



Contents lists available at ScienceDirect

Revista Española de Anestesiología y Reanimación

journal homepage: www.elsevier.es/redar

Revisión

Angiotensina II en el tratamiento del shock distributivo e identificación de perfiles clínicos con mayor beneficio terapéutico

Angiotensin II in the treatment of distributive shock and identification of clinical profiles with greater therapeutic benefit

J. Nieves-Alonso ^{a,*}, R. García-Álvarez ^b y A. Suárez-de-la-Rica ^a^a Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España^b Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Palabras clave:

Angiotensina II
Noradrenalina
Sepsis
Shock distributivo
Vasopresores

Keywords:

Angiotensin II
Noradrenaline
Sepsis
Distributive shock
Vasopressors

R E S U M E N

El tratamiento vasopresor del shock distributivo se fundamenta en el uso de noradrenalina; sin embargo, la administración de dosis elevadas se asocia con una toxicidad adrenérgica significativa y un aumento de la morbilidad y mortalidad. La angiotensina II surge como una alternativa fisiológica dentro de una estrategia vasopresora multimodal, permitiendo restaurar el equilibrio del sistema renina/ angiotensina/ aldosterona y reducir dosis de catecolaminas. Esta revisión analiza el papel de la angiotensina II en el shock distributivo, explorando sus bases farmacodinámicas y su impacto en la estabilidad hemodinámica. La evidencia actual permite identificar grupos específicos que obtienen un beneficio clínico, especialmente en los pacientes con fracaso renal agudo, síndrome de distrés respiratorio agudo o aquellos con una exposición previa a inhibidores del sistema renina/ angiotensina (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina). Asimismo, la integración de herramientas de valoración dinámica, como el índice Angiotensin-II Initial MAP Response Index of Treatment Effect (AIMRITE), puede ser útil para valorar la respuesta temprana a Ang II y apoyar decisiones terapéuticas precozmente. En última instancia, el empleo de la angiotensina II facilita la aplicación de una terapia personalizada y segura, adaptada a la complejidad del paciente crítico.

A B S T R A C T

The cornerstone of vasopressor treatment for distributive shock is norepinephrine; however, the administration of high doses is associated with significant adrenergic toxicity and increased morbidity and mortality. Angiotensin II, a recently approved physiological alternative to norepinephrine within a multimodal vasopressor strategy, has the advantage of rebalancing the renin-angiotensin-aldosterone system and reducing catecholamine doses. This review analyses the role of angiotensin II in distributive shock, exploring its pharmacodynamic characteristics and its impact on haemodynamic stability. The evidence collected to date has identified specific groups that derive clinical benefit, particularly patients with acute kidney injury, acute respiratory distress syndrome, or prior exposure to renin-angiotensin system inhibitors (angiotensin-converting enzyme inhibitors). Dynamic assessment tools, such as the AIMRITE (Angiotensin-II Initial MAP Response Index of Treatment Effect) index, may be useful for assessing early response to angiotensin II and supporting therapeutic decisions at an early stage. Ultimately, angiotensin II allows clinicians to implement personalised, safe therapeutic measures that are tailored to the complexity of the critically ill patient.

Introducción

El shock distributivo, cuya etiología principal es la sepsis, se define como un estado crítico de hipoperfusión tisular y disfunción orgánica derivado de una distribución inadecuada generalizada del flujo

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jesusmna@gmail.com (J. Nieves-Alonso).
<https://doi.org/10.1016/j.redar.2026.502116>

Recibido el 3 de febrero de 2026; Aceptado el 7 de marzo de 2026

Disponible en Internet el 31 de marzo de 2026

0034-9356/© 2026 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

sanguíneo¹. A pesar de los avances en el manejo específico, la mortalidad asociada al *shock* séptico se mantiene en niveles próximos al 40%². El vasopresor principal tras la optimización del volumen intravascular sigue siendo la noradrenalina (NA), recomendada como fármaco de primera línea por la Surviving Sepsis Campaign (SSC)³. No obstante, una proporción significativa de pacientes desarrolla un estado de *shock* refractario que, aunque no cuenta con una definición universal, suele describirse como la persistencia de la hipotensión a pesar de dosis elevadas de NA (> 0,5 µg/kg/min), situación que eleva la mortalidad hospitalaria por encima del 80%⁴.

El aumento progresivo de la dosis de agentes adrenérgicos no está exento de riesgos; se ha demostrado que la carga excesiva de catecolaminas se asocia de forma independiente con una mayor mortalidad en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y con toxicidad directa, incluyendo taquiarritmias, isquemia esplácnica y periférica, hiperglucemia y una alteración profunda de la homeostasis metabólica e inmunológica⁵.

Ante la ventana terapéutica estrecha y los efectos tóxicos de las dosis altas de aminas simpaticomiméticas, ha surgido el concepto de «estrategia vasopresora multimodal» o «decatocolaminización»⁶. Este enfoque propone la combinación precoz de agentes que actúen sobre diferentes sistemas de control de la presión arterial; adrenérgico, vasopresinérgico y el sistema renina/ angiotensina/ aldosterona (SRAA), para maximizar la respuesta hemodinámica y reducir la toxicidad de un solo fármaco⁷.

La aparición de la angiotensina II (Ang II) sintética humana representa un hito en esta transición hacia la protección hemodinámica, al ser un potente vasoconstrictor que aumenta la presión arterial media (PAM) mediante la activación del receptor de angiotensina tipo I (AT1R), de manera independiente de la estimulación adrenérgica. Tras la evidencia del ensayo ATHOS-3, la Ang II ha demostrado ser eficaz para alcanzar los objetivos de PAM y permitir un ahorro significativo de dosis de NA en los pacientes con *shock* refractario⁸.

La presente revisión narrativa tiene como objetivos:

- 1) Describir la fisiopatología de la desregulación del SRAA en el paciente crítico, la cual se manifiesta precozmente en la sepsis a través de un déficit relativo de angiotensina II endógena (Ang II endógena).
- 2) Revisar la evidencia clínica actual, desde los ensayos iniciales hasta estudios de poscomercialización en cohortes del mundo real, evaluando el impacto de la Ang II no solo en la PAM, sino también en funciones orgánicas críticas como la recuperación renal y la oxigenación pulmonar.
- 3) Plantear la transición desde un modelo de uso de la Ang II limitado al «rescate» hacia una estrategia guiada por fenotipos clínicos, integrando características del paciente y datos de monitorización, y proponer un algoritmo de manejo orientado a reducir el soporte orgánico y, potencialmente, la mortalidad.

Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed/MEDLINE de artículos en inglés publicados entre 1980 y 2025. La estrategia combinó términos MeSH relacionados con Ang II, agentes vasopresores/vasoconstrictores y contextos de *shock*, sepsis y cirugía, mediante la siguiente ecuación:

(«Angiotensin II»[Mesh] OR «Angiotensins»[Mesh]) AND («Vasoconstrictor Agents»[Mesh] OR «Vasopressor Agents»[Mesh]) AND («Sepsis»[Mesh] OR «Shock, Septic»[Mesh] OR «Shock»[Mesh] OR «Shock, Cardiogenic»[Mesh] OR «Shock, Hemorrhagic»[Mesh] OR «Shock, Traumatic»[Mesh] OR «Surgical Procedures, Operative»[Mesh] OR «Postoperative Complications»[Mesh]), aplicando el filtro de fecha de publicación («1980»[Date - Publication]: «2025»[Date - Publication]).

La selección se realizó de forma manual a partir de títulos y resúmenes, seguido de lectura a texto completo cuando era necesario. Se incluyeron ensayos clínicos, estudios observacionales y revisiones relevantes, priorizando resultados hemodinámicos, reducción de catecolaminas, función renal, oxigenación y seguridad. Se excluyeron

publicaciones sin aplicabilidad clínica directa, duplicados y trabajos no centrados en *shock* distributivo o vasoplejia. Adicionalmente, se revisaron de forma dirigida las listas de referencias de los artículos incluidos para identificar literatura relevante no recuperada en la búsqueda inicial.

EL SRAA en el paciente crítico

El SRAA se caracteriza por una naturaleza dual intrínseca, diferenciándose en 2 ejes opuestos que mantienen el equilibrio homeostático en el organismo sano. Esta red intrincada de mecanismos sistémicos y tisulares es fundamental no solo para el control de la presión arterial, sino también para el mantenimiento del balance hídrico, la homeostasis electrolítica y el tono vascular⁹. En este contexto, la investigación reciente enfatiza la necesidad de distinguir la vía clásica, responsable de la vasoconstricción y la inflamación, de la vía alternativa o contrarreguladora, cuya activación promueve la vasodilatación y la protección tisular¹⁰ (fig. 1A).

Vía clásica

El efector principal de la vía clásica es la Ang II endógena, cuya acción es mediada predominantemente por el receptor de AT1R. La activación de este receptor desencadena vasoconstricción potente, retención de líquidos, activación simpática central y periférica y la estimulación de la secreción de aldosterona y vasopresina. Además de la regulación hemodinámica, la Ang II estimula vías de señalización genómica como factor nuclear kappa B (NF-κB) y proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK), lo que incrementa la producción de mediadores inflamatorios y especies reactivas de oxígeno. Consecuentemente, la hiperactivación prolongada de este eje no solo induce hipertensión, sino que precipita procesos de inflamación, fibrosis y remodelado tisular adverso, asociándose con un incremento del riesgo cardiovascular y una mayor mortalidad¹¹.

Vía alternativa

Actuando como un contrapeso fisiológico esencial, la vía alternativa del SRAA utiliza la enzima convertidora de Ang tipo II (ECA2) para metabolizar la angiotensina I (Ang I) y la Ang II en angiotensina (1-9) y angiotensina (1-7), respectivamente. La angiotensina (1-7) es el mediador principal de esta vía y ejerce sus acciones a través del receptor Mas (MasR), mientras que angiotensina (1-9) actúa sobre el receptor de Angiotensina II tipo 2 (AT2R)¹⁰. Esta unión desencadena una serie de efectos que contrarrestan directamente al eje ECA/Ang II endógena/AT1R, promoviendo la vasodilatación, así como efectos antiinflamatorios y antifibróticos. La activación del MasR y del AT2R parece asociarse con beneficios protectores críticos a nivel cardiovascular, renal y hepático, además de poseer propiedades neuroprotectoras en condiciones de inflamación¹².

Disfunción del SRAA en el shock

En el escenario del *shock* séptico, se produce una profunda desregulación del SRAA caracterizada por una supresión de la vía clásica y una disfunción del eje funcional ECA/Ang II endógena/AT1R. Fisiopatológicamente, se presenta un aumento paradójico de la renina plasmática en respuesta a la hipotensión, el cual coexiste con un déficit relativo de Ang II endógena circulante¹³. Esta «insuficiencia» del sistema se debe primordialmente a una actividad reducida de la ECA a nivel del endotelio pulmonar, sumada a una expresión disminuida de los receptores AT1R⁹. Consecuentemente, la conversión de Ang I en Ang II endógena se ve gravemente impedida; mientras que en individuos sanos la relación Ang I/II se mantiene en aproximadamente 0,5, en los pacientes con *shock* distributivo esta mediana se eleva drásticamente a 1,63, lo que

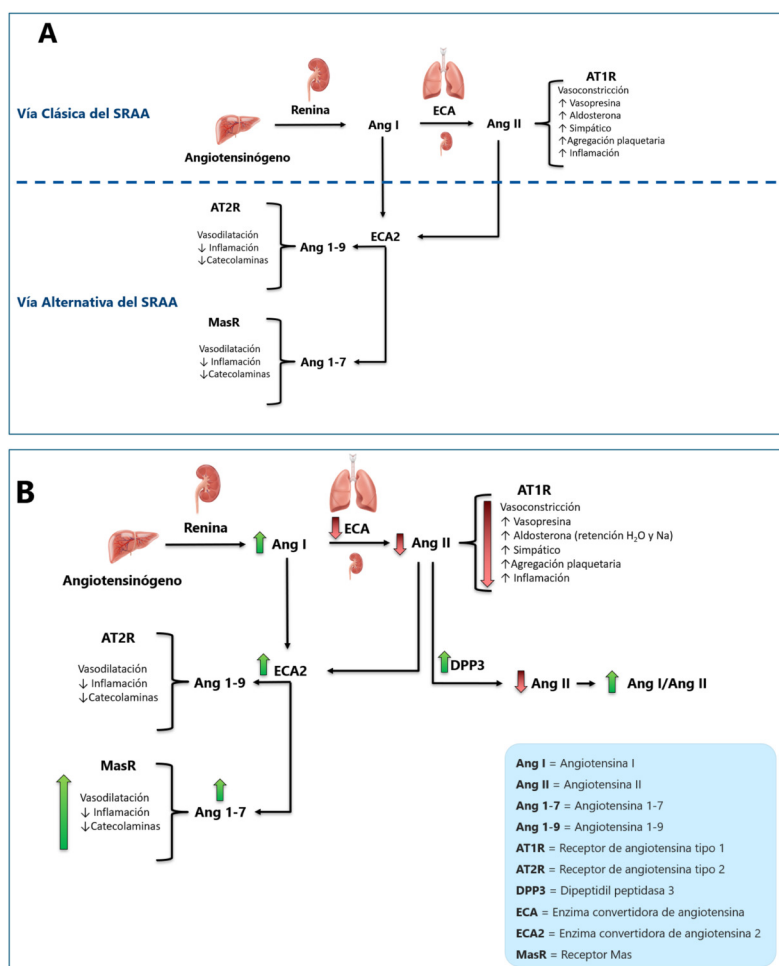


Figura 1. A) Vías del sistema renina / angiotensina / aldosterona. B) Alteraciones del sistema renina / angiotensina / aldosterona en el shock distributivo.

evidencia un desbalance enzimático grave que justificaría la suplementación exógena⁸ (fig. 1B).

Dipeptidil peptidasa 3 (DPP3)

A la alteración en la síntesis del efecto vasoconstrictor se añade un mecanismo de degradación patológica mediado por la dipeptidil peptidasa 3 (DPP3). Esta metaloproteasa citosólica, liberada al torrente sanguíneo de forma masiva tras la muerte celular, actúa como un regulador deletéreo del sistema al hidrolizar de forma selectiva a la Ang II endógena, respetando la estructura de la Ang I. En este contexto, la liberación de DPP3 contribuye de manera directa al incremento patológico de la relación Ang I/Ang II observado en los estados de *shock*¹⁴. Por tanto, la DPP3 ha sido validada como un marcador de gravedad de alta precisión; concentraciones elevadas de esta enzima se asocian de forma independiente con la mortalidad y el desarrollo de eventos renales adversos tanto en sepsis como en quemaduras. Específicamente, en los pacientes «grandes quemados», se han documentado asociaciones significativas entre los niveles de DPP3 y la incidencia de fracaso circulatorio, fracaso renal agudo (AKI) y muerte^{13,15}.

Farmacología clínica y evidencia actual

Características farmacológicas de la Ang II sintética

La Ang II sintética es un análogo del péptido endógeno humano con una afinidad selectiva por el receptor de AT1R. Este receptor, acoplado a proteína G, desencadena una cascada de señalización dependiente

de calcio que culmina en la fosforilación de la cadena ligera de miosina, induciendo una contracción vigorosa del músculo liso vascular y un incremento de la resistencia vascular sistémica¹⁶.

Desde una perspectiva farmacocinética, la Ang II presenta una vida media plasmática inferior a 1 min, con una vida media efectiva en tejidos de entre 15 y 30 min. Su metabolismo es independiente de la función renal o hepática, realizándose mediante la acción de las angiotensinasas presentes en los glóbulos rojos y en los lechos vasculares de diversos tejidos. Esta depuración ultrarrápida permite una titulación dinámica y precisa, con efectos sobre la PAM observables en un intervalo de entre 2 y 5 min tras el inicio de la infusión¹⁷. En términos de potencia comparativa, se ha establecido una relación de 10:1 respecto al bitartrato de NA y de 5:1 respecto a la NA base, consolidándose como un vasoconstrictor significativamente más potente que las catecolaminas tradicionales¹⁸ (tabla 1).

Eficacia del fármaco y ahorro de catecolaminas (ATHOS-3)

El estudio Angiotensin II for the Treatment of High-Output Shock (ATHOS-3) constituyó el ensayo fase 3 fundamental para la aprobación del fármaco. En este estudio multicéntrico y doble ciego, se aleatorizaron 344 pacientes con *shock* distributivo refractario, definido por una persistencia de hipotensión (PAM entre 55 y 70 mmHg) a pesar de la administración de dosis elevadas de vasopresores, superiores a 0,2 µg/kg/min de equivalentes de noradrenalina (NAE)⁸. NAE es una escala para cuantificar la exposición a vasopresores, que convierte la dosis de cada vasopresor a su dosis equivalente de NA¹⁹. El objetivo primario fue la respuesta hemodinámica a las 3 h, definida como el alcance

Tabla 1Comparación farmacodinámica de los vasopresores principales en *shock* distributivo

Fármaco	Receptor	Vida media plasmática	Acción en vasculatura periférica	Acción en vasculatura renal	Acción en vasculatura pulmonar
Angiotensina II	Agonista específico del AT1R	< 1 min	Vasoconstricción de arteriolas sistémicas (↑ RVS)	Vasoconstricción predominante de arteriola eferente; favorece presión de filtración. Estimula liberación de aldosterona	Vasoconstricción pulmonar selectiva; potencia VPH
Noradrenalina	Agonista $\alpha 1$ (potente) y $\beta 1$ (moderado)	1-2 min	Vasoconstricción de arteriolas y venas (↑ precarga y poscarga)	Vasoconstricción predominante de arteriola aferente; puede reducir flujo renal según dosis y contexto hemodinámico	Vasoconstricción pulmonar relativamente mayor que la sistémica (dependiente de tono vascular basal)
Vasopresina	Agonista de V1a (músculo liso vascular); y V2 (túbulos renales)	10-20 min	Vasoconstricción arteriolar, especialmente en piel y músculo esquelético	Vasoconstricción predominante de arteriola eferente (contexto / dependiente)	Tendencia a vasodilatación pulmonar; puede atenuar VPH

AT1R: receptor de angiotensina tipo 1; RVS: resistencia vascular sistémica; VPH: vasoconstricción pulmonar hipóxica.

Nota: la Ang II presenta una potencia vasopresora aproximada 10 veces superior a la noradrenalina (comparación cualitativa orientativa).

de una PAM ≥ 75 mmHg o un incremento ≥ 10 mmHg respecto al valor basal, sin aumentar la dosis de los vasopresores de base.

Los resultados demostraron que el 69,9% de los pacientes tratados con Ang II alcanzaron el objetivo primario, en comparación con el 23,4% en el grupo placebo (OR: 7,95; IC 95%: 4,76-13,3; $p < 0,001$). El incremento medio de la PAM en el grupo de intervención fue de 12,5 frente a los 2,9 mmHg del grupo control. Un hallazgo crítico fue el marcado efecto ahorrador de catecolaminas; a las 48 h, el grupo tratado con Ang II presentó una mejora significativa en la puntuación SOFA cardiovascular en comparación con el placebo (-1,75 frente a -1,28; $p = 0,01$), lo que refleja una reducción drástica en la carga de catecolaminas exógenas.

Este ahorro fue particularmente evidente en el 67% de los pacientes que pudieron reducir su dosis inicial de NA en los primeros 30 min del tratamiento⁸. Aunque el estudio no tuvo la potencia estadística suficiente para detectar diferencias en la mortalidad a los 28 días (46 frente al 54%; $p = 0,12$), diversos análisis post hoc han sugerido beneficios de supervivencia en subgrupos específicos, como aquellos con niveles elevados de renina basal o pacientes que requieren terapia de reemplazo renal continua^{20,21}.

Estos resultados deben interpretarse con cautela por su carácter exploratorio e hipótesis/ generador, y requieren confirmación en estudios prospectivos diseñados específicamente para evaluar dichos fenotipos.

Análisis de seguridad y eventos adversos

El perfil de seguridad de la Ang II en el *shock* distributivo ha sido objeto de una vigilancia rigurosa. En el ATHOS-3, la incidencia global de eventos adversos graves fue comparable entre el grupo de intervención y el de placebo (60,7 frente al 67,1%, respectivamente)⁸.

Un punto de especial relevancia es el riesgo de eventos trombóticos. Debido a que la Ang II estimula la liberación del inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) y la activación plaquetaria, existe un sustrato biológico procoagulante²².

La Administración de Alimentos y Medicamentos Americana (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) emitieron una advertencia («black box warning») basada en que los datos de la FDA reportaron una tasa combinada de eventos trombóticos arteriales y venosos del 12,8% en el grupo de Ang II frente al 5% en el grupo control²³.

Sin embargo, los datos publicados del ensayo ATHOS-3 mostraron una incidencia mucho menor y no estadísticamente significativa de trombosis venosa profunda (1,8 frente al 0%) y de isquemia periférica (3,1 frente al 1,9%)⁸. A pesar de esta discrepancia en los informes, el

consenso clínico actual mantiene la necesidad de profilaxis tromboembólica venosa durante la administración del fármaco, a menos que exista una contraindicación formal, así como la vigilancia constante para detectar de forma precoz la aparición de este tipo de complicación.

Otros eventos adversos como la isquemia periférica o mesentérica y las arritmias cardíacas mostraron incidencias similares a los grupos control en los estudios comparativos, sugiriendo que la Ang II no exacerba estos riesgos inherentes al estado de *shock* grave⁸.

Selección de pacientes con probabilidad de respuesta favorable

Históricamente, el manejo del *shock* distributivo se ha centrado en la titulación de catecolaminas, con la NA como pilar fundamental²⁴. Ante este escenario, la Ang II se posiciona como una alternativa terapéutica, en los pacientes refractarios a dosis elevadas de catecolaminas, al ejercer una vasoconstricción potente mediante una vía independiente de los sistemas adrenérgico y vasopresinérgico. A continuación presentamos los escenarios donde consideramos, basados en la evidencia científica más actual, que la Ang II podría potencialmente mejorar los resultados de los pacientes críticos con *shock* distributivo.

Shock refractario (tercer vasopresor)

Es la indicación aprobada en ficha técnica, administrar Ang II en el paciente con *shock*, principalmente distributivo, que no responde a la reposición adecuada de volumen y otros tratamientos vasopresores¹⁷. Las guías de la SSC de 2021 le otorgan a la Ang II solo el rol de vasopresor adyuvante indicando claramente que NA es el vasopresor de primera línea seguido de vasopresina (AVP) en casos refractarios³.

No existe un umbral preciso para la instauración de la Ang II como tercer vasopresor. Los consensos de expertos más recientes y la evidencia derivada del ATHOS-3 sugieren considerar la iniciación de Ang II en los pacientes que requieren una dosis de NAE superior a 0,2 $\mu\text{g/kg/min}$ durante al menos 6 h para mantener una PAM entre 55 y 70 mmHg²⁵.

La administración de Ang II como terapia de rescate no solo actúa como un vasoconstrictor directo, sino que también restaura el equilibrio biológico del SRAA al suprimir la hiperreninemia y disminuir la producción de metabolitos vasodilatadores²⁶.

La eficacia de la Ang II como vasopresor de rescate podría depender de la precocidad de su aplicación. Aunque el fármaco aumenta la PAM de forma efectiva incluso en estados de *shock* avanzado, la evidencia sugiere que su impacto en la supervivencia es significativamente superior cuando se inicia antes de que la carga catecolaminérgica sea extrema.

En un análisis post-hoc del estudio ATHOS-3 los pacientes que iniciaron Ang II con una dosis de $\text{NAE} \leq 0,25 \mu\text{g/kg/min}$ asociaron un riesgo de muerte a los 28 días un 50% menor en comparación con el grupo placebo (HR: 0,51; IC 95%: 0,27-0,95; $p = 0,03$), un beneficio que no se observó en aquellos con dosis de NAE superiores a este umbral²⁷.

Fracaso renal agudo y terapias de reemplazo renal

La fisiopatología del AKI en el *shock* distributivo es un proceso complejo que trasciende la simple hipoperfusión global, involucrando fenómenos de vasodilatación de la arteriola eferente glomerular que resultan en una caída crítica de la presión de filtración, incluso en presencia de un flujo sanguíneo renal preservado o aumentado²⁸. En este contexto, la Ang II se plantea como una posible herramienta terapéutica de precisión, ya que su mecanismo de acción difiere fundamentalmente de las catecolaminas convencionales.

Mientras que NA ejerce efectos vasoconstrictores mayores en la arteriola aferente comparado con la eferente, que puede comprometer la oxigenación medular renal, la Ang II induce una vasoconstricción preferencial sobre la arteriola eferente (fig. 2). Esta selectividad hemodinámica incrementa la fracción de filtración y restaura la tasa de filtrado glomerular sin exacerbar la hipoxia tisular medular²⁹.

La evidencia clínica derivada de un análisis *post hoc* del estudio ATHOS-3 sugiere que los pacientes con *shock* distributivo y AKI dependiente de terapia de reemplazo renal continua (TRRC) constituyen un subtipo de paciente de especial beneficio. En este subgrupo, la administración de Ang II se asoció con una tasa de supervivencia a los 28 días significativamente mayor en comparación con el placebo (53 frente al 30%; $p = 0,012$). Además de la mejora en la supervivencia, se observó una recuperación de la función renal más acelerada, evidenciada por una mayor proporción de pacientes liberados de TRRC al día 7 (38 frente al 15%; $p = 0,007$)²¹. Estos hallazgos han sido reforzados por estudios multicéntricos en el entorno de la práctica clínica real, como el estudio ANGEL-CRRT, donde el uso de Ang II en los pacientes con *shock* refractario (definido por un requerimiento $\text{NAE} \geq 0,5 \mu\text{g/kg/min}$) y soporte con TRRC se asoció a menor mortalidad en UCI en comparación con el tratamiento estándar (61,4 frente al 75,4%; aOR 0,438; IC 95%: 0,239-0,805; $p = 0,008$)³⁰.

Desde una perspectiva bioenergética, los modelos experimentales indican que la Ang II mejora la función mitocondrial renal y atenúa la inflamación intrarrenal al reducir los niveles de citoquinas proinflamatorias como la IL-6 y el TNF- α , superando en este aspecto los efectos de NA. En los pacientes con AKI estadio 3, la Ang II no solo demostró una mayor probabilidad de respuesta hemodinámica sostenida, sino que también se correlacionó con un mayor número de días con vida y libre de TRRC hasta el día 7³¹. En resumen, la capacidad de la Ang II para corregir el desequilibrio del SRAA y optimizar la microcirculación glomerular la posiciona como un vasopresor potencialmente útil en los pacientes con fracaso renal grave.

Síndrome de distrés respiratorio agudo

La disfunción de la ECA endotelial pulmonar es la causa principal del déficit relativo de la Ang II endógena en el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA).

La administración de la Ang II sintética en pacientes con SDRA y *shock* refractario ofrece una ventaja de mecanismo de acción sobre los vasopresores convencionales mediante la optimización de la relación ventilación/perfusión (V/Q). Los agentes catecolaminérgicos, como NA, son potentes vasoconstrictores pulmonares que aumentan la resistencia vascular pulmonar (RVP) de forma desproporcionada a la resistencia sistémica, constriñendo tanto el sistema arterial como el venoso. Fundamentalmente, las catecolaminas pueden inhibir la vasoconstricción pulmonar hipóxica (VPH), lo que incrementa la fracción de cortocircuito (*shunt*) y empeora la hipoxemia. En contraste, la Ang II actúa como un vasoconstrictor pulmonar selectivo arterial bajo condiciones

normóxicas. La evidencia sugiere que la hipoxia alveolar modula este efecto, permitiendo que la Ang II aumente la VPH y redistribuya el flujo sanguíneo desde zonas pobremente ventiladas hacia áreas con mejor ventilación, optimizando así la relación V/Q³².

Los datos derivados del análisis de subgrupos del ensayo ATHOS-3, validan este beneficio clínico. En los pacientes que cumplían los criterios de Berlín para SDRA al inicio del estudio, el tratamiento con Ang II se asoció con una mejora significativa de la oxigenación en comparación con el placebo. Específicamente, el índice $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ medio aumentó de 155 a 265 mmHg a las 48 h en el grupo de Ang II, mientras que no se observaron cambios significativos en el grupo control. Esta diferencia ajustada de +98,4 mmHg en el índice $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ fue independiente del manejo ventilatorio (PEEP, volumen tidal o ventilación minuto), y no se atribuyó únicamente al ahorro de catecolaminas, lo que sugiere un efecto fisiológico directo del péptido sobre la vasculatura pulmonar³³.

Adicionalmente, el uso de la Ang II en este contexto ha demostrado una reducción en el índice de oxigenación (IO), un marcador validado que integra el soporte ventilatorio necesario para mantener la PaO_2 . Se observó una disminución del IO de $-6,0 \text{ cmH}_2\text{O/mmHg}$ con la Ang II frente a solo $-0,4 \text{ cmH}_2\text{O/mmHg}$ con placebo³³. Basado en estos hallazgos, la Ang II podría considerarse como un vasopresor útil en el paciente con SDRA y *shock* distributivo al mitigar la hipoperfusión y mejorar el intercambio gaseoso mediante la restauración del equilibrio del SRAA y la optimización del flujo pulmonar regional.

Bloqueo previo del SRAA

Los fármacos que bloquean el SRAA, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II), son prescritos a más del 15% de la población adulta y su presencia al ingreso en la UCI altera profundamente el perfil bioquímico basal y la respuesta farmacodinámica a Ang II.

Aunque ambos grupos farmacológicos suelen considerarse conjuntamente como bloqueadores del SRAA, los datos derivados del ensayo ATHOS-3 y estudios observacionales demuestran efectos opuestos en la sensibilidad a Ang II. Los pacientes en tratamiento con IECA presentan una deficiencia funcional basal caracterizada por niveles significativamente elevados de renina y Ang I, pero niveles reducidos de la Ang II endógena en comparación con los pacientes no expuestos a IECA³⁴. Esta «deficiencia de sustrato» se traduce en un aumento de la proporción Ang I/Ang II, que se asocia con una mayor mortalidad en el *shock* distributivo²⁰.

El tratamiento con IECA induce una deficiencia de Ang II endógena sin antagonizar el receptor AT1R, lo que teóricamente puede provocar una regulación al alza (*up-regulation*) compensatoria de los receptores, aumentando la sensibilidad del tejido vascular a la reposición hormonal con Ang II³⁴. En contraste, los ARA-II bloquean directamente el receptor AT1R, a menudo de forma no competitiva y con una disociación lenta, lo que interfiere con el mecanismo de acción de la Ang II²⁸.

Respuesta clínica en los pacientes con IECA

Los pacientes con exposición previa a IECA han demostrado ser especialmente sensibles a la administración de Ang II. En análisis de subgrupos, estos pacientes alcanzaron el objetivo de PAM con mayor eficacia, mostrando un aumento promedio de la PAM en la primera hora de 11,1 mmHg en comparación con los 5,8 mmHg observados en el grupo placebo. Además, este subgrupo mostró una reducción más pronunciada en los requerimientos de catecolaminas y en la dosis total del fármaco del estudio durante las primeras 48 h³⁴. Esta respuesta sugiere que la Ang II actúa en estos pacientes como una verdadera terapia de reposición hormonal, corrigiendo la deficiencia generada por el fármaco y la propia afección del *shock*¹⁸.

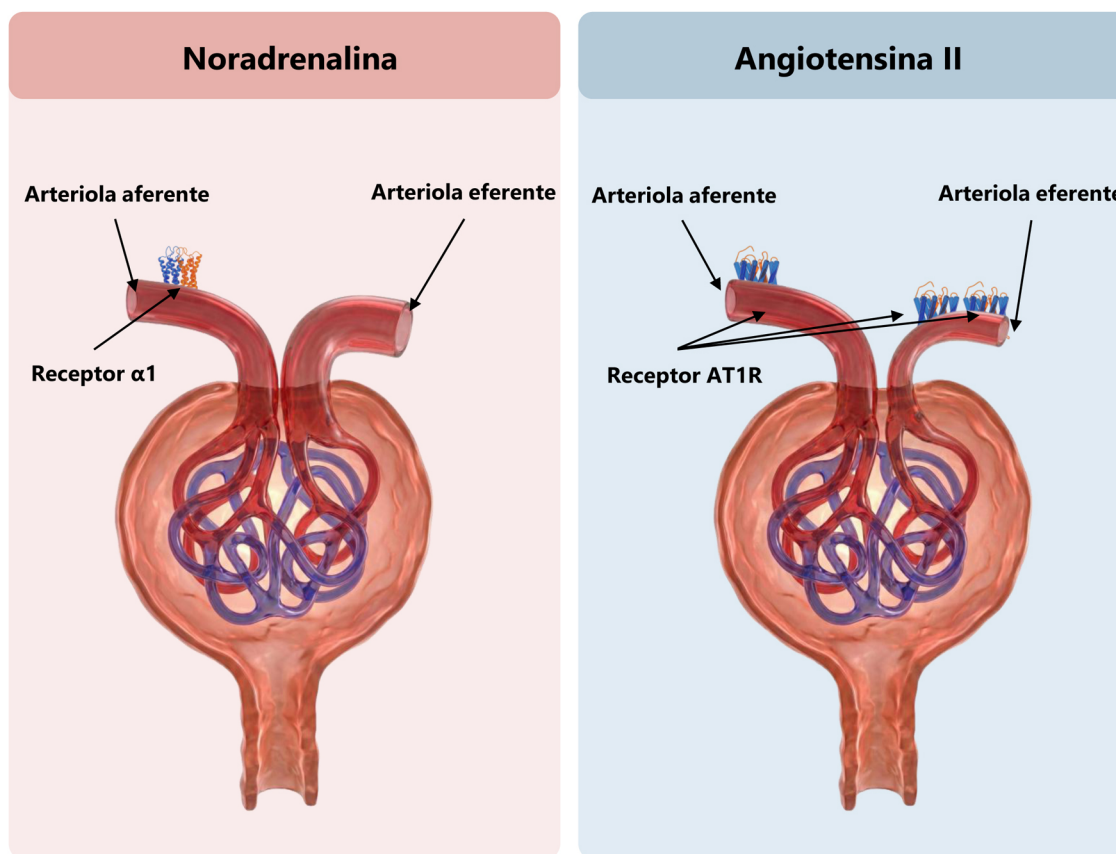


Figura 2. Comparación del efecto vascular glomerular de Ang II y noradrenalina.

Atenuación de la respuesta en los pacientes con ARA-II

Contrario al grupo de IECA, la exposición reciente a ARA-II se asocia con una respuesta hemodinámica atenuada. Los pacientes expuestos a ARA-II requieren dosis máximas significativamente más altas de Ang II para alcanzar los objetivos de PAM. Se ha observado que estos pacientes pueden requerir hasta el doble de la dosis de infusión en comparación con los no expuestos.

La elevación persistente de la renina plasmática después de 24 h de infusión en los pacientes tratados con ARA-II sugiere una resistencia biológica al tratamiento, vinculada probablemente a que el bloqueo del receptor AT1R no es fácilmente reversible en el corto plazo¹⁸. Sin embargo, en casos específicos como el trasplante renal, se ha reportado que el uso previo de ARA-II no disminuye necesariamente la efectividad hemodinámica de la Ang II, lo que resalta la necesidad de considerar el contexto clínico específico. A diferencia del *shock* séptico, el trasplante renal se asocia con una liberación de citoquinas y una hiperreninemia de menor duración, factores que limitan la variabilidad hemodinámica y preservan la potencia de la respuesta terapéutica al vasopresor³⁵.

Umbral de refractariedad y guías de inicio

En los pacientes que toman IECA como tratamiento habitual, parece razonable que el inicio temprano con dosis menores de NAE (p. ej., $\leq 0,25 \mu\text{g/kg/min}$) podría ser particularmente beneficioso para restaurar el equilibrio del SRAA antes de progresar a un *shock* refractario grave con dosis de NAE superiores a $0,5 \mu\text{g/kg/min}$, donde la probabilidad de respuesta disminuye significativamente²⁷. En estudios de práctica clínica en el «mundo real», se ha observado que el inicio de la Ang II en los pacientes con una carga ya establecida de múltiples vasopresores y dosis de NAE de $0,8 \pm 0,3 \mu\text{g/kg/min}$ se asocia con tasas de respuesta

menores, subrayando la importancia de la intervención temprana en los pacientes que puedan presentar mayor sensibilidad al fármaco³⁶.

Implementación práctica y protocolo de uso

La integración de la Ang II en el algoritmo terapéutico del *shock* distributivo requiere una transición desde las estrategias de rescate tardío hacia protocolos multimodales precoces. Esta aproximación permitiría una estabilización hemodinámica más eficiente y disminuiría la toxicidad por dosis elevadas de catecolaminas¹³ (fig. 3).

Indicaciones y escenarios clínicos

La decisión de iniciar la Ang II se estratifica según la gravedad del *shock* y la presencia de fenotipos específicos que sugieran un beneficio clínico superior:

- **Tercer vasopresor:** En *shock* distributivo refractario tras la optimización de NA ($\text{NA} \geq 0,2 \mu\text{g/kg/min}$) y vasopresina ($\text{AVP} \geq 0,015 \text{ UI/min}$)²⁷.
- **Segundo vasopresor:** Se considera su inicio precoz (en sustitución o previo a la AVP) en los siguientes perfiles:
 - **Disfunción renal:** Pacientes con AKI estadio 3 y/o en terapias de remplazo renal continuo (TRRC) con dosis de $\text{NA} \geq 0,2 \mu\text{g/kg/min}$, dados los potenciales beneficios en la microcirculación renal^{21,30}.
 - **Disfunción respiratoria:** Pacientes con SDRA, por sus beneficios en la oxigenación³³.
 - **Bloqueo del SRAA:** Pacientes bajo tratamiento previo con IECA y dosis de $\text{NA} \geq 0,2 \mu\text{g/kg/min}$, con el fin de corregir la disfunción del SRAA²⁰.

PROTOCOLO DE MANEJO DE ANGIOTENSINA II EN EL SHOCK DISTRIBUTIVO

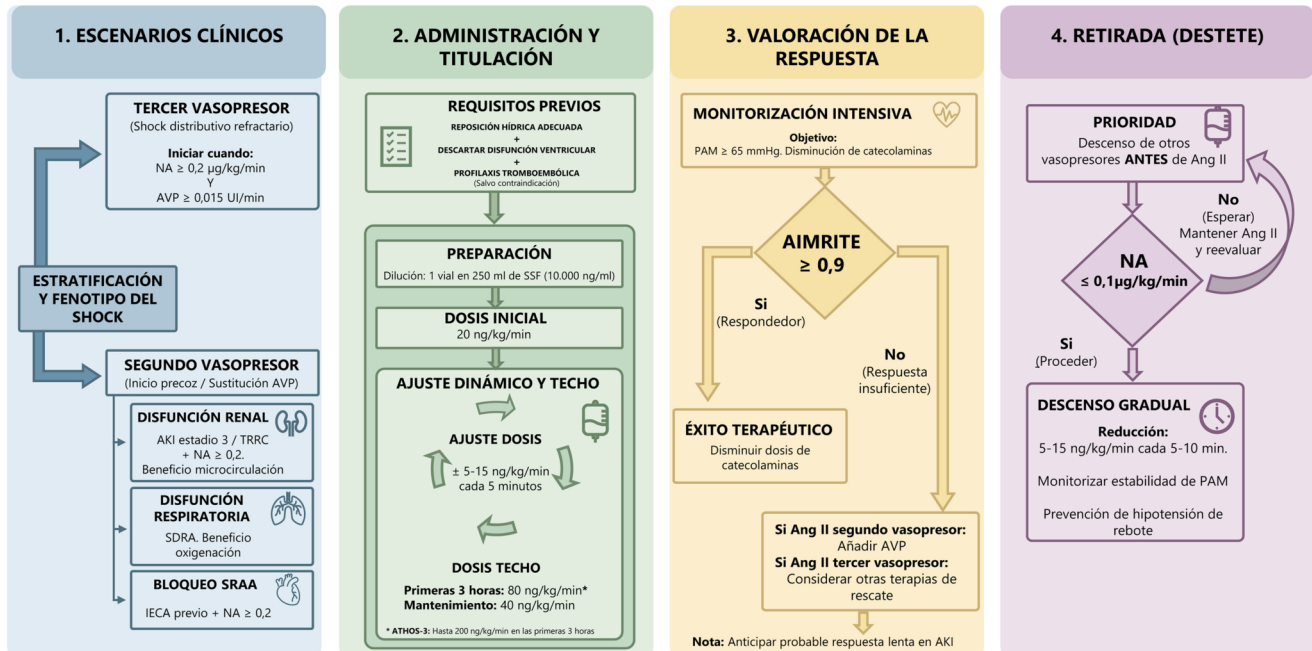


Figura 3. Propuesta de protocolo de manejo de la Ang II en el shock distributivo.

Administración y titulación farmacológica

Para garantizar la seguridad del paciente, se requiere una reposición hídrica previa adecuada y haber descartado disfunción ventricular moderada/severa.

- **Preparación y concentración:** Dilución de un vial en 250 ml de SSF, alcanzando una concentración final de 10.000 ng/ml.
- **Pauta posológica:**
 - **Dosis inicial:** 20 ng/kg/min.
 - **Ajuste dinámico:** Incrementos o decrementos de 5-15 ng/kg/min cada 5 min.
 - **Límites:** Dosis máxima de 80 ng/kg/min durante las primeras 3 h de inducción, reduciéndose a un techo de 40 ng/kg/min en la fase de mantenimiento. En el estudio ATHOS-3 se permitieron alcanzar dosis de 200 ng/kg/min en la fase de inducción (primeras 3 h)⁸.
- **Soporte adyuvante:** Es recomendable el inicio de profilaxis tromboembólica farmacológica, salvo contraindicación.

Valoración de la respuesta clínica

La monitorización de la eficacia se realiza de forma intensiva durante la primera hora de tratamiento, buscando un objetivo inicial de $\geq 65 \text{ mmHg}$ y la disminución de catecolaminas.

Índice Angiotensin-II Initial MAP Response Index of Treatment Effect (AIMRITE): Se define como la respuesta de la tensión arterial durante la primera hora dividida por la dosis de Ang II administrada:

$$\text{AIMRITE} = \frac{\text{PAM}_{\text{hr}_1} - \text{PAM}_{\text{hr}_0} \text{ (mmHg)}}{\text{Dosis Ang II (ng/kg/min)} \text{ hr}_1}$$

Un valor de AIMRITE $\geq 0,9$ identifica al paciente «respondedor»³⁷.

Si tras una hora la respuesta es insuficiente (AIMRITE $< 0,9$), se recomienda añadir vasopresina en caso de haber usado la Ang II como segundo vasopresor. En caso de que la Ang II sea el tercer vasopresor valorar otras terapias de rescate (hidroxocobalamina, azul de metileno, ECMO, etc.). En los pacientes con AKI, se debe anticipar una respuesta inicial potencialmente más lenta³¹. El éxito terapéutico se consolida

mediante el efecto de ahorro de catecolaminas, logrando reducciones significativas de NA en las primeras 3 h.

Retirada (destete)

El cese de la infusión debe ser gradual para prevenir la hipotensión de rebote, dada la vida media ultracorta del fármaco:

1. **Priorización:** Se debe priorizar el descenso de otros vasopresores adrenérgicos antes de iniciar la retirada de la Ang II²⁵.
2. **Umbral de seguridad:** No se procederá a la retirada de la Ang II hasta que la dosis de NA sea $\leq 0,1 \mu\text{g/kg/min}$.
3. **Descenso:** Reducción en pasos de 5 a 15 ng/kg/min cada 5-10 min, monitorizando la estabilidad de la PAM³⁸.

El futuro de la terapia vasopresora en el shock

Transición del modelo de «talla única» a la estrategia multimodal

La gestión hemodinámica contemporánea del shock distributivo está experimentando un cambio, alejándose del enfoque tradicional de «talla única» centrado exclusivamente en la escalada de NA³⁹. Hasta hace poco, la NA ha sido el pilar de primera línea; sin embargo, la evidencia acumulada sugiere que la dependencia de dosis elevadas de un solo agente catecolaminérgico se asocia con efectos deletéreos significativos, incluyendo inmunosupresión, arritmias, isquemia esplácnica e hiperglucemia. Este escenario ha impulsado la adopción de una estrategia de «vasopresores de amplio espectro» o multimodal, que utiliza dosis bajas de múltiples agentes con mecanismos de acción complementarios para restaurar la homeostasis circulatoria²⁶.

Como comentamos al inicio de la revisión, la fisiopatología del shock distributivo conlleva la disrupción de los ejes simpático, vasopresinérgico y SRAA. En escenarios de shock séptico y vasoplejia refractaria, la deficiencia relativa de vasopresina y la disfunción del SRAA resultan críticas, y explican por qué, cuando falla la respuesta simpática, AVP y Ang II se vuelven especialmente relevantes como vías «no adrenérgicas» de rescate⁴⁰. En este contexto, la Ang II sintética permite

restaurar la estabilidad hemodinámica mediante la activación selectiva de receptores AT1R, un mecanismo independiente de las vías adrenérgicas y de los receptores V1a de la vasopresina.

Reducir el umbral para el inicio de otros vasopresores y considerar la Ang II como segundo vasopresor en los escenarios específicos descritos previamente podría mejorar los resultados en los pacientes con *shock*. En *shock* séptico, el beneficio de cualquier intervención vasopresora depende tanto del fármaco como del momento clínico dentro de las fases de reanimación y desescalada⁴¹. Esta observación refuerza la necesidad de una «catecolaminización» temprana, aprovechando la sinergia farmacológica para minimizar la toxicidad celular y optimizar la perfusión tisular²⁶.

Biomarcadores

La identificación de los pacientes con una «deficiencia absoluta o relativa» de Ang II permitirá un enfoque predictivo, donde la selección del fármaco se pueda basar en la probabilidad biológica de respuesta²⁰. En este contexto, la integración de biomarcadores plasmáticos se perfila como una potente herramienta para discernir qué los pacientes se beneficiarán de la modulación del SRAA frente a los vasopresores convencionales.

Renina

La concentración de renina plasmática es un biomarcador crítico de la integridad funcional del sistema renina/ angiotensina/ aldosterona (SRAA) y de la perfusión tisular. En el *shock* distributivo, niveles de renina superiores a 172,7 pg/ml se asocian independientemente con un incremento de la mortalidad a 28 días²⁰, superando potencialmente al lactato en la predicción de resultados adversos⁴².

Los fenotipos con hiperreninemia presentan una respuesta hemodinámica superior y menor mortalidad al recibir Ang II exógena²⁰. Este beneficio sugiere que el *shock* refractario a catecolaminas frecuentemente implica un fallo en la retroalimentación negativa del SRAA, donde la síntesis de la Ang II efectora es insuficiente a pesar del estímulo de la renina⁴³.

ECA y ratio Ang I/Ang II

El daño endotelial sistémico y pulmonar, prevalente en sepsis y cirugía cardíaca, compromete la actividad de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), elevando el ratio Ang I/Ang II. Un ratio elevado justifica fisiopatológicamente la administración de la Ang II exógena ante la incapacidad intrínseca de conversión⁴⁴. Esta sensibilidad terapéutica se ve potenciada en los pacientes con exposición previa a IECA³⁴.

DPP3 y vías alternativas

La enzima DPP3, liberada tras la lisis celular en estados de *shock* grave, degrada activamente la Ang II y la angiotensina (1-7)⁴⁵, lo que se correlaciona con fracaso multiorgánico y mayor requerimiento de vasopresores⁴⁶. La integración de la renina y la DPP3 podría potencialmente identificar dinámicamente el «consumo» enzimático de Ang II endógena para guiar la terapia. Paralelamente, el desplazamiento hacia el eje vasodilatador (ECA2/ angiotensina (1-7) / MasR) contribuye a la refractariedad del *shock*¹⁴.

La utilidad de estos biomarcadores se acentúa en la refractariedad profunda, definida por NAE > 0,2-0,3 µg/kg/min¹³. En niveles extremos (> 0,5 µg/kg/min de NAE), la cinética de la renina puede señalar un fallo total del SRAA y una posible regulación a la baja de los receptores AT1R³⁷.

Actualmente, la implementación clínica de todos estos biomarcadores enfrenta la barrera de la latencia de los laboratorios centrales (5-7 días en la mayoría de casos), lo que impide la toma de decisiones en

tiempo real¹⁵. El desarrollo de tecnología *point-of-care* es imperativo para transformar la selección del vasopresor en una estrategia guiada por el fenotipo biológico individual⁹.

Aplicabilidad clínica en el postoperatorio de cirugía de alta complejidad

La aplicabilidad de la Ang II es particularmente relevante en cirugías de alta complejidad, como la cirugía cardíaca y el trasplante de órganos sólidos, donde la vasoplejia es una complicación frecuente debido a la respuesta inflamatoria sistémica y el uso de circulación extracorpórea (CEC)⁴⁷. Durante la CEC, la sangre se desvía de la circulación pulmonar, donde reside la mayor densidad de ECA, con el consecuente déficit relativo de Ang II endógena y una acumulación de Ang I, la cual puede metabolizarse hacia vías alternativas vasodilatadoras como la angiotensina (1-7).

En el ámbito de la cirugía cardíaca, un ensayo clínico aleatorizado en el que se comparó la Ang II como primer vasopresor frente a NA demostró que el uso intraoperatorio de la Ang II es tan efectivo como la NA para alcanzar los objetivos de PAM, con un perfil de seguridad similar de ambos fármacos⁴⁸. Además, la administración intraoperatoria precoz de la Ang II frente a la iniciación postoperatoria tardía se ha asociado con una reducción significativa de la morbilidad mayor (69,4 frente al 94,1%) y una menor duración total de la administración del fármaco⁴⁹.

En cuanto al trasplante hepático, el SRAA se encuentra crónicamente alterado debido a la cirrosis, con una producción deficiente de angiotensinógeno por el hígado disfuncional. La Ang II sintética ofrece una ventaja fisiológica única en estos pacientes al restaurar la capacidad vasoconstrictora y la retención de sodio. De igual forma, en el trasplante renal, la Ang II se ha propuesto para reducir el riesgo de función retardada del injerto (DGF) mediante la restauración de la hemodinámica glomerular ya comentada^{43,50}.

El futuro de la reanimación hemodinámica reside en la transición hacia un modelo de medicina de precisión, donde la selección del vasopresor se base en el perfil biológico individual (p ej., los pacientes con renina plasmática elevada) y la fisiopatología específica del *shock*, priorizando la multimodalidad farmacológica para evitar los riesgos inherentes a las dosis elevadas de catecolaminas¹³.

Esta revisión presenta varias limitaciones. En primer lugar, tiene un enfoque narrativo, por lo que no sigue un protocolo sistemático y aunque hemos sido estrictos en nuestra búsqueda puede existir sesgo de selección derivado de la priorización por relevancia clínica. Segundo, la mayor parte de la evidencia que apoya fenotipos de mayor beneficio procede de análisis *post hoc* y cohortes observacionales, por lo que aún está pendiente de confirmación prospectiva aleatorizada. Por último, la heterogeneidad de la definición de «*shock* refractario» entre estudios limita la comparación directa de umbrales y la extrapolación universal de recomendaciones.

Conclusión

La incorporación de la Ang II en el tratamiento del *shock* distributivo permite establecer una estrategia de reanimación fisiológica y multimodal orientada a reducir la dependencia de fármacos adrenérgicos. Esta aproximación disminuye la toxicidad sistémica vinculada a las dosis elevadas de catecolaminas y optimiza la estabilidad hemodinámica mediante un mecanismo de acción diferenciado. La evidencia actual identifica grupos específicos de los pacientes que potencialmente obtendrían un beneficio clínico superior, especialmente aquellos que presentan fracaso renal agudo, síndrome de distrés respiratorio o una exposición previa a IECA. La valoración dinámica como el índice AIM-RITE, puede ser útil para valorar la respuesta precoz a la Ang II y apoyar decisiones terapéuticas durante la primera hora. El empleo de estas variables facilita una terapia personalizada, precoz y segura, adaptada a la complejidad biológica del paciente con *shock* distributivo.

Declaración de autoría

Jesús Nieves-Alonso: Conceptualización, metodología, investigación, redacción del borrador original, revisión y edición.

Raquel García-Álvarez y Alejandro Suárez-de-la-Rica: Revisión y edición del manuscrito, redacción (revisión y edición).

Consideraciones Éticas / consentimiento Informado

No procede. Este trabajo es una revisión narrativa de la literatura sin participación de los pacientes ni datos personales.

Declaración de uso de Inteligencia Artificial

Durante la preparación de este manuscrito, los autores utilizaron GEMINI 3 para la revisión y corrección del texto (revisión gramatical y detección de errores). Tras utilizar esta herramienta, los autores revisaron y editaron el contenido según fue necesario, asumiendo la plena responsabilidad del contenido final del manuscrito.

Conflicto de intereses

Jesús Nieves-Alonso ha recibido honorarios de Viatrix por la impartición de una charla clínica relacionada con Ang II. Raquel García-Álvarez ha recibido honorarios por conferencias y/o consultoría de Viatrix y AOP Health. Viatrix y AOP Health no han participado en la redacción del manuscrito ni la decisión de enviarlo para publicación. Alejandro Suárez-de-la-Rica declara no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Antonelli M, Levy M, Andrews PJD, et al. Hemodynamic monitoring in shock and implications for management: International Consensus Conference, Paris, France, 27-28 April 2006. *Intensive Care Med.* 2007;33:575-590.
2. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315:801.
3. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021;47:1181-1247.
4. Nandhabalan P, Ioannou N, Meadows C, Wyncoll D. Refractory septic shock: Our pragmatic approach. *Crit Care.* 2018;22:215.
5. 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.
6. Wieruszewski PM, Khanna AK. Early Multimodal Vasopressors—Are We Ready for It? *Crit Care Med.* 2022;50:705-708.
7. Wieruszewski PM, Khanna AK. Vasopressor Choice and Timing in Vasodilatory Shock. *Crit Care.* 2022;26:76.
8. Khanna A, English SW, Wang XS, et al. Angiotensin II for the Treatment of Vasodilatory Shock. *N Engl J Med.* 2017;377:419-430.
9. Calabrese A, Bianchi V, Picod A, et al. Modulation of the Renin-Angiotensin System in Critically Ill Patients: Addressing Seven Key Questions for the Intensivist. *Anesthesiology.* 2025;144:163-176.
10. Bader M, Steckelings UM, Alenina N, Santos RAS, Ferrario CM. Alternative Renin-Angiotensin System. *Hypertension.* 2024;81:964-976.
11. Harrison-Bernard LM. The renal renin-angiotensin system. *Adv Physiol Educ.* 2009;33:270-274.
12. Garcia B, Zarbock A, Bellomo R, Legrand M. The alternative renin-angiotensin system in critically ill patients: Pathophysiology and therapeutic implications. *Crit Care.* 2023;27:453.
13. Legrand M, Khanna AK, Ostermann M, et al. The renin-angiotensin-aldosterone system in sepsis and its clinical modulation with exogenous angiotensin II. *Crit Care.* 2024;28:389.
14. Benaroua C, Pucci F, Rooman M, et al. Alterations in the renin-angiotensin system during septic shock. *Ann Intensive Care.* 2025;15:40.
15. Mueller SW, Tran NM, Betthausen KD, et al. Vasoactive Agents in Burn Patients: Perspectives on Angiotensin-II. *J Burn Care Res.* 2025;46:515-525.
16. Sacha GL, Bauer SR, Lat I. Vasoactive Agent Use in Septic Shock: Beyond First-Line Recommendations. *Pharmacotherapy.* 2019;39:369-381.
17. Anexo 1: Ficha técnica o resumen de las características del product. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/giapreza-par-product-information_es.pdf [consultado 16 Dic 2025].

18. See EJ, Chaba A, Spano S, et al. Exploring the norepinephrine to angiotensin II conversion ratio in patients with vasodilatory hypotension: A post-hoc analysis of the ARAMIS trial. *J Crit Care.* 2024;79:154453.
19. Kotani Y, Di Gioia A, Landoni G, Belletti A, Khanna AK. An updated “norepinephrine equivalent” score in intensive care as a marker of shock severity. *Crit Care.* 2023;27:29.
20. Bellomo R, Forni LG, Busse LW, et al. Renin and Survival in Patients Given Angiotensin II for Catecholamine-Resistant Vasodilatory Shock. A Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202:1253-1261.
21. Tumlin JA, Murugan R, Deane AM, et al. Outcomes in Patients with Vasodilatory Shock and Renal Replacement Therapy Treated with Intravenous Angiotensin II. *Crit Care Med.* 2018;46:949-957.
22. Senchenkova EY, Russell J, Almeida-Paula LD, Harding JW, Granger DN. Angiotensin II-Mediated Microvascular Thrombosis. *Hypertension.* 2010;56:1089-1095.
23. Kotani Y, Lezzi M, Murru CP, et al. The Efficacy and Safety of Angiotensin II for Treatment of Vasoplegia in Critically Ill Patients: A Systematic Review. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2025;39:653-665.
24. Jadhav AP, Sadaka FG. Angiotensin II in septic shock. *Am J Emerg Med.* 2019;37:1169-1174.
25. Wieruszewski PM, Leone M, Kaas-Hansen BS, et al. Position Paper on the Reporting of Norepinephrine Formulations in Critical Care from the Society of Critical Care Medicine and European Society of Intensive Care Medicine Joint Task Force. *Crit Care Med.* 2024;52:521-530.
26. Leone M, Einav S, Antonucci E, et al. Multimodal strategy to counteract vasodilation in septic shock. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2023;42:101193.
27. Wieruszewski PM, Bellomo R, Busse LW, et al. Initiating angiotensin II at lower vasopressor doses in vasodilatory shock: An exploratory post-hoc analysis of the ATHOS-3 clinical trial. *Crit Care.* 2023;27:175.
28. Flannery AH, Ortiz-Soriano V, Li X, et al. Serum renin and major adverse kidney events in critically ill patients: A multicenter prospective study. *Crit Care.* 2021;25:294.
29. Calzavacca P, Evans RG, Bailey M, Bellomo R, May CN. Variable responses of regional renal oxygenation and perfusion to vasoactive agents in awake sheep. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2015;309:R1226-R1233.
30. Rettele MA, Mohamed AM, Berry TP, et al. Evaluation of Angiotensin II in Patients With Catecholamine-Resistant Vasodilatory Shock Requiring Continuous Renal Replacement Therapy (ANGEL CRTT). *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2025;39:1250-1256.
31. Chaba A, Zarbock A, Forni LG, et al. Angiotensin II for Catecholamine Resistant Vasodilatory Shock in Patients with Acute Kidney Injury: A Post-Hoc Analysis of the ATHOS-3 Trial. *Shock.* 2025;63:88-93.
32. Schreuder WO, Schneider AJ, Groeneveld ABJ, Thijs LG. Effect of Dopamine vs Norepinephrine on Hemodynamics in Septic Shock. *Chest.* 1989;95:1282-1288.
33. Leisman DE, Handisides DR, Chawla LS, et al. Angiotensin II treatment is associated with improved oxygenation in ARDS patients with refractory vasodilatory shock. *Ann Intensive Care.* 2023;13:128.
34. Leisman DE, Handisides DR, Busse LW, et al. ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers differentially alter the response to angiotensin II treatment in vasodilatory shock. *Crit Care.* 2024;28:130.
35. Pettit N, Benken J, Valdepeñas B, Gandhi N, Alyousef R, Benken S. Angiotensin Receptor Blockade Does Not Decrease Synthetic Angiotensin II (Giapreza®) Effectiveness in Perioperative Hypotension Surrounding Kidney Transplant. *Biomedicines.* 2025;13:1442.
36. Quan M, Cho N, Bushell T, et al. Effectiveness of Angiotensin II for Catecholamine Refractory Septic or Distributive Shock on Mortality: A Propensity Score Weighted Analysis of Real-World Experience in the Medical ICU. *Crit Care Explor.* 2022;4:e0623.
37. Leisman DE, Wieruszewski PM, Busse LW, et al. An index of the initial blood pressure response to angiotensin II treatment and its association with clinical outcomes in vasodilatory shock. *Crit Care.* 2025;29:81.
38. Lumlertgul N, Ostermann M. Roles of Angiotensin II as Vasopressor in Vasodilatory Shock. *Future Cardiol.* 2020;16:569-583.
39. De Backer D, Cecconi M, Chew MS, et al. A plea for personalization of the hemodynamic management of septic shock. *Critical Care.* 2022;26:372.
40. García-Álvarez R, Arboleda-Salazar R. Vasopressin in Sepsis and Other Shock States: State of the Art. *JPM.* 2023;13:1548.
41. Ramasco F, Nieves-Alonso J, García-Villabona E, Vallejo C, Kattan E, Méndez R. Challenges in Septic Shock: From New Hemodynamics to Blood Purification Therapies. *JPM.* 2024;14:176.
42. Jeyaraju M, McCurdy MT, Levine AR, et al. Renin Kinetics Are Superior to Lactate Kinetics for Predicting In-Hospital Mortality in Hypotensive Critically Ill Patients. *Crit Care Med.* 2022;50:50-60.
43. Benken ST, Thomas R, Fraidenburg DR, Benken JJ. Angiotensin II as a Vasopressor for Perioperative Hypotension in Solid Organ Transplant. *Biomedicines.* 2024;12:1817.
44. Bellomo R, Wunderink RG, Szerlip H, et al. Angiotensin I and angiotensin II concentrations and their ratio in catecholamine-resistant vasodilatory shock. *Crit Care.* 2020;24:43.
45. García B, Ter Schiphorst B, Santos K, et al. Inhibition of circulating dipeptidyl-peptidase 3 by procizumab in experimental septic shock reduces catecholamine exposure and myocardial injury. *ICMx.* 2024;12:53.

46. Picod A, Placier S, Genest M, et al. Circulating Dipeptidyl Peptidase 3 Modulates Systemic and Renal Hemodynamics Through Cleavage of Angiotensin Peptides. *Hypertension*. 2024;81:927–935.
47. Busse LW, Barker N, Petersen C. Vasoplegic syndrome following cardiothoracic surgery—review of pathophysiology and update of treatment options. *Crit Care*. 2020;24:36.
48. Coulson TG, Miles LF, Serpa Neto A, et al. A double-blind randomised feasibility trial of angiotensin-2 in cardiac surgery. *Anaesthesia*. 2022;77:999–1009.
49. Miles TJ, Guinn MT, Suero OR, et al. Association between timing of angiotensin II administration and outcomes in vasoplegia after cardiac surgery. *JTCVS Open*. 2025;25:280–293.
50. Running K, Weinberg D, Trudo W, Sullivan CL, Patel GP. Intraoperative Use of Angiotensin II for Severe Vasodilatory Shock During Liver Transplantation: A Case Report. *A&A Practice*. 2021;15:e01402.