



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Trabajo de
fin de grado

**FLUIDOTERAPIA LIBERAL VS
RESTRICTIVA**

REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA RESUCITACIÓN CON
FLUIDOTERAPIA EN EL PACIENTE ADULTO CON
SEPSIS Y SHOCK SÉPTICO

**TERAPIA DE FLUIDOS LIBERAL VS
RESTRITIVO**

REVISIÓN SISTEMÁTICA DA REANIMACIÓN CON
TERAPIA DE FLUIDOS NO PACIENTE ADULTO CON
SEPSE E SHOCK SÉPTICO

**LIBERAL VS RESTRICTIVE FLUID
THERAPY**

SYSTEMATIC REVIEW OF FLUID THERAPY
RESUSCITATION IN ADULT PATIENT WITH SEPSIS
AND SEPTIC SHOCK

Autor: Jesús Atienza Leal

Tutor: Jose Martín Carreira Villamor

Cotutores: Lorena Del Río Carbajo,
Pablo Vidal Cortés

Departamento: UCI CHOU

(Julio, 2023)

A mi familia, por confiar en mí.

A mis cotutores, Lorena y Pablo, por su inestimable labor altruista inspirándome y ayudándome en la elaboración de este trabajo.

Y a todos los profesionales que me ayudaron durante mi formación como futuro médico; en especial a mis cotutores, a la Dra. Ana Tizón, la Dra. Lucía Pérez y al Dr. Pablo López.

A todos ellos, mi más sentido agradecimiento.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN	4
RESUMO	5
ABSTRAC	6
1. INTRODUCCIÓN	7
1.1. Definición de sepsis y shock séptico	7
1.2. Fisiopatología del shock séptico	11
1.2.1. Procesos celulares y moleculares	11
1.2.2. Alteraciones de la hemostasia	13
1.2.3. Disfunción endotelial	14
1.2.4. Alteraciones hemodinámicas	14
1.3. Epidemiología	16
1.4. Clínica	17
1.5. Diagnóstico	19
1.6. Tratamiento	22
1.6.1. Antibioterapia	22
1.6.2. Control del foco	22
1.6.3. Resucitación y soporte	23
1.7. Monitorización del paciente séptico	24
2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	28
3. MATERIAL Y MÉTODO	29
3.1. Formulación de la pregunta de estudio	29
3.2. Estrategia de búsqueda	29
3.3. Proceso de selección	29
3.3.1. Criterios de inclusión	30
3.3.2. Criterios de exclusión	30
4. RESULTADOS	31
4.1. Inicio precoz de agentes vasoactivos	33
4.2. Fluidoterapia restrictiva versus liberal	36
4.3. Relación entre fluidos y vasopresores	37
4.4. Estrategia de inicio precoz de vasoactivos asociado a restricción de volumen	38
5. DISCUSIÓN	41

6. CONCLUSIONES	45
7. BIBLIOGRAFÍA	46
8. ANEXOS	49
8.1. Anexo I	49
8.2. Anexo II	50
8.3. Anexo III	50
8.4. Anexo IV	51
8.5. Anexo V	52
8.6. Anexo VI	53

RESUMEN

Introducción y Objetivos: La fluidoterapia forma parte de la primera línea de tratamiento en la resucitación de la sepsis, siendo su principal objetivo restablecer la perfusión tisular a través del aumento del gasto cardíaco y así evitar la evolución a fracaso multiorgánico y muerte. Sin embargo, también es sabido que la sobrecarga hídrica en estos pacientes se relaciona con efectos deletéreos y, además, es un factor independiente asociado a la mortalidad. Por ello, el objetivo del trabajo es revisar la evidencia científica que existe hasta el momento y comparar los resultados de una resucitación secuencial con altos volúmenes de fluidos e inicio de drogas vasoactivas si no se alcanza la estabilidad hemodinámica frente al inicio precoz de agentes vasoactivos asociado a una estrategia restrictiva de fluidoterapia.

Material y método: Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica disponible en el momento actual usando el motor de búsqueda de la base de datos Pubmed desde el inicio hasta el 1 de marzo de 2023. La pregunta de estudio se planteó siguiendo el sistema PICO. Para el diseño, estructura y redacción de este estudio se utilizaron las recomendaciones de la declaración PRISMA del 2020.

Resultados: Doce artículos cumplieron los criterios de elección y fueron incluidos en la revisión. Ocho artículos comparan un inicio precoz de vasopresores frente a su uso más tardío, y la mayoría demuestran que un inicio temprano de vasopresores disminuye la mortalidad, el volumen de líquidos administrados, y se consiguen mayores tasas de control del shock séptico en menos tiempo; Un artículo compara una estrategia de fluidos restrictiva versus una fluidoterapia liberal, y sus resultados muestran diferencias en el volumen de líquidos acumulados y en la mortalidad, siendo menores en el grupo restrictivo; Un artículo evalúa la relación entre fluidos y vasopresores, y refleja que el efecto de los líquidos se potencia con el uso asociado de noradrenalina. Por último, dos artículos confrontan una estrategia de fluidoterapia restrictiva asociada a un uso temprano de vasopresores frente a una fluidoterapia liberal y posterior uso de agentes vasoactivos, y en los resultados que obtienen no muestran grandes diferencias entre uno u otro tipo de tratamiento, presumiblemente debido a que actualmente no se usan volúmenes tan elevados de fluidos como antes.

Conclusiones: La evidencia científica disponible avala el uso precoz de la noradrenalina como medida segura y beneficiosa para los pacientes. El uso restrictivo de la fluidoterapia ha demostrado ser seguro y evitar los eventos adversos graves de un exceso de volumen. Por tanto, parece razonable afirmar que una estrategia de fluidoterapia restrictiva asociada a un inicio temprano de vasopresores en el tratamiento inicial del paciente séptico es más recomendable que las estrategias de fluidoterapia liberal con la posterior asociación de vasopresores si no se alcanzan los objetivos hemodinámicos.

Palabras clave: Sepsis, septic shock, restrictive fluid administration, fluid management, fluid responsiveness, early vasopressor, sepsis/fluid resuscitation

RESUMO

Introdución e Obxectivos: A fluidoterapia é parte do tratamento de primeira liña na resucitación da sepsis, sendo o seu principal obxectivo restablecer a perfusión tecidual mediante o aumento do gasto cardíaco e así evitar a progresión cara á insuficiencia multiorgánica e á morte. Con todo, tamén se sabe que a sobrecarga de líquidos nestes pacientes está asociada a efectos, e, tamén, é un factor independente asociado á mortalidade. Por iso, o obxectivo deste estudo é revisar a evidencia científica que existe ata o momento e comparar os resultados dunha resucitación secuencial con altos volumes de líquidos e iniciación de fármacos vasopresores se non se alcanza a estabilidade hemodinámica fronte á iniciación precoz de axentes vasopresores asociada a unha estratexia restrictiva de fluidoterapia

Material e método: Realizouse unha revisión sistemática da literatura científica dispoñible no momento actual usando o motor de busca da base de datos Pubmed desde o inicio ata o 1 de marzo de 2023. A pregunta de estudo plantexouse seguindo o sistema PICO. Para o deseño, estrutura e redacción deste estudo utilizáronse as recomendacións da declaración PRISMA do 2020.

Resultados: Doce artigos cumpriron os criterios de elección e foron incluídos na revisión. Oito artigos comparan un inicio precoz de vasopresores fronte ao seu uso máis tardío, e a maioría demostran que un inicio temprano de vasopresores diminúe a mortalidade, o volume de líquidos administrados, e conseguen maiores taxas de control do shock séptico en menos tempo; Un artigo compara unha estratexia de fluidos restrictiva fronte a unha fluidoterapia liberal, e os seus resultados mostran diferenzas no volume de líquidos acumulados e na mortalidade, sendo menores no grupo restrictivo; Un artigo avalía a relación entre fluidos e vasopresores, e reflexa que o efecto dos líquidos poténciase co uso asociado de noradrenalina. Por último, dous artigos enfrontan unha estratexia de fluidoterapia restrictiva asociada a un uso temprano de vasopresores fronte a unha fluidoterapia liberal e posterior uso de axentes vasoactivos, e nos resultados que obtén non mostran grandes diferenzas entre un ou outro tipo de tratamento, presumiblemente debido a que actualmente non se usan volumes tan elevados de fluidos como antes.

Conclusións: A evidencia científica dispoñible avala o uso precoz da noradrenalina como medida segura e beneficiosa para os pacientes. O uso restrictivo da fluidoterapia demostrou ser seguro e evitar os eventos adversos graves dun exceso de volume. Por tanto, parece razoable afirmar que unha estratexia de fluidoterapia restrictiva asociada a un inicio temprano de vasopresores no tratamento inicial do paciente séptico é máis recomendable que as estratexias de fluidoterapia liberal coa posterior asociación de vasopresores se non se alcanzan os obxectivos hemodinámicos.

Palabras clave: sepsis, septic shock, restrictive fluid administration, fluid management, fluid responsiveness, early vasopresor, sepsis/fluid resuscitatio

ABSTRACT

Introduction and Objectives: Fluid therapy is part of the first-line treatment in the resuscitation of sepsis, with its main objective being to restore tissue perfusion through increased cardiac output and thus prevent progression to multiorgan failure and death. However, it is also known that fluid overload in these patients is associated with deleterious effects and is also an independent factor associated with mortality. Therefore, the objective of this study is to review the scientific evidence that exists to date and compare the results of a sequential resuscitation with high fluid volumes and initiation of vasopressor drugs if hemodynamic stability is not achieved, against early initiation of vasopressor agents associated with a restrictive fluid therapy strategy.

Material and Method: A systematic review of the current available scientific literature was conducted using the PubMed database search engine from the beginning to March 1, 2023. The research question was formulated following the PICO framework. The design, structure, and writing of this study followed the recommendations of the 2020 PRISMA statement.

Results: Twelve articles met the selection criteria and were included in the review. Eight articles compare early initiation of vasopressors versus their later use, and the majority demonstrate that early initiation of vasopressors reduces mortality, the volume of fluids administered, and achieves higher rates of septic shock control in less time. One article compares a restrictive fluid strategy versus liberal fluid therapy, and its results show differences in the volume of accumulated fluids and mortality, with lower values in the restrictive group. Another article evaluates the relationship between fluids and vasopressors, reflecting that the effect of fluids is enhanced with the concurrent use of norepinephrine. Finally, two articles compare a restrictive fluid therapy strategy combined with early use of vasopressors versus liberal fluid therapy and subsequent use of vasoactive agents. The results obtained do not show significant differences between either type of treatment, presumably because currently, fluid volumes as high as before are not used.

Conclusions: The available scientific evidence supports the early use of noradrenaline as a safe and beneficial measure for patients. The restrictive use of fluid therapy has been shown to be safe and prevent serious adverse events from fluid overload. Therefore, it seems reasonable to state that a restrictive fluid therapy strategy associated with early initiation of vasopressors in the initial treatment of septic patients is more advisable than liberal fluid therapy strategies followed by the addition of vasopressors if hemodynamic goals are not achieved.

Keywords: sepsis, septic shock, restrictive fluid administration, fluid management, fluid responsiveness, early vasopressor, sepsis/fluid resuscitation

1. INTRODUCCIÓN

1.1. DEFINICIÓN DE SEPSIS Y SHOCK SÉPTICO

La sepsis es un síndrome (conjunto de signos y síntomas) causado por una inadecuada respuesta del huésped a la infección que provoca disfunción orgánica. Esta es la definición más reciente que hay, obtenida de la última reunión del grupo de expertos para el consenso internacional de la definición de la sepsis, conocida como sepsis-3.^[1] Aunque la visión y la concepción que se tiene de la sepsis, fruto de esta última reunión, ha cambiado muchas de las consideraciones que respecto al tema se tenían hasta entonces, sigue siendo conveniente, sobre todo a efectos pedagógicos y de comprensión de algunos puntos fundamentales, comenzar haciendo una visión panorámica de la evolución del concepto de sepsis.

La primera referencia al término sepsis, que proviene del griego σήψις (“putrefacción”), la encontramos utilizada por vez primera en siglo IV a.C. por Hipócrates para referirse al proceso por el cual las heridas se infectan y se pudre la carne. Siglos más tarde, Galeno empleaba el término de la misma manera, sin embargo, introdujo un nuevo concepto, el de “Pus bonum et laudabile”, que expresa que el pus, producto de la sepsis, no solo es un proceso beneficioso, “loable”, sino también necesario para la curación de las heridas. Las explicaciones que se dieron a lo largo de la historia para tratar de justificar estos procesos fueron múltiples, pero hubo de esperar a la llegada de la microbiología para que la concepción y justificación de la sepsis se reformulara. El avance en el estudio de los microorganismos y la relación de estos con los procesos sépticos gracias al trabajo de científicos como Ignaz Semmelweis, Louis Pasteur, o Robert Koch entre otros, llevó a una nueva visión de la sepsis como el resultado de una invasión del huésped por parte de microorganismos que, mediante la penetración en el sistema circulatorio, se propagaban por todo el organismo. Es decir, que la sepsis consistía en una infección sistémica. No obstante, con el descubrimiento, desarrollo y uso de los antibióticos, se vio que esta teoría no daba una explicación completa de la sepsis, pues una gran cantidad de pacientes, a pesar de ser tratados, morían. Esto hizo sospechar a los científicos que tal vez no fuese el microorganismo sino la respuesta que el huésped ofrecía ante la infección la clave de la patogenia de la sepsis.^[2,3]

En 1992 se reunió por primera vez un grupo de expertos en la materia con la finalidad de esclarecer y establecer un concepto válido y común de la sepsis; surgiendo así el primer consenso internacional para la definición de la sepsis y el shock séptico, que estableció la sepsis como un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS, por sus siglas en inglés) causada por una infección, no siendo necesaria la bacteriemia, esto es, la presencia del microorganismo en el torrente circulatorio. Este concepto de SIRS fue introducido también por primera vez en este consenso de 1992 para referirse al conjunto de signos y síntomas fruto de la inflamación que experimentaba el organismo ante una noxa externa, que no tenía por qué ser solo de causa infecciosa, sino que también podían experimentarlo pacientes con otro tipo de patología muy diversa como una pancreatitis, grandes quemaduras, traumatismos, cáncer, etc.^[3,4] El criterio que se estableció para el diagnóstico de SIRS en un paciente, fue la presencia de dos o más de los siguientes signos:^[4]

- Temperatura corporal $>38,3$ °C o <36 °C
- Frecuencia cardiaca > 90 lpm
- Frecuencia respiratoria > 20 rpm o $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHG

- Leucocitosis de > 12.000 leucocitos/mm³ o leucopenia de < 4.000 leucocitos/mm³ o desviación izquierda ($> 10\%$ de formas inmaduras)

Cuando esta respuesta inflamatoria se debía a una infección de cualquier tipo, es cuando se hablaba de sepsis.

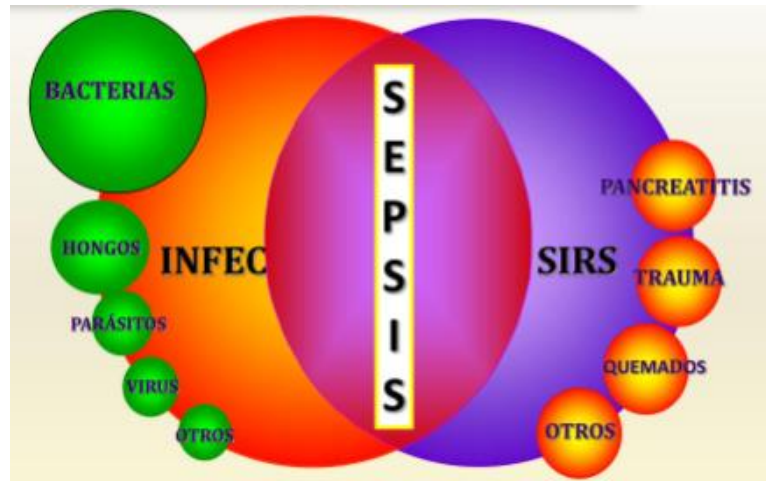
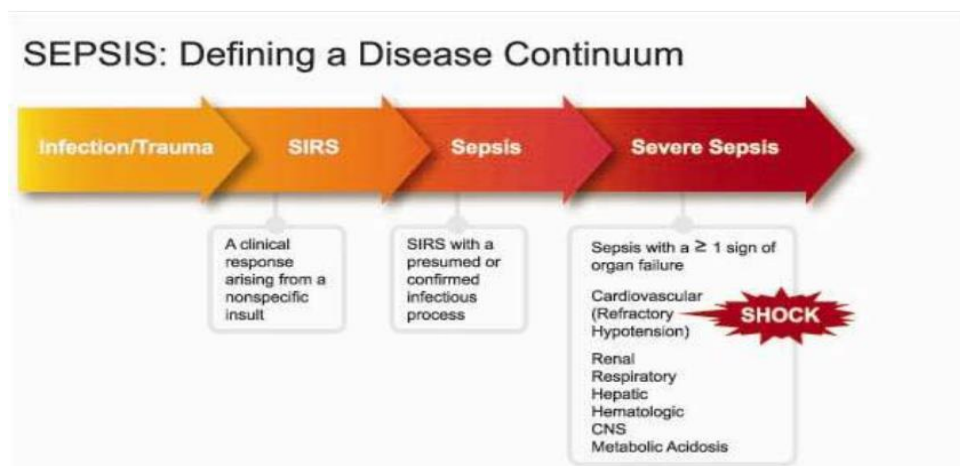


Imagen extraída de <https://www.slideserve.com/ebony-bowen/sepsis-fisiopatolog-a-mediadores-diagn-stico-y-tratamiento>

Este grupo de expertos consideró que cuando se producía hipoperfusión, hipotensión, y/o el fallo de uno o más órganos como consecuencia de una sepsis, ésta pasaba a tener consideración de sepsis grave. Si la hipotensión y la hipoperfusión se mantenían a pesar de una adecuada resucitación con fluidos y aminas, entonces se consideraba que el paciente estaba en estado de shock séptico.^[4]

Vemos de esta manera que la sepsis fue entendida como una entidad dinámica, un continuum clínico que evoluciona en el tiempo, cuyo origen es una infección que hace responder de manera exagerada al huésped mediante una inflamación sistémica que conduce a una hipotensión y una hipoperfusión mantenida en el tiempo que, en caso de no solucionarse, terminará con la vida del paciente debido al fallo en el funcionamiento de los órganos.



(Bone et al. Chest 1992; 101:1644; Wheeler y Bernanrd: N Engl J Med 1993; 340:207)

Esta forma de entender la sepsis como una infección unida a SIRS plantea varias limitaciones. En primer lugar, como anteriormente se ha dicho, la infección no es la única noxa responsable de desencadenar un SIRS, y por lo tanto la mayoría de los pacientes con patología aguda presentarán signos inflamatorios que hagan difícil diferenciar si se trata de un proceso infeccioso. Otra de las debilidades de plantear la sepsis como la presencia de criterios SIRS unidos a infección documentada o sospechada es que aquellos no son necesariamente la expresión de una respuesta exagerada del sistema inmune, encontrándose muchos como la fiebre y la taquicardia presentes en procesos más banales que una sepsis, como en un resfriado común, por ejemplo. Además la presencia de inmunosupresión podría provocar la ausencia de alguno de ellos.^[5]

Por todo ello en el año 2001, se reunieron por segunda vez otro grupo de expertos para reevaluar las definiciones dadas en 1992 de SIRS, sepsis, sepsis grave y shock séptico, así como sus criterios diagnósticos. Las conclusiones de este segundo consenso fueron que, a pesar de reconocer sus limitaciones, se mantendrían las mismas definiciones y se ampliaron los criterios diagnósticos, añadiendo nuevos parámetros que pudieran facilitar la tarea de reconocer a los pacientes con sepsis.^[6]

SEPSIS
Infección documentada o sospechada y uno de los siguientes parámetros:
Parámetros generales
Fiebre (temperatura > 38,3 °C)
Hipotermia (Temperatura < 36 °C)
Frecuencia cardíaca > 90 latidos/minuto o 2 DS por encima del valor normal para la edad
Taquipnea > 30 respiraciones/minuto
Alteración del estado mental
Edema significativo o balance de fluidos positivo (> 20 mL/kg en 24 horas)
Hiperglicemia (glucosa plasmática > 110 mg/dL) en ausencia de diabetes
Parámetros inflamatorios
Leucocitosis (recuento de glóbulos blancos > 12000/μL)
Leucopenia (recuento de glóbulos blancos < 4000/μL)
Recuento de glóbulos blancos normal con más del 10% de formas inmaduras
Proteína C reactiva en plasma > 2 DS sobre el valor normal
Procalcitonina en plasma > 2 DS sobre el valor normal
Parámetros hemodinámicos
Hipotensión arterial (PAS < 90 mmHg, PAM < 70 mmHg o disminución PAS > 40 mmHg en adultos o < 2 DS debajo de lo normal para la edad)
Saturación venosa mixta de oxígeno > 70%
Índice cardíaco > 3,5 L/min/m ²
Parámetros de disfunción orgánica
Hipoxemia arterial (PaO ₂ /FIO ₂ < 300)
Oliguria aguda (gasto urinario < 0,5 ml/kg/h o 45 mm/L por lo menos 2 horas)
Incremento de la creatinina ≥ 0,5 mg/dL
Anormalidades de la coagulación: INR > 1,5 o TTP activado > 60 segundos)
Ileo (ausencia de ruidos hidroaéreos)
Trombocitopenia (Recuento de plaquetas < 100000/μL)
Hiperbilirrubinemia (Bilirrubina total en plasma > 4 mg/dL)
Parámetros de perfusión tisular
Hiperlactatemia (> 3 mmol/L)
Disminución del llenado capilar o moteado







PAS: presión arterial sistólica, PAM: presión arterial media, PaO₂: presión arterial de oxígeno, FIO₂: fracción inspirada de oxígeno * Adaptado de Levy et al. ¹⁹

Criterios diagnósticos de sepsis. Imagen extraída de Neira-Sanchez ER, et al. [6]

Todos estos parámetros no son patognomónicos del proceso séptico, y por tanto, aunque si bien son una herramienta útil, solo sirven como aproximación al diagnóstico de sepsis, y para el reconocimiento de la misma en un paciente se siguieron utilizando los criterios SRIS.

Las dificultades presentes en la definición y diagnóstico de sepsis y la necesidad de nuevas revisiones al respecto después de casi dos décadas llevó a una tercera conferencia de expertos en 2014, que publicó el consenso más reciente hasta la fecha, conocido como sepsis-3. La definición de sepsis como “una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección” pone de manifiesto que la presencia de una disfunción orgánica es implícita a la sepsis, quedando por tanto obsoleto el concepto de sepsis grave y la idea del mismo como una evolución del proceso, pues el diagnóstico mismo de sepsis, con esta nueva forma de entenderla, ya implica gravedad y fallo orgánico.^[1] Este enfoque centrado en el fallo de diversos órganos que supone una potencial amenaza para la vida del paciente hace necesario establecer unos criterios diagnósticos que permitan de una manera precoz el reconocimiento del compromiso orgánico al que conduce la sepsis. En 1994 en una reunión de consenso de la European Society of Intensive Care Medicine se creó el sistema SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)^[7], una escala mediante la cual obtenemos una puntuación basándonos en la medición de diversos parámetros clínicos que reflejan el funcionamiento de los principales órganos. El consenso sepsis-3 asumió el sistema SOFA como criterio para establecer un fallo orgánico cuando la puntuación obtenida sea mayor o igual a 2.^[1]

Escala Sepsis related Organ Failure Assessment (SOFA)

CRITERIO	0	+1	+2	+3	+4
 Respiración PaO ₂ /FIO ₂ (mm Hg) ó SaO ₂ /FIO ₂	>400	>400 221-301	<300 142-220	<200 67-141	<100 <67
 Coagulación Plaquetas 10 ³ /mm ³	>150	<150	<100	<50	<20
 Hígado Bilirrubina (mg/dL)	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12,0
 Sistema nervioso central Escala de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6
 Renal Creatinina (mg/dL) o Flujo urinario (mL/d)	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 <500	>5,0 <200
 Cardiovascular Tensión arterial	PAM≥70 mmHg	PAM<70 mmHg	Dopamina a <5 o Dobutamina a cualquier dosis	Dopamina a 5,1-15 o Adrenalina a ≤0,1 o Noradrenalina a ≤0,1	Dopamina a >15 o Adrenalina a >0,1 o Noradrenalina a >0,1

PaO₂: presión arterial de oxígeno; FIO₂: fracción de oxígeno inspirado; SaO₂: Saturación arterial de oxígeno periférico; PAM, presión arterial media; a). PaO₂/FIO₂ es relación utilizada preferentemente, pero si no está disponible usaremos la SaO₂/FIO₂; b). Medicamentos vasoactivos administrados durante el menos 1 hora (dopamina y noradrenalina como µg/kg/min) para mantener la PAM por encima de 65 mmHg.

Fuente: Manejo clínico del COVID-19: atención hospitalaria. www.msrebs.es

Otra de las definiciones extraídas de esta tercera conferencia internacional de expertos es la de shock séptico como un subgrupo de pacientes en los que diversas anomalías hemodinámicas, metabólicas y celulares son tan intensas que aumentan significativamente la mortalidad, y que clínicamente pueden identificarse por la necesidad del uso de vasopresores de manera prolongada para mantener una presión arterial media mayor o igual de 65 mmHg y un lactato sérico superior a 2 mmol/L en ausencia de hipovolemia.^[1]

Por tanto, la conclusión más importante que se puede extraer del consenso sepsis-3 es que actualmente la visión que se tenía de la sepsis como un proceso evolutivo ya no es útil para entender la sepsis, sino que esta implica desde su mismo inicio una potencial amenaza para la vida de todos los pacientes y especialmente para el subgrupo de pacientes con shock séptico, siendo por tanto fundamental una rápida identificación y diagnóstico, no centrado en criterios de una respuesta inflamatoria sino del fallo de diversos órganos que lleva aparejada la sepsis.

1.2. FISIOPATOLOGÍA DEL SHOCK SÉPTICO

La definición actual de la sepsis nos indica que ésta es el producto de una respuesta desregulada del huésped frente a una infección. La respuesta inmunitaria que tiene lugar en la mayoría de las personas es adaptativa, y cuya finalidad es mantener la infección controlada. Esto sin embargo no tiene lugar en la sepsis, donde no existe un adecuado equilibrio entre procesos proinflamatorios y antiinflamatorios. La respuesta inflamatoria sistémica que se pone en marcha como consecuencia de la activación de diversos mediadores proinflamatorios conduce de manera progresiva a una disfunción orgánica.^[8]

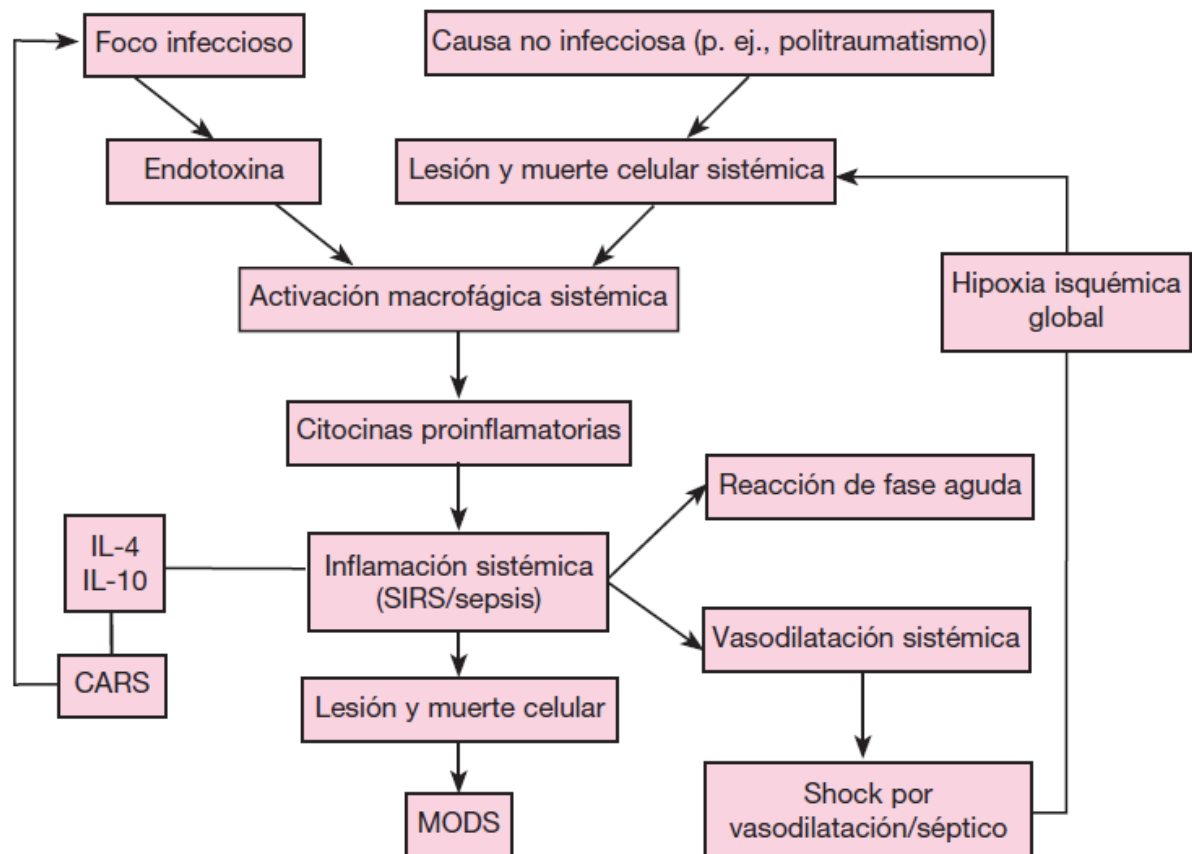
En la fisiopatología de la sepsis intervienen procesos muy diversos en los que participan distintas células y moléculas, siendo la suma y la combinación de todas ellas las responsables de la patogenia de la sepsis. En el artículo de Chiscano-Camón L, Plata-Menchaca E, Ruiz-Rodríguez JC, Ferrer R. (2022). Fisiopatología del shock séptico. *Med Intensiva*, 46, 1-13. se explican cuáles son algunos de estos mecanismos implicados en la fisiopatología de la sepsis:

1.2.1. PROCESOS CELULARES Y MOLECULARES ^[8-10]

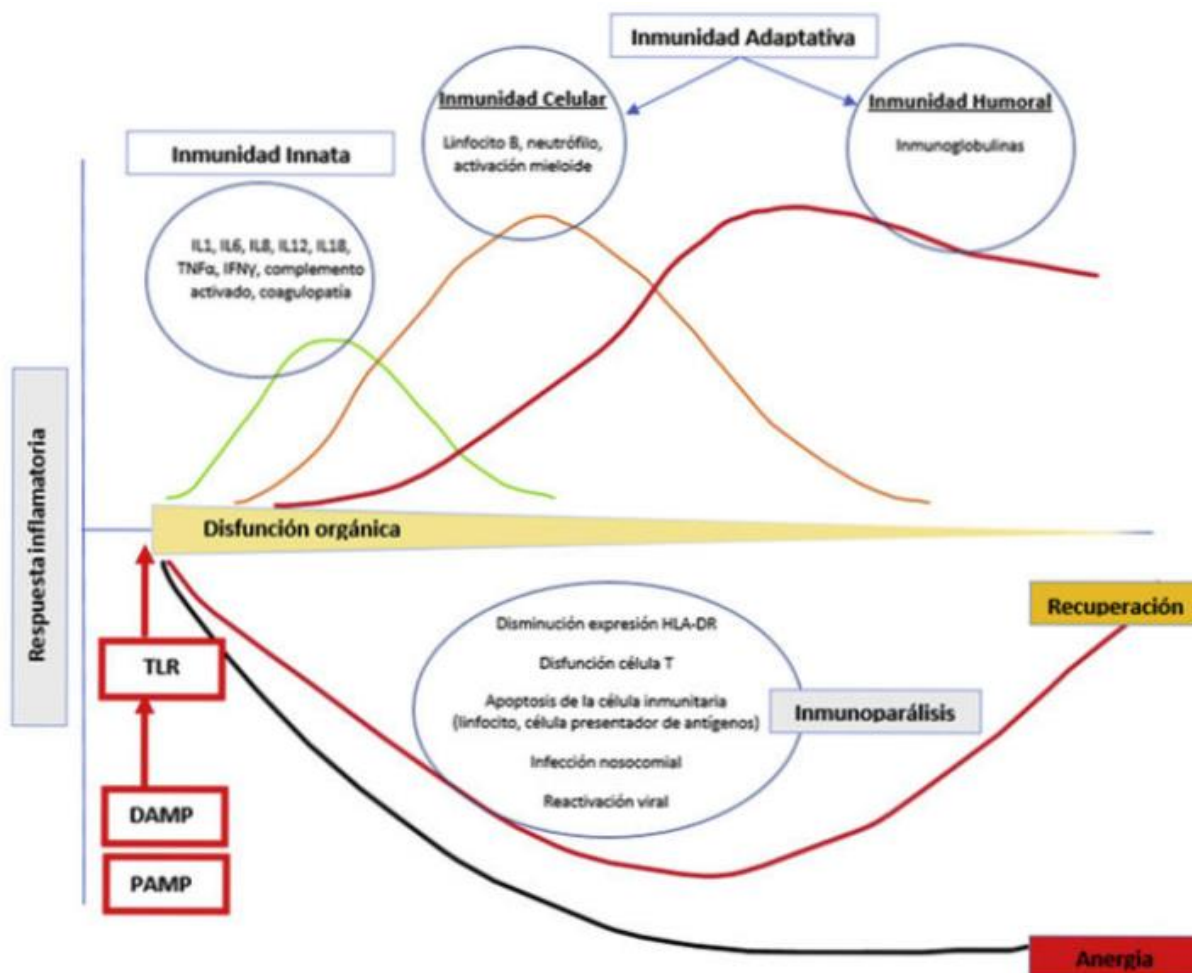
Cuando se produce la infección por un agente patógeno el organismo pone en marcha una respuesta inflamatoria que comienza gracias al reconocimiento de ciertas moléculas que son propias del patógeno, conocidas como *patrones moleculares derivados de patógeno* (PAMPS por sus siglas en inglés). Así mismo, fruto del daño tisular que se produce, se liberan otras moléculas derivadas del propio organismo en el que tiene lugar la infección y el proceso inflamatorio, que también son reconocidas por el sistema inmune y que también producen su estimulación, llamadas *patrones moleculares asociados a daño* (DAMPS por sus siglas en inglés). Las células encargadas del reconocimiento de PAMPS y DAMPS son las llamadas células presentadoras de antígenos (CPA) mediante receptores específicos localizados en su superficie llamados *toll-like receptors* (TLR). Tras la unión de estas moléculas a los TLR se produce una cascada de transducción cuyo resultado es la síntesis y liberación de citocinas proinflamatorias, el aumento de la actividad celular y la activación del sistema inmune adaptativo. Algunas de las citocinas proinflamatorias producidas tras la activación de las CPA (mediada por el factor NF-KB) son las interleucinas (IL) (IL-1, IL-2, IL-18) el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) o el interferón (IFN); y de manera secundaria otras como IL-6, IL-8 o IFN γ . Todas estas

moléculas ponen en marcha el proceso inflamatorio y todos los fenómenos relacionados con el mismo que causan el daño tisular propio de la sepsis y que conducen en última instancia a la disfunción orgánica.

Para combatir esta inflamación sistémica excesiva, el organismo pone en marcha mecanismos compensatorios mediante la liberación masiva de citocinas antiinflamatorias, tratando de contrarrestar la inflamación deletérea, siendo algunas de las más importantes la IL-4 y la IL-10. Este proceso antiinflamatorio puede llevar al extremo contrario del SRIS creándose un estado inmunodeficiente debido a la anergia y apoptosis masiva que estas citocinas antiinflamatorias producen sobre las células del sistema inmune y sobre el endotelio. Este mecanismo compensatorio de la inflamación sistémica se conoce como síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria (CARS por sus siglas en inglés). El CARS y la inmunodeficiencia temporal que éste produce, aumenta el riesgo de nuevas infecciones oportunistas o la reactivación de infecciones latentes que a su vez pueden originar un nuevo SRIS, generándose un círculo vicioso que incrementa más el riesgo de morbimortalidad.



Mecanismos y consecuencias del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). CARS: síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria; MODS: síndrome de disfunción multiorgánica. Imagen extraída Laso Guzmán FJ. Introducción a la medicina clínica: fisiopatología y semiología. 2a. ed. Ámsterdam ; Barcelona [etc.]: Elsevier Masson; 2011. [9]



Evolución de la sepsis. Imagen extraída de Chiscano-Camón L, Plata-Menchaca E, Ruiz-Rodríguez JC, Ferrer R. (2022). Fisiopatología del shock séptico. *Med Intensiva*, 46, 1-13. [8]

1.2.2. ALTERACIONES DE LA HEMOSTASIA [8,10]

La activación de los factores de la coagulación se considera como una respuesta normal y adaptativa del huésped a la infección. Sin embargo en algunos pacientes con sepsis esta activación se produce de manera exagerada causando una coagulación intravascular diseminada (CID).

En un individuo sano el sistema de la coagulación se mantiene en un equilibrio homeostático entre los estados protrombóticos y los antitrombóticos haciendo que la coagulación sea un sistema eficaz y controlado. Cuando se produce la sepsis, la excesiva liberación de mediadores de la inflamación estimulan la activación de los factores de la coagulación llevando al organismo hacia un estado protrombótico. Estos mediadores de la inflamación no solo producen la activación de dichos factores de la coagulación sino que también alteran los elementos encargados de su regulación como el inhibidor de la trombina y el plasminógeno, que ven disminuida su actividad, o el inhibidor del activador del plasminógeno que sufre el proceso contrario viendo aumentada su actividad. Además, en las células del sistema inmune están presentes ciertas moléculas que también producen un estímulo

activador sobre la coagulación, como es el factor tisular. Todos estos eventos sumados son los que llevan a un desequilibrio que tiende hacia un estado protrombótico en el organismo que favorecerá la CID.

A la vez que suceden estos fenómenos, los diversos sistemas antitrombóticos encargados de que no se produzca una activación descontrolada del sistema de la coagulación, como el de la antitrombina III, ven alterados su síntesis y actividad por los diversos mediadores de la inflamación y además se produce un consumo de los elementos de dichos sistemas, todo lo cual favorece aún más el desbalance entre el estado protrombótico y el antitrombótico, tendiendo de manera excesiva hacia el primero.

El sistema de la coagulación no es el único que se altera durante la sepsis, sino que la agregación plaquetaria también se ve afectada. Por un lado durante la CID se produce un consumo de las plaquetas, estando estas disponibles en menor cantidad. Por otro lado, la actividad plaquetaria también se ve perturbada por la acción de las citocinas proinflamatorias liberadas durante el proceso de la sepsis.

Todos estos procesos en conjunto harán que en un primer momento se produzca una situación protrombótica en el lecho microvascular que originará un daño tisular por la isquemia que la CID produce sobre los tejidos celulares; y que posteriormente, debido al consumo que se produce de todos los factores de la coagulación y de las plaquetas, y al mal funcionamiento de los procesos reguladores de la hemostasia, puedan producirse fenómenos hemorrágicos que contribuyan igualmente al daño tisular y a la disfunción orgánica.

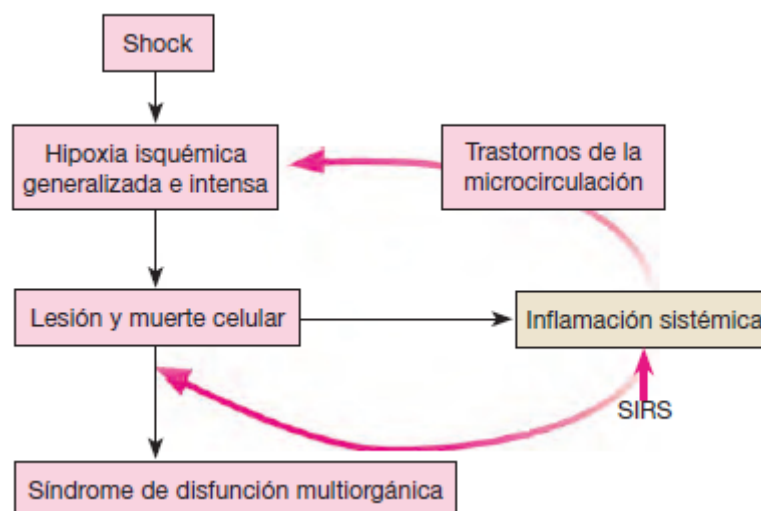
1.2.3. DISFUNCIÓN ENDOTELIAL ^[8,9]

Desde hace años se entiende el endotelio no simplemente como una capa de células que recubren la luz de los vasos con una función meramente estructural, sino como un auténtico órgano que lleva a cabo importantes funciones relacionadas con la regulación de la presión arterial mediante la síntesis de distintos agentes vasoactivos (siendo el Óxido Nítrico el principal vasodilatador), con el mantenimiento de la fluidez de la sangre gracias a la liberación de moléculas que regulan la coagulación y la agregación plaquetaria, y también participa en la regulación de los procesos inflamatorios a través de distintas citocinas producidas por las células endoteliales. Un evento patológico como la sepsis que afecte a la funcionalidad del endotelio dará lugar a alteraciones hemodinámicas, de la hemostasia y de la inflamación. Es por eso por lo que el endotelio está considerado como el principal órgano afectado por la sepsis, pues las distintas citocinas que se liberan durante el proceso producen lo que se denomina como “activación endotelial”, que consiste en la alteración de las funciones normales que el endotelio como órgano lleva a cabo en el organismo. Estas alteraciones conducirán a estados de hipotensión, trombosis e inflamación sistémica en el organismo y el fallo orgánico de ellos derivados.

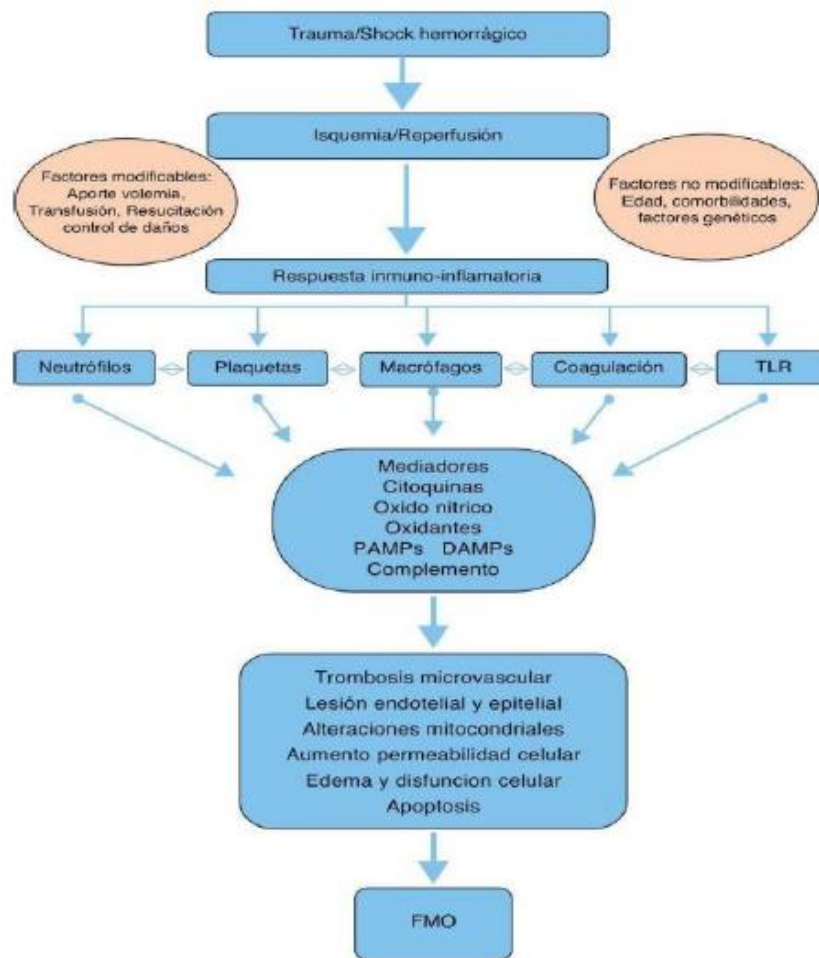
1.2.4. ALTERACIONES HEMODINÁMICAS ^[8,9]

Los mediadores de la inflamación que se producen durante la sepsis conducen a una hipoperfusión generalizada de los tejidos a través de distintos mecanismos. En primer lugar, se produce una vasodilatación generalizada que afecta especialmente a las venas, las cuales ven aumentada su capacitancia. Esto hace que disminuya el retorno venoso, estableciéndose una situación de hipovolemia relativa que da lugar a una bajada del gasto cardiaco. También se

produce la apertura de los shunts arteriovenosos que de normal permanecen cerrados, pasando la circulación desde las arteriolas a las vénulas directamente saltando la microcirculación y haciendo que el gasto cardiaco, ya afectado por la disminución del retorno venoso, sea aún más ineficaz para el correcto mantenimiento de la perfusión tisular. Además hay otro factor fundamental en la disminución del gasto cardiaco y es el aumento de la permeabilidad que estimulan los mediadores de la inflamación, con lo que se produce una pérdida de líquido al tercer espacio que no será útil para el mantenimiento del gasto cardiaco y que incrementará la situación de hipovolemia. Esta situación de hipoperfusión tisular originada por los mecanismos mencionados acabará dando lugar a un ineficaz aporte de oxígeno y nutrientes en los tejidos, produciéndose su muerte y llevando al fallo multiorgánico y por último a la muerte del individuo si no se corrige esta situación. El control de estos eventos es uno de los pilares fundamentales en los que se centra el tratamiento de la sepsis y del shock séptico.



Resumen de los mecanismos de la lesión y muerte celular en el shock. SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Imagen extraída de Laso Guzmán FJ. Introducción a la medicina clínica: fisiopatología y semiología. 2a. ed. Ámsterdam ; Barcelona [etc.]: Elsevier Masson; 2011. [9]



Resumen de la fisiopatología. Imagen extraída de Llompart-Pou JA, Talayero M, Homar J, Royo C. Multiorgan failure in the serious trauma patient. Med Intensiva Engl Ed. 1 de octubre de 2014;38(7):455-62 [11]

1.3. EPIDEMIOLOGÍA

Obtener unos datos precisos sobre la sepsis resulta una tarea difícil. La definición de sepsis ha variado a lo largo del tiempo y por tanto, según los criterios que se utilicen, las cifras pueden variar. Por ejemplo, si se utilizan criterios clásicos como los del SRIS la incidencia de sepsis se establece en un 6.2% de las infecciones diagnosticadas, mientras que si se utilizan otros criterios adicionales, ésta llega al 30%.^[11] Además, establecer unos datos a nivel global es también complicado, pues en los países menos desarrollados no se disponen de los recursos suficientes para investigar las cifras.

A pesar de estas dificultades, la mayoría de los estudios realizados en los distintos países denotan un aumento de la incidencia y la mortalidad de la sepsis a nivel mundial en los últimos

tiempos. Por ello, a día de hoy se considera que la sepsis es una de las patologías que produce más causas de ingresos y muertes en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI).^[10] Un estudio llevado a cabo por el Institute for Health Metrics and Evaluation publicado en 2020, cifró para el año 2017 una incidencia mundial de la sepsis de 48.9 millones de casos y una mortalidad de 11 millones.^[12] El aumento en la incidencia de la sepsis puede ser explicado por el crecimiento de la población envejecida y las diferentes comorbilidades asociadas a la edad, como la diabetes mellitus o el cáncer, situaciones en las que el sistema inmune no funciona de manera competente. También es relevante el incremento de otras patologías inmunosupresoras como el SIDA o enfermedades autoinmunes.^[10] Un informe de la Organización mundial de la salud (OMS) estima una incidencia global de 189 casos por 100.000 habitantes al año y una mortalidad del 26.7%, alcanzando esta una cifra del 42% en pacientes tratados en las UCI.^[13]

En España, un estudio retrospectivo realizado por Josep Darbà y Alicia Marsà, analizó a 311.674 pacientes de diferentes hospitales de España ingresados con sepsis y shock séptico entre 2008 y 2017. De ellos el 51% sufrieron sepsis sin desarrollar shock séptico, con una mortalidad del 23,2%; otro 21,5% sufrieron sepsis con posterior desarrollo de shock séptico, con una mortalidad del 35%; y el 27,3% de los pacientes presentaron shock séptico al inicio con una mortalidad del 42,9%. También estimó un aumento de la incidencia entre 2008 y 2017 de 2.7 puntos, posicionándose en 2017 en 57 casos por 100.000 habitantes al año. La carga económica por año que se desprende de este estudio fue de unos 247 millones de euros.^[14]

Como vemos, la elevada morbimortalidad y el alto coste económico que supone la sepsis, así como el aumento de su incidencia, pone de manifiesto la necesidad de invertir más recursos que consigan un diagnóstico y tratamiento precoces que ayuden a revertir la situación actual.

1.4. CLÍNICA

Como hemos visto, la sepsis es una entidad sistémica que puede afectar a cualquier órgano del cuerpo. Esto hace que los signos y síntomas que un individuo con sepsis puede experimentar sean muchos y muy variados. Además, debemos tener en cuenta que cada infección tiene su sintomatología asociada. A continuación se exponen cuáles algunos de los signos y síntomas de la sepsis:^[15]

❖ Cardiovasculares y hemodinámicas:

- **Disminución de las resistencias vasculares (shock distributivo o vasopléjico)**
- **Taquicardia** (mecanismo compensatorio)
- **Alteración del gasto cardiaco (GC), según el fenotipo hemodinámico, puede producirse:**
 - Aumento del GC con hiperdinamia
ó
 - **Disminución del GC secundario a la disfunción miocárdica asociada a la sepsis con disfunción sistólica** (disminución de la

fracción de eyección) **del ventrículo izquierdo y/o del ventrículo derecho** y/o disfunción diastólica del ventrículo izquierdo.

❖ **Respiratorias:**

- **Taquipnea >22 rpm** (dato precoz de disfunción)
- **Hipoxemia, pudiendo desarrollar síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA)** ($PaO_2/FiO_2 < 300$)

❖ **Neurológicas:**

- **Alteración del nivel de consciencia con un Glasgow < 15**
- **Encefalopatía sin alteraciones electroencefalográficas focales**

❖ **Termorregulación:**

- **Fiebre** (suele ser frecuente pero no constante)
- **Hipotermia** (factor de mal pronóstico)

❖ **Musculares:**

- **Mialgias**
- **Miopatía del enfermo crítico** (en las fases finales)

❖ **Endocrinometabólicas:**

- **Hiperlactacidemia y acidosis metabólica**
- **Insuficiencia suprarrenal relativa pudiendo producir hipoglucemia e hipotensión refractaria a agentes vasoactivos**

❖ **Hematológicas:**

- **Leucopenia** (factor de mal pronóstico)
- **Trombocitopenia** (muy frecuente)
- **CID: plaquetas $\leq 100.000 / mm^3$, aumento del tiempo de protrombina (TP), del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) y del dímero D, y disminución del fibrinógeno**
- **Eventos hemorrágicos** (en piel, mucosas, aparato digestivo y accesos vasculares) **y trombóticos**

❖ **Renales:**

- **Oliguria e hiperazoemia**
- **Daño renal: necrosis tubular aguda, glomerulonefritis, necrosis cortical, nefritis intersticial**
- **Lesión renal secundaria a fármacos**

❖ **Digestivas:**

- **Ictericia colestásica**
- **Fallo hepático agudo** (no es frecuente, pero si se presenta se asocia a peor pronóstico)
- **Náuseas, vómitos, diarrea e íleo**

❖ **Mucocutaneas** (debidas sobre todo a agentes infecciosos):

- **Púrpura fulminante:** *Neisseria meningitidis*, bacilos gram negativos (BGN) y *Staphylococcus aureus*
- **Ectima gangrenosa:** *Pseudomonas aeruginosa* y BGN
- **Eritrodermia generalizada:** shock tóxico por *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*

1.5. DIAGNÓSTICO

La sepsis es una entidad tiempo-dependiente, ya que como su misma definición establece, supone una potencial amenaza para la vida del paciente,^[1] y su pronóstico depende de la precocidad en el reconocimiento y tratamiento. Es por ello que resulta imprescindible un reconocimiento y diagnóstico precoces que permitan instaurar de manera rápida un tratamiento. La presentación de la sepsis en sus etapas iniciales puede ser poco expresiva, sin apenas manifestaciones clínicas ni cambios significativos en las pruebas de laboratorio. A día de hoy sigue sin haber una prueba diagnóstica precisa que podamos determinar como “gold standard” para la sepsis, siendo necesario utilizar una combinación de distintos parámetros clínicos y analíticos para su diagnóstico.^[10] Para el diagnóstico de la sepsis es fundamental tener presentes las dos características clave de esta enfermedad, que son a) se trata de una situación clínica originada por una infección y b) fruto de esta infección se producen una serie de mecanismos fisiopatológicos que provocan lesión en los distintos órganos. Por tanto es necesario la confirmación de estos dos puntos para establecer el diagnóstico de sepsis en un paciente.

En primer lugar se debe sospechar una posible infección, bien sea por la presencia de semiología característica de una determinada noxa (por ejemplo, los signos meníngeos que son

característicos de una meningitis) o bien por el contexto clínico del paciente (por ejemplo, cuadro clínico de malestar general en un paciente inmunodeprimido). Además de la sospecha clínica, para confirmar la infección, necesitamos pruebas microbiológicas, por lo que es fundamental la extracción de muestras para la realización de tinciones, cultivos, antibiogramas y/o PCR (reacción en cadena de la polimerasa) en función de la etiología que se presuma, pero sin que ello suponga una demora en el inicio del tratamiento antibiótico. Se deben extraer siempre, desde dos accesos vasculares distintos, al menos 2 hemocultivos. En pacientes que lleven más de 2 días con un catéter central implantado, uno de estos dos hemocultivos se extraerá del catéter central y el otro de venopunción. La obtención de otro tipo de muestras se realizará en función de la sospecha del posible origen de la infección (orina, esputo, líquido cefalorraquídeo, etc.). Si creemos que se puede tratar de una infección fúngica puede ser útil la determinación de ciertos marcadores como el galactomanano (sospecha de aspergilosis) y el 1,3-beta-D-glucano (marcador de infección fúngica invasiva).^[15]

Una vez sospechada o documentada la infección debemos establecer si la misma está generando una repercusión sistémica. Como ya hemos mencionado, los criterios clásicos de SRIS, si bien pueden ayudarnos a sospechar una sepsis, no resultan útiles para la confirmación de la misma, pues hasta un 93% de los pacientes ingresados en una UCI pueden presentar alguno de estos criterios sin significar por ello que se trate de una sepsis.⁽¹⁶⁾ Además estos parámetros no tienen una gran validez como criterio diagnóstico, ya que tanto su sensibilidad como su especificidad oscilan entre el 27,3 % y el 70,6 %, y el 37,5 % y el 77,5 %, respectivamente.^[17]

Por ello fue necesario elaborar otros criterios que ayudarán a establecer de manera más fiable el diagnóstico precoz de sepsis. Dado que la definición actual de sepsis se centra en el fallo orgánico, se decidió utilizar unos criterios que permitieran valorar y detectar el fallo en el funcionamiento de los principales órganos. El acuerdo al que se llegó fue la utilización de la escala SOFA, que analiza el funcionamiento de los órganos más importantes, dándoles una puntuación de entre 0 y 4 a cada uno, siendo 0 la situación de normalidad y 4 el máximo grado de disfunción, siendo la puntuación máxima que se puede alcanzar de 24. Como criterio se consensuó que una puntuación mayor o igual a 2 puntos establecía un fallo orgánico.^[1,7]

Algunos de los parámetros de la escala SOFA se basan en pruebas de laboratorio que necesitan de tiempo para que se realicen. Esta circunstancia puede retrasar el diagnóstico de sepsis, y, como venimos diciendo, el tiempo es crucial en estos pacientes. Por ese motivo, en el año 2016 se creó una adaptación del sistema SOFA que solo tenía en cuenta parámetros clínicos que pueden ser rápidamente recabados a pie de cama del enfermo, conocido como Quick SOFA (qSOFA).^[18]

Los tres criterios que establece el qSOFA son:

- Tensión arterial sistólica ≤ 100 mmHg
- Frecuencia respiratoria ≥ 22 rpm
- Disminución del nivel de consciencia, definido como un Glasgow ≤ 13

La presencia de dos o más de estos criterios y la presunción de infección permiten sospechar la presencia de sepsis de manera precoz.



Escala qSOFA. Imagen extraída de <https://emergencymedicalminute.org/podcast-22-sepsis-sofa/>

Estas escalas no son solamente útiles para establecer el diagnóstico de sepsis en un paciente, sino que nos permiten evaluar la gravedad y el pronóstico de una sepsis establecida. 24 horas tras el ingreso en UCI, debe calcularse la puntuación SOFA, y repetirlo cada 48 horas. Aquellos pacientes con puntuaciones más altas y/o aquellos que aumenten su puntuación en 48 horas son los que tienen una mayor tasa de mortalidad.^[10]

La sospecha de infección, la microbiología y el uso de las escalas SOFA y/o qSOFA son las principales herramientas en el diagnóstico de la sepsis. Sin embargo existen otras pruebas y biomarcadores que pueden resultar igualmente útiles para el diagnóstico inicial y en la evaluación del tratamiento. Algunos de estos otros parámetros son:^[15]

- o **Ácido láctico:** aunque no es específico de la sepsis, es un buen marcador de hipoperfusión e hipoxia tisular. Se trata de un marcador independiente de mortalidad, por lo que su determinación en la primera hora resulta clave (valores > 2 mmol/l son un factor de mal pronóstico). Tratar de conseguir normalizar sus niveles puede resultar útil como guía en el tratamiento.
- o **Proteína C reactiva (PCR):** niveles elevados apoyan el diagnóstico de inflamación (en el caso de la sepsis, secundaria a la infección).
- o **Procalcitonina (PCT):** sus niveles aumentan conforme lo hace la carga bacteriana. Tiene mayor sensibilidad y especificidad que la PCR para el diagnóstico de infección, aunque al igual que ésta, no es específica de sepsis. Cifras superiores de 2 ng/ml son sugestivas de origen bacteriano. La PCT también es útil para guiar la antibioterapia: si no se produce una reducción de > 70% en las primeras 48-72 horas podemos sospechar de un foco infeccioso no controlado; mientras que si sus niveles se normalizan, podría ser criterio para la retirada de antibióticos.

- o **Pruebas de imagen:** necesarias para localizar el foco de la infección y valorar necesidad de drenaje (control del foco).

1.6. TRATAMIENTO

Dada la alta mortalidad que lleva asociada la sepsis, tras el reconocimiento precoz de la misma, es necesario instaurar un tratamiento lo más rápido posible. Este tratamiento no se compone de una única medida, sino que está formado por la combinación de varias acciones terapéuticas dirigidas a eliminar la infección y evitar el daño orgánico. Con la intención de ayudar a los profesionales sanitarios que atienden a pacientes sépticos a tomar las mejores acciones posibles, se han creado varias guías de práctica clínica que ayudan en el manejo de los pacientes. La más usada, y de carácter internacional, es la “campana sobreviviendo a la sepsis” (Surviving Sepsis Campaign; SSC)^[19], que aporta una serie de recomendaciones para el abordaje inicial de la sepsis. En el ámbito nacional de España, encontramos otra guía de características similares, el Documento Código Sepsis (DCS)^[20].

Los tres pilares fundamentales en los que se basa el tratamiento de la sepsis, y que se deben aplicar de manera precoz y en combinación, son la antibioterapia, el control del foco de infección y la resucitación inicial junto con el tratamiento de soporte.^[15,19,20]

1.6.1. ANTIBIOTERAPIA

Tras la sospecha de sepsis o shock séptico, y una vez obtenidas las pertinentes muestras para el diagnóstico, se recomienda el inicio de la antibioterapia de manera precoz, dentro de la primera hora desde el reconocimiento.^[19] Se empleará antibioterapia de amplio espectro hasta conocer cuál es el agente infeccioso y su antibiograma, pudiendo utilizarse un único antibiótico o la combinación de varios. La elección del antibiótico, o de los antibióticos si se emplean varios, se realizará en función del microorganismo que se sospeche, teniéndose en cuenta para ello la historia clínica (foco infeccioso y factores de riesgo de microorganismos multirresistentes), el contexto clínico (infección comunitaria o nosocomial) y la ecología local.^[15] En función de los posteriores resultados microbiológicos y de la evolución clínica se ajustará el tratamiento al más indicado (desescalada). Aunque la duración debe individualizarse, por lo general se recomienda entre 7-10 días.^[15]

1.6.2. CONTROL DEL FOCO

Si se localiza el foco de infección, es imprescindible el abordaje del mismo. Esto puede incluir medidas como el drenaje de abscesos, desbridamiento de tejidos necróticos, desobstrucción de la vía urinaria o biliar, retirada de catéteres que puedan estar infectados o cirugía en caso de perforación de víscera hueca.^[21]

1.6.3. RESUCITACIÓN Y SOPORTE

Como hemos visto en la fisiopatología, uno de los mecanismos más importantes en la patogenia de la sepsis es la inflamación sistémica que conduce a una vasodilatación generalizada y a una situación de hipotensión que origina una hipoperfusión tisular mantenida que acaba por ocasionar un fallo multiorgánico.^[8,9] Es por eso por lo que las principales medidas terapéuticas en la resucitación inicial deben ir encaminadas a revertir esta situación de hipoperfusión tisular inducida por sepsis (HTIS). Las herramientas fundamentales destinadas a tal propósito son el uso de la fluidoterapia y/o de agentes vasoactivos.^[19,20]

El criterio principal por tanto para el inicio de la reanimación es la presencia de HTIS establecida, entendida esta como disfunción orgánica y/o hipotensión mantenida (PAS < 90 mmHg o PAM \leq 65 mmHg) y aumento del lactato sérico (\geq 4 mmol/l). Una vez detectada o sospechada la HTIS, se debe iniciar la reanimación de manera inmediata, siendo esta una recomendación sin una gran evidencia, ponderándose sólo como la mejor práctica clínica.^[22]

Como primera medida inicial en la resucitación se recomienda la administración de una carga de fluidos de 30 ml/Kg de peso ideal en la primera hora tras el diagnóstico y completar durante las primeras 3h.^[19] Se trata de una intervención que posee una evidencia de baja calidad; aunque resulta una medida segura en la que un alto porcentaje de los pacientes responde de manera positiva.^[22] Existen dos tipos de fluidos que podemos utilizar en el tratamiento, los cristaloides y los coloides, que se diferencian en su comportamiento frente a la membrana plasmática..

Los cristaloides son fluidos que están compuestos fundamentalmente por agua y sales minerales. Su mecanismo de acción consiste en la expansión de la volemia que producen, y la consecuente elevación de la presión hidrostática, que ayudan a aumentar la perfusión tisular. La mayoría de los cristaloides difunden bien en los espacios intra y extracelulares y se eliminan de manera bastante rápida, permaneciendo sólo un 20% del volumen administrado a la hora después de infundirlo. A su vez, los cristaloides se pueden dividir en dos grupos en función de su similitud al plasma sanguíneo. Las “soluciones no balanceadas” son aquellas que presentan una osmolaridad, tonicidad y composición electrolítica diferente de la del plasma. La más empleada es la solución salina al 0,9% (SS 0,9%), que posee una elevada carga de sodio (Na) y cloro (Cl). Este alto contenido en Na es el que permite aumentar la volemia al arrastrar al agua al espacio intravascular. Como contrapartida, eventualmente se pueden originar hipercloremia y acidosis (sobre todo cuando se utilizan grandes volúmenes).. Por otro lado, encontramos las “soluciones balanceadas”, aquellas cuya osmolaridad y composición hidroelectrolítica son similares a las del plasma y que llevan en su composición amortiguadores como lactato, acetato o malato que evitan los desequilibrios acido-base. Además poseen una cantidad menor de cloro que previenen las situaciones de hipercloremia. Algunos de los más empleados son el Ringer lactato o el Plasmalyte®.^[23]

Por su parte, los coloides están compuestos por pequeñas partículas en suspensión que no tienen capacidad de difundir al espacio extravascular, aumentando de esta manera la presión oncótica que favorecerá la difusión del agua al espacio endovascular, siendo este el mecanismo por el que aumentan la volemia. Los coloides artificiales (almidones, gelatinas y dextrans) están contraindicados en la sepsis.^[23]

La recomendación en el momento presente es la preferencia del uso de cristaloides balanceados como medida inicial en la resucitación, en las que la evidencia es clara en cuanto al uso de estos sobre los no balanceados como el SS 0,9%. En cuanto a la albúmina (coloide

natural), se sugiere su utilización en aquellos paciente que hayan recibido una gran cantidad de volumen.^[22,23]

El uso de agentes vasoactivos es otra de las estrategias destinadas a revertir la situación de HTIS. Los fármacos vasoactivos pueden diferenciarse entre fármacos vasopresores, como la noradrenalina (NA), la dopamina, la adrenalina (AD), la vasopresina (VP), la terlipresina o la angiotensina II; y fármacos inotrópicos, como la dobutamina y levosimendan (entre otros). Los vasopresores producen una vasoconstricción periférica que eleva las resistencias vasculares y, por ende, la presión arterial, mejorando la perfusión. Por su parte, los inotropos, estimulan y favorecen la contractilidad cardiaca que, debido a la sepsis, puede estar comprometida.^[24]

La recomendación actual de la SSC es utilizar la NA como fármaco de primera línea para conseguir una PAM objetivo ≥ 65 mmHg,. Cuando se necesitan cantidades superiores a 0,25-0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ de NA para conseguir los objetivos de PAM, se recomienda la asociación de VP en lugar de seguir escalando la NA. Si no se dispusiese de NA o no se consiguiesen los objetivos con la asociación de NA + VP, o bien como fármaco de tercera línea, se recomienda el uso de AD. Así mismo, en aquellos pacientes que presenten disfunción miocárdica se recomienda asociar dobutamina al tratamiento.^[19,24]

A pesar de que consigamos elevar el gasto cardiaco y la presión arterial media mediante la fluidoterapia y/o vasoactivos, la situación de HTIS puede persistir. Esto indica que existe una alteración de la microcirculación y/o una disfunción mitocondrial, situaciones para las que a día de hoy, ningún tratamiento ha demostrado beneficio. La utilización de la *extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO) no ha mostrado resultados positivos, con una mortalidad superior al 80%. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes que presentan disfunción miocárdica inducida por sepsis, parece aumentar la supervivencia, pudiendo ser esta situación indicación de tratamiento con ECMO. Otro aspecto a tener en cuenta es la posibilidad de asociar insuficiencia suprarrenal. Por eso, en aquellos pacientes que necesiten de vasopresores durante al menos 4h o más, se recomienda la asociación de corticoides durante 7 días o hasta que los vasopresores no sean necesarios; lo que ocurra antes. Por último, en los últimos años, se ha intentado poner en práctica el concepto de desresucitación, que consiste en la eliminación de fluidos mediante la administración de diuréticos o con técnicas de reemplazo renal una vez que la situación hemodinámica del paciente se ha estabilizado o, incluso, durante el tratamiento de soporte con vasopresores. Sin embargo, la evidencia disponible hasta el momento sobre esta estrategia no es muy grande, y, por lo tanto, debemos ser cautelosos a la hora de utilizarla.^[22]

Otras medidas de soporte, como la ventilación mecánica o nutrición enteral/parenteral, se adoptarán en función de las necesidades del paciente.

1.7. MONITORIZACIÓN DEL PACIENTE SÉPTICO ^[25-27]

El nivel de monitorización se debe establecer en función de la situación clínica del paciente, empezando primero por una monitorización lo menos invasiva posible y, en caso de que la situación no mejore o empeoreprogrese y empeore, pasaremos a dispositivosinvasivos.

Como venimos mencionando a lo largo de este trabajo, la clave en la patogenia de la sepsis y el shock séptico es la situación de hipoperfusión tisular que se produce debido a las alteraciones hemodinámicas desencadenadas en el proceso, que impiden un adecuado aporte tisular de oxígeno (DO_2). Al mismo tiempo, la sepsis produce un estado de hipermetabolismo que aumenta el consumo de oxígeno celular (VO_2). Ambos eventos

combinados (descenso del DO_2 y aumento de VO_2) acabarán por producir una situación en la que las células no serán capaces de mantener sus requerimientos energéticos (disoxia celular), lo cual llevará en un primer momento a un metabolismo celular anaeróbico (con producción de ácido láctico) y, en caso de persistir el proceso, se llegará a la muerte celular, el fallo orgánico derivado y, por último, el fallecimiento del paciente. Por ello, el objetivo de la resucitación es mantener un DO_2 suficiente que asegure los requerimientos metabólicos.

Vemos por tanto que es fundamental el reconocimiento del estado de hipoperfusión en el paciente séptico, pues la corrección de los parámetros que indican su presencia será lo que guíe la reanimación. Existen varios marcadores de hipoperfusión tisular, distinguiendo aquellos que reflejan cómo se encuentra la perfusión global de los tejidos, y los que nos informan de la perfusión o la situación metabólica de un territorio concreto.

Entre los marcadores generales, los tres más importantes son: la saturación venosa de oxígeno -central ($SvcO_2$) o mixta (SvO_2)-, el ácido láctico y parámetros relacionados con el dióxido de carbono (CO_2).

La SvO_2 indica la cantidad de oxígeno (O_2) que hay en la circulación sistémica después de que haya pasado por la microcirculación y de que los tejidos hayan extraído el O_2 que necesitan. Por tanto nos da una cierta idea del VO_2 y el balance entre DO_2 y VO_2 . La $SvcO_2$ es menos representativa a este respecto. La medición de la $SvcO_2$ se obtiene mediante la inserción de un catéter venoso central a nivel de la vena cava superior (CVC), mientras que la SvO_2 requiere la inserción de un catéter de arteria pulmonar. Una $SvcO_2$ menor del 70%, o una SvO_2 menor del 60-65%, indican un desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno.

El lactato (ácido láctico), fruto del metabolismo anaeróbico que se produce por el inadecuado DO_2 , es considerado como el parámetro que mejor refleja la hipoxia tisular, y es fundamental la medición de sus valores cada 1-2h durante la reanimación inicial para ver su variación en el tiempo y, con ello, poder valorar el pronóstico y la respuesta al tratamiento. Su determinación puede hacerse mediante punción arterial (da una información más precisa) o venosa. Podemos definir el aclaramiento del lactato como $[(\text{valor inicial}) - (\text{valor evolutivo})] / (\text{valor inicial}) \times 100$. Se puede considerar que existe una mejora de la perfusión global ante descensos superiores al 10%.

El uso combinado de $SvcO_2$ y lactato nos da una visión más precisa de cómo se encuentra la perfusión tisular general. Un lactato elevado junto con una $SvcO_2$ baja nos debe hacer sospechar fuertemente de una situación de hipoperfusión generalizada. Sin embargo, un lactato elevado junto con una $SvcO_2$ normal o elevada puede indicar que, a pesar de un DO_2 correcto, las células no son capaces de utilizar de manera eficaz el O_2 , sin poder descartar persistencia de hipoperfusión. En estos casos podemos estimar la diferencia arteriovenosa central de CO_2 (*gap* de CO_2), parámetro estrechamente relacionado con la idoneidad del gasto cardiaco (GC), considerándose anormal un *gap* > 6 mmHg en estas situaciones.

Las recomendaciones actuales indican que lo mejor es el uso combinado de estos tres marcadores a la hora de tomar decisiones clínicas. Los marcadores locales de hipoperfusión, como el *tiempo de llenado capilar*, aunque nos pueden informar de la persistencia de hipoperfusión tisular aun cuando los parámetros generales se hayan normalizado, no son de uso común a día de hoy en la práctica clínica.

Una vez identificada la situación de hipoperfusión tisular, es necesario asegurar el DO_2 adecuado para revertirla. Los factores que contribuyen en el DO_2 son la presión arterial de

oxígeno, la concentración y saturación de hemoglobina y el GC. Las principales alteraciones macrohemodinámicas (vasoplejia y miocardiopatía de la sepsis) que se producen durante la sepsis afectan al GC. Por eso las medidas terapéuticas más importantes van encaminadas a aumentarlo y optimizarlo. La monitorización del GC puede realizarse mediante sistemas de análisis de onda de pulso, o, a través de sistemas de termodilución transpulmonar y del catéter de arteria pulmonar (catéter de Swan-Ganz). No existe un valor “ideal” de GC, sino que este se debe estimar si es adecuado o no en función de la persistencia de hipoperfusión. El GC guarda una relación directamente proporcional con la presión arterial media (PAM) y con el volumen sistólico (VS). Por eso, se busca la modificación de estos dos parámetros en el tratamiento con el fin de aumentar el GC.

Por un lado, la PAM es considerada como el parámetro que guarda más relación con la presión de perfusión tisular (PPT). Para mantener la PPT se recomienda una PAM ≥ 65 mmHg. La monitorización de la PAM se puede hacer de manera no invasiva mediante esfigmomanómetro o, si la situación clínica es más grave, mediante catéter arterial, que nos permite una monitorización continua y observar al instante cambios en sus valores (fundamental cuando es necesario el uso de vasoactivos). Por su parte, el VS depende de la precarga cardiaca (retorno venoso), la contractilidad cardiaca y la postcarga. La primera medida en la resucitación es la administración de fluidos, que persigue aumentar el retorno venoso, y, con ello, la precarga y el VS. También se consigue de esta manera elevar la PAM mediante el aumento de la volemia. Sin embargo, la administración de líquidos no siempre consigue mejorar el GC, y un exceso podría generar efectos perjudiciales. Por eso es recomendable evaluar si el paciente es respondedor a fluidos. El *test de carga de volumen* es el más empleado para evaluar la respuesta. Consiste en administrar un bolo de 500 ml de cristaloides y medir la variación que se produce en el GC. Si esta variación es superior al 15% respecto al basal, se considera un paciente respondedor. El principal problema de este método es que tenemos que esperar para comprobar su resultado, asumiendo el riesgo de que el paciente no responda y perdamos tiempo. Por eso se buscan otros métodos que permitan comprobar la respuesta incluso antes de la administración de líquidos. Los parámetros que podemos monitorizar para tal fin pueden dividirse en estáticos o dinámicos. Los parámetros estáticos reflejan el estado de la precarga en un momento concreto del tiempo. El más utilizado ha sido la presión venosa central (PVC), que puede medirse mediante un CVC en la vena cava superior. En la actualidad estos parámetros estáticos no se recomiendan para predecir la respuesta a fluidos. Los parámetros dinámicos son capaces de mostrar la respuesta a cambios temporales y reversibles de la precarga. Los más usados se exponen al final del capítulo.

Por último, la sobrecarga hídrica que puede originar la administración de líquidos, con los consecuentes efectos adversos que esta origina (como el edema de pulmón), hace necesario evaluar el riesgo de que se produzca. Los dos parámetros más usados para ello son la medición de la PVC y la estimación del agua extravascular pulmonar (EVLW). Valores altos de PVC y EVLW indican un gran riesgo para la administración de líquidos.

Método	Variable	Punto de corte	Consideraciones
Variación de la presión de pulso (VPP) o variación del volumen sistólico (VVS)	Presión de pulso o volumen sistólico	12% 12%	Pacientes sedados y bien adaptados a ventilación mecánica No interpretable en casos de: <ul style="list-style-type: none"> • Arritmia cardíaca • Distensibilidad pulmonar o torácica disminuidas • Respiración espontánea Falsos negativos potenciales: <ul style="list-style-type: none"> • Volumen corriente bajo (≤ 6 ml/kg) Falsos positivos potenciales: <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia de ventrículo derecho
Variación de la vena cava inferior (VCI)	Diámetro	12%	Variaciones de la VCI inducidas por la respiración y evaluadas por ecocardiografía Habilidad y experiencia requeridas No interpretables en caso de: <ul style="list-style-type: none"> • Distensibilidad pulmonar o torácica disminuidas • Respiración espontánea • Insuficiencia de ventrículo derecho
Variación de la vena cava superior (VCS)	Diámetro	36%	Variaciones de la VCS inducidas por la respiración y evaluadas por ecocardiografía transesofágica Habilidad y experiencia requeridas No interpretables en caso de: <ul style="list-style-type: none"> • Distensibilidad pulmonar o torácica disminuidas • Respiración espontánea • Insuficiencia de ventrículo derecho
Test de elevación pasiva de las piernas	Gasto cardíaco	10%	Evaluado por los cambios en el gasto cardíaco/índice cardíaco Los pacientes pueden tolerar mal la maniobra o puede estar contraindicada (p. ej., en presencia de hipertensión intracraneal)
Test de oclusión al final de la espiración (EEOT)	Gasto cardíaco	5%	Solo en pacientes intubados, deben poder tolerar una pausa ventilatoria de 15 s Puede no ser válido en volumen corriente de 6 ml/kg
"Mini" fluid challenge: administración de bolo de 50-100 ml de fluidos	Gasto cardíaco	6%	No totalmente validado Requiere una técnica muy precisa de medición del gasto cardíaco
Tidal volume challenge	VPP o VVS	3,5%	Útil para superar las limitaciones del volumen corriente o la "zona gris" de la VPP/VVS

Parámetros dinámicos de respuesta a volumen. Imagen extraída de Caballer A, et al. [25]

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La sepsis se define como “una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección”.^[1] Se trata de una de las enfermedades que más morbimortalidad producen en todo el mundo.^[13] Su incidencia ha aumentado en los últimos tiempos, y a día de hoy se considera que una de las principales causas que produce más ingresos y muertes en las Unidades de Cuidados Intensivos.^[10,14] Dada la alta mortalidad que lleva asociada la sepsis resulta imprescindible un reconocimiento y diagnóstico precoces que permitan instaurar de manera rápida un tratamiento. Los tres pilares fundamentales en los que se basa el tratamiento de la sepsis son la antibioterapia, el control del foco de infección y la resucitación inicial junto con el tratamiento de soporte.^[15,19,20] Uno de los mecanismos más importantes en la patogenia de la sepsis es la inflamación sistémica que conduce a una vasodilatación generalizada y a una situación de hipotensión que origina una hipoperfusión tisular mantenida que acaba por ocasionar un fallo multiorgánico.^[8,9] Es por eso por lo que las principales medidas terapéuticas en la resucitación inicial deben ir encaminadas a revertir esta situación de hipoperfusión. Las herramientas fundamentales destinadas a tal propósito son el uso de la fluidoterapia y/o de agentes vasoactivos.^[19,20] La fluidoterapia forma parte de la primera línea de tratamiento en la resucitación de la sepsis, siendo su principal objetivo restablecer la perfusión tisular y así evitar la evolución a fracaso multiorgánico y muerte. Sin embargo, también es sabido que la sobrecarga hídrica en estos pacientes se relaciona con efectos deletéreos, y además es un factor independiente asociado a la mortalidad.^[19,23] El uso de la noradrenalina como agente vasoactivo de primera elección tiene un gran consenso y forma parte de las recomendaciones de la SSC.^[19] Sin embargo, no existe acuerdo de cuando es el mejor momento para iniciarla (durante la administración de la fluidoterapia inicial o tras finalizarla).^[22] No obstante, la administración temprana de agentes vasoactivos puede conseguir disminuir la cantidad de fluidos administrados.^[24] Por ello, el objetivo del trabajo es revisar la evidencia científica que existe hasta el momento y comparar los resultados de una resucitación secuencial con altos volúmenes de fluidos e inicio de drogas vasoactivas si no se alcanza la estabilidad hemodinámica frente al inicio precoz de agentes vasoactivos asociado a una estrategia restrictiva de fluidoterapia.

Cardiovascular	Pulmonar	Abdominal	Renal	SNC	Piel-muslo
Edema pulmonar, disfunción del VI	Edema pulmonar	Edema GI	Edema renal	Edema cerebral	Edema tisular
↓ Retorno venoso	Hipoxemia	Ascitis	↓ Filtrado glomerular	Alteración de la conciencia, confusión	↓ Perfusión periférica
↓ FE, GC	Derrame pleural	Hipertensión abdominal	↑ Presión venosa renal	Delirio, coma	↑ Úlceras de presión
↑ PVC, POAP	Alteración de la distensibilidad pulmonar	↑ Presión intraabdominal	↑ Presión intersticial	↓ Presión de perfusión cerebral	↓ Masa muscular
Depresión miocárdica	↓ Volumen pulmonar	↑ Permeabilidad intestinal	Insuficiencia renal agudo	↑ Presión intracraneal	↓ Movilidad
Dilatación del VI	↓ Gradiente alveoloarterial	↑ Traslocación bacteriana	↑ Creatinina, uremia	Hipertensión intracraneal	Poor evolución de las heridas
Disfunción diastólica	↑ Trabajo respiratorio	Síndrome compartimental:	↑ Resistencia vascular renal	Síndrome compartimental intracraneal	↑ Infección de heridas
Edema miocárdico	Dificultad destete VM	• GI	Retención de agua y solutos	Síndrome compartimental intracraneal	
Derrame pericárdico	↑ NAVM	• Hepático	Síndrome compartimental renal	↑ Presión intraocular	
Alteración de la conducción AV		• Pared abdominal		Síndrome compartimental ocular	
Arritmias		↓ Perfusión esplácnica			
		↓ pH intragástrico			
		Colestasis			
		↓ Actividad de CP450			
		Intolerancia digestiva			

AV: auriculoventricular; CP450: citocromo 450; FE: fracción de eyección; GC: gasto cardíaco; GI: gastrointestinal; NAVM: neumonía asociada con VM; POAP: presión de oclusión de la arteria pulmonar; PVC: presión venosa central; VI: ventrículo izquierdo; VM: ventilación mecánica; ↑: aumento; ↓: reducción.

Complicaciones de la sobrecarga hídrica. Imagen extraída de Sa MB, et al. [23]

3. MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica disponible en el momento actual para valorar y comparar dos líneas de tratamiento diferentes en el manejo hemodinámico de la sepsis y el shock séptico, e intentar arrojar mayor claridad sobre cuál de las dos es más recomendable en la práctica clínica.

Para el diseño, estructura y redacción de este estudio se utilizaron las recomendaciones de la declaración PRISMA del 2020 para la elaboración y publicación de revisiones sistemáticas.

3.1. FORMULACIÓN DE LA PREGUNTA DE ESTUDIO

La pregunta que intentamos responder con el presente estudio es si una fluidoterapia restrictiva con un inicio precoz de agentes vasoactivos es más conveniente que un uso liberal de fluidos en un primer momento e inicio posterior de vasoactivos en caso de no conseguir los objetivos en el manejo hemodinámico del paciente con sepsis y/o shock séptico.

El tema objeto de estudio se planteó siguiendo el sistema PICO (siglas de Patient, Intervention, Comparison y Outcome) de la siguiente manera:

P (paciente): adultos con sepsis y/o shock séptico.

I (intervención): fluidoterapia restrictiva e inicio precoz de vasopresores

C (comparación): fluidoterapia liberal y demorar el uso de vasopresores

O (resultados, outcomes): complicaciones secundarias al tratamiento, tiempo de recuperación y tasas de mortalidad.

3.2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La revisión sistemática se llevó a cabo usando el motor de búsqueda de la base de datos PubMed mediante los MeSH Terms y la combinación de estos con los operadores booleanos AND y OR. Como límite de tiempo, se utilizaron solo aquellos artículos publicados desde 2018 hasta la fecha de la última revisión realizada, a saber, el 1 de marzo de 2023. El idioma aplicado para la búsqueda fue aquellos artículos redactados en inglés o español.

El algoritmo de búsqueda quedó configurado de la siguiente manera:

(((((fluid therapy[MeSH Terms]) OR (restrictive fluid therapy)) AND (hypotension[MeSH Terms])) AND (sepsis[MeSH Terms])) OR (((vasopressor agents[MeSH Terms]) OR (early vasopressor)) AND (septic shock[MeSH Terms]))

Los filtros aplicados en la búsqueda sobre el tipo de artículo fueron los siguientes: ensayo clínico, metaanálisis, ensayo controlado aleatorizado, revisión y revisión sistemática.

3.3. PROCESO DE SELECCIÓN

El proceso de revisión y selección de artículos fue llevado a cabo por un solo investigador utilizando los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

3.3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes adultos con sepsis y/o shock séptico tratados con fluidos y/o vasopresores
- Artículos que comparen el tratamiento estándar con fluidos con un tratamiento restrictivo de los mismos.
- Artículos que estudien y/o comparen el uso precoz de agentes vasoactivos con el uso más tardío de estos
- Tipo de artículo: ensayo controlado aleatorizado, ensayo clínico, estudio retrospectivo, revisión sistemática y metaanálisis
- Artículos de libre acceso o de acceso gratuito a través de otras instituciones
- Artículos en inglés o español

3.3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Tratamiento de cualquier otro tipo de shock (cardiogénico, hipovolémico, obstructivo o disociativo)
- Tratamiento distinto a fluidos y/o vasopresores
- Población pediátrica
- Estudios en modelos animales
- Artículos de pago
- Artículos en cualquier otro idioma distinto a los recogidos en los criterios de inclusión

En primer lugar se llevó a cabo una lectura de título y resumen de los resultados obtenidos con la estrategia de búsqueda anteriormente detallada, para escoger las publicaciones que debían ser sometidas a lectura completa del artículo. Con esta primera estrategia de búsqueda se seleccionaron aquellos artículos cuyo resumen dejaba claro que investigaban la pregunta de estudio de nuestra revisión, o bien que tenían el potencial suficiente para ser incluidos tras su lectura completa; y, también, se seleccionaron aquellos cuyo resumen no dejaba claro si podían ser útiles para la revisión, haciéndose por tanto necesaria la lectura completa de los mismos. Con la lectura de resúmenes también se desecharon aquellos que claramente no mostraban relación alguna con el tema de estudio. Tras la lectura completa de todos los artículos escogidos mediante lectura de resumen, se seleccionaron para la revisión aquellos que cumplían los criterios de inclusión, descartando aquellos que no los cumplieren o bien que tuvieran alguno de los criterios de exclusión señalados.

Además, tras la lectura completa de los artículos seleccionados, se obtuvieron nuevos artículos utilizando la bibliografía de los primeros, y, tras ser revisados también, finalmente fueron incluidos en el estudio.

Por último, durante el trascurso de la elaboración de este trabajo, en la bibliografía de uno de los artículos utilizados para la redacción de la introducción ^[24] se halló una nueva publicación que podía ser relevante, y que, tras su lectura, también se incluyó.

En la siguiente tabla se recogen los artículos seleccionados para la revisión

TÍTULO	AUTOR	FECHA DE PUBLICACIÓN
1- Timing of vasopressor initiation and mortality in septic shock: a cohort study	Beck V, et al.	2014, Mayo
2- Early versus delayed administration of norepinephrine in patients with septic shock	Bai X, et al.	2014, Octubre
3- Restricting volumes of resuscitation fluid in adults with septic shock after initial management: the CLASSIC randomised, parallel-group, multicentre feasibility trial	Hjortrup, et al.	2016, Noviembre
4- Restricted fluid resuscitation in suspected sepsis associated hypotension (REFRESH): a pilot randomised controlled trial	Macdonald, et al.	2018, Octubre
5- Early Use of Norepinephrine in Septic Shock Resuscitation (CENSER)	Permpikul C, et al.	2019, Mayo
6- Early Use of Norepinephrine Improves Survival in Septic Shock: Earlier than Early	Elbouhy MA, et al.	2019, Agosto
7- Delayed vasopressor initiation is associated with increased mortality in patients with septic shock	Colon Hidalgo D, et al.	2020, Febrero
8- Effects of very early start of norepinephrine in patients with septic shock: a propensity score-based analysis	Ospina-Tascón GA, et al	2020, Febrero
9- Timing of norepinephrine initiation in patients with septic shock: a systematic review and meta-analysis	Li Y, et al.	2020, Agosto
10- Norepinephrine potentiates the efficacy of volume expansion on mean systemic pressure in septic shock	Adda, et al.	2021, Agosto
11- The effect of early vasopressin use on patients with septic shock: A systematic review and meta-analysis	Huang H, et al.	2021, Octubre
12- Early Restrictive or Liberal Fluid Management for Sepsis-Induced Hypotension.	I Shapiro, et al.	2023, Febrero

Se incluyeron finalmente doce artículos en nuestra revisión. Podemos distinguir entre aquellas publicaciones que estudian un inicio precoz de vasopresores frente a su uso más tardío; las que comparan una estrategia de fluidos restrictiva confrontada a una fluidoterapia liberal; las que estudian la asociación entre fluidos y vasopresores; y, por último, aquellas que comparan estrategias combinadas, es decir, inicio precoz de vasoactivos asociados a restricción de fluidos versus tratamiento estándar de fluidos y asociación/ajuste posterior de vasoactivos si no se logra alcanzar los objetivos hemodinámicos. Todas las publicaciones se centran en pacientes adultos con sepsis o shock séptico. Los resultados que obtienen cada una de las publicaciones de nuestra revisión se exponen a continuación.

4.1. INICIO PRECOZ DE AGENTES VASOACTIVOS

Beck V, et al:^[28] Estudio retrospectivo de pacientes adultos (≥ 18 años) diagnosticados con shock séptico utilizando una base de datos de 28 UCI (quirúrgicas, médicas y mixtas) en Canadá, Estados Unidos y Arabia Saudita durante el período comprendido entre 1996 y 2008. Se consideró que un episodio de hipotensión (definido como una presión arterial media < 65 mmHg, una presión arterial sistólica < 90 mmHg o un descenso de la presión sistólica basal de 40 mmHg) representaba el estadio inicial del shock séptico cuando la hipotensión persistió desde el inicio a pesar de la administración de líquidos (> 2 l de solución salina o equivalente) (hipotensión persistente), o cuando la hipotensión solo mejoró transitoriamente con reposición de líquidos (resolución de la hipotensión durante < 1 hora) (hipotensión recurrente). La hipotensión que se resolvió después de la reanimación exclusiva con líquidos sin deterioro clínico posterior no se consideró que representara la aparición inicial de hipotensión relacionada con el shock séptico. Además, se excluyeron de la base de datos los pacientes tratados exclusivamente con un inotrópico sin vasopresor durante las primeras 24 horas. En total, se incluyeron 6.514 pacientes en este análisis. El resultado primario que se evaluó en el estudio fue la relación entre la supervivencia (ajustada y no ajustada a variables independientes de mortalidad) al alta hospitalaria y el retraso en el inicio del vasopresor. La mediana de tiempo hasta el inicio del vasopresor fue de 3 horas (rango de 25 a 75 %: 1 a 7,1 horas). El vasopresor más utilizado fue la noradrenalina. La tasa de mortalidad global no ajustada fue del 53%. Los factores independientes de mortalidad incluyeron insuficiencia hepática (odds ratio (OR) 3,46, intervalo de confianza (IC) del 95 %, 2,67 a 4,48), cáncer metastásico (OR 1,63, IC, 1,32 a 2,01), SIDA (OR 1,91, IC, 1,29 a 2,49), malignidad hematológica (OR 1,88, IC, 1,46 a 2,41), neutropenia (OR 1,78, IC, 1,27 a 2,49) e hipertensión crónica (OR 0,62 IC, 0,52 a 0,73). El retraso en el inicio de la terapia antimicrobiana adecuada (OR 1,07/h, IC, 1,06 a 1,08), la edad (OR 1,03/año, IC, 1,02 a 1,03) y la puntuación en el score APACHEII (OR 1,11/ punto, IC, 1,10 a 1,12) también resultaron ser factores independientes significativos de la mortalidad. Después del ajuste, solo se encontró una correlación débil entre el retraso del vasopresor y la mortalidad hospitalaria (OR ajustado 1,02/h, IC del 95%: 1,01 a 1,03, $p < 0,001$). Este efecto débil fue impulsado en su totalidad por el grupo de pacientes con los retrasos más prolongados ($> 14,1$ horas). Otro resultado secundario que se analizó fue la aparición de fallo orgánico, donde se encontró una relación significativa entre este y el retraso en el inicio de vasopresor: renal, $p = 0,0182$; respiratorio, $p < 0,0001$; hematológico, $p = 0,0788$; sistema nervioso central, $p = 0,0208$; coagulación, $p = 0,0089$; metabólico, $p < 0,000$; siendo el mayor impacto también en los retrasos más prolongados (> 14 horas).

Bai, et al:^[29] Estudio retrospectivo de pacientes adultos (≥ 18 años) diagnosticados con shock séptico utilizando una base de datos de 2 UCI quirúrgicas del Hospital Jinling en Nanjing, China, durante el período comprendido entre 2011 y 2012. Los parámetros utilizados para establecer la presencia de shock séptico fueron los mismos del estudio de Beck V, et al ^[28]. En total, se incluyeron en el análisis 213 pacientes que no tuvieran otra causa obvia de shock. El resultado primario que se evaluó fue la mortalidad global a los 28 días. Todos los pacientes recibieron noradrenalina (NA) como agente vasoactivo inicial. El tiempo promedio hasta la administración inicial de noradrenalina fue de $3,1 \pm 2,5$ horas. Se comparó un grupo de NA temprana con un grupo de NA tardía, que recibió noradrenalina < 2 horas y ≥ 2 horas después del inicio del shock séptico, respectivamente. La mortalidad global a los 28 días fue del 37,6%. La relación entre la mortalidad hospitalaria y el tiempo hasta la administración inicial de

noradrenalina fue del 27,5 % si la administración de noradrenalina se iniciaba < 1 hora después del inicio del shock séptico, del 30,4 % si se iniciaba de 1 a 2 horas después del inicio y del 65,2 % si se iniciaba \geq 6 horas después del inicio. La mortalidad a los 28 días fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron noradrenalina \geq 2 horas después del inicio del shock séptico y aumentó en comparación con los que la recibieron < 2 horas después del inicio (OR de muerte = 1,86; 1,04 a 3,34; $p = 0,035$). El OR de muerte fue 2,16 (1,23 a 3,81, $p = 0,007$) cuando se administró noradrenalina después de tres horas y 3,61 (1,45 a 8,95, $p = 0,004$) cuando se administró después de seis horas. La mortalidad a los 28 días fue del 29,1 % en el grupo de NA temprana (dentro de las dos horas) y del 43,3 % en el grupo de NA tardía (después de dos horas). Además, los pacientes del grupo de NA temprana recibieron una menor cantidad de líquido intravenoso dentro de las primeras 24 horas en comparación a los de NA tardía ($6,2 \pm 0,6$ L versus $6,9 \pm 0,7$ L; $p < 0,001$).

Permpikul C, et al.^[30] Ensayo clínico controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego, realizado en el Hospital Siriraj, Bangkok, Tailandia, en el que se estudia a pacientes adultos (≥ 18 años) diagnosticados de sepsis con hipotensión, durante el período comprendido entre octubre de 2013 y marzo de 2017. Se utilizaron los criterios de diagnóstico de sepsis de la Surviving Sepsis Campaign y el criterio de hipotensión (entendida como una presión arterial media <65 mmHg) para la inclusión de los pacientes en el ensayo. En total, se aleatorizaron 310 pacientes. Los pacientes fueron asignados al azar para recibir administración temprana de noradrenalina (grupo de norepinefrina temprana; $n = 155$) o placebo (grupo de tratamiento estándar; $n = 155$), junto con reanimación con líquidos al inicio de la reanimación por hipotensión. El resultado primario que se evaluó fue la tasa de control del shock (definida como el logro de una presión arterial media ≥ 65 mm Hg, con un flujo de orina $\geq 0,5$ ml/kg/h durante 2 horas consecutivas o una disminución del lactato sérico ≥ 10 % desde el inicio) 6 horas después diagnóstico. El tiempo medio hasta la administración de noradrenalina fue significativamente más corto en el grupo de NA temprana (93 vs. 192 min; $p < 0,001$). La tasa de control del shock a las 6 horas fue significativamente mayor en el grupo de NA temprana (76,1 % frente a 48,4 %; $p < 0,001$). Otros resultados secundarios analizados fueron la mortalidad a los 28 días, la cantidad de líquidos intravenosos recibidos o la incidencia de otras complicaciones. La mortalidad a los 28 días no fue diferente entre los dos grupos: 15,5 % en el grupo de NA temprana versus 21,9 % en el grupo de tratamiento estándar ($p = 0,15$). Tampoco se encontró diferencias significativas en cuanto a la cantidad total de líquidos administrados (Anexo I). Sí se asoció una menor incidencia de edema pulmonar cardiogénico (14,4 % frente a 27,7 %; $p = 0,004$) y arritmia de nueva aparición (11 % frente a 20 %; $p = 0,03$) en el grupo de NA temprana.

Elbouhy, et al.^[31] Estudio prospectivo, aleatorizado y controlado, realizado en el Hospital El-Araby, Menopheya, Egipto, en el que se estudia a pacientes adultos (≥ 18 años) ingresados en el servicio de urgencias por diagnóstico de shock séptico, durante el período comprendido entre enero de 2017 y diciembre de 2018. El shock séptico se identificó como la presencia de infección confirmada o sospechada con qSOFA positivo, junto con hipotensión (presión arterial media <65 mmHg) y lactato >2 mmol/L. En total, se aleatorizaron 101 pacientes. El grupo de estudio recibió reanimación inicial con la administración simultánea de líquidos cristaloides y noradrenalina (grupo de NA temprana; $n = 57$), mientras que en el grupo de control la administración de NA se realizó después de la reanimación con líquidos (grupo de NA tardía; $n = 44$). La infusión de NA comenzó a los 25 (20-30) y 120 (120-180) min en los grupos

temprano y tardío ($p = 0,000$, IC del 95 % -100 [$-140, -100$]). El resultado primario analizado fue la supervivencia hospitalaria. El grupo de NA temprana tuvo una tasa de supervivencia del 71,9 % en comparación con el 45,5 % en el grupo tardío ($p = 0,007$). En los supervivientes, la administración de NA comenzó después de 30 (20-120) frente a 120 (30-165) min en no supervivientes ($p = 0,013$, IC del 95 % -15 [$-60,0$]). El objetivo de una PAM ≥ 65 mmHg se consiguió alcanzar antes en el grupo de NA temprana: después de 2 (1-3,5) h en comparación con las 3 (2-4,75) h en el grupo tardío ($p = 0,003$, IC 95% -1 [$-1,0$]). El lactato disminuyó en 37,8 (24-49)% durante las primeras 6 h en el grupo temprano en comparación con 22,2 (3,3-38)% en el grupo tardío ($p = 0,005$, IC del 95 % $13,96$ [$4,24,2$]). Además, otro de los resultados secundarios estudiados fue la cantidad de líquidos administrados, que fue significativamente menor en el grupo de NA temprana, 25 [18,8-28,7] ml/kg frente a 32,5 [24,4-34,6] ml/kg del grupo tardío ($p = 0,000$, IC del 95 % $-5,5$ [$-8,2, -2,8$]). Los supervivientes tuvieron un volumen de reanimación de 25,7 (22,4-32) ml/kg mientras que los que fallecieron tuvieron 28,4 (20,6-33,7) ml/kg ($p = 0,5$, IC del 95 % $-0,9$ [$-3,8, 2,2$]).

Colon Hidalgo, et al:^[32] Estudio retrospectivo de pacientes adultos (≥ 18 años) incluidos en una base de datos del Centro Médico de la Universidad de Loyola, EEUU, durante el período comprendido entre el 1 de enero de 2017 y el 30 de julio de 2017 diagnosticados de shock séptico, según los criterios de sepsis-3, a los que se les indicó vasopresores. Se incluyeron en el análisis un total de 119 pacientes. El tiempo hasta el inicio de vasopresores se definió como el tiempo entre la primera PAM registrada < 65 mmHg y el momento en el que se iniciaron los vasopresores. Los pacientes se dividieron en dos grupos: tiempo hasta vasopresor ≤ 6 h vs > 6 h. 76 pacientes (63,9%) recibieron vasopresores dentro de las 6 h desde la hipotensión inicial y 43 pacientes (36,1%) recibieron vasopresores después de las 6 h desde la hipotensión inicial. El resultado primario evaluado fue la mortalidad a los 30 días. La mortalidad a los 30 días fue significativamente menor en el grupo que recibió vasopresores dentro de las 6 h en comparación con los pacientes que recibieron vasopresores después de 6 h (25 % frente a 51,1 %, $p < 0,01$). Además, el tiempo hasta alcanzar el objetivo de PAM > 65 mmHg fue más corto en el grupo vasopresor temprano (1,5 [0,6-2,5] horas frente a 3 [1-6] horas, $p < 0,01$). El volumen total de líquidos administrados dentro de las primeras 6 horas fue similar en ambos grupos: 2100 (1000-3000) ml en el grupo de vasopresores ≤ 6 h frente a los 2000 (500-2677) ml en el grupo de vasopresores > 6 h ($p = 0,51$).

Ospina-Tascón, et al:^[33] Estudio de pacientes adultos (≥ 18 años) diagnosticados con shock séptico, según los criterios establecidos en la SSC y en la segunda conferencia internacional para la definición de sepsis del 2001. Un total de 337 pacientes con sepsis que requerían soporte VP durante al menos 6 h fueron seleccionados inicialmente de una base de datos recolectada prospectivamente en una UCI mixta de un hospital universitario en Colombia (Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia) entre enero de 2015 y febrero de 2017. Los pacientes se clasificaron en categorías de inicio muy temprano (VE-VP) o inicio tardío del vasopresor (D-VP) según si la NA se inició o no dentro o antes de la siguiente hora de la primera carga de fluidos de reanimación. Los pacientes del grupo VE-VP recibieron significativamente una menor cantidad de líquidos de reanimación al inicio del vasopresor (0[0-510] vs. 1500[650-2300] mL, $p < 0,001$) y durante las primeras 8 h de reanimación (1100[500-1900] vs. 2600[1600-3800] mL, $p < 0,001$), sin aumento significativo de insuficiencia renal aguda y/o requerimientos de terapia de reemplazo renal. Así mismo, el grupo de VE-VP se relacionó con

balances netos de fluidos significativamente más bajos 8 y 24 h después del inicio de vasopresores (anexo II). VE-VP también se asoció con una reducción significativa en el riesgo de muerte en comparación con D-VP (HR 0,31, IC95% 0,17-0,57, $p < 0,001$) en el día 28.

Li Y, et al:^[34] Artículo en el que se realiza una revisión sistemática y metaanálisis de 5 de las publicaciones seleccionadas en nuestra revisión: Bai et al., Permpikul et al., Elbouhy et al., Colón Hidalgo et al. y Ospina-Tascón et al. El resultado primario analizado fue la mortalidad a corto plazo entre los grupos que inician vasoterapia precoz y vasoterapia tardía. La mortalidad a corto plazo incluye la mortalidad hospitalaria, la mortalidad a los 28 días y la mortalidad a los 30 días. La mortalidad a corto plazo del grupo precoz fue menor que la del grupo tardío (odds ratio [OR] = 0.45; 95% CI, 0.34 a 0.61; $p < 0.00001$; $\chi^2 = 3.74$; $I^2 = 0\%$). Otros resultados secundarios analizados fueron el tiempo para alcanzar el objetivo de PAM > 65 mmHg y el volumen de líquidos intravenosos administrados dentro de las 6h. El tiempo para alcanzar el PAM objetivo del grupo temprano fue más corto que el del grupo tardío (diferencia media = $-1,39$; IC del 95%, $-1,81$ a $-0,96$; $p < 0,00001$; $\chi^2 = 1.03$; $I^2 = 0\%$). El volumen de fluidos intravenosos dentro de las 6 h del grupo temprano fue menor que el del grupo tardío (diferencia de medias = $-0,50$; IC del 95 %, $-0,68$ a $-0,32$; $p < 0,00001$; $\chi^2 = 33.76$; $I^2 = 94\%$).

Huang, et al:^[35] Revisión sistemática y metaanálisis usando bases de datos de PubMed, Cochrane y Embase en busca de ensayos controlados aleatorios (ECA) y estudios de cohortes, desde su inicio hasta el 1 de febrero de 2021. Se incluyeron estudios con pacientes adultos (> 16 años) con shock séptico (según los criterios de sepsis-3) que recibieron infusión de vasopresina como primer vasopresor dentro de las 6 h posteriores al diagnóstico (grupo experimental), y estudios de pacientes que, o bien no recibieron infusión de vasopresina en ningún momento, o no recibieron infusión de vasopresina como primer vasopresor 6 h después del diagnóstico de shock séptico (grupo control). El resultado primario evaluado fue la mortalidad a corto plazo, que incluyó la mortalidad hospitalaria y la mortalidad a los 28 días. La mortalidad global a corto plazo fue de alrededor del 38,3 % (39% en el grupo experimental y 38% en el grupo control). No hubo diferencia en la mortalidad a corto plazo entre los dos grupos (odds ratio [OR] = 1,09; IC del 95 %, 0,8 a 1,48; $p = 0,6$; $\chi^2 = 0.83$; $I^2 = 0\%$). Resultados secundarios demostraron que el uso de terapia de reemplazo renal fue menor en el grupo experimental que en el grupo de control (OR = 0,63; IC del 95 %, 0,44 a 0,88; $p = 0,007$; $\chi^2 = 3.15$; $I^2 = 36\%$). No hubo diferencia estadísticamente significativa en las arritmias de nueva aparición (OR = 0,59; IC del 95 %, 0,31 a 1,1; $p = 0,10$; $\chi^2 = 4,7$; $I^2 = 36\%$). Tampoco hubo una diferencia estadísticamente significativa en la duración de la estancia en la UCI (diferencia de medias = 0,16; IC del 95 %, $-0,91$ a 1,22; $p = 0,77$; $\chi^2 = 6,08$; $I^2 = 34\%$), ni en la duración de la hospitalización (diferencia de medias = $-2,41$; IC del 95 %, $-6,61$ a 1,78; $p = 0,26$; $\chi^2 = 8,57$; $I^2 = 53\%$) entre los dos grupos.

4.2. FLUIDOTERAPIA RESTRICTIVA VERSUS LIBERAL

Hjortrup, et al:^[36] Ensayo clínico aleatorizado de nueve UCI de Dinamarca y Finlandia. Se estudiaron a pacientes adultos (≥ 18 años) ingresados en la UCI, que cumplían criterios de sepsis en las 24 h anteriores; que tenían sospecha o confirmación de insuficiencia circulatoria

grave, definida como PAS < 90 mmHg, frecuencia cardíaca > 140 latidos/min, lactato de al menos 4 mmol/L o uso de vasopresores, durante no más de 12 h, incluidas las horas previas al ingreso en la UCI; que habían recibido al menos 30 ml/kg de peso ideal de líquido en las últimas 6 h, y pacientes que tenían shock definido como infusión continua de NA para mantener la PAM \geq 65 mmHg. Se evaluaron 151 pacientes entre septiembre de 2014 y agosto de 2015. Los pacientes fueron asignados al azar para recibir una reanimación restrictiva con líquidos (n=75) o una atención estándar (n=76). En el grupo de restricción de líquidos, solo se podían administrar bolos de líquido de 250 a 500 ml por vía intravenosa durante la estancia en la UCI en el caso de hipoperfusión grave, definida como una concentración plasmática de lactato de al menos 4 mmol/L; una PAM < 50 mmHg a pesar de la infusión de noradrenalina; la presencia de petequias más allá del borde de la rótula; o la presencia de oliguria, pero solo en las 2 primeras horas después de la aleatorización, definida como una producción de orina de 0,1 ml/kg como máximo en la última hora. En el grupo de atención estándar, los bolos de líquido podían administrarse por vía intravenosa durante la estancia en la UCI, siempre que las variables hemodinámicas mejoraran. Los resultados primarios analizados fueron la cantidad de líquido de reanimación (definido como el volumen administrado para conseguir los objetivos hemodinámicos) en los primeros 5 días después de la aleatorización y la cantidad de líquido de reanimación administrado después de la asignación al azar durante toda la estancia en la UCI. Los volúmenes acumulados de líquidos de reanimación administrados en la UCI el día 5 después de la aleatorización y durante toda la estadía en la UCI fueron menores en el grupo de restricción de líquidos frente al grupo de atención estándar [diferencias medias -1,2 L (IC del 95 % - 2,0 a -0,4); $p < 0,001$ y -1,4 L (IC del 95 % -2,4 a -0,4); $p < 0,001$, respectivamente]. Las entradas y balances de líquidos totales en la UCI no tuvieron diferencia significativamente estadística entre los grupos ni en el día 5 después de la aleatorización ni durante toda la estancia en la UCI. Tampoco se encontraron diferencias significativas en las tasas de reacciones adversas a líquidos o a noradrenalina (anexo III). Se produjeron eventos isquémicos en 3/75 (4%) pacientes del grupo de restricción de líquidos frente a 9/76 (12%) pacientes en el grupo de atención estándar (odds ratio 0,32; 0,08-1,27; $p = 0,11$), empeoramiento de la lesión renal aguda en 27/73 (37%) pacientes del grupo restrictivo frente a 39/72 (54%) pacientes del estándar (0,46; 0,23-0,92; $p = 0,03$), y muerte a los 90 días en 25/75 (33%) pacientes del restrictivo frente 31/76 (41%) pacientes del grupo estándar (0,71; 0,36-1,40; $p = 0,32$).

4.3. RELACIÓN ENTRE FLUIDOS Y VASOPRESORES

Adda, et al.^[39] Estudio realizado en la UCI del hospital Bicêtre, París, entre marzo y septiembre de 2018. Se evaluó si la noradrenalina potencia la eficacia de la administración de líquidos en pacientes con shock séptico. Su propósito era probar, en pacientes con shock séptico, si la variación en la presión sistémica media (Pms) inducida por un aumento de la volemia sería mayor a una dosis más alta que a una dosis más baja de NA, lo que sugeriría efectos acumulativos entre NA y expansión de volumen. El aumento de la volemia se realizó mediante la elevación pasiva de piernas (PLR), que imita la expansión de volumen que ejerce la administración de un bolo de líquido al producir la PLR un aumento del retorno venoso, siendo además un proceso reversible. Los pacientes fueron incluidos si cumplían con todos los siguientes criterios: pacientes adultos (>18 años), shock séptico, administración intravenosa continua de NA, ventilación mecánica en el modo de control de asistencia de volumen, monitoreo hemodinámico por un PiCCO2 (PULSION Medical Systems), estabilidad hemodinámica definida por la ausencia de cambios en la presión arterial media y en el índice

cardíaco (IC) > 10 % durante al menos 30 min, decisión de los médicos de disminuir la dosis de NA para alcanzar un objetivo predefinido de presión arterial media (65-70 mmHg por defecto, 80-85 mmHg en pacientes previamente hipertensos). El aumento inducido en la Pms por PLR con las dosis más altas de NA fue significativamente mayor que el aumento inducido por PLR con la dosis más baja (13 [9–18] % frente a 11 [6–15] %, $p < 0,001$).

4.4. ESTRATEGIA DE INICIO PRECOZ DE VASOACTIVOS ASOCIADO A RESTRICCIÓN DE VOLUMEN

Macdonald, et al:^[37] Ensayo clínico aleatorizado realizado en los servicios de urgencias de 8 hospitales de Australia. Se evaluó si un régimen de restricción de líquidos en las primeras 6h y vasopresor temprano en comparación con la atención habitual es factible para la reanimación inicial de la hipotensión debido a sospecha de sepsis. Se incluyeron a pacientes adultos con sospecha de infección que requerían terapia con antibióticos IV y que, además, tenían hipotensión, definida como presión arterial sistólica (PAS) < 100 mmHg, a pesar de la administración IV de al menos 1000 ml de líquido cristalino isotónico durante un período no superior a 1 h. Los participantes fueron asignados al azar en dos grupos; el de restricción de líquidos y el de tratamiento habitual. Hubo 99 participantes (50 de volumen restringido y 49 de atención habitual). Tras la administración IV de un bolo de 1000 ml de cristaloides en ambos grupos, en el régimen de tratamiento de atención habitual se administraron bolos adicionales de 500 ml cada hora según fuera necesario para mantener parámetros de perfusión y se inició una infusión de vasopresor solo si no se conseguían objetivos de PAM entre 65-70 mmHg a pesar de la carga de volumen. Por su parte, en el grupo de restricción de líquidos, se inició una infusión de vasopresores de manera precoz si era necesario para mantener una PAM de 65 -70 mmHg, pudiéndose administrar bolos de líquido IV adicionales de 250 ml cada hora según necesidades, hasta un máximo de 1000ml. El protocolo se ejecutó durante las primeras 6 h después de la aleatorización. Después el tratamiento se dejó a elección de los clínicos. El volumen medio desde la presentación hasta las 6 h en el grupo de volumen restringido fue de 2387 ml (Q1-Q3 1750-2750 ml); 30 ml/kg (Q1-Q3 32-39 ml/kg) frente a 3000 ml (Q1-Q3 2250-3900 ml); 43 ml/kg (Q1-Q3 35-50 ml/kg) en el grupo de atención habitual ($p < 0,001$). La mediana de duración del soporte vasopresor fue de 21 h (Q1-Q3 9-42 h) frente a 33 h (Q1-Q3 15-50 h), ($p = 0,13$) en los grupos de volumen restringido y atención habitual, respectivamente. A los 90 días, 4/48 (8 %) en el grupo de volumen restringido y 3/47 (6 %) en el grupo de atención habitual habían muerto.

I shapiro, et al:^[38] Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, no ciego, llevado a cabo en 60 centros de Estados Unidos entre el 7 de marzo de 2018 y el 31 de enero de 2022 (estudio CLOVERS). Su objetivo era comparar una estrategia de fluidos restrictiva e inicio temprano de vasopresores en la resucitación inicial de pacientes con sepsis, frente a una estrategia liberal de fluidos y posterior asociación de vasopresores. Se evaluaron a pacientes adultos (≥ 18 años) con una sospecha o confirmación de infección (definida como la necesidad de administración de antibioterapia) e hipotensión inducida por sepsis (definida como una presión arterial sistólica, <100 mm Hg después de la administración de ≥ 1000 ml de líquido intravenoso). Los pacientes fueron elegidos siempre y cuando no hubieran pasado más de 4 horas desde el cumplimiento

de los criterios de hipotensión refractaria a la administración intravenosa de al menos 1000 ml de líquido, no llevaran más de 24h desde su llegada al hospital, no hubiesen recibido más de 3000 ml de líquido intravenoso previos a la aleatorización, y no existiesen datos de sobrecarga hídrica ni de depleción grave de volumen por causas distintas a la sepsis. El total de participantes finalmente incluidos fue de 1563 pacientes. Tras su inclusión en el estudio, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a una estrategia de fluidos restrictiva (grupo restrictivo, n=782), con el uso temprano de vasopresores, o a una estrategia de fluidos liberal (grupo liberal, n=781). El protocolo para cada grupo se llevó a cabo durante un periodo de 24h. Previa a la aleatorización, el volumen de líquidos intravenosos que habían recibido ambos grupos fue similar (mediana, 2050 ml [rango intercuartil, 1500 a 2457]) para el grupo restrictivo y 2050 ml [rango intercuartil, 1371 a 2442]) para el liberal. Asimismo, el porcentaje de pacientes que estaban recibiendo terapia vasopresora también fue similar (21% en el grupo de fluidos restrictivo y 18% en el grupo de fluidos liberal). El protocolo de fluidos restrictivo fue el siguiente: si tras una reanimación inicial con 1-3 L de líquidos intravenosos el paciente presentaba una PAM < 65 mmHg o una PAS < 100 mmHg, se detendría la administración de bolos y de fluidos de mantenimiento. Se permitía, no obstante, continuar con la administración de líquidos siempre que no se superase la cantidad de 2L (contando los administrados antes de la aleatorización). Si tras el cese de fluidos, o habiendo alcanzado los 2L adicionales, la PAM se mantenía < 65mmHg o la PAS era < 90mmHg, se procedía a ajustar la dosis de vasopresores (o a añadir un segundo vasopresor) para alcanzar una PAM objetivo \geq 65mmHg. Solo se permitieron bolos de 500 ml si existía hipotensión grave (presión arterial sistólica <70 mm Hg o presión arterial media <50 mm Hg), hipotensión refractaria (presión arterial sistólica <90 mm Hg o presión arterial media <65 mm Hg) con administración de NA a una dosis de 20 μ g/min o una dosis equivalente de otro vasopresor, un nivel de lactato >4 mmol/l y aumento de este después de 2 horas de terapia, frecuencia cardíaca sinusal >130 lpm durante >15 minutos, o evidencia ecocardiográfica o hemodinámica de hipovolemia extrema. Además, podían administrarse fluidos de rescate en cualquier momento si el equipo clínico considera que es lo mejor para el paciente. Por su parte, el protocolo de fluidos liberal fue el siguiente: si tras una reanimación inicial con 1-3 L de líquidos intravenosos el paciente presentaba una PAM < 65 mmHg o una PAS < 100 mmHg, se procedía a administrar una infusión de 2000 ml de cristaloides en 2h, analizando la posible presencia de sobrecarga hídrica. Tras el primer litro, se reevaluaba la situación, y si la presión arterial y la frecuencia cardíaca estaban normalizadas y la evaluación clínica indica que el paciente está replecionado de volumen, podía omitirse el segundo litro. Pero, si tras la infusión el paciente presentaba una PAM <65 mmHg o una PAS <90 mmHg, o un nivel de lactato >4 mmol/litro y en aumento, o una disminución de la diuresis (<30 ml/hora), o una frecuencia cardíaca sinusal >110 lpm, o el paciente estaba recibiendo vasopresores para mantener la PAS \geq 90 mmHg o la PAM \geq 65 mmHg, se procedía a la administración de bolos de 500 ml. El uso de vasopresores, o el aumento de su dosis si el paciente ya estaba con ellos, solo se permitía si existía hipotensión severa (PAS <70 mmHg o PAM <50 mmHg), un nivel de lactato >4 mmol/litro y un aumento después de 2 horas de terapia, manifestaciones clínicas de sobrecarga de fluidos (deteniéndose su uso), administración de >5 litros de fluido intravenoso en total, o en cualquier momento si el equipo clínico considera que es lo mejor para el paciente. El resultado primario analizado en el estudio fue la mortalidad a los 90 días, que ocurrió en 109 pacientes (14.0%) en el grupo de fluidos restrictivo y en 116 pacientes (14.9%) en el grupo de fluidos liberal (diferencia estimada, -0.9 puntos porcentuales; IC del 95%, -4.4 a 2.6; $p = 0.61$). El volumen de líquido intravenoso administrado durante las primeras 6 horas tras la aleatorización fue significativamente distinto, con una mediana de 500 ml (rango intercuartil, 130 a 1097) en el grupo de fluidos restrictivo y

2300 ml (rango intercuartil, 2000 a 3000) en el grupo de fluidos liberal, resultando en una diferencia de -1800 ml (intervalo de confianza [IC] del 95%, -1889 a -1711). Los volúmenes acumulativos totales medianos de líquido administrado, incluidos los líquidos previos a la inscripción hasta las 24 horas posteriores a la aleatorización, fueron de 3300 ml (rango intercuartil, 2550 a 4350) en el grupo de fluidos restrictivo y 5400 ml (rango intercuartil, 4400 a 6575) en el grupo de fluidos liberal. La frecuencia de uso de vasopresores fue mayor en el grupo de fluidos restrictivo que en el grupo de fluidos liberal (en el 59% frente al 37% de los pacientes), se iniciaron antes (diferencia media, -1.4 horas; IC del 95%, -2.0 a -0.8) y se usaron durante más tiempo durante las primeras 24 horas (diferencia media, 4.2 horas; IC del 95%, 3.3 a 5.2). El número de reacciones adversas graves fue similar en ambos grupos (anexo IV). Sí que hubo menos casos de sobrecarga hídrica en el grupo de fluidos restrictivo en comparación con el grupo de fluidos liberal (0 vs. 3) y menos eventos adversos graves de edema pulmonar (0 vs. 3). El número de días libres de soporte de órganos fue 24 en el restrictivo versus 23 días en el liberal.

5. DISCUSIÓN

La sepsis se define como “una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección”.^[1] Se trata de una de las enfermedades que más morbimortalidad producen en todo el mundo.^[13] Su incidencia ha aumentado en los últimos tiempos, y a día de hoy se considera que es una de las principales causas que produce más ingresos y muertes en las Unidades de Cuidados Intensivos.^[10,14] La cascada inflamatoria puesta en marcha por la sepsis conduce, a través de distintos mecanismos, a una serie de alteraciones hemodinámicas que originan hipoperfusión de los tejidos, poniendo en riesgo el mantenimiento de estos; lo cual, de mantenerse esta situación, llevará a la disfunción multiorgánica y a la muerte del paciente.^[8-10] La perfusión tisular y la presión arterial media (PAM) guardan una estrecha relación, y cambios en esta última pueden resultar en variaciones de la primera. Sin embargo, existen mecanismos de “autorregulación” por los que los cambios en la PAM dentro de un rango fisiológico no producirán grandes cambios en la perfusión. No obstante, si la PAM desciende por debajo de un cierto nivel crítico, estos mecanismos de autorregulación se pierden y la perfusión de los órganos disminuye.^[40] Los mecanismos de autorregulación están alterados en la sepsis, y la perfusión tisular es más sensible a los cambios en la PAM.^[27] Es por ello por lo que uno de los pilares fundamentales del tratamiento de la sepsis, además de la antibioterapia y la localización del foco séptico, es el manejo hemodinámico del paciente, que busca influir sobre la PAM para conseguir unos valores adecuados (de entre 65 a 75 mmHg) que aseguren la perfusión tisular. Para ello, las dos estrategias principales consisten en la administración de fluidos y/o agentes vasoactivos.^[15, 19, 22-24,41]

La administración de fluidos persigue aumentar la PAM mediante el aumento de la volemia. El aumento de la volemia da lugar a un mayor retorno venoso, y esto a su vez produce un aumento del llenado de los ventrículos (volumen telediastólico o precarga) que, según la ley de Frank-Starling, incrementa la contractilidad cardíaca, y con ello la fracción de eyección. Esto consigue elevar el gasto cardíaco (GC) y, consecuentemente, la PAM.^[22,23,42] No obstante, a pesar de la administración de fluido, no en todos los pacientes se consigue una elevación del GC. Estos son los llamados pacientes no respondedores a fluidos. En la actualidad se han establecido algunos criterios diagnósticos que permitan evaluar si un paciente responderá a fluidos incluso antes de su administración.^[23] Además, en otras ocasiones, a pesar de conseguir una elevación del GC, esto no se traduce en un aumento de la PAM. La explicación que se da a este último fenómeno es diversa: por un lado se piensa que la propia administración de fluidos podría producir la apertura de vasos que permanecían cerrados, y, de esta manera, disminuirían las resistencias vasculares; adicionalmente, la contractilidad cardíaca se altera en la sepsis, haciendo que la carga de fluidos no obedezca a la ley de Frank-Starling^[43,44]; por otro lado, el ascenso de las presiones de las cavidades cardíacas que origina la administración de fluidos, estimula un aumento de la producción de péptidos natriuréticos, que disminuyen el retorno linfático, lo que causa un acúmulo de líquido en el intersticio, que no resultará efectivo para elevar la PAM. Así mismo, las diversas moléculas proinflamatorias producto de la sepsis favorecen un aumento de la permeabilidad que también conllevará un escape de líquido al intersticio; por último, el órgano más afectado en la sepsis es el endotelio, cuyas funciones sobre la regulación de la presión arterial mediante la síntesis de distintas moléculas, como el óxido nítrico (NO), se ven alteradas, produciéndose una excesiva vasodilatación.^[8,9,44]

A pesar de estas objeciones, la administración de fluidos, principalmente cristaloides, sigue siendo la primera medida en la resucitación inicial de los pacientes con shock séptico (30 ml/Kg

de peso ideal en la primera hora tras el diagnóstico y completar hasta las primeras 3h).^[19] Se trata de una intervención que posee una evidencia de baja calidad, aunque resulta una medida segura en la que un alto porcentaje de los pacientes responde de manera positiva.^[22] Sin embargo, si no conseguimos mejorar los parámetros hemodinámicos del paciente tras esta primera medida inicial, nos encontramos ante la situación de tener que elegir si continuamos con la administración de líquidos o, si por el contrario, restringimos su uso. Existe sobrada evidencia de que la sobrecarga hídrica produce multitud de efectos adversos y, además, de que es un factor independiente de mortalidad.^[22,23] Por ello, parece razonable cuanto menos estudiar la posibilidad de hacer un uso restringido de la fluidoterapia que evite los efectos deletéreos de un exceso de volumen. En su estudio, **Hjortrup, et al** demuestra que una estrategia restrictiva de líquidos no solo es segura, sino que parece relacionarse con una menor tasa de mortalidad, un menor porcentaje de efectos adversos y una cantidad de volumen de líquido acumulado inferior.^[36]

Los agentes vasoactivos pueden diferenciarse entre fármacos vasopresores, como la noradrenalina (NA), la dopamina, la adrenalina (AD), la vasopresina (VP), la terlipresina o la angiotensina II; y fármacos inotrópicos, como la dobutamina, entre otros. Los vasopresores producen una vasoconstricción periférica que eleva las resistencias vasculares y, por ende, la PAM. Por su parte, los inotropos, estimulan y favorecen la contractilidad cardíaca.^[24] La recomendación actual de la SSC es utilizar la NA como fármaco de primera línea para conseguir una PAM objetivo ≥ 65 mmHg. Asimismo, en aquellos pacientes con persistencia de HTIS que asocian disfunción miocárdica se recomienda asociar dobutamina a la NA.^[19,24] El uso de la NA como fármaco de primera elección cuenta con una gran evidencia que respalda la medida. Sin embargo, no existe unanimidad sobre cuándo es el mejor momento para iniciarla, si durante las fases iniciales de la resucitación junto a los líquidos, o tras finalizar la fluidoterapia inicial si esta no consigue alcanzar los objetivos hemodinámicos.^[22]

El estudio de **Beck V, et al** no parece encontrar una relación significativa entre el momento del inicio de los vasopresores (principalmente NA) y la mortalidad al alta hospitalaria, siendo esta en su mayoría, fruto de los retrasos más prolongados en la introducción de los vasopresores (>14 h). Además demostró que en este grupo de pacientes cuyo inicio de vasopresores se prolongaba más, existía un mayor número de eventos de fallo orgánico (renales, respiratorios, hematológicos, del sistema nervioso central, de la coagulación y/o metabólicos).^[28] En el mismo sentido, **Permpikul C, et al** tampoco parece encontrar una clara relación entre el inicio temprano o tardío de NA y la tasa de mortalidad a los 28 días, aunque sí demostró que en los pacientes que inician NA de manera más temprana consiguen mayores tasas de control del shock séptico en las primeras 6 h tras el diagnóstico, y una menor incidencia de edema pulmonar cardiogénico y de arritmias de nueva aparición.^[30] Los resultados de ambos estudios apuntan ya a que un inicio temprano de NA parece ser seguro y evita un mayor número de complicaciones. Pero además, los estudios posteriores de **Elbouhy, et al**, **Colón Hidalgo, et al**, **Ospina-Tascón, et al**, y un estudio anterior al de Permpikul C et al, el de **Bai et al**, vienen a demostrar todos ellos que un inicio precoz de la NA (incluso en la primera hora tras el diagnóstico junto con la fluidoterapia^[29,31,33]) reduce significativamente las tasas de mortalidad y la cantidad de líquidos administrados, y consiguen una mayor tasa de control del shock séptico en menos tiempo.^[29,31-33] **Li Y, et al** realizó un metaanálisis de las publicaciones de Bai et al., Permpikul et al., Elbouhy et al., Colón Hidalgo et al y Ospina-Tascón et al, que respalda estas conclusiones. El resultado que obtuvo fue que efectivamente, la mortalidad a corto plazo (que incluye la mortalidad a los 28 días y a los 30 días), el volumen de fluidos intravenosos administrados en las primeras 6h y el tiempo para alcanzar una PAM objetivo > 65 mmHg, eran menores en el grupo de pacientes que iniciaban de manera temprana el uso de NA.^[34] Por todo

ello, parece prudente sugerir que un inicio precoz de NA es beneficioso en manejo hemodinámico de los pacientes con sepsis y/o shock séptico.

El uso de otros agentes vasopresores no parece haber demostrado los mismos beneficios. Una revisión sistemática junto con la realización de metaanálisis llevada a cabo por **Huang, et al** sobre el uso de la vasopresina en las primeras 6 h tras el diagnóstico, no obtuvo una diferencia significativa en cuanto a la mortalidad a corto plazo, aunque sí demostró que los pacientes que la recibieron dentro de las 6 h necesitaron con menor frecuencia el uso de terapia de reemplazo renal, por lo que podría ser indicación en pacientes con problemas renales de base.^[35]

Por si todo esto fuera poco, **Adda, et al**, demostraron en su estudio que el efecto hemodinámico que producen los bolos de fluidoterapia se ve potenciado con el uso asociado de NA.^[39]

Así pues, a la luz de estos resultados, en los que el inicio precoz de NA parece resultar más beneficioso, y que del mismo modo una fluidoterapia restrictiva demuestra seguridad y menos morbimortalidad, y donde parecen existir sinergias entre líquidos y vasopresores, cabe preguntarnos si una estrategia de inicio temprano de NA asociada a la de una fluidoterapia restrictiva es una mejor recomendación en el manejo hemodinámico del paciente séptico que las actuales recomendaciones que centran su foco en una resucitación inicial con líquidos más agresiva.

Un primer ensayo clínico al respecto de esto, realizado por **Macdonald, et al** comparó, durante las primeras 6 horas tras la aleatorización, a un grupo de pacientes sépticos con alteraciones hemodinámicas que recibieron una reanimación restrictiva de líquidos e inicio temprano de vasopresores frente al grupo de pacientes que recibían tratamiento habitual con mayores volúmenes de líquido y posterior uso de vasopresores. El resultado que obtuvieron fue que en el grupo al que se restringió el uso de líquidos, el volumen medio administrado de estos y la duración del soporte de vasopresores fueron menores que en el grupo de tratamiento habitual. No encontraron sin embargo diferencias significativas en cuanto a la mortalidad a los 90 días en ambos grupos.^[37]

Por otro lado, el ensayo clínico más importante hasta la fecha (por ser el más reciente, el que ha estudiado a una mayor población y el más protocolizado) que aborda esta pregunta es el llamado ensayo clínico CLOVERS (Crystalloid Liberal or Vasopressors Early Resuscitation in Sepsis). Los resultados de este estudio, publicados en *The new england journal of medicine*, en el que también se comparó como en el de **Macdonald, et al** a un grupo de fluidoterapia restrictiva e inicio precoz de vasopresores frente a un grupo de fluidoterapia liberal y uso de vasopresores más tardío, no demuestran que existan diferencias significativas en la mortalidad a los 90 días ni en el número de reacciones adversas entre ambos grupos. Sí demostró que en el grupo restrictivo los vasopresores se iniciaron antes, se usaron con mayor frecuencia y durante más tiempo. Aunque sí se halló que existían diferencias en el volumen administrado a las 24h en ambos grupos (en las primeras 6 h las diferencias si eran muy significativas), y en el número de casos de sobrecarga hídrica y de edema pulmonar grave, estas diferencias no fueron tan grandes como los investigadores habían planteado que serían al inicio del ensayo, concluyendo por tanto que no existe diferencia estadísticamente significativa entre los dos tipos de tratamiento.^[38]

Podría parecer entonces que utilizar una u otra estrategia es indiferente. Sin embargo, debemos de ser cautelosos con estos resultados y analizarlos detenidamente en su contexto. En el año 2001, Rivers et al realizaron un ensayo clínico que pretendía averiguar si una estrategia de reanimación de la sepsis y el shock séptico guiada por objetivos (EGDT) era mejor que el tratamiento habitual. Dejando a un lado si su premisa era o no correcta, lo que nos interesa es

que el EGDT demostró que la reanimación con un volumen menor de líquidos era posible y segura (Anexo V)^[45]. Años después, entre 2013 y 2015, se publicaron tres grandes artículos, conocidos como Arise, Promise y Process, que comparaban el EGDT frente al tratamiento estándar. Lo que vinieron a demostrar, de cara a nuestro estudio, es que el volumen de líquidos administrados ya era menor al que se empleaba antes del estudio de Rivers. (Anexo VI)^[46-49] Es decir, a lo largo del tiempo los profesionales médicos fueron asumiendo la necesidad de administrar una menor cantidad de fluidos e incorporaron esta estrategia como parte del tratamiento habitual. Conforme la evidencia de los riesgos de la sobrecarga hídrica fue creciendo, el uso de fluidos se fue haciendo más racionalizado, lo que ha llevado hoy en día a que los sanitarios sean muy cautelosos, dados estos efectos perjudiciales, a la hora de administrar líquidos, y que los volúmenes empleados actualmente en la reanimación sean muy inferiores a los que se usaban hace años. Esta podría ser la principal razón por la que el estudio CLOVERS no ha podido hallar las diferencias esperadas con una estrategia restrictiva.

6. CONCLUSIONES

El uso de fluidoterapia y vasopresores, principalmente cristaloides y noradrenalina, siguen siendo los pilares fundamentales de la resucitación inicial en el paciente con sepsis y/o shock séptico. La evidencia científica disponible avala el uso precoz de la noradrenalina como medida segura y beneficiosa para los pacientes. Así mismo, los efectos perjudiciales de la sobrecarga hídrica están más que demostrados, y esto ha llevado a los profesionales a hacer un uso cada vez más restringido de la fluidoterapia. Este uso restrictivo ha demostrado ser seguro y evitar los eventos adversos graves de un exceso de volumen. Por tanto, parece razonable afirmar que una estrategia de fluidoterapia restrictiva asociada a un inicio temprano de vasopresores en el tratamiento inicial del paciente séptico es más recomendable que las estrategias de fluidoterapia liberal con la posterior asociación de vasopresores si no se alcanzan los objetivos hemodinámicos. Sin embargo, esto es algo que tendrá que venir a demostrar la evidencia científica con la realización de futuros estudios antes de poder asegurarlo con rotundidad.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 23 de febrero de 2016;315(8):801.
2. Funk DJ, Parrillo JE, Kumar A. Sepsis and septic shock: a history. *Crit Care Clin*. enero de 2009;25(1):83-101, viii.
3. Angus DC, van der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med*. 29 de agosto de 2013;369(9):840-51.
4. Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. *Chest*. junio de 1992;101(6):1481-3.
5. Vincent JL, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. Sepsis definitions: time for change. *Lancet Lond Engl*. 2 de marzo de 2013;381(9868):774-5.
6. Neira-Sanchez ER, Málaga G. Sepsis-3 y las nuevas definiciones, ¿es tiempo de abandonar SIRS? *Acta Médica Peru*. julio de 2016;33(3):217-22.
7. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. julio de 1996;22(7):707-10.
8. Chiscano-Camón L, Plata-Menchaca E, Ruiz-Rodríguez JC, Ferrer R. Fisiopatología del shock séptico. *Med Intensiva*. mayo de 2022;46:1-13.
9. Laso Guzmán FJ. Introducción a la medicina clínica: fisiopatología y semiología. 2a. ed. *Ámsterdam ; Barcelona [etc.]: Elsevier Masson; 2011*.
10. Sánchez López A. Epidemiología de la sepsis en España en el siglo XXI y la influencia de factores ambientales [Internet]. Universidad de Valladolid; 2021 [citado 24 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://uvadoc.uva.es/handle/10324/48684>
11. Llopis-Roca F, López Izquierdo R, Miro O, García-Lamberechts JE, Julián Jiménez A, González Del Castillo J. Current situation of sepsis care in Spanish emergency departments. *Rev Esp Quimioter*. 14 de marzo de 2022;35(2):192-203.
12. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Lond Engl*. 18 de enero de 2020;395(10219):200-11.
13. Global report on the epidemiology and burden of sepsis: current evidence, identifying gaps and future directions. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
14. Darbà J, Marsà A. Epidemiology, management and costs of sepsis in Spain (2008-2017): a retrospective multicentre study. *Curr Med Res Opin*. julio de 2020;36(7):1089-95.
15. Sanz M, Boán J. Sepsis, bacteriemia y candidemia. En: Aparicio EM, Caso JM, Díaz M, Fernández A, Hereida C, Muñoz M, Salmerón L, Sánchez M, Verdejo MA, editores. *Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica*. 9ª ed. Madrid. Hospital Universitario 12 de octubre; 2022. 961-975.
16. Sprung CL, Sakr Y, Vincent JL, Le Gall JR, Reinhart K, Ranieri VM, et al. An evaluation of systemic inflammatory response syndrome signs in the Sepsis Occurrence In Acutely Ill Patients (SOAP) study. *Intensive Care Med*. marzo de 2006;32(3):421-7.

17. Lai NA, Kruger P. The predictive ability of a weighted systemic inflammatory response syndrome score for microbiologically confirmed infection in hospitalised patients with suspected sepsis. *Crit Care Resusc J Australas Acad Crit Care Med*. septiembre de 2011;13(3):146-50.
18. Gyawali B, Ramakrishna K, Dharmoon AS. Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. *SAGE Open Med*. 21 de marzo de 2019;7:2050312119835043.
19. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. noviembre de 2021;47(11):1181-247.
20. Borges Sá M. Código sepsis, documento de consenso: recomendaciones. Madrid: IMC; 2014.
21. Ibero C, Palencia E, Regidor E. Sepsis: atención en urgencias. En: Bibiano Guillén C. editor. *Manual de urgencias*. 3ª ed. Madrid: Grupo Saned; 2018. 800-812.
22. del Río-Carbajo L, Nieto-del Olmo J, Fernández-Ugidos P, Vidal-Cortés P. Estrategia integral de reanimación del paciente con sepsis y shock séptico. *Med Intensiva*. mayo de 2022;46:60-71.
23. Sa MB, Salaverría I, Cabas AC. Fluidoterapia en la sepsis y el shock séptico. *Med Intensiva*. mayo de 2022;46:14-25.
24. Andaluz-Ojeda D, Cantón-Bulnes ML, Pey Richter C, Garnacho-Montero J. Fármacos vasoactivos en el tratamiento del shock séptico. *Med Intensiva*. mayo de 2022;46:26-37.
25. Caballer A, Nogales S, Gruartmoner G, Mesquida J. Monitorización hemodinámica en la sepsis y el shock séptico. *Med Intensiva*. mayo de 2022;46:38-48.
26. Regueira T, Andresen M. Manipulación del transporte y consumo de oxígeno en la sepsis. *Rev Médica Chile* [Internet]. febrero de 2010 [citado 27 de mayo de 2023];138(2). Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872010000200014&lng=en&nrm=iso&tlng=en
27. Baigorri-González F, Lorente Balanza JA. Oxigenación tisular y sepsis. *Med Intensiva*. 1 de abril de 2005;29(3):178-84.
28. Beck V, Chateau D, Bryson GL, Pisipati A, Zanotti S, Parrillo JE, et al. Timing of vasopressor initiation and mortality in septic shock: a cohort study. *Crit Care*. 2014;18(3):R97.
29. Bai X, Yu W, Ji W, Lin Z, Tan S, Duan K, et al. Early versus delayed administration of norepinephrine in patients with septic shock. *Crit Care Lond Engl*. 3 de octubre de 2014;18(5):532.
30. Permpikul C, Tongyoo S, Viarasilpa T, Trainarongsakul T, Chakorn T, Udompanturak S. Early Use of Norepinephrine in Septic Shock Resuscitation (CENSER). A Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de mayo de 2019;199(9):1097-105.
31. Elbouhy MA, Soliman M, Gaber A, Taema KM, Abdel-Aziz A. Early Use of Norepinephrine Improves Survival in Septic Shock: Earlier than Early. *Arch Med Res*. agosto de 2019;50(6):325-32.
32. Colon Hidalgo D, Patel J, Masic D, Park D, Rech MA. Delayed vasopressor initiation is associated with increased mortality in patients with septic shock. *J Crit Care*. febrero de 2020;55:145-8.
33. Ospina-Tascón GA, Hernandez G, Alvarez I, Calderón-Tapia LE, Manzano-Nunez R, Sánchez-Ortiz AI, et al. Effects of very early start of norepinephrine in patients with septic shock: a propensity score-based analysis. *Crit Care Lond Engl*. 14 de febrero de 2020;24(1):52.
34. Li Y, Li H, Zhang D. Timing of norepinephrine initiation in patients with septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Lond Engl*. 6 de agosto de 2020;24(1):488.
35. Huang H, Wu C, Shen Q, Xu H, Fang Y, Mao W. The effect of early vasopressin use on patients with septic shock: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med*. octubre de 2021;48:203-8.

36. Hjortrup PB, Haase N, Bundgaard H, Thomsen SL, Winding R, Pettilä V, et al. Restricting volumes of resuscitation fluid in adults with septic shock after initial management: the CLASSIC randomised, parallel-group, multicentre feasibility trial. *Intensive Care Med.* noviembre de 2016;42(11):1695-705.
37. Macdonald SPJ, Keijzers G, Taylor DM, Kinnear F, Arendts G, Fatovich DM, et al. Restricted fluid resuscitation in suspected sepsis associated hypotension (REFRESH): a pilot randomised controlled trial. *Intensive Care Med.* diciembre de 2018;44(12):2070-8.
38. The National Heart, Lung, and Blood Institute Prevention and Early Treatment of Acute Lung Injury Clinical Trials Network. Early Restrictive or Liberal Fluid Management for Sepsis-Induced Hypotension. *N Engl J Med.* 9 de febrero de 2023;388(6):499-510.
39. Adda I, Lai C, Teboul JL, Guerin L, Gavelli F, Monnet X. Norepinephrine potentiates the efficacy of volume expansion on mean systemic pressure in septic shock. *Crit Care Lond Engl.* 21 de agosto de 2021;25(1):302.
40. Johnson PC. Autoregulation of blood flow. *Circ Res.* noviembre de 1986;59(5):483-95.
41. Alejandro BC, Ronald PM, Glenn HP. Manejo del paciente en shock séptico. *Rev Médica Clínica Las Condes.* 1 de mayo de 2011;22(3):293-301.
42. Sabatier C, Monge I, Maynar J, Ochagavia A. Valoración de la precarga y la respuesta cardiovascular al aporte de volumen. *Med Intensiva.* enero de 2012;36(1):45-55.
43. Monge García MI, Guijo González P, Gracia Romero M, Gil Cano A, Oscier C, Rhodes A, et al. Effects of fluid administration on arterial load in septic shock patients. *Intensive Care Med.* 1 de julio de 2015;41(7):1247-55.
44. Marik PE. Iatrogenic salt water drowning and the hazards of a high central venous pressure. *Ann Intensive Care.* 21 de junio de 2014;4:21.
45. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med.* 8 de noviembre de 2001;345(19):1368-77.
46. Goal-Directed Resuscitation for Patients with Early Septic Shock. *N Engl J Med.* 16 de octubre de 2014;371(16):1496-506.
47. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, et al. Protocolised Management In Sepsis (ProMISe): a multicentre randomised controlled trial of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of early, goal-directed, protocolised resuscitation for emerging septic shock. *Health Technol Assess Winch Engl.* noviembre de 2015;19(97):i-150.
48. A Randomized Trial of Protocol-Based Care for Early Septic Shock. *N Engl J Med.* 1 de mayo de 2014;370(18):1683-93.
49. Angus DC, Barnato AE, Bell D, Bellomo R, Chong CR, Coats TJ, et al. A systematic review and meta-analysis of early goal-directed therapy for septic shock: the ARISE, ProCESS and ProMISe Investigators. *Intensive Care Med.* 1 de septiembre de 2015;41(9):1549-60.

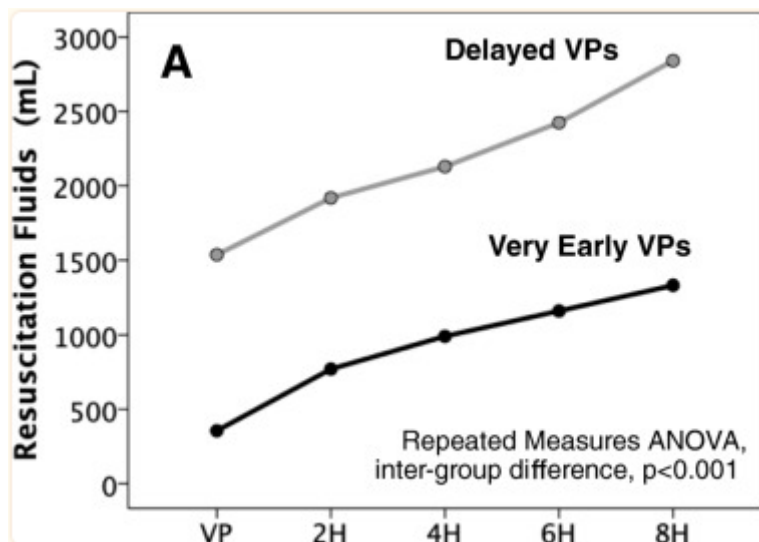
8. ANEXOS

8.1. ANEXO I

Líquido administrado	Noradrenalina temprana (<i>n</i> = 155)	Tratamiento estándar (<i>n</i> = 155)	Valor <i>P</i>
Líquido administrado antes del inicio del fármaco del estudio, mediana (RIC), ml	800 (600–1000)	800 (500–1000)	0.34
Líquido administrado antes del inicio de noradrenalina, mediana (RIC), ml	2080 (1400–2600)	1900 (1345–2278)	0.32
Líquido administrado en la primera 1 h, mediana (RIC), ml	800 (600–1000)	800 (600–1000)	0,64
Líquido administrado en 0-6 h, mediana (RIC), ml	2450 (1914–3200)	2600 (2154–3240)	0.33
Líquido administrado en el día 1, mediana (RIC), ml	5032 (3950–6060)	5025 (3855–5853)	0,66
Líquido administrado en el día 2, mediana (RIC), ml	1825 (964–2575)	1680 (987–2275)	0.28
Líquido administrado en el día 3, mediana (RIC), ml	845 (185–1733)	1000 (120–1755)	0.87

Imagen adaptada de Permpikul C, et al [\[30\]](#)

8.2. ANEXO II



Líquidos de reanimación acumulativos (en ml) al inicio del vasopresor, 2, 4, 6 y 8 h después. Imagen extraída de Ospina-Tascón, et al [33]

8.3. ANEXO III

Resultado	Grupo de restricción de líquidos (n = 75)	Grupo de atención estándar (n = 76)	Restricción de líquidos frente a atención estándar (IC del 95 %) ^a	valor p
Medidas de resultado coprimarias				
Volúmenes de líquido de reanimación (mL)				
Primeros 5 días después de la aleatorización	500 (0 a 2500) [1687]	2000 (1000 a 4100) [2928]	-1241 (-2043 a -439)	< 0.001 ^b
Durante la estancia en la UCI después de la aleatorización	500 (0 a 3250) [1992]	2200 (1000 a 4750) [3399]	-1407 (-2358 a -456)	< 0.001 ^b
Medidas de resultado secundarias				
Aporte total de fluidos (mL) ^c				
Primeros 5 días después de la aleatorización	12.411 (5518 a 17.035) [11.777]	13.687 (7163 a 17.082) [12.597]	-820 (-2968 a 1329)	0,45
Durante la estancia en la UCI después de la aleatorización	18.291 (5518 a 34.045) [21.459]	16.970 (7163 a 29.889) [23.495]	-2036 (-10.920 a 6848)	0,65
Balance de líquidos acumulado (mL)				
Primeros 5 días después de la aleatorización	1752 (-1153 a 3758) [2141]	2680 (407 a 5114) [3289]	-1148 (-2531 a 235)	0,06 ^b -
Durante la estancia en la UCI después de la aleatorización	1923 (-1964 a 5415) [2032]	2014 (-168 a 4678) [2507]	-475 (-2254 a 1304)	0,60
Reacciones adversas ^{graves} ^d				
Número de reacciones por día durante la estancia en UCI	0,14 (0 a 0,50) [0,37] ^e	0,15 (0 a 0,52) [0,33] ^e	N / A	0,85 ^b -

Imagen extraída de Hjortrup, et al [36]

8.4. ANEXO IV

Outcome	Restrictive Fluid Group (N=782)		Liberal Fluid Group (N=781)		Difference (95% CI)†
	No. of Patients	Mean (95% CI)	No. of Patients	Mean (95% CI)	
Death before discharge home by day 90 — % of patients‡	782	14.0 (11.6 to 16.4)	781	14.9 (12.4 to 17.4)	-0.9 (-4.4 to 2.6)§
No. of days free from organ-support therapy at 28 days	778	24.0 (23.4 to 24.6)	778	23.6 (23.0 to 24.3)	0.3 (-0.5 to 1.2)
No. of days free from ventilator use at 28 days	773	23.4 (22.7 to 24.1)	771	22.8 (22.0 to 23.5)	0.6 (-0.4 to 1.6)
No. of days free from renal-replacement therapy at 28 days	737	24.1 (23.4 to 24.8)	738	23.9 (23.2 to 24.6)	0.2 (-0.8 to 1.2)
No. of days free from vasopressor use at 28 days¶	778	22.0 (21.4 to 22.7)	778	21.6 (20.9 to 22.3)	0.4 (-0.5 to 1.3)
No. of days out of the ICU from day 1 to day 28	778	22.8 (22.2 to 23.4)	778	22.7 (22.0 to 23.3)	0.1 (-0.8 to 1.0)
No of days out of the hospital by day 28	778	16.2 (15.4 to 17.0)	778	15.4 (14.6 to 16.2)	0.8 (-0.3 to 1.9)
New intubation with invasive mechanical ventilation by 28 days — no. of patients (%)	701	77 (11.0)	687	87 (12.7)	-1.7 (-5.1 to 1.7)
Initiation of renal-replacement therapy by 28 days — no. of patients (%)	738	24 (3.3)	738	24 (3.3)	0.0 (-1.8 to 1.8)
KDIGO score on day 3	585	0.35 (0.28 to 0.41)	604	0.34 (0.28 to 0.41)	0.0 (-0.1 to 0.1)
Change in SOFA score from baseline to 72 hr	619	-0.7 (-0.9 to -0.4)	634	-0.8 (-1.0 to -0.5)	0.1 (-0.3 to 0.4)
Death from any cause at any location by day 90 — no. of patients (%)	768	172 (22.4)	773	169 (21.9)	0.5 (-3.6 to 4.7)
ARDS onset between day 1 and day 7 — no. of patients (%)	757	19 (2.5)	758	20 (2.6)	-0.1 (-1.7 to 1.5)
New-onset atrial or ventricular arrhythmia to day 28 — no. of patients (%)	779	59 (7.6)	778	67 (8.6)	-1.0 (-3.7 to 1.7)
Severe adverse event — no. of events**	782	21	781	19	2 (-10 to 14) ††

* Percentages and mean values were calculated from nonmissing records. The numbers of patients with data are shown. Confidence intervals have not been adjusted for multiplicity and may not be used for hypothesis testing. ARDS denotes acute respiratory distress syndrome.

† Differences are either means (for differences in numbers of days or events or in scores) or percentage points (for differences between percents).

‡ The primary-outcome analysis included all deaths that occurred after randomization in any health care facility before discharge home until day 90 of the trial. Estimates were from Kaplan–Meier curves. There were 109 deaths and 5 patients with censored data in the restrictive fluid group and 116 deaths and 4 patients with censored data in the liberal fluid group.

§ P=0.61.

¶ The analysis excluded vasopressor use during the first 48 hours in order to account for treatment assignment and a washout period.

|| Kidney International Improving Global Outcomes (KDIGO) scores range from 1 to 3, with a score of 3 indicating the worst renal function.

** All the adverse events are listed in Tables S14 and S15. Participants may have had more than one adverse event.

†† P=0.75.

Imagen extraída de *Early Restrictive or Liberal Fluid Management for Sepsis-Induced Hypotension* [38]

8.5. ANEXO V

TREATMENT	HOURS AFTER THE START OF THERAPY		
	0-6	7-72	0-72
Total fluids (ml)			
Standard therapy	3499±2438	10,602±6,216	13,358±7,729
EGDT	4981±2984	8,625±5,162	13,443±6,390
P value	<0.001	0.01	0.73

Imagen extraída de Rivers et al [45]

VARIABLE	STANDARD THERAPY	EARLY GOAL-DIRECTED THERAPY	RELATIVE RISK (95% CI)	P VALUE
	(N=133)	(N=130)		
	no. (%)			
In-hospital mortality†				
All patients	59 (46.5)	38 (30.5)	0.58 (0.38-0.87)	0.009
Patients with severe sepsis	19 (30.0)	9 (14.9)	0.46 (0.21-1.03)	0.06
Patients with septic shock	40 (56.8)	29 (42.3)	0.60 (0.36-0.98)	0.04
Patients with sepsis syndrome	44 (45.4)	35 (35.1)	0.66 (0.42-1.04)	0.07
28-Day mortality†	61 (49.2)	40 (33.3)	0.58 (0.39-0.87)	0.01
60-Day mortality†	70 (56.9)	50 (44.3)	0.67 (0.46-0.96)	0.03
Causes of in-hospital death‡				
Sudden cardiovascular collapse	25/119 (21.0)	12/117 (10.3)	—	0.02
Multiorgan failure	26/119 (21.8)	19/117 (16.2)	—	0.27

Imagen extraída de Rivers et al [45]

8.6. ANEXO VI

Author	Fluids (ml)		Vasopressor (%)	
	EGDT	Control	EGDT	Control
Primary objective				
Rivers et al. [1]	4981 ± 2984	3499 ± 2438	27.4	30.3
Jones et al. [19]	4300 ± 2210	4500 ± 2360	75.3	72.0
ProCESS Investigators [8]	2805 ± 1957	2783 ± 1880	54.9	48.1
ARISE Investigators [10]	1964 ± 1415	1713 ± 1401	66.6	57.8
ProMISe Investigators [12]	2226 ± 1443	2022 ± 1271	53.3	46.6

Imagen extraída de Mouncey et al [47]