

Vasopresores e inotrópicos: vía de administración central y periférica

Vasopressors and inotropics: central and peripheral route of administration

Álex Patricio Morales Carrasco^{a,b,*}  tony2803@hotmail.es

Joe Felipe Vera Ochoa^{b,*}  feeljoe@hotmail.es

Víctor Mauricio Urdiales Arcos^{b,*}  cwurdialesp5@gmail.com

Diana Carolina Pazmiño Calero, karitopa^{b,*}  karitopaz7@hotmail.com

Nancy Rocío Betún Chucho^{b,*}  rossewhite18@gmail.com

a. Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Posgradista de Emergencias y Desastres, Quito, Ecuador.

b. Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social, Quito, Ecuador.

Autor por correspondencia: Álex Morales Carrasco; email: tony2803@hotmail.es

Citation: Morales A.; Vera J.; Urdiales V. Pazmiño D.; Betún N. Vasopresores e inotrópicos: vía de administración central y periférica. Revista Ciencia Ecuador 2024, 6, 26. DOI: 10.69825/cienec.v6i26.231

Received: 19//2/2024

Accepted: 16//5/2024

Published: 16//5/2024

Publisher's Note: Ciencia Ecuador stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2024 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Resumen

Introducción: Los vasopresores intravenosos resaltan como medicamentos utilizados para el tratamiento de los estados de shock. De hecho, se han administrado a través de catéteres venosos centrales (CVC), principalmente debido a preocupaciones de extravasación periférica de medicamentos vasoconstrictores y posterior necrosis tisular. **Objetivo:** Describir ventajas y limitaciones de la vía de administración central y periférica de vasopresores e inotrópicos. **Materiales y métodos:** Se realizó una revisión bibliográfica con un enfoque descriptivo. Se recavó información de las plataformas digitales de búsqueda: Scopus, Pubmed y Scielo. Se incluyeron metaanálisis, estudios de cohorte y ensayos clínicos, de 2015 a 2024. **Resultados:** Se circunscribieron un total de 10 artículos

de relevancia. En los que se destaca que la colocación de un CVC en un paciente crítico puede llevar un tiempo considerable y no se encuentra exento de riesgos. Se ha detallado que la administración de vasopresores uso a corto plazo a través de catéter venoso periférico puede considerarse una alternativa viable y segura.

Conclusión: Se pueden administrar concentraciones más bajas de noradrenalina de manera segura a través de vías intravenosas periféricas. De hecho, la administración más temprana de vasopresores se asocia con mejores resultados clínicos.

Palabras clave: Cuidados críticos, Seguridad de medicamentos, Vasopresores, inotrópicos, Vía de administración.

Abstract

Introduction: Intravenous vasopressors stand out as medications used for the treatment of shock states. In fact, they have been administered via central venous catheters (CVCs), primarily due to concerns of peripheral extravasation of vasoconstrictor medications and subsequent tissue necrosis. **Objective:** Describe advantages and limitations of the central and peripheral administration route of vasopressors and inotropes. **Materials and methods:** A bibliographic review was carried out with a descriptive approach. Information was collected from the digital search platforms: Scopus, Pubmed and Scielo. Meta-analyses, cohort studies and clinical trials from the last 5 years were included. **Results:** A total of 10 relevant articles were identified. In which it is highlighted that the placement of a CVC in a critically ill patient can take a considerable time and is not without risks. It has been detailed that the administration of vasopressors for short-term use through a peripheral venous catheter can be considered a viable and safe alternative. **Conclusion:** Lower concentrations of norepinephrine can be administered safely through peripheral intravenous lines. In fact, earlier administration of vasopressors is associated with better clinical outcomes.

Keywords: Critical care, Drug safety, Vasopressors, Inotropes, Route of administration.

Introducción

El CVC es un dispositivo médico trascendental, pero podría anteceder a una infección y al riesgo de infección del torrente sanguíneo asociada a la vía central (CLABSI). En efecto, las CLABSI se consideran infecciones habituales asociadas a la atención médica que genera un alto costo y mortalidad. En consecuencia, se han efectuado constantes y esfuerzos para reducir CLABSI. Se ha discutido si los vasopresores descritos como el tratamiento principal para pacientes en shock indicado a través de CVC podrían administrarse a través de un catéter venoso periférico (PIV) (1) (2).

Los CVC se asocian con riesgo de infección o retraso en la necesidad de confirmación de la colocación. La infusión de vasopresor a través de un catéter venoso periférico (PIV) podría considerarse una alternativa en el área de emergencia, pero la información sobre las complicaciones resulta controversial. Los vasopresores destacan como un pilar fundamental para el tratamiento de pacientes con shock distributivo. De hecho, se han administrado a través de CVC, principalmente debido a preocupaciones de extravasación periférica de medicamentos vasoconstrictores y posterior necrosis tisular. Cabe destacar, que la colocación de un CVC no se encuentra exenta de riesgos, entre los que resaltan lesiones vasculares, neumotórax e incluso la muerte (2) (3) (4).

La colocación adecuada de un CVC en un paciente crítico puede acarrear un tiempo considerable. Considerando que la norepinefrina se administra tradicionalmente a través de un CVC, se pueden administrar concentraciones más bajas de manera segura a través de vías intravenosas periféricas (3) (1) (2). En particular, los CVC se recomiendan para la administración de norepinefrina por el inminente riesgo de isquemia tisular (5) (1) (2).

Materiales y métodos

Se realizó una revisión bibliográfica descriptiva. Se incluyeron un total de 10 publicaciones relacionadas con la vía de administración central y periférica de los vasopresores e inotrópicos. La información se recabó de artículos científicos publicados y revisiones sistemáticas disponibles desde 2015. Se efectuó la búsqueda en las plataformas digitales de MedLine, PubMed, SciELO. Se excluyeron los estudios incompletos e inconsistentes. Se utilizaron los términos de búsqueda: “vasopresores”, “inotrópicos”, “vía de administración”. Se utilizaron los operadores booleanos: “AND”, “NOT” y “OR”. Se manejaron filtros de fecha en la búsqueda (2019-2023). También, se eliminaron los artículos duplicados. Se circunscribieron en total 10 estudios de cohorte retrospectiva, prospectivo y revisiones sistemáticas con metaanálisis.

Resultados

Se identificaron en la búsqueda inicial 523 referencias y al excluir publicaciones repetidas, el número se redujo a 102. Se delimitaron 43 artículos que describen la vía de administración central y periférica de los vasopresores e inotrópicos. Posteriormente de la lectura completa se seleccionaron 10 artículos que desarrollaron concretamente la temática.

Tabla 4. Características de los estudios incluidos

Primer autor	Año	País	Tipo de estudio	Hallazgos
Tian D, et al. (6)	2020	Australia	Metaanálisis	La administración periférica de vasopresores se ha asociado con una tasa baja de efectos adversos. En efecto, se detallan 35 episodios de extravasación vasopresor (3.4%, IC 95% : 2.5% a 4.6%). Cabe destacar, que en ningún caso se evidenció isquemia de las extremidades o necrosis tisular. De hecho, la administración de vasopresores por medio de catéteres intravenosos periféricos, por un tiempo limitado y bajo observación cercana, estaría asociada con una incidencia baja de eventos adversos. Asimismo, los eventos de extravasación resultan poco frecuentes

				y no provocaría complicaciones mayores.
Sol A, et al. (7)	2022	Australia	Cohorte retrospectiva	La administración de infusiones de vasopresores de corta duración en pacientes críticos a través de una cánula venosa periférica se ha efectuado con bajas tasas de complicaciones y ofrece una alternativa segura al acceso venoso central. Cabe destacar, que no se evidenciaron complicaciones importantes; sin embargo, se produjeron complicaciones menores como fugas, extravasación y eritema en el 41% de los pacientes del Grupo 1 y el 28% de los pacientes del Grupo 2. Además, la duración de la infusión de vasopresor periférico no se asoció con un mayor riesgo de complicaciones.
Yerke J, et al. (8) .	2024	EE.UU.	Cohorte prospectiva	Se evidenció que los días de uso de CVC que se evitaron por paciente, y los resultados secundarios de seguridad incluyeron la incidencia de eventos de extravasación. En efecto 635 individuos recibieron noradrenalina administrada periféricamente. La mediana del número de días de CVC evitados por paciente fue 1 (rango Inter cuartil, 0-2 días por paciente). De los 603 pacientes que recibieron norepinefrina periféricamente como primera exposición a norepinefrina, 311 pacientes (51,6%) nunca requirieron la inserción de un CVC.
Groetzinger L. et al. (9)	2022	EE.UU.	Cohorte retrospectivo	Se observó que la pone es segura y puede reducir la necesidad de colocación de CVC. En efecto, se podría desarrollar e implementar un protocolo de pNE en otras instituciones. Se requiere efectuar mayor investigación para confirmar la seguridad del uso rutinario de pNE en la práctica clínica.
Cape K, et al. (10)	2022	EE.UU.	Cohorte prospectivo	Al evaluar la seguridad de la colocación del CVC y el cumplimiento de los elementos del protocolo se concluyó que la noradrenalina se considera segura para administrar a través de una PIV en dosis bajas durante menos de 24 horas utilizando un protocolo. Cabe remarcar, que la preven-

				ción de la inserción innecesaria de CVC resulta beneficiosa al minimizar el riesgo de complicaciones de la vía central, mejorando así la morbilidad del paciente.
Powell S, et al. (11)	2023	EE.UU.	Cohorte retrospectivo	Al valorar el impacto de la infusión periférica de norepinefrina a través de catéteres intravenosos (IV) exclusivos, de calibre 16 a 20, que se extienden desde la parte media hasta la parte superior del brazo durante un máximo de 24 horas se evidenció la necesidad de un acceso venoso central en pacientes que inicialmente comenzaron con norepinefrina en infusión periférica.
Bae S. et al. (12)	2022	Korea	Cohorte retrospectivo	Al revisar un total de 76.504 días-paciente, 28.312 días de catéter y 66 casos de riesgo de infección del torrente sanguíneo asociada a la vía central (CLABSI) en pacientes hospitalizados en UCI. Como intervenciones adicionales, la tasa CLABSI disminuyó de 3,1 por 1.000 días de CVC a 1,2 por 1.000 días de CVC en las intervenciones posteriores. Se concluyó que las intervenciones multidisciplinarias y basadas en evidencia podrían conducir a una disminución en las tasas de CLABSI. Además, la notificación automática de los días de catéter del sistema electrónico de atención médica ha acortado el tiempo de permanencia del CVC
Brewer J, et al. (13)	2015	EE.UU.	Revisión sistemática	La mayoría de los eventos de lesión tisular local y extravasación de vasopresores por vías intravenosas periféricas involucraron la administración de medicamentos en un sitio distal a la fosa antecubital o poplítea. La duración promedio de la infusión de vasopresor antes de la lesión tisular local y la extravasación fue de 56 horas (DE 68 horas) y 35 horas (DE 51 horas), respectivamente. La mayoría de los eventos de lesión tisular local y extravasación desde un sitio periférico no produjeron secuelas a largo plazo o solo provocaron una discapacidad menor; sin embargo, la gangrena representó el 7% (24/318) de los eventos reportados.
Tran Q, et al. (14)	2020	EE.UU.	Metaanálisis	En un análisis de 1.835 pacientes cuya edad media fue de 63 (desviación estándar 12) años y el 48% eran mujeres. Hubo 122 (7%) complicaciones, de las cuales 117

				(96%) fueron menores. El metanálisis con efectos aleatorios mostró una prevalencia agrupada de complicaciones de 0,086 (IC del 95% : 0,031-0,21). Los estudios que informaron pautas de seguridad de la infusión tuvieron una prevalencia de complicaciones significativamente menor (0,029, IC del 95%: 0,018-0,045), en comparación con aquellos que no informaron una guía de seguridad (0,12, IC del 95% : 0,038-0,30, p = 0,024).Hubo una baja prevalencia de complicaciones como resultado directo de la infusión de vasopresores a través de PIV. Los estudios con directrices de seguridad se asociaron con una prevalencia significativamente menor de complicaciones. Se necesitan más estudios para confirmar nuestras observaciones.
Ekelof SA, et al. (15)	2017	Dinamarca	Revisión bibliográfica	La hipotensión es un evento común durante la cirugía y puede causar una complicación postoperatoria grave, pero los medicamentos vasoactivos pueden estabilizar el sistema cardiovascular y reducir el riesgo de complicaciones postoperatorias. Norepinefrina es un vasopresor ideal. Debido al riesgo de extravasación y daño isquémico de tejido norepinefrina se administra a menudo a través de un catéter venoso central. La administración de norepinefrina a través de un catéter venoso periférico puede ser una alternativa segura durante la cirugía, si el fármaco se administra correctamente.

Fuente: elaboración propia.

Discusión

La noradrenalina se administra a través de CVC debido al riesgo de lesión tisular isquémica si se produce extravasación desde un catéter intravenoso periférico. Pero en la implementación de un protocolo para la administración periférica de norepinefrina en dosis de 0,05-0,1 µg (base)/ kg / min en UCI se observó la extravasación de norepinefrina en 35 pacientes (75,8 eventos/1000 días de infusión de PIVC [IC del 95 %, 52,8- 105,4 even-

tos/1000 días de infusión de PIVC]). Luego de observar una presión arterial apropiada y la perfusión tisular se logró reducir progresivamente, prescindiendo la interrupción brusca. Cabe destacar, el nulo o reducido daño de la mayor parte de las extravasaciones. Asimismo, ningún paciente demandó intervención quirúrgica (8).

Las intervenciones multidisciplinarias podrían conducir a una disminución en las tasas de CLABSI. En efecto, la notificación automática de los días de catéter del sistema electrónico de atención médica ha acortado el tiempo de permanencia del CVC. En un estudio realizado en Korea la intervención multimodal se consideró uno de los determinantes que disminuyeron las tasas de CLABSI (OR:0,52; IC del 95% : 0,28-0,94). El tiempo de permanencia del CVC durante 10 días se determinó como un factor de riesgo para las tasas de CLABSI (OR:6,27; IC del 95 % :3,36-12,48] (12).

En un estudio efectuado en EE.UU. se incluyeron un total de 270 pacientes con 325 eventos separados de lesión tisular local o extravasación de vasopresores. En efecto, los eventos de lesión tisular local ocasionados por la administración de vasopresores a través de CVC sobrevinieron después de una duración promedio de la infusión de 55 horas (DE 47 horas). Cabe destacar, que un evento de extravasación circunscribió la vena subclavia y el 14 % de los eventos adversos informaron gangrena con la administración de vasopresores a través del CVC (13).

Se ha observado controversias al detallar el riesgo relativo de la administración de vasopresores periféricos lo que dificulta una verdadera evaluación de riesgo-beneficio. De hecho, se observó que en determinados casos la colocación de un CVC puede retrasarse y predisponer a un tiempo prolongado hasta la administración de uno o más vasopresores. En efecto, el uso de una vía intravenosa periférica puede permitir una administración más temprana del vasopresor. Cabe recalcar, que el riesgo de eventos adversos asociados con la infusión de vasopresores periféricos debe sopesarse con el riesgo de hipoperfusión tisular.

lar global continua. Ya que se ha sustentado que la administración más temprana de vasopresores puede asociarse con mejores resultados clínicos (13) (16) (17).

La reanimación temprana, que reduce la duración de la infusión, puede minimizar la necesidad de CVC si la noradrenalina se puede administrar de forma segura a través de un catéter intravenoso periférico (PIV) (5) (1) (2). Asimismo, en un estudio efectuado en EE.UU. se evaluó un total de 124 pacientes (98 con PIV Y 26 con CVC). El 37 % de los 98 individuos que comenzaron con norepinefrina por PIV evitaron la necesidad de la colocación de un CVC. Asimismo, el 82 % de los individuos con PIV demandaron el vasopresor durante ≤ 12 horas. No se observó complicaciones locales en los 124 pacientes. En consecuencia, la administración de norepinefrina a través de PIV exclusivo se considera segura y puede llevar a una disminución en la necesidad de un CVC posterior. (11)

Cabe destacar, que la implementación de un protocolo para la administración periférica de norepinefrina de forma segura puede evitar 1 día de CVC en el paciente promedio, y el 51,6 % de los pacientes no requieren la inserción de CVC (8) . Además, en un trabajo de investigación efectuado en EE.UU. en el que se detallaron 316 casos de infusiones de norepinefrina, incluidos 92 mediante PIV, el 34 % no requirió CVC y 3 habían infiltrado PIV sin lesión tisular. El cumplimiento de la dosis máxima fue del 73% y el 97% de las infusiones duraron menos de 24 horas (10) .

Para lograr objetivos de reanimación oportunos, así como para minimizar las complicaciones asociadas con el acceso central, se debe considerar la administración periférica inicial para todos los pacientes. (11). De hecho, en un estudio que incluyó 212 pacientes que recibieron infusión de vasopresores, 39 recibieron PIV, 155 PIV seguida de CVC y 18 solo CVC. La duración de la infusión de vasopresor fue más corta en los individuos con PIV y más larga en los pacientes con PIV/CVC y CVC . Se produjeron complicacio-

nes menores como fugas, extravasación y eritema en el 41 % de los pacientes Con PIV y el 28 % de los individuos con PIV/CVC (7).

La implementación de un protocolo de administración se asoció con una disminución en el número de pacientes a nivel de unidad que recibieron CVC, incluso si no recibieron pNE. (9). Asimismo, destacan protocolos detallados sobre el manejo de la extravasación, que incluyeron inyección subcutánea de fentolamina o terbutalina, con pasta de nitroglicerina tópica. La noradrenalina se considera el agente administrado con mayor frecuencia, seguido de la fenilefrina, la dopamina, el metaraminol, la vasopresina y la adrenalina (6) (18) (19) (20)

Se han descrito eventos de lesión tisular local por la administración periférica de vasopresores, con una duración promedio de la infusión de 55,9 horas ($\pm 68,1$), una mediana de tiempo de 24 horas y un rango de 0,08 a 528 horas. En la mayoría de estos eventos (85,3%), el sitio de infusión se ubicó distal a las fosas antecubitales o poplíteas (21) (6). Entre las limitaciones de la presente revisión destaca la muestra relativamente pequeña y una subnotificación de los eventos adversos asociados con la administración de vasopresores (13). Además, se observa la inconsistencia de los datos publicados que no detalla variables como el tiempo y la ubicación de la vía intravenosa periférica. (13) (22)

Conclusiones

La administración de vasopresores a través de la vía intravenosa periférica se asocia con más eventos de extravasación en comparación con la administración a través de catéteres venosos centrales. Pero cabe destacar, que los eventos ocurren con ambos tipos de acceso venoso. De hecho, al administrarlos por vías intravenosas periféricas, los eventos de extravasación y tejido local parecen aumentar al indicarse por sitios distales durante un período prolongado. En efecto, los catéteres periféricos deben considerarse como un puente hacia el acceso central. Por ello se requiere el uso de protocolos de vasopresores

por vía periférica con un correcto diseño y aplicabilidad. De hecho, se debe plantear que la adecuada monitorización de la extremidad, así como el tratamiento respectivo en caso de la extravasación. En particular, se recomienda el uso a corto plazo de vasopresores a través de catéteres periféricos.

Identificación de la responsabilidad y contribución de los autores: Los autores declaran haber contribuido en idea original (AM), parte metodológica (JV), redacción del borrador (VU) y redacción del artículo (DP,NB).

Financiamiento

No hubo financiación para este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Ballard D, Reed M, Rauchwerger A. Emergency physician perspectives on central venous catheterization in the emergency department: a survey-based study. *Acad. Emerg. Med.* 2014; 21:623-30. .
2. Beck V, Chateau D, Bryson GL. Timing of vasopressor initiation and mortality in septic shock: a cohort study. *Crit Care.* 2014 May 12;18(3):R97. doi: 10.1186/cc13868. .
3. Heidemann L, Nathani N, Sagana R, Chopra V, Heung M. A contemporary assessment of mechanical complication rates and trainee perceptions of central venous catheter insertion. *J. Hosp. Med.* 2017;12:646-51. .
4. Shabana A, Dholoo F, Banerjee P. Inotropic Agents and Vasopressors in the Treatment of Cardiogenic Shock. *Curr Heart Fail Rep.* 2020 Dec;17(6):438-448. doi: 10.1007/s11897-020-00493-9. Epub 2020 Oct 26. PMID: 33103204. .
5. Stratton L, Berlin DA, Arbo JE. Vasopressors and inotropes in Sepsis. *Emerg. Med. Clin. North Am.* 2017;35:75-91. .
6. Tian D, Smyth C, Keijzers G, Macdonald S, Peake, Udy A, Delaney A. Delaney A. Safety of peripheral administration of vasopressor medications: A systematic review. *Emergency medicine Australasia: EMA.* 2020;32(2), 220–227. .
7. Stolz A, Efendy R, Apte Y, Craswell A, Lin F, Ramanan M. Safety and efficacy of peripheral versus centrally administered vasopressor infusion: A single-centre retrospective observational study. *Australian critical care : official journal of the Confederation of Australian Critical Care Nurses.* 2022;35(5). .
8. Yerke J, Mireles-Cabodevila E, Chen A, Bass S, Reddy A, Bauer S, et al. Peripheral Administration of Norepinephrine: A Prospective Observational Study. *Chest.* 2024; 165(2), 348–355. .
9. Groetzinger L, M Williams J, Svec S, Donahoe M, Lamberty P, Barbash I. Peripherally Infused

- Norepinephrine to Avoid Central Venous Catheter Placement in a Medical Intensive Care Unit: A Pilot Study. *The Annals of pharmacotherapy*.2022;56(7), 773–781. .
10. Cape K, Jones L, Weber M, Elefritz J. Implementation of a Protocol for Peripheral Intravenous Norepinephrine: Does It Save Central Line Insertion, Is It Safe? *Journal of pharmacy practice*.2022;35(3), 347–351. .
 11. Powell S, Faust A, George S, Townsend R, Eu-bank D, Kim R. Effect of Peripherally Infused Norepinephrine on Reducing Central Venous Catheter Utilization. *Journal of infusion nursing: the official publica-tion of the Infusion Nurses Society*.2023;46(4), 210–216. .
 12. Bae S, Kim Y, Chang H, Kim, S, Kim H, Jeon H, et al. The effect of the multimodal intervention including an au-tomatic notification of catheter days on reducing central line-related bloodstream infec-tion: a retrospec-tive, observa-tional, quasi-experimental study. *BMC infectious diseas-es*.2022;22(1), 604. .
 13. Brewer J, Puskarich M, Jones A. Can Vasopressors Safely Be Administered Through Pe-ripheral Intravenous Cathe-ters Compared With Central Venous Catheters? *Annals of emergency medi-cine*.2015;66(6), 629–631. .
 14. Tran Q, Mester G, Bzhilyanskaya V, Afridi L, Andhavarapu S, Alam Z, et al. Complication of vasopressor infusion through peripheral venous catheter: A sys-tematic review and meta-analysis. *The American journal of emergency medi-cine*.2020;38(11), 2434–2443. .
 15. Ekeløf SA, Ekeløf S, Bech JN, Ekeløf P. Administration of norepinephrine in peripheral venous catheter on surgical patients. *Ugeskr Laeger*. 2017 Aug 21;179(34):V02170157. Danish. PMID: 28869020. .
 16. Nguyen TT, Surrey A, Barmaan B, Miller S, Oswald A, Evans D, Dhindsa H. Utilization and extravasation of peripheral norepinephrine in the emergency department. *Am J Emerg Med*. 2021 Jan;39:55-59. doi: 10.1016/j.ajem.2020.01.014. .
 17. Lewis T, Merchan C, Altshuler D, Papadopoulos J. Safety of the Peripheral Administration of Vasopressor Agents. *J Intensive Care Med*. 2019 Jan;34(1):26-33. doi: 10.1177/0885066616686035. .
 18. Nickel B. Peripheral Intravenous Administration of High-Risk Infusions in Critical Care: A Risk-Benefit Analysis. *Crit Care Nurse*. 2019 Dec 1;39(6):16-28. doi: 10.4037/ccn2019443. PMID: 31961938. .
 19. Asher E, Karameh H, Nassar H, Yosefy C, Marmor D, Perel N, et al. Safety and Outcomes of Peripherally Administered Vasopressor Infusion in Patients Admitted with Shock to an Intensive Cardiac Care Unit-A Single-Center Prospective Study. *J Clin Med*. 2023 Sep 3;12(17):5734. doi: 10.3390/jcm12175734. .
 20. Stefanos SS, Kiser TH, MacLaren R, Mueller SW, Reynolds PM. Management of noncytotoxic extravasation injuries: A focused update on medications, treatment strategies, and peripheral administration of vasopressors and hypertonic saline. *Pharmacotherapy*. 2023 Apr;43(4):321-337. doi: 10.1002/phar.2794. .
 21. Loubani O, Green R. A systematic review of extravasation and local tissue injury from administration of vasopressors through peripheral intravenous catheters and central venous catheters. *Journal of critical care*, 30(3).2015; 653.e9–653.e6.53E17. <https://doi.org/10.1016/j.jc>. .
 22. Ball CM, Featherstone PJ. The early history of adrenaline. *Anaesth. Intensive Care* 2017; 45: 279-81. .