory vasodilatory shock. *Chest* 2018; 154 (2): 416-426. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.12.021>.
16. Buchtele N, Schwameis M, Jilma B. Angiotensin II for the treatment of vasodilatory shock: Enough data to consider angiotensin II safe? *Crit Care* 2018; 22 (1): 1-2. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2006-0>.
17. Pak I, Chaudhry M, Stuczynski L, Linga K, Krishna M. Efficacy of novel synthetic angiotensin II in septic shock. *Chest* 2020; 158 (4): A699. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.08.656>.
18. Tumlin JA, Murugan R, Deane AM, Ostermann M, Busse LW, Ham KR, Kashani K, Szerlip HM, Prowle JR, Bihorac A, Finkel KW, Zarbock A, Forni LG, Lynch SJ, Jensen J, Kroll S, Chawla LS, Tidmarsh GF, Bellomo R. Outcomes in patients with vasodilatory shock and renal replacement therapy treated with intravenous angiotensin II. *Crit Care Med* 2018; 46 (6): 949-957. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003092>.
19. Busse LW, McCurdy MT, Ali O, Hall A, Chen H, Ostermann M. The effect of angiotensin II on blood pressure in patients with circulatory shock: A structured review of the literature. *Crit Care* 2017; 21 (1): 1-12. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1896-6>.
20. Belletti A, Musu M, Silvetti S, Saleh O, Pasin L, Monaco F, 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* 2015; 10 (11): e0142605. doi: 10.1371/journal.pone.0142605.
21. Chow JH, Mazzeffi MA, McCurdy MT. Angiotensin II for the treatment of COVID-19-related vasodilatory shock. *Anesth Analg* 2020; 102-105. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004825>.
22. Wieruszewski PM, Wittwer ED, Kashani KB, Brown DR, Butler SO, Clark AM, Cooper CJ, Davison DL, Gajic O, Gunnerson KJ, Tendler R, Mara KC, Barreto EF. Angiotensin II infusion for shock: A multicenter study of postmarketing use. *Chest* 2021; 159 (2): 596-605. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.08.2074>.
23. Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hébert PC, Cooper DJ, Holmes CL, Mehta S, Granton JT, Storms MM, Cook DJ, Presneill JJ, Ayers D, the VASST Investigators. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008; 358 (9): 877-887. DOI: 10.1056/NEJMoa067373.
24. Eleuteri D, Montini L, Cutuli LS, Rossi C, Alcaro F, Antonelli M. Renin-angiotensin system dysregulation in critically ill patients with acute respiratory distress syndrome due to COVID-19: a preliminary report. *Crit Care* 2021; 25: 91-93. <https://doi.org/10.1186/s1304-021-03507-7>.