



RESUCITACIÓN DEL PACIENTE CON SEPSIS Y *SHOCK* SÉPTICO

Estrategia integral de reanimación del paciente con sepsis y shock séptico



L. del Río-Carbajo, J. Nieto-del Olmo, P. Fernández-Ugidos y P. Vidal-Cortés*

Medicina Intensiva, Complejo Hospitalario Universitario de Ourense. Ourense, España

Recibido el 7 de enero de 2022; aceptado el 11 de febrero de 2022

PALABRAS CLAVE

Sepsis;
Shock séptico;
Fluidoterapia;
Vasopresores;
Inotrópicos;
Oxigenación por membrana extracorpórea;
Respuesta a fluidos;
Monitorización hemodinámica;
Gasto cardíaco

KEYWORDS

Sepsis;
Septic shock;
Fluid therapy;
Vasoconstrictor agents;
Cardiotonic agents;
Extracorporeal membrane oxygenation;
Fluid responsiveness;
Haemodynamic monitoring;
Cardiac output

Resumen La reanimación con fluidos y vasopresores es, junto con la terapia antimicrobiana y el control del foco de infección, un elemento fundamental del tratamiento de la sepsis y el shock séptico.

Actualmente no existe un protocolo aceptado en el que basar la reanimación de estos pacientes y la Surviving Sepsis Campaign propone medidas controvertidas y sin suficiente respaldo de la evidencia como para establecer recomendaciones en firme.

Proponemos una estrategia de reanimación adaptada a la situación de cada paciente: en el paciente en el que se sospecha una sepsis comunitaria consideramos que la administración precoz de 30 ml/kg de cristaloides es eficaz y segura; en el paciente con sepsis nosocomial debemos realizar una evaluación más profunda antes de iniciar una reanimación agresiva. En pacientes que no responden a la resucitación inicial es necesario incrementar la monitorización y, en función del perfil hemodinámico, administrar más fluidos, un segundo vasopresor o inotropos. © 2022 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

Resuscitation strategy for patients with sepsis and septic shock

Abstract Fluid and vasopressor resuscitation is, along with antimicrobial therapy and control of the focus of infection, a basic issue of the treatment of sepsis and septic shock.

There is currently no accepted protocol that we can follow for the resuscitation of these patients and the Surviving Sepsis Campaign proposes controversial measures and without sufficient evidence support to establish firm recommendations.

We propose a resuscitation strategy adapted to the situation of each patient: in the patient in whom community sepsis is suspected, we consider that the early administration of 30 mL/kg of crystalloids is effective and safe; in the patient with nosocomial sepsis, we must carry out a more in-depth evaluation before initiating aggressive resuscitation. In patients who do not respond to initial resuscitation, it is necessary to increase monitoring level and, depending on the hemodynamic profile, administer more fluids, a second vasopressor or inotropes.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. and SEMICYUC. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pablo.vidal.cortes@sergas.es (P. Vidal-Cortés).

Introducción

La reanimación con fluidos y vasopresores es, junto con la terapia antimicrobiana y el control del foco de infección, un elemento fundamental del tratamiento de la sepsis y el shock séptico.

A principios de siglo, Rivers et al.¹ publicaron un ensayo clínico que comparaba la reanimación de pacientes con sepsis (sepsis grave en aquel momento) y shock séptico mediante un protocolo guiado por objetivos con el tratamiento estándar. Dicho protocolo, que incluía la administración de fluidos, vasopresores, agentes inotrópicos y transfusión de concentrados de hemáties, reducía la mortalidad de pacientes con hipotensión o hipoperfusión inducida por sepsis (lactato ≥ 4 mmol/l). A pesar de la controversia, este protocolo (conocido como *early goal-directed therapy* [EGDT] o *protocolo de Rivers*) fue el recomendado en las primeras ediciones de las guías de la Surviving Sepsis Campaign (SSC)²⁻⁴. Sin embargo, la publicación más reciente de 3 grandes ensayos clínicos, que incluyeron a más de 4.000 pacientes con shock séptico comparando EGDT con tratamiento estándar, demostró que aplicar un protocolo rígido no obtenía mejores resultados e, incluso, podría relacionarse con un mayor consumo de recursos hospitalarios⁵⁻⁹. Consecuentemente, en las últimas ediciones de la SSC no se recomienda seguir EGDT (ni ningún otro protocolo específico) para la reanimación del paciente con sepsis^{10,11}.

El beneficio de las medidas propuestas por la SSC en lugar de EGDT también es controvertido y no se ha demostrado en ensayos clínicos, solo en estudios observacionales y, casi siempre, en combinación con otras intervenciones^{12,13}, pero, a pesar de esta controversia y de la ausencia de evidencia científica suficiente para establecer recomendaciones firmes, la adherencia a las recomendaciones de la SSC es elevada¹⁴.

Nuestro objetivo es revisar la evidencia disponible y proponer una estrategia de reanimación del paciente con sepsis y shock séptico.

Criterios de activación de un protocolo de reanimación

En los últimos años hemos asistido a un intenso debate acerca de la recomendación de iniciar tratamiento antimicrobiano dentro de la primera hora de sospecha de sepsis^{10,15}, que han llevado incluso a sociedades, como Infectious Diseases Society of America (IDSA) a no respaldar las guías de la SSC^{16,17}. Uno de los argumentos en contra es la alta frecuencia de casos en los que la sospecha inicial de sepsis no se confirma con posterioridad, incluso en pacientes que ingresan en la UCI con el diagnóstico de shock séptico^{18,19}. Estos pacientes estarían recibiendo varias dosis de antibióticos de amplio espectro, sin ningún beneficio clínico, pero con los consiguientes efectos secundarios, toxicidades y consumo de recursos.

Del mismo modo, son bien conocidos los efectos perjudiciales de la sobrecarga de fluidos²⁰; teniendo en cuenta, además, que entre las entidades no infecciosas que pueden simular una sepsis aparecen enfermedades como el infarto agudo de miocardio, la embolia pulmonar o la insuficiencia cardíaca¹⁸, situaciones en las que incluso el aporte de

pequeñas cantidades de fluidos puede ser perjudicial, esto cobra especial relevancia.

A pesar de contar ya con 3 definiciones de sepsis²¹⁻²³, la «sospecha de infección», imprescindible para iniciar un tratamiento precoz, sigue basándose en criterios subjetivos. Pero, incluso en esta situación, en la que debemos combinar la urgencia de iniciar un tratamiento (fluidos, antibióticos, etc.) con la incertidumbre del diagnóstico, la realidad es que solo en el 18% de los pacientes etiquetados de sepsis en el Servicio de Urgencias¹⁸ y en el 13% de los pacientes que ingresan en UCI con el mismo diagnóstico¹⁹ se descarta por completo (de forma retrospectiva) la existencia de una infección. Un escenario más complejo es la detección de la sepsis en el paciente crítico, situación en la que ni la fiebre, de etiología infecciosa solo en el 50% de los casos²⁴, ni la presencia de SRIS han demostrado una sensibilidad o especificidad suficiente^{25,26}; para mayor dificultad, la interpretación de las alteraciones hemodinámicas será también más compleja, debido a la influencia de múltiples factores (complicaciones no infecciosas, fármacos, parámetros del ventilador, etc.).

La «hipoperfusión tisular inducida por sepsis (HTIS)» es el criterio empleado por la SSC para el inicio de la reanimación del paciente con sospecha de sepsis. Si bien en las primeras ediciones de las guías este concepto consistía en la presencia de hipotensión arterial persistente tras la administración inicial de fluidos o la presencia de un lactato ≥ 4 mmol/l, en 2016 este concepto fue equiparado al de sepsis, ya que se indica que «la HTIS puede manifestarse como disfunción orgánica o descenso de la presión arterial (PA) y aumento del lactato sérico» (tabla 1). Ante la detección o la sospecha de HTIS se establece la recomendación de iniciar la reanimación de forma inmediata; sin embargo, no existe evidencia que respalde dicha recomendación (graduada como mejor práctica) y este punto es uno de los considerados prioritarios a investigar en los próximos años^{27,28}. En los ensayos clínicos que evaluaron diferentes protocolos de reanimación, su activación se estableció en función de las cifras de PA o lactato (tabla 2). Por otro lado, un grupo de expertos de la European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) recomienda combinar parámetros de exploración física (alteraciones cutáneas, del nivel de consciencia y oliguria) con el análisis de la frecuencia cardíaca, la PA y los niveles de lactato para el diagnóstico de disfunción circulatoria aguda y como activación de la resucitación; además, recomiendan dirigir la resucitación a la normalización de dichas variables, pero con especial prudencia en lo que respecta a la diuresis, ya que estará influida por múltiples factores (no únicamente hemodinámicos) y por presentar una respuesta, en no pocas ocasiones, más lenta²⁹.

Leisman et al., en una cohorte de pacientes con sepsis (definida por la sospecha de infección y presencia de criterios de SRIS) e hipotensión arterial, encontraron que el inicio precoz de la fluidoterapia (en las 2 primeras horas, administración de 30 ml/kg) se relacionaba con una mayor tasa de resolución de la hipotensión arterial (sin necesidad de vasopresores), y con un mejor pronóstico (menor necesidad de ingreso en UCI y de ventilación mecánica y menor mortalidad hospitalaria); observaron también que la resolución de la hipotensión fue más frecuente en pacientes atendidos en el Servicio de Urgencias (el 68,5% de estos pacientes normalizaron su PA únicamente con la carga de fluidos),

Tabla 1 Definiciones hipoperfusión inducida por sepsis

| Edición SSC | Definición |
|------------------------|--|
| SSC 2004 ² | Hipotensión arterial o acidosis láctica |
| SSC 2008 ³ | Hipotensión arterial persistente tras carga de fluidos inicial o lactato ≥ 4 mmol/l |
| SSC 2012 ⁴ | Hipotensión arterial persistente tras carga de fluidos inicial o lactato ≥ 4 mmol/l |
| SSC 2016 ¹⁰ | Disfunción órgano \pm hipotensión arterial y aumento de lactato |
| SSC 2021 ¹¹ | No definida, remite a SSC 2016 |

Tabla 2 Resumen de los principales ensayos clínicos de reanimación de la sepsis

| Estudio | Definición sepsis empleada | Ámbito | Criterios activación protocolo | Intervenciones | Principales resultados |
|-------------------------------|---------------------------------|----------------|--|--|---|
| Rivers et al. ¹ | Sospecha de infección + SRIS | Urgencias | PAA ≤ 90 tras 20-30 ml/kg en 30 min o lactato ≥ 4 mmol/l | EGDT vs. tratamiento estándar | Mortalidad hospitalaria: EGDT 30,5%; control: 46,5%, $p=0,009$ |
| PROCESS ⁶ | Sospecha de infección + SRIS | Urgencias | PAS ≤ 90 (o necesidad de vasopresores) tras ≥ 20 ml/kg o 1.000 ml ^a en 30 min o lactato ≥ 4 mmol/l | EGDT vs. tratamiento estándar vs. tratamiento habitual | Mortalidad 60 días: EGDT: 21,0% Estándar: 18,2% Habitual: 18,9% $p=0,83$ |
| PROMISE ⁷ | Sospecha de infección + SRIS | Urgencias | PAS < 90 o PAM < 65 tras 1.000 ml en 60 min o lactato ≥ 4 mmol/l | EGDT vs. tratamiento habitual | Mortalidad 90 días: EGDT: 29,5% Habitual: 29,2% $p=0,90$ |
| ARISE ⁵ | Sospecha de infección + SRIS | Urgencias | PAS < 90 o PAM < 65 tras 1.000 ml en 60 min o lactato ≥ 4 mmol/l | EGDT vs. tratamiento habitual | Mortalidad 90 días: EGDT: 18,6% Habitual: 18,8% $p=0,90$ |
| ANDROMEDA-SHOCK ⁴³ | Infección sospechada/confirmada | Urgencias, 71% | Lactato ≥ 2 mmol/l y necesidad de vasopresores para TAM ≥ 65 mmHg tras ≥ 20 ml/kg en 60 min | Resucitación guiada por lactato vs. relleno capilar | Mortalidad 28 días: Lactato: 43,4% Relleno capilar: 34,9% $p=0,06$ |

PAM: presión arterial media; PAS: presión arterial sistólica; SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

^a Cambio de protocolo durante el estudio.

en comparación con aquellos pacientes que desarrollan una sepsis durante su estancia hospitalaria. Los pacientes con insuficiencia cardíaca, hipotermia, inmunodepresión, hiperlactemia y coagulopatía tienen menores probabilidades de resolver la hipotensión arterial solo con fluidos; sin embargo, estos criterios clínicos no son suficientes para seleccionar o descartar pacientes subsidiarios de recibir sueroterapia intensiva^{30,31}.

Por otro lado, en pacientes que ingresan en el hospital con el diagnóstico de sepsis se ha observado que una fluidoterapia inicial restrictiva, aplicada de forma indiscriminada, no conlleva una menor incidencia de insuficiencia respiratoria, ni siquiera en aquellos con comorbilidades como cirrosis, enfermedad renal terminal o insuficiencia cardíaca^{32,33}.

La situación es diferente en el paciente ingresado en la UCI. Solo un 50-70% de los pacientes tratados mediante ventilación mecánica se pueden clasificar como respondedores a fluidos (definido como incremento del gasto cardíaco [GC] con relación a la administración de una carga de flui-

dos, sin tener en cuenta la relevancia clínica de dicho incremento)^{34,35}.

La combinación de alta frecuencia de concordancia entre la sospecha de sepsis y el diagnóstico final, la alta tasa de respuesta a fluidos y la ausencia de efectos secundarios hacen que, ante la sospecha de sepsis y HTIS en el paciente en Urgencias, esté justificado el inicio de una resucitación intensiva. Por el contrario, la mayor dificultad en el diagnóstico y la menor respuesta a fluidos nos obligará a analizar en profundidad y con mayor prudencia cada situación en el caso del paciente ingresado en la UCI³⁶.

Resucitación inicial (fig. 1)

Sepsis adquirida en la comunidad

Como hemos comentado, el primer paso en la resucitación del paciente con sospecha de sepsis en el Servicio de Urgen-

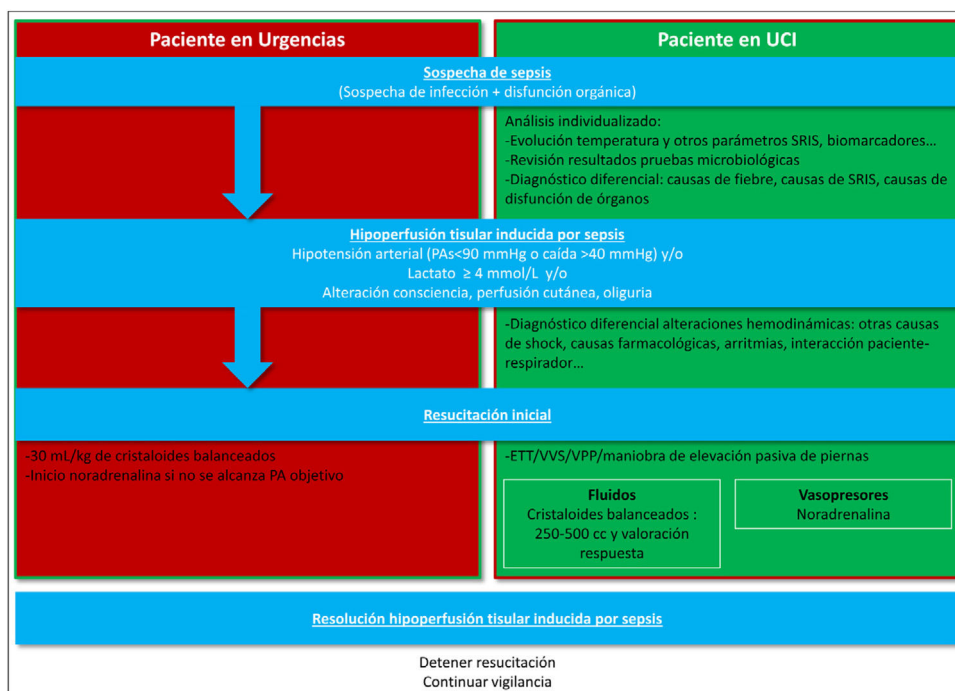


Figura 1 Activación protocolo y resucitación inicial.

ETT: ecocardiografía transtorácica; PAS: presión arterial sistólica; SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; VPP: variación presión de pulso; VVS: variación de volumen sistólico.

cias, y de acuerdo con las recomendaciones de las guías y los *bundles* de la SSC^{11,15}, será la administración de una carga de fluidos de 30 ml/kg de peso ideal, que se debe iniciar en la primera hora tras el diagnóstico y completar en las primeras 3 h. A pesar de que la evidencia es de baja calidad, es una intervención segura y que se asocia con una respuesta clínica favorable en un alto porcentaje de pacientes. Respecto al tipo de fluidos, los resultados del ensayo clínico SMART y el análisis de su subgrupo de pacientes con sepsis (en los que la resucitación con cristaloides balanceados redujo la mortalidad) hacen que se prefieran las soluciones balanceadas sobre el suero salino 0,9%^{37,38} y así lo refleja la SSC¹¹; sin embargo, un ensayo clínico más reciente no encuentra beneficios en cuanto a reducción de mortalidad o de fracaso renal en los pacientes resucitados con un cristaloides balanceado, ni en la población crítica en general, ni en el paciente con sepsis (subgrupo con más de 2000 pacientes)³⁹ y lo mismo ocurre en el estudio de Zampieri et al.⁴⁰ con un número similar de pacientes con sepsis. Estos nuevos y contradictorios datos se han incluido (con otros 12 ensayos clínicos) en un metaanálisis que concluye que es altamente probable que los cristaloides balanceados reduzcan la mortalidad en el paciente crítico, en comparación con el suero salino 0,9%⁴¹. A pesar de la controversia, consideramos que los cristaloides balanceados ofrecen ventajas sobre el salino 0,9% (entre ellas una menor aparición de acidosis metabólica hiperclorémica y una posible reducción de la mortalidad), por lo que deben ser el fluido de elección, reservándose el salino 0,9% para aquellas situaciones donde no se encuentren disponibles y siempre monitorizando la cloremia y el pH³⁶.

El objetivo de la resucitación debe ser resolver la HTIS o la disfunción circulatoria aguda, esto es: normalización de la PA, del lactato y de las alteraciones cutáneas (relleno capilar) y neurológicas secundarias a dicha hipoperfusión^{29,42,43}.

Si la fluidoterapia inicial alcanza estos objetivos, el paciente no necesitará mayor resucitación, aunque se debe mantener una monitorización mínima de su evolución.

Si, por el contrario, no se alcanzan los objetivos terapéuticos, debemos continuar la reanimación. Existe unanimidad en que la noradrenalina es el vasopresor inicial de elección en el paciente con sepsis que no alcanza una PA media ≥ 65 mmHg, pero no respecto al mejor momento para iniciarla (durante la administración de la fluidoterapia inicial o tras finalizarla)^{14,15}. Disponemos, sin embargo, de datos que indican que el inicio precoz de vasopresores es beneficioso (reducción de mortalidad, menor retraso en alcanzar la PA objetivo, menor necesidad de fluidos), por lo que se recomienda no retrasar su inicio⁴⁴⁻⁴⁶, ni siquiera en ausencia de un catéter venoso central⁴⁷.

Tras la fluidoterapia inicial, asociada o no a vasopresores, es posible que continuar la administración de fluidos sea beneficioso para algunos pacientes. Pasamos de la primera fase, de rescate, a una segunda fase, de optimización⁴⁸ y nos encontramos ante la dicotomía que supone la administración liberal de fluidos, con la consiguiente sobrecarga hídrica, asociada a un peor pronóstico⁴⁹ o la fluidoterapia restrictiva, cuya aplicación indiscriminada tampoco ha demostrado mejorar la supervivencia⁵⁰. Por lo tanto, en esta fase de optimización, la decisión de continuar administrando fluidos o tomar otras medidas debe basarse en parámetros objetivos⁵¹ y para ello será necesario incrementar el nivel de monitori-

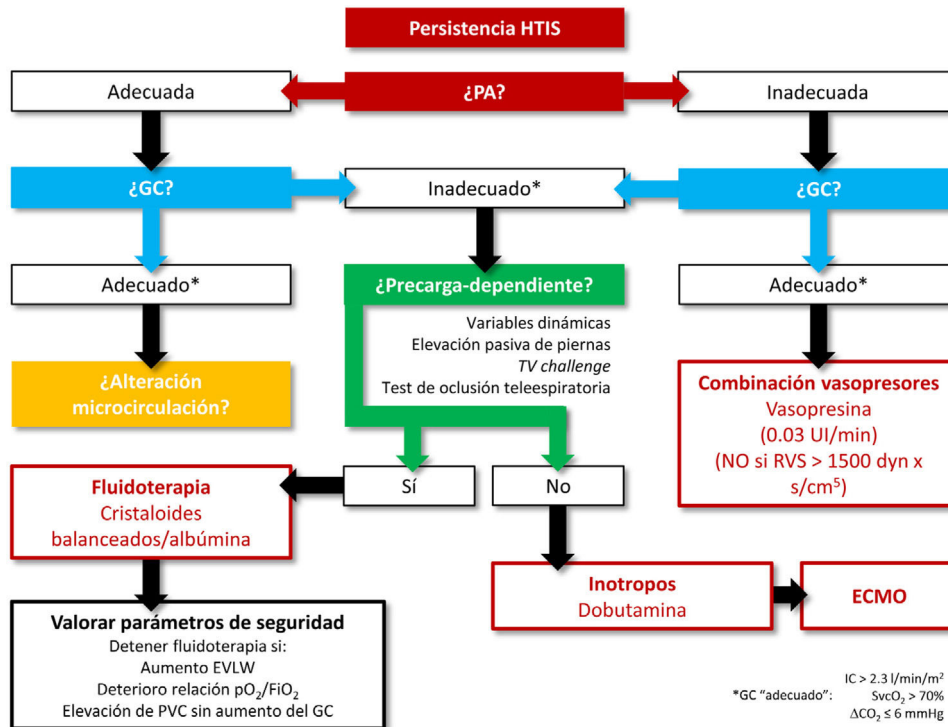


Figura 2 Reanimación shock refractario.

EVLW: agua extravascular pulmonar (*extravascular lung water*); GC: gasto cardíaco; HTIS: hipoperfusión tisular inducida por sepsis; IC: índice cardíaco; PA: presión arterial; PVC: presión venosa central; RVS: resistencias vasculares sistémicas; SvcO₂: saturación venosa central de O₂; TV: *tidal volume*; ?ΔCO₂: diferencia veno-arterial de CO₂.

zación del paciente, mediante, al menos, la realización de un ecocardiograma y la inserción de un catéter arterial y de un catéter venoso en la vena cava superior^{29,42,52}.

Sepsis adquirida en el paciente crítico

Paradójicamente, la detección de la sepsis y de la hipoperfusión tisular o disfunción circulatoria secundaria puede ser más compleja en el paciente crítico. A pesar de disponer de gran cantidad de información (monitorización de constantes, datos analíticos, etc.), tanto los parámetros inflamatorios como hemodinámicos del paciente crítico se ven influidos por múltiples factores. Esta heterogeneidad dificulta el establecimiento de recomendaciones generales, siendo necesario, en todo paciente, revisar e integrar toda la información disponible para realizar una aproximación al diagnóstico de sepsis y de hipoperfusión secundaria.

En el mismo sentido, la respuesta a la fluidoterapia en el paciente crítico es muy variable y los principales ensayos clínicos de resucitación, en los que se basa la recomendación de administrar 30 ml/kg de cristaloides, fueron realizados en pacientes con sepsis de origen comunitario resucitados en el Servicio de Urgencias^{1,5-7}. Por estos motivos, no se debe iniciar la resucitación con grandes cantidades de fluidos sin una evaluación objetiva de la precarga-dependencia del paciente^{53,54}. En aquellos pacientes con variables dinámicas o respuesta a la maniobra de elevación pasiva de piernas que predigan respuesta favorable a fluidos, la administración de cargas de 250-500 cc y la evaluación de la respuesta es una opción⁵⁵; en caso contrario, debemos priorizar el ini-

cio de vasopresores, siendo la noradrenalina el de primera elección⁵⁶⁻⁵⁸.

Resucitación del shock refractario (fig. 2)

El shock séptico refractario, que tiene lugar en un 6-15% de las sepsis⁵⁹, no está bien definido. Conceptualmente, sería la situación de HTIS a pesar de una reanimación adecuada con fluidoterapia y vasopresores, pero no hay consenso en cuanto a la dosis de fluidos y fármacos vasoactivos necesaria para definir un shock como refractario, variando desde 0,25 hasta 4 μg/kg/min de noradrenalina (o dosis equivalentes de otro fármaco), siendo lo más habitual considerar una dosis superior a 0,6-1 μg/kg/min⁶⁰⁻⁶⁴.

Aquellos pacientes en los que la administración de fluidoterapia (30 ml/kg de cristaloides balanceados) y un vasopresor (noradrenalina) a dosis bajas no resuelva la HTIS necesitarán un grado mayor de monitorización para establecer el perfil hemodinámico del paciente⁶⁵; lo mismo ocurre en aquellas situaciones clínicas que compliquen el tratamiento, como la insuficiencia respiratoria aguda secundaria a síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) o la disfunción miocárdica. En estos casos, será necesaria la monitorización continua del GC, de variables dinámicas de respuesta a volumen y la medición de parámetros de seguridad como el agua pulmonar extravascular (*extravascular lung water* [EVLW]) o el índice de permeabilidad vascular pulmonar [IPVP]). En general, se prefiere el empleo de dispositivos menos invasivos, como los basados en la termodilución transpulmonar (especialmente en situación de

SDRA, dado que nos proporciona el valor del EVLW) frente al catéter de arteria pulmonar (reservado para pacientes con hipertensión pulmonar y fracaso de ventrículo derecho)^{42,52,66,67}.

La ecografía proporciona información para identificar el tipo de shock, monitorizar la respuesta al tratamiento instaurado y valorar eventuales complicaciones. No existen dudas acerca de su valor, pero debemos de tener en cuenta que es una herramienta de evaluación puntual y no continua.

Llegado este punto, para continuar la reanimación debemos identificar qué factores están provocando la persistencia de la HTIS: vasodilatación excesiva, disfunción miocárdica, alteración de la microcirculación/disfunción mitocondrial o la combinación de algunos de ellos. Así, el enfoque terapéutico debe ser orientado a la situación identificada⁶⁸.

Vasodilatación excesiva

En aquellos casos en que no se alcanza una adecuada PA media a pesar de la perfusión de noradrenalina a 0,25-0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, las últimas guías de la SSC sugieren asociar vasopresina¹¹ ya que facilita alcanzar la PA media objetivo, mejorando además la perfusión gastrointestinal⁶⁹ con menor riesgo de fibrilación auricular⁷⁰ y reduciendo las necesidades de noradrenalina. Conociendo el mecanismo de acción de la vasopresina, podemos recomendarla en pacientes en los que predomine la vasodilatación a pesar de la perfusión de noradrenalina, es decir, en situaciones sin disfunción miocárdica y con resistencias vasculares sistémicas que no estén ya por encima de los niveles normales ($< 1.500 \text{ dyn} \times \text{s}/\text{cm}^5$). A pesar de que en alguno de los ensayos clínicos se emplean dosis de hasta 0,06 UI/min, se recomienda no superar los 0,03 UI/min, como se recoge en su ficha técnica, debido al riesgo de isquemia cardíaca, digital o esplácica⁷¹⁻⁷³.

En caso de persistencia de hipoperfusión secundaria a un exceso de vasodilatación a pesar de noradrenalina y vasopresina, la SSC sugiere la administración de adrenalina¹¹, que podría ser especialmente útil en los casos de disfunción miocárdica asociada y otra opción a valorar, no disponible actualmente en España, es la angiotensina II⁷⁴.

Bajo GC

Si bien es complejo determinar qué cifra de GC es baja, o inapropiadamente baja, existen algunos parámetros que nos pueden ayudar. Uno de ellos es la diferencia venoarterial de CO_2 (delta de pCO_2 o ΔCO_2): valores superiores a 6 mmHg indican que el GC es insuficiente, por lo que podemos utilizarlo como *trigger* de medidas dirigidas a aumentarlo^{75,76}.

Para incrementar el GC disponemos de 2 estrategias terapéuticas: aporte de fluidos o inicio de fármacos con efecto inotrópico positivo. La elección la basaremos en la integración de parámetros de respuesta a fluidos (variables dinámicas o respuesta a la elevación pasiva de piernas)^{77,78}, de parámetros de seguridad (presión venosa central, EVLW, IPVP, etc.) y en el posible impacto negativo de la sobrecarga de fluidos^{79,80}.

En caso de que el paciente no presente datos de precarga-dependencia y consideremos que el GC es bajo o inadecuadamente bajo (la disfunción miocárdica inducida

por sepsis se define por la presencia de bajo GC y presiones de llenado elevadas), asociaremos una perfusión de dobutamina. Además de la asociación de noradrenalina y dobutamina, la SSC sugiere el empleo de adrenalina, considerando ambas pautas equivalentes^{11,81}. En caso de no respuesta o ante la aparición de eventos adversos, el inotropo debe retirarse. En los últimos años, se ha analizado el posible papel del levosimendán; sin embargo, no se han podido documentar beneficios de su empleo en la sepsis⁸²⁻⁸⁴.

Si el paciente es precarga-dependiente, sabemos que su GC aumentará con alta probabilidad con la administración de fluidos, sin embargo, debemos ser conscientes de que esta respuesta puede ser insuficiente⁷⁹ o transitoria, lo que reducirá su eficacia clínica⁸⁵; por este motivo, es necesario evaluar también el riesgo asociado a la fluidoterapia, especialmente en pacientes con SDRA.

La decisión de continuar con la fluidoterapia debe estar basada en parámetros de precarga-dependencia o respuesta a fluidos: respuesta a elevación pasiva de piernas o variables dinámicas (variación de la presión de pulso [VPP] o del volumen sistólico [VVS])^{77,78,86}. Debemos ser conscientes de que estas últimas no son válidas en pacientes con impulso respiratorio o arritmias cardíacas y son menos sensibles en pacientes ventilados con bajo volumen corriente; sin embargo, en los últimos años se han propuesto algunos procedimientos para superar estas limitaciones, como el *tidal volume challenge* y del test de oclusión teleespiratoria. El primero de ellos identifica a los pacientes precarga-dependientes en función de los cambios en VPP o VVS al incrementar el volumen corriente de 6 a 8 ml/kg durante 1 min⁸⁷. El test de oclusión teleespiratoria consiste en realizar una pausa de 15 s al final de espiración y valorar la repercusión en el GC⁸⁸.

Si bien los fluidos de elección en la resucitación inicial son los cristaloides balanceados, en este momento podríamos combinarlos con la administración de albúmina, que ha demostrado, en los subgrupos de pacientes con shock séptico de 2 ensayos clínicos, mejorar la supervivencia^{89,90}; sin embargo, no podemos establecer una recomendación firme respecto a la dosis o el momento de inicio^{89,90}.

Otra opción razonable para detectar pacientes precarga-dependientes es el *fluid challenge* (FC) (fig. 3). Consiste en administrar 4 ml/kg de cristaloides en 5-10 min y evaluar la respuesta hemodinámica⁹¹⁻⁹³. Aunque el objetivo de la resucitación es corregir la HTIS, debemos observar, en primer lugar, si ha aumentado el GC, considerándose precarga-dependiente a aquel paciente en el que se produzca un aumento del GC superior al 10%⁹². En caso de que el GC no aumente, es posible que el volumen administrado haya sido insuficiente (el paciente continuaría siendo precarga-dependiente y las presiones de llenado no habrían aumentado), en cuyo caso se podría administrar un nuevo FC. Otra opción podría ser el aumento de dosis de vasopresores (o su inicio si no los está recibiendo) debido a la venoconstricción que producen, *estresando* el volumen acumulado en el sistema venoso y aumentando la presión sistémica media (determinante, junto con la presión venosa central, del retorno venoso: retorno venoso = presión sistémica media – presión venosa central)⁹⁴.

En caso de que la fluidoterapia provoque un aumento de las presiones de llenado sin aumento del GC⁹⁵, o se produzca un aumento de EVLW^{96,97} o un deterioro de la relación

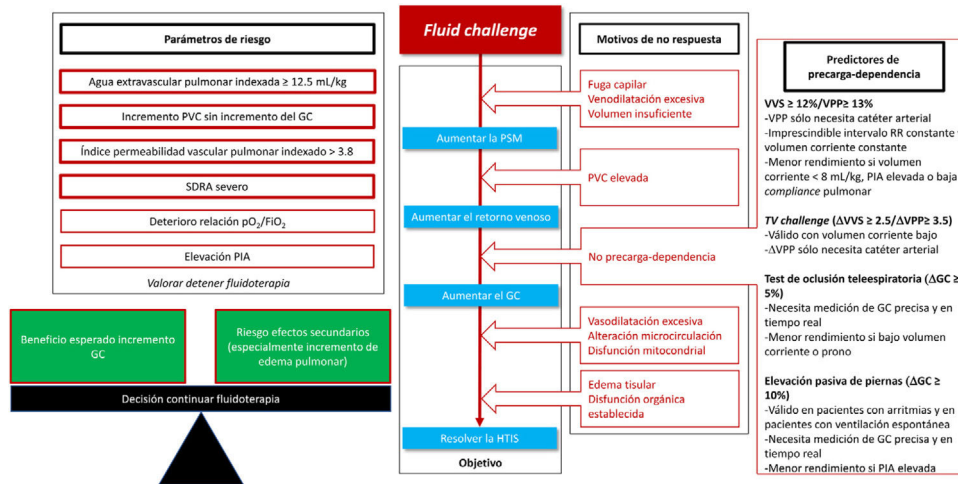


Figura 3 Fluid challenge.

GC: gasto cardíaco; HTIS: hipoperfusión tisular inducida por sepsis; PIA: presión intraabdominal; PSM: presión sistémica media; PVC: presión venosa central; SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo; TV: tidal volume; VPP: variación presión de pulso; VVS: variación de volumen sistólico.

pO_2/FiO_2 deberíamos detener la fluidoterapia y valorar la necesidad de infundir dobutamina. En pacientes con SDRA grave e IPVP elevado debemos ser conscientes de que la respuesta hemodinámica será transitoria y, probablemente, empeore la función pulmonar, por lo que la decisión de administrar un FC se tomará sopesando el posible beneficio del incremento del GC en contraposición con el riesgo del deterioro de la situación respiratoria⁸⁰.

Alteración de la microcirculación/difunción mitocondrial

Aun en el caso de que logremos aumentar el GC (mediante inotropos, fluidos o ambos) y la PA media (bien al aumentar el GC, bien con la infusión de uno o más vasopresores), existe la posibilidad de que persista la HTIS. En este caso, podemos suponer que se ha perdido la coherencia entre la macrocirculación (que habríamos optimizado) y la microcirculación⁹⁸. A día de hoy, a pesar de que existen diferentes sistemas de monitorización de la microcirculación, ninguno de ellos es de empleo habitual en la práctica clínica⁹⁹, por lo que, si no disponemos de ninguno de estos dispositivos, el diagnóstico será de exclusión. Por otro lado, ninguno de los tratamientos ensayados (vasodilatadores, anticoagulantes, prostaglandinas, óxido nítrico y otros) ha demostrado beneficio^{100,101}. Otra opción sería la presencia de disfunción mitocondrial secundaria a la sepsis, encontrándonos en una situación similar a la anterior, en la que no disponemos de opciones de monitorización ni de tratamiento con eficacia mínimamente contrastada.

Debemos mencionar que los perfiles mencionados y los esquemas terapéuticos propuestos no son excluyentes entre sí y que, tanto los tratamientos administrados específicamente como parte de la reanimación como el resto de los tratamientos de la sepsis, pueden provocar que la situación hemodinámica del paciente varíe, haciendo necesario que tanto la monitorización como el tratamiento sean dinámicos y evolutivos. Debemos evaluar la persistencia de HTIS

y detener la resucitación si se han alcanzado los objetivos e identificar la situación real del paciente antes de cada intervención.

Soporte extracorpóreo

El empleo de la *extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO), en su modalidad veno-arterial (VA), ha mostrado resultados desesperanzadores en el shock séptico, con tasas de mortalidad superiores al 80%¹⁰². Sin embargo, analizando la literatura se encuentran resultados tremendamente dispares, con diferencias en la supervivencia extremadamente variables¹⁰³. Cuando la ECMO se emplea en pacientes con función cardíaca preservada y shock de perfil fundamentalmente distributivo, la supervivencia es muy escasa¹⁰⁴⁻¹⁰⁶; es más, en un modelo animal de shock vasodilatador, el empleo de ECMO-VA no solo no aportó beneficios sobre el tratamiento convencional, si no que agravó el perfil hemodinámico de los animales, quienes requirieron progresivamente mayores dosis de vasopresores y fluidos¹⁰⁷. Por el contrario, en aquella subpoblación de pacientes con disfunción miocárdica inducida por la sepsis, el ECMO-VA mejora la supervivencia al compararlo con el tratamiento médico aislado¹⁰⁸, por lo que, teniendo en cuenta además su carácter reversible, la disfunción miocárdica refractaria a tratamiento médico sería la posible indicación de la ECMO en la sepsis, siempre en centros con experiencia en esta técnica⁶⁷.

Tratamiento coadyuvante

Debido al riesgo de insuficiencia suprarrenal (total o relativa)¹⁰⁹, en pacientes que necesiten vasopresores (nordrenalina $\geq 0,25$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, durante al menos 4h) se recomienda asociar corticoides (200mg/día de hidrocortisona, repartidas en varias dosis o en perfusión continua^{11,72,110-112} durante 7 días o hasta que los vasopresores no sean necesarios, lo que suceda primero¹¹³).

Tabla 3 Reanimación en la sepsis. Preguntas (actualmente) sin respuesta

| Apartado | Aspectos a aclarar |
|-------------------------------------|---|
| HTIS | ¿Cuál es la mejor definición? ¿Cuáles son los criterios de activación de un protocolo de reanimación? ¿Cuáles son los objetivos terapéuticos de un protocolo de reanimación? |
| Tipo de fluidos | ¿Queda algún lugar para el suero salino 0,9%? ¿Existen diferencias entre los distintos tipos de cristaloides balanceados? ¿En qué momento debemos iniciar la administración de albúmina? ¿Cuál es la dosis y concentración óptima y cómo podemos guiar la administración de albúmina? |
| Dosis de fluidos | ¿Son 30 ml/kg la mejor dosis para la reanimación inicial de todos los pacientes? ¿Qué hacer en un paciente precarga-dependiente, pero con parámetros de riesgo (como, por ejemplo, EVLW elevado) y sin criterios de SDRA grave? |
| Vasopresores | ¿Debe ser la noradrenalina siempre el primer vasopresor? ¿En qué momento debemos iniciar la administración de un segundo vasopresor? ¿Tenemos alternativas a la vasopresina como segundo vasopresor? ¿Mejora la administración de vitamina C la respuesta a vasopresores adrenérgicos? |
| Inotropos | ¿En qué momento debemos iniciarlos? ¿Existe alguna situación en la que la dobutamina no sea la mejor opción? |
| Monitorización | ¿En qué momento debemos pasar de una monitorización básica a una monitorización avanzada (semiinvasiva o invasiva)? ¿Qué parámetros debemos monitorizar como guía de tratamiento en cada momento? |
| Disfunción mitocondrial | ¿Cómo podemos diagnosticarla? ¿De qué opciones terapéuticas disponemos? |
| Alteraciones de la microcirculación | ¿Cómo podemos monitorizarla? |
| Resucitación metabólica | ¿De qué opciones terapéuticas disponemos? |
| Desresucitación | ¿Existe algún subgrupo de pacientes en el que sea beneficiosa? ¿Es una estrategia segura? ¿Cuál es el mejor momento para iniciarla? ¿Cómo hacerlo?, ¿diuréticos, técnicas de reemplazo renal? |

Con relación a la resucitación metabólica, la SSC realiza una sugerencia contraria al uso de vitamina C en el paciente séptico¹¹: los prometedores resultados iniciales de Marik et al.¹¹⁴ no se han confirmado en los ensayos clínicos aleatorizados desarrollados con posterioridad¹¹⁵⁻¹¹⁹. El empleo de vitamina C, corticoides y tiamina no ha demostrado reducir la mortalidad, ni la estancia media ni los días de ventilación mecánica ni la incidencia de fallo renal, aunque en un reciente metaanálisis sí se observa una reducción en la puntuación SOFA en el día 3 postaleatorización¹²⁰. Si a este hallazgo unimos sus bases fisiopatológicas¹²¹, puede existir una subpoblación de pacientes en los que esta suplementación pueda resultar beneficiosa: la vitamina C es un importante antioxidante y desempeña un papel insustituible como cofactor en múltiples reacciones enzimáticas mitocondriales¹²², consumiéndose de forma rápida en las etapas iniciales de la sepsis. Con respecto a la tiamina, se presenta una situación parecida: en aquellos pacientes deficitarios de la misma es posible que su empleo sea beneficioso y disminuya la mortalidad¹²³.

Otra posibilidad, no evaluada hasta ahora, es que la resucitación metabólica sea beneficiosa en aquellos pacientes en los que persista la HTIS a pesar de haberse restaurado/normalizado la PA y el GC; podemos inferir que el motivo será, o bien una alteración significativa de la microcirculación o bien una disfunción mitocondrial. En ambas

situaciones, desde un punto de vista fisiopatológico, la resucitación metabólica podría ser de utilidad¹²⁴.

Desresucitación

En los últimos años se ha comenzado a prestar atención a la eliminación de fluidos mediante la administración de diuréticos o técnicas de reemplazo renal, una vez que el paciente se ha estabilizado o, incluso, mientras está recibiendo soporte con vasopresores. Esta estrategia se combina habitualmente con una fluidoterapia restrictiva, generalmente guiada por parámetros de precarga-dependencia. Un metaanálisis publicado en 2016 observó una relación entre esta estrategia y un mayor número de días libres de ventilación mecánica y menor estancia en la UCI en el paciente crítico, pero la mayoría de los estudios no intentaban siquiera concretar el momento de inicio de este proceso⁵⁰. Más recientemente se ha publicado un ensayo clínico que ha relacionado esta estrategia con una mayor mortalidad en el subgrupo de pacientes con sepsis¹²⁵, por lo que debemos ser cuidadosos a la hora de adoptar esta estrategia.

La desresucitación es uno de los muchos aspectos sobre los que es necesaria más y mejor evidencia (tabla 3).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Nota al suplemento

Este artículo forma parte del suplemento «Resucitación del paciente con sepsis y *shock séptico*», que cuenta con el patrocinio de AOP HEALTH IBERIA.

Bibliografía

- 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*. 2001;345:1368–77.
- Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. 2004;30:536–55.
- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med*. 2008;34:17–60.
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013;39:165–228.
- ARISE Investigators, ANZICS Clinical Trials Group, Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med*. 2014;371:1496–506.
- ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370:1683–93.
- Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med*. 2015;372:1301–11.
- Angus DC, Barnato AE, Bell D, Bellomo R, Chong C-R, 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*. 2015;41:1549–60.
- PRISM Investigators, Rowan KM, Angus DC, Bailey M, Barnato AE, Bellomo R, et al. Early goal-directed therapy for septic shock —A patient-level meta-analysis. *N Engl J Med*. 08 de 2017;376:2223–34.
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43:304–77.
- Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021;47:1181–247.
- Levy MM, Rhodes A, Phillips GS, Townsend SR, Schorr CA, Beale R, et al. Surviving Sepsis Campaign: Association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study. *Crit Care Med*. 2015;43:3–12.
- Kahn JM, Davis BS, Yabes JG, Chang C-CH, Chong DH, Hershey TB, et al. Association between state-mandated protocolized sepsis care and in-hospital mortality among adults with sepsis. *JAMA*. 2019;322:240–50.
- Bitton E, Zimmerman S, Azevedo LCP, Benhamou D, Cecconi M, de Waele JJ, et al. An international survey of adherence to Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2016 regarding fluid resuscitation and vasopressors in the initial management of septic shock. *J Crit Care*. 2021;50883–9441:00271–279.
- Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. *Intensive Care Med*. 2018;44:925–8.
- IDSA Sepsis Task Force. Infectious Diseases Society of America (IDSA) Position Statement: Why IDSA did not endorse the surviving sepsis campaign guidelines. *Clin Infect Dis*. 2018;66:1631–5.
- Rhee C, Chiotos K, Cosgrove SE, Heil EL, Kadri SS, Kalil AC, et al. Infectious Diseases Society of America Position Paper: Recommended Revisions to the National Severe Sepsis and Septic Shock Early Management Bundle (SEP-1) Sepsis Quality Measure. *Clin Infect Dis*. 2021;72:541–52.
- Heffner AC, Horton JM, Marchick MR, Jones AE. Etiology of illness in patients with severe sepsis admitted to the hospital from the emergency department. *Clin Infect Dis*. 2010;50:814–20.
- Klein Klouwenberg PMC, Cremer OL, van Vught LA, Ong DSY, Frencken JF, Schultz MJ, et al. Likelihood of infection in patients with presumed sepsis at the time of intensive care unit admission: a cohort study. *Crit Care*. 2015;19:319.
- Malbrain MLNG, Marik PE, Witters I, Cordemans C, Kirkpatrick AW, Roberts DJ, et al. Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: A systematic review with suggestions for clinical practice. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2014;46:361–80.
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;101:1644–55.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*. 2003;29:530–8.
- 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*. 2016;315:801–10.
- Niven DJ, Léger C, Stelfox HT, Laupland KB. Fever in the critically ill: A review of epidemiology, immunology, and management. *J Intensive Care Med*. 2012;27:290–7.
- Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA*. 1995;273:117–23.
- Kaukonen K-M, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med*. 2015;372:1629–38.
- Plata-Menchaca EP, Ruiz-Rodríguez JC, Ferrer R. Evidence for the Application of Sepsis Bundles in 2021. *Semin Respir Crit Care Med*. 2021;42:706–16.
- Lat I, Coopersmith CM, de Backer D, Coopersmith CM. Research Committee of the Surviving Sepsis Campaign. The surviving sepsis campaign: fluid resuscitation and vasopressor therapy research priorities in adult patients. *Intensive Care Med Exp*. 2021;9:10.
- Cecconi M, Hernandez G, Dunser M, Antonelli M, Baker T, Bakker J, et al. Fluid administration for acute circulatory dysfunction using basic monitoring: Narrative review and expert panel recommendations from an ESICM task force. *Intensive Care Med*. 2019;45:21–32.
- Leisman DE, Goldman C, Doerfler ME, Masick KD, Dries S, Hamilton E, et al. Patterns and outcomes associated with timeliness of initial crystalloid resuscitation in a prospective sepsis and septic shock cohort. *Crit Care Med*. 2017;45:1596–606.
- Leisman DE, Doerfler ME, Schneider SM, Masick KD, D'Amore JA, D'Angelo JK. Predictors prevalence, and outcomes of early

- crystalloid responsiveness among initially hypotensive patients with sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2018;46:189–98.
32. Jagan N, Morrow LE, Walters RW, Plambeck RW, Patel TM, Kalian KF, et al. Sepsis, the administration of IV fluids, and respiratory failure: A retrospective analysis-saifr Study. *Chest*. 2021;159:1437–44.
 33. Khan RA, Khan NA, Bauer SR, Li M, Duggal A, Wang X, et al. Association between volume of fluid resuscitation and intubation in high-risk patients with sepsis, heart failure, end-stage renal disease, and cirrhosis. *Chest*. 2020;157:286–92.
 34. Sabatier C, Monge I, Maynar J, Ochagavia A. [Assessment of cardiovascular preload and response to volume expansion]. *Med Intensiva*. 2012;36:45–55.
 35. Cecconi M, Hofer C, Teboul J-L, Pettila V, Wilkman E, Molnar Z, et al. Fluid challenges in intensive care: The FENICE study: A global inception cohort study. *Intensive Care Med*. 2015;41:1529–37.
 36. Vincent JL, Singer M, Einav S, Moreno R, Wendon J, Teboul J-L, et al. Equilibrating SSC guidelines with individualized care. *Crit Care*. 2021;25:397.
 37. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Wang L, Byrne DW, et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults. *N Engl J Med*. 2018;378:829–39.
 38. Brown RM, Wang L, Coston TD, Krishnan NI, Casey JD, Wanderer JP, et al. Balanced crystalloids versus saline in sepsis: A secondary analysis of the SMART Trial. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2019;200:1487–95 [consultado 6 Oct 2019]. Disponible en: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.201903-0557OC>.
 39. Finfer S, Micallef S, Hammond N, Navarra L, Bellomo R, Billot L, et al. Balanced multielectrolyte solution versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2022;386:815–26.
 40. Zampieri FG, Machado FR, Biondi RS, Freitas FGR, Veiga VC, Figueiredo RC, et al. Effect of slower vs faster intravenous fluid bolus rates on mortality in critically ill patients: The BaSICS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;326:830–8.
 41. Hammond NE, Zampieri FG, Tanna GLD, Garside T, Adigbli D, Cavalcanti AB, et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults —A systematic review with meta-analysis. *NEJM Evidence* [Internet]. 2022 [consultado 1 Feb 2022]. Disponible en: <https://evidence.nejm.org/doi/full/10.1056/EVIDoA2100010>.
 42. Cecconi M, de Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 2014;40:1795–815.
 43. Hernández G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, Estensoro E, Dubin A, Hurtado J, et al. Effect of a resuscitation strategy targeting peripheral perfusion status vs serum lactate levels on 28-day mortality among patients with septic shock: The ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321:654–64.
 44. 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:R97.
 45. 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*. 2020;55:145–8.
 46. Li Y, Li H, Zhang D. Timing of norepinephrine initiation in patients with septic shock: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2020;24:488.
 47. Tian DH, Smyth C, Keijzers G, Macdonald SP, Peake S, Udy A, et al. Safety of peripheral administration of vasopressor medications: A systematic review. *Emerg Med Australas*. 2020;32:220–7.
 48. Vincent J-L, de Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med*. 2013;369:1726–34.
 49. Sakr Y, Rubatto Birri PN, Kotfis K, Nanchal R, Shah B, Kluge S, et al. Higher fluid balance increases the risk of death from sepsis: Results from a large international audit. *Crit Care Med*. 2017;45:386–94.
 50. Silversides JA, Major E, Ferguson AJ, Mann EE, McAuley DF, Marshall JC, et al. Conservative fluid management or deresuscitation for patients with sepsis or acute respiratory distress syndrome following the resuscitation phase of critical illness: A systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2017;43:155–70.
 51. Brown RM, Semler MW. Fluid Management in Sepsis. *J Intensive Care Med*. 2019;34:364–73.
 52. Teboul J-L, Sauge B, Cecconi M, de Backer D, Hofer CK, Monnet X, et al. Less invasive hemodynamic monitoring in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2016;42:1350–9.
 53. Van Haren F. Personalised fluid resuscitation in the ICU: Still a fluid concept? *Crit Care*. 2017;21 Suppl 3:313.
 54. Malbrain MLNG, van Regenmortel N, Sauge B, de Tavernier B, van Gaal P-J, Joannes-Boyau O, et al. Principles of fluid management and stewardship in septic shock: it is time to consider the four D's and the four phases of fluid therapy. *Ann Intensive Care*. 2018;8:66.
 55. Marik PE. Fluid therapy in 2015 and beyond: The mini-fluid challenge and mini-fluid bolus approach. *Br J Anaesth*. 2015;115:347–9.
 56. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*. 2010;362:779–89.
 57. Myburgh JA, Higgins A, Jovanovska A, Lipman J, Ramakrishnan N, Santamaria J, et al. A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2008;34:2226–34.
 58. Avni T, Lador A, Lev S, Leibovici L, Paul M, Grossman A. Vasopressors for the treatment of septic shock: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10:e0129305.
 59. Jenkins CR, Gomersall CD, Leung P, Joynt GM. Outcome of patients receiving high dose vasopressor therapy: A retrospective cohort study. *Anaesth Intensive Care*. 2009;37:286–9.
 60. Nandhabalan P, Ioannou N, Meadows C, Wyncoll D. Refractory septic shock: Our pragmatic approach. *Crit Care*. 2018;22:215.
 61. Kasugai D, Hirakawa A, Ozaki M, Nishida K, Ikeda T, Takahashi K, et al. Maximum norepinephrine dosage within 24 hours as an indicator of refractory septic shock: A retrospective study. *J Intensive Care Med*. 2020;35:1285–9.
 62. Meresse Z, Medam S, Mathieu C, Duclos G, Vincent J-L, Leone M. Vasopressors to treat refractory septic shock. *Minerva Anestesiol*. 2020;86:537–45.
 63. Brand DA, Patrick PA, Berger JT, Ibrahim M, Matela A, Upadhyay S, et al. Intensity of vasopressor therapy for septic shock and the risk of in-hospital death. *J Pain Symptom Manage*. 2017;53:938–43.
 64. Bassi E, Park M, Azevedo LCP. Therapeutic strategies for high-dose vasopressor-dependent shock. *Crit Care Res Pract*. 2013;2013:654708.
 65. Geri G, Vignon P, Aubry A, Fedou A-L, Charron C, Silva S, et al. Cardiovascular clusters in septic shock combining clinical and echocardiographic parameters: a post hoc analysis. *Intensive Care Med*. 2019;45:657–67.
 66. Jozwiak M, Monnet X, Teboul J-L. Less or more hemodynamic monitoring in critically ill patients. *Curr Opin Crit Care*. 2018;24:309–15.
 67. García-de-Acilu M, Mesquida J, Guartmoner G, Ferrer R. Hemodynamic support in septic shock. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2021;34:99–106.

68. Daulasim A, Vieillard-Baron A, Geri G. Hemodynamic clinical phenotyping in septic shock. *Curr Opin Crit Care*. 2021;27:290–7.
69. Dünser MW, Mayr AJ, Ulmer H, Knotzer H, Sumann G, Pajk W, et al. Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: A prospective, randomized, controlled study. *Circulation*. 2003;107:2313–9.
70. McIntyre WF, Um KJ, Alhazzani W, Lengyel AP, Hajjar L, Gordon AC, et al. Association of vasopressin plus catecholamine vasopressors vs catecholamines alone with atrial fibrillation in patients with distributive shock: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2018;319:1889–900.
71. Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hébert PC, Cooper DJ, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008;358:877–87.
72. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, Perkins GD, Cecconi M, Cepkova M, et al. Effect of early vasopressin vs norepinephrine on kidney failure in patients with septic shock: The VANISH Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316:509–18.
73. Nagendran M, Russell JA, Walley KR, Brett SJ, Perkins GD, Hajjar L, et al. Vasopressin in septic shock: An individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med*. 2019;45:844–55.
74. Khanna A, English SW, Wang XS, Ham K, Tumlin J, Szerlip H, et al. Angiotensin II for the treatment of vasodilatory shock. *N Engl J Med*. 2017;377:419–30.
75. Diaztagle Fernández JJ, Rodríguez Murcia JC, Sprockel Díaz JJ. Venous-to-arterial carbon dioxide difference in the resuscitation of patients with severe sepsis and septic shock: A systematic review. *Med Intensiva*. 2017;41:401–10.
76. Scheeren TWL, Wicke JN, Teboul J-L. Understanding the carbon dioxide gaps. *Curr Opin Crit Care*. 2018;24:181–9.
77. Monnet X, Marik PE, Teboul J-L. Prediction of fluid responsiveness: An update. *Ann Intensive Care*. 2016;6:111.
78. Marik PE, Monnet X, Teboul J-L. Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Ann Intensive Care*. 2011;1:1.
79. Monnet X, Teboul J-L. My patient has received fluid How to assess its efficacy and side effects? *Ann Intensive Care*. 2018;8:54.
80. Vignon P, Evrard B, Asfar P, Busana M, Calfee CS, Coppola S, et al. Fluid administration and monitoring in ARDS: Which management? *Intensive Care Med*. 2020;46:2252–64.
81. Belletti A, Nagy A, Sartorelli M, Mucchetti M, Putzu A, Sartini C, et al. Effect of continuous epinephrine infusion on survival in critically ill patients: A meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med*. 2020;48:398–405.
82. Gordon AC, Perkins GD, Singer M, McAuley DF, Orme RML, Santakumaran S, et al. Levosimendan for the prevention of acute organ dysfunction in sepsis. *N Engl J Med*. 2016;375:1638–48.
83. Bhattacharjee S, Soni KD, Maitra S, Baidya DK. Levosimendan does not provide mortality benefit over dobutamine in adult patients with septic shock: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Anesth*. 2017;39:67–72.
84. Einav S, Helviz Y, Ippolito M, Cortegiani A. Vasopressor and inotrope treatment for septic shock: An umbrella review of reviews. *J Crit Care*. 2021;65:65–71.
85. Nunes TSO, Ladeira RT, Bafi AT, de Azevedo LCP, Machado FR, Freitas FGR. Duration of hemodynamic effects of crystalloids in patients with circulatory shock after initial resuscitation. *Ann Intensive Care*. 2014;4:25.
86. Shi R, Monnet X, Teboul J-L. Parameters of fluid responsiveness. *Curr Opin Crit Care*. 2020;26:319–26.
87. Myatra SN, Prabu NR, Divatia JV, Monnet X, Kulkarni AP, Teboul J-L. The changes in pulse pressure variation or stroke volume variation after a “Tidal volume challenge” reliably predict fluid responsiveness during low tidal volume ventilation. *Crit Care Med*. 2017;45:415–21.
88. Jozwiak M, Depret F, Teboul J-L, Alphonsine J-E, Lai C, Richard C, et al. Predicting Fluid responsiveness in critically ill patients by using combined end-expiratory and end-inspiratory occlusions with echocardiography. *Crit Care Med*. 2017;45:e1131–8.
89. SAFE Study Investigators, Finfer S, McEvoy S, Bellomo R, McArthur C, Myburgh J, et al., SAFE Study Investigators. Impact of albumin compared to saline on organ function and mortality of patients with severe sepsis. *Intensive Care Med*. 2011;37:86–96.
90. Caironi P, Tognoni G, Masson S, Fumagalli R, Pesenti A, Romero M, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370:1412–21.
91. Aya HD, Rhodes A, Chis Ster I, Fletcher N, Grounds RM, Cecconi M. Hemodynamic effect of different doses of fluids for a fluid challenge: A quasi-randomized controlled study. *Crit Care Med*. 2017;45:e161–8.
92. Vincent J-L, Cecconi M, de Backer D. The fluid challenge. *Crit Care*. 2020;24:703.
93. Sanfilippo F, Messina A, Cecconi M, Astuto M. Ten answers to key questions for fluid management in intensive care. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2021;45:552–62.
94. Arshed S, Pinsky MR. Applied physiology of fluid resuscitation in critical illness. *Crit Care Clin*. 2018;34:267–77.
95. De Backer D, Vincent JL. Should we measure the central venous pressure to guide fluid management? Ten answers to 10 questions. *Crit Care*. 2018;22:43.
96. Jozwiak M, Silva S, Persichini R, Anguel N, Osman D, Richard C, et al. Extravascular lung water is an independent prognostic factor in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2013;41:472–80.
97. Wang H, Cui N, Su L, Long Y, Wang X, Zhou X, et al. Prognostic value of extravascular lung water and its potential role in guiding fluid therapy in septic shock after initial resuscitation. *J Crit Care*. 2016;33:106–13.
98. Hernández G, Bakker J. Perspectives on perfusion monitoring in septic shock after the ANDROMEDA-SHOCK trial. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2019;43:578–81.
99. Dilken O, Ergin B, Ince C. Assessment of sublingual microcirculation in critically ill patients: consensus and debate. *Ann Transl Med*. 2020;8:793.
100. Naumann DN, Lima A. Could resuscitation be based on microcirculation data? *Intensive Care Med*. 2018;44:947–9.
101. Monnet X, Saugel B. Could resuscitation be based on microcirculation data? We are not sure. *Intensive Care Med*. 2018;44:950–3.
102. Ro SK, Kim WK, Lim JY, Yoo JS, Hong S-B, Kim JB. Extracorporeal life support for adults with refractory septic shock. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;156:1104–9, e1.
103. Riera J, Argudo E, Ruiz-Rodríguez JC, Ferrer R. Extracorporeal membrane oxygenation for adults with refractory septic shock. *ASAIO J*. 2019;65:760–8.
104. Huang C-T, Tsai Y-J, Tsai P-R, Ko W-J. Extracorporeal membrane oxygenation resuscitation in adult patients with refractory septic shock. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;146:1041–6.
105. Park TK, Yang JH, Jeon K, Choi S-H, Choi J-H, Gwon H-C, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for refractory septic shock in adults. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;47:e68–74.
106. Cheng A, Sun H-Y, Lee C-W, Ko W-J, Tsai P-R, Chuang Y-C, et al. Survival of septic adults compared with nonseptic adults receiving extracorporeal membrane oxygenation for cardiopulmonary failure: A propensity-matched analysis. *J Crit Care*. 2013;28:532, e1-e10.
107. Chvojka J, Martinkova V, Benes J, Valesova L, Danihel V, Nalos L, et al. Mechanical circulatory support in refractory vasodi-

- latory septic shock: A randomized controlled porcine study. *Shock*. 2020;53:124–31.
108. Bréchet N, Hajage D, Kimmoun A, Demiselle J, Agerstrand C, Montero S, et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation to rescue sepsis-induced cardiogenic shock: A retrospective, multicentre, international cohort study. *Lancet*. 2020;396(10250):545–52.
 109. Annane D, Pastores SM, Rochweg B, Arlt W, Balk RA, Beishuizen A, et al. Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Intensive Care Med*. 2017;43:1751–63.
 110. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, Megarbane B, Quenot J-P, Siami S, et al. Hydrocortisone plus fludrocortisone for adults with septic shock. *N Engl J Med*. 2018;378:809–18.
 111. Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, Rajbhandari D, Arabi Y, Bellomo R, et al. Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2018;378:797–808.
 112. Rygård SL, Butler E, Granholm A, Møller MH, Cohen J, Finfer S, et al. Low-dose corticosteroids for adult patients with septic shock: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med*. 2018;44:1003–16.
 113. Yerke J, Strnad K, Bauer SR. Corticosteroids for septic shock: Another chapter in the saga. *Hosp Pharm*. 2020;55:135–42.
 114. Marik PE, Khangoora V, Rivera R, Hooper MH, Catravas J. Hydrocortisone, vitamin C, and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock: A retrospective before-after study. *Chest*. 2017;151:1229–38.
 115. Moskowitz A, Huang DT, Hou PC, Gong J, Doshi PB, Grossestreuer AV, et al. Effect of ascorbic acid corticosteroids, and thiamine on organ injury in septic shock: The ACTS randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324:642–50.
 116. Iglesias J, Vassallo AV, Patel VV, Sullivan JB, Cavanaugh J, Elbaga Y. Outcomes of metabolic resuscitation using ascorbic acid thiamine, and glucocorticoids in the early treatment of sepsis: The ORANGES Trial. *Chest*. 2020;158:164–73.
 117. Fujii T, Luethi N, Young PJ, Frei DR, Eastwood GM, French CJ, et al. Effect of vitamin c hydrocortisone, and thiamine vs hydrocortisone alone on time alive and free of vasopressor support among patients with septic shock: The VITAMINS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;323:423–31.
 118. Fowler AA, Truitt JD, Hite RD, Morris PE, deWilde C, Priday A, et al. Effect of vitamin C infusion on organ failure and biomarkers of inflammation and vascular injury in patients with sepsis and severe acute respiratory failure: The CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322:1261–70.
 119. Sevransky JE, Rothman RE, Hager DN, Bernard GR, Brown SM, Buchman TG, et al. Effect of vitamin C thiamine, and hydrocortisone on ventilator- and vasopressor-free days in patients with sepsis: The VICTAS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325:742–50.
 120. Zayed Y, Alzghoul BN, Banifadel M, Venigandla H, Hyde R, Sutchu S, et al. Vitamin C, thiamine, and hydrocortisone in the treatment of sepsis: A meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *J Intensive Care Med*. 2021;37:327–36.
 121. Berger MM, Oudemans-van Straaten HM. Vitamin C supplementation in the critically ill patient. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015;18:193–201.
 122. Marik PE. Vitamin C for the treatment of sepsis: The scientific rationale. *Pharmacol Ther*. 2018;189:63–70.
 123. Donnino MW, Andersen LW, Chase M, Berg KM, Tidswell M, Giberson T, et al. Randomized, double-blind placebo-controlled trial of thiamine as a metabolic resuscitator in septic shock: A pilot study. *Crit Care Med*. 2016;44:360–7.
 124. Moskowitz A, Andersen LW, Huang DT, Berg KM, Grossestreuer AV, Marik PE, et al. Ascorbic acid, corticosteroids, and thiamine in sepsis: A review of the biologic rationale and the present state of clinical evaluation. *Crit Care*. 2018;22:283.
 125. Silversides JA, McMullan R, Emerson LM, Bradbury I, Bannard-Smith J, Szakmany T, et al. Feasibility of conservative fluid administration and deresuscitation compared with usual care in critical illness: The Role of Active Deresuscitation After Resuscitation-2 (RADAR-2) randomised clinical trial. *Intensive Care Med*. 2022;48:190–200.