

Choque séptico: Pasos claves en el servicio de urgencias

Septic shock: Key steps in the emergency department.

Daniela Perdomo Quintero ^{1*}, Oscar Enrique Zambrano Torres²

1. Médico Residente de Segundo Año. Posgrado de Medicina Interna. Universidad Surcolombiana. Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. Neiva - Huila, Colombia.

2. Médico Intensivista Universidad del Rosario - FCB. Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. Neiva - Huila, Colombia.

*Correspondencia: Daniela Perdomo Quintero. Correo electrónico: dapequi302@gmail.com

Resumen

La sepsis es una enfermedad potencialmente mortal y es la principal causa de mortalidad hospitalaria a nivel mundial 1. La detección temprana de la sepsis es esencial para iniciar oportunamente el tratamiento adecuado². La sepsis en etapa temprana, en pacientes con sospecha de infección, a menudo no se diagnostica, lo que provoca un retraso en el tratamiento y un aumento de la mortalidad 3. El servicio de urgencias es el primer lugar durante la estadía hospitalaria donde se evalúa sistemáticamente a los pacientes con sospecha de infección y por ende donde se pueden detectar las primeras etapas de sepsis. Sin embargo, existe un período de tiempo limitado en el servicio de urgencias en el que se deben tomar decisiones sobre el tratamiento y la disposición del paciente. Identificar a los pacientes en urgencias con alto riesgo de mortalidad es importante, para iniciar un tratamiento oportuno en aquellas terapias que han demostrado un impacto en la mortalidad de los pacientes.

Abstract

Sepsis is a potentially fatal disease and is the main cause of hospital mortality worldwide 1. Early detection of sepsis is essential to promptly initiate appropriate treatment². Early-stage sepsis, in patients with suspected infection, often goes undiagnosed, leading to a delay in treatment and increased mortality 3. The emergency department is the first place during the hospital stay where sepsis is evaluated. systematically to patients with suspected infection and therefore where the first stages of sepsis can be detected. However, there is a limited period of time in the ED in which decisions must be made about the patient's treatment and disposition. Identifying patients in the emergency department with a high risk of mortality is important to initiate timely treatment in those therapies that have demonstrated an impact on patient mortality.

Palabras claves: sepsis, choque séptico, urgencias, infección.

Keywords: sepsis, septic shock, emergencies, infection.

Definición

La sepsis se define como disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección ⁴. En la **Figura N. 1** encontramos la evolución histórica del concepto considerándose según el tercer consenso internacional sobre sepsis y shock séptico (Sepsis-3) ⁴, que todo paciente con sospecha de esta entidad debe considerarse una evaluación rápida de falla orgánica con la medición del (q SOFA), donde un resultado ≥ 2 define a un paciente con una alta mortalidad intrahospitalaria ⁵. Sin embargo, teniendo en cuenta las directrices del 2021 de la última campaña

sobreviviendo a la sepsis se desaconseja el uso del q SOFA como única herramienta de diagnóstico y recomienda el uso de la puntuación nacional de alerta temprana (NEWS) debido a su mejor sensibilidad y SOFA para predecir la mortalidad hospitalaria en 28/30 días en países de bajos ingresos ⁵. En concordancia, un diagnóstico de sepsis se confirma en el caso de una puntuación de Evaluación de insuficiencia orgánica secuencial (SOFA) ≥ 2 asociado a la evidencia de infección y choque séptico se define por la necesidad de un vasopresor para mantener la presión arterial media (PAM) del paciente ≥ 65 mmHg y el nivel de lactato sérico ≥ 2 mmol/L.

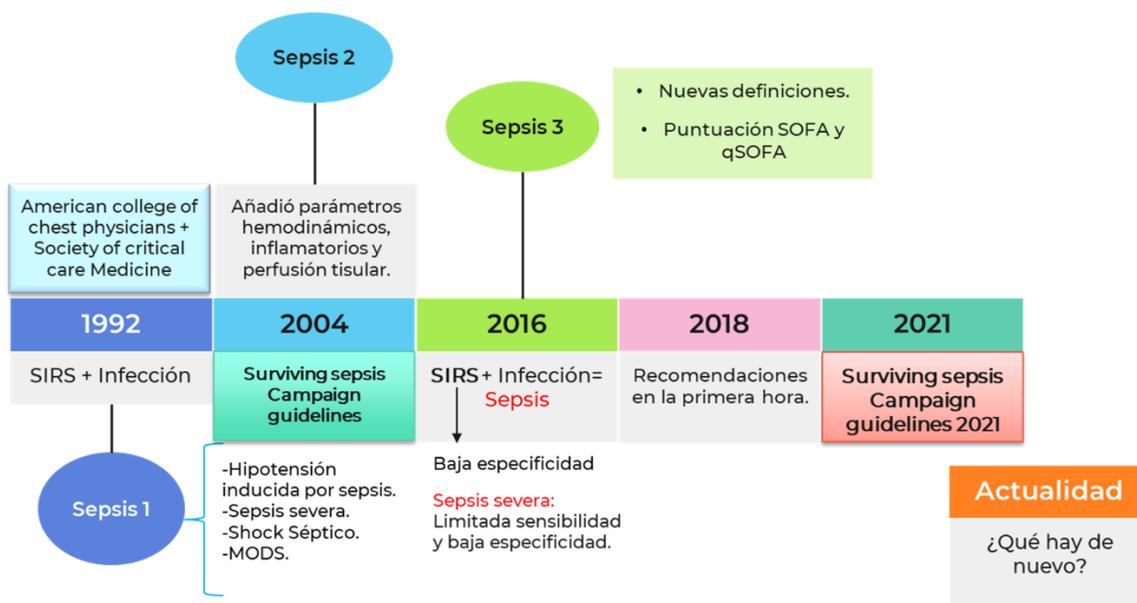


Figura 1. Evolución histórica del concepto de sepsis y choque séptico.

Fuente: elaboración propia.

Epidemiología

Se estima que a nivel mundial cada año la sepsis afecta a más de 30 millones de personas en todo el mundo cada año ⁶. Se tiene que la incidencia agrupada fue de 189 casos de sepsis por 100 000 personas-año [IC del 95 %: 133, 267]; de estos, cerca al 26.7% murieron. La incidencia de pacientes que requieren manejo en unidad de cuidados intensivos (UCI) fue de 58 por 100.000 personas-año, de los cuales el 41,9% [IC del 95%: 36,2, 47,7] murieron antes del alta hospitalaria⁷.

En un meta análisis reciente, que incluyó una cohorte de 568 pacientes (289 [50,9%] hombres; edad media [DE], 70,5 [16,1] años), la sepsis estuvo presente en 300 hospitalizaciones siendo la principal causa de muerte inmediata en 198 casos (34,9%; IC95%, 30,9%-38,9%); sin embargo, sólo 11 muertes asociadas a la sepsis (3,7%) se consideraron definitivamente o moderadamente prevenibles y 25 muertes (8,3%) se consideraron posiblemente prevenibles ⁸. Cuando se realiza un análisis más profundo del comportamiento en la mortalidad a lo largo del tiempo, encontramos un análisis de 44 ECA que incluyeron cerca de 13.315 pacientes encontrando tan solo una disminución anual del 0,42 % (p = 0,04) para los pacientes con sepsis lo que nos lleva a pensar si las estrategias de manejo adoptados en los servicios de urgencias juegan un rol que realmente impacta en la mortalidad y como ha sido su evolución en el tiempo ⁶.

En Colombia, se realizó un estudio un estudio multicéntrico en diez hospitales universitarios, en el cual se tomaron 2.681 pacientes (69% infecciones adquiridas en la comunidad y 31% en el hospital) encontrando una mortalidad de 3% Infección

sin sepsis, 7.3% Sepsis sin disfunción orgánica, 21.9% Sepsis sin choque y 45.6% Choque séptico⁹, de allí parte la importancia de saber manejar esta entidad, abordando a los pacientes de forma integral y oportuna en nuestra región.

Fisiopatología

Partiendo de la base de la respuesta inmunitaria desregulada a la infección, debemos tener en cuenta que distintos microorganismos (bacterias, hongos y virus) activan las células del sistema inmunitario a través de una interacción entre los receptores de reconocimiento de patrones y los patrones moleculares asociados a patógenos, lo que resulta en un aumento en la transcripción de genes inflamatorios y la activación del sistema inmunitario innato que a su vez liberan al torrente sanguíneo citoquinas pro inflamatorias alarminas, como la proteína B1, las proteínas S100 y el ARN, el ADN y las histonas extracelulares que también son detectadas por estos receptores ¹⁰. **Figura N. 2**

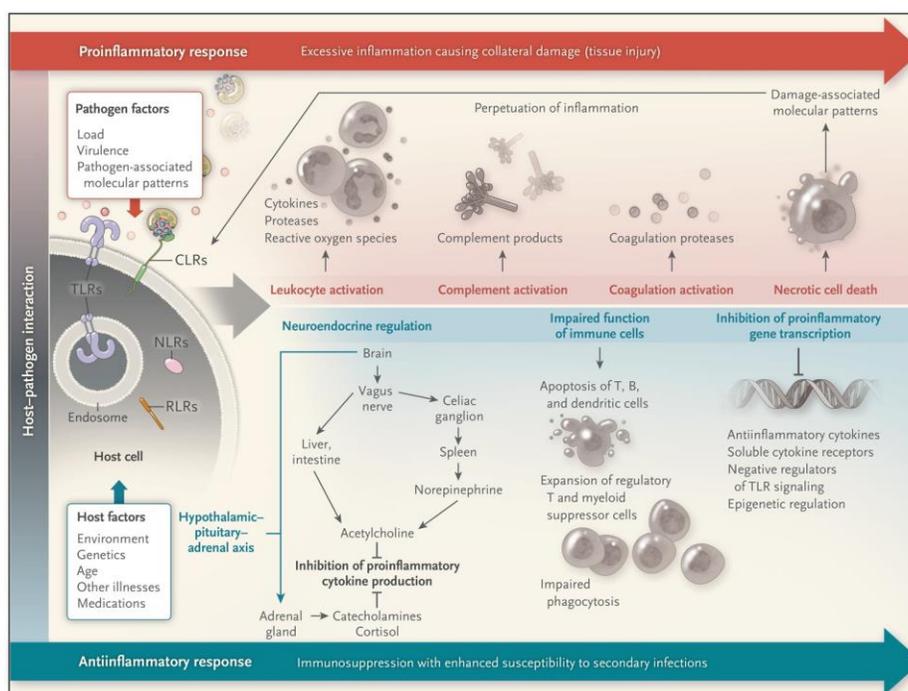


Figura N. 2. Respuesta del huésped al choque séptico.

El depósito excesivo de fibrina es impulsado por la acción del factor tisular, mecanismos anticoagulantes alterados, incluidos el sistema de proteína C y la antitrombina; y eliminación comprometida de fibrina sumado al vínculo molecular con los receptores activados por proteasas (PAR) entre la coagulación e inflamación principalmente (PAR1) ¹¹. Existe evidencia que soporta la teoría de la inmunosupresión en estos pacientes debido a un aumento en la apoptosis especialmente de las células B, las células T CD4+ y las células dendríticas foliculares como resultado también de la expresión génica como resultado de una regulación epigenética como respuesta del organismo a la infección ¹².

En este contexto el endotelio, principalmente **el glucocálix** desempeña un papel fundamental en la fisiopatología de la sepsis debido a la regulación de la microcirculación y la modulación de los mecanismos de coagulación y procesos de señalización inflamatorios y antiinflamatorios ¹³. La importancia del glucocálix radica en ejercer la función de barrera mecánica que regula la permeabilidad vascular, la activación de leucocitos y la adhesión plaquetaria; los diversos agentes oxidantes, citoquinas, exotoxinas y endotoxinas bacterianas puede conducir a daño en la integridad del glucocálix llevando a diapédesis de leucocitos, aumento de la permeabilidad vascular y la subsecuente producción de edema, aumento de la

presión intersticial y un empeoramiento de la perfusión tisular ¹⁰. Además, el daño mitocondrial causado por el estrés oxidativo y otros mecanismos perjudica el uso de oxígeno celular, las mitocondrias lesionadas liberan alarminas en el ambiente extracelular, incluido el ADN mitocondrial y los péptidos formilo, que pueden activar los neutrófilos y causar más daño tisular ¹⁰. **Figura N. 3.**

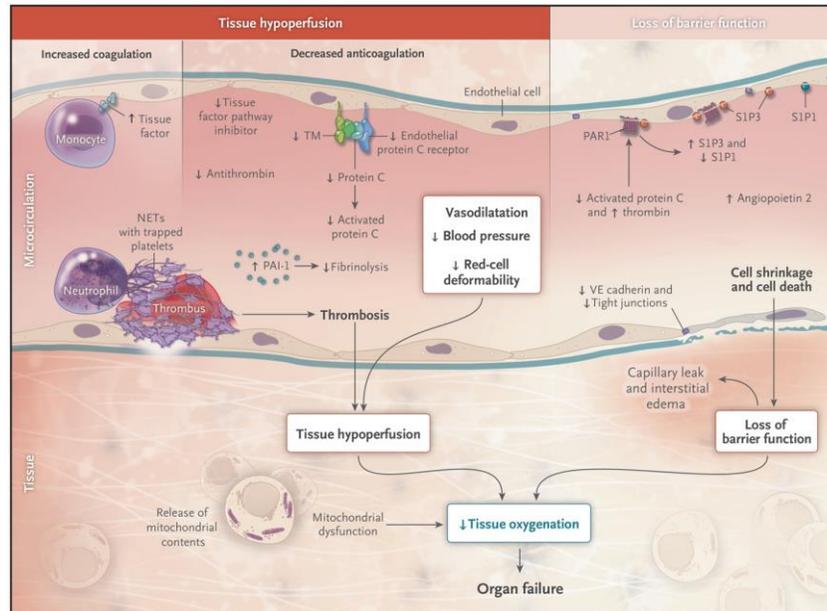


Figura N. 3. Respuesta del huésped al choque séptico.

Etiología

En la literatura, dentro de los microorganismos aislados con mayor frecuencia encontramos *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae* como bacterias gram positivas, y *Escherichia coli*, *Klebsiella* y *Pseudomonas spp* entre las bacterias gram negativas, entre las infecciones fúngicas se destaca el papel de *Candida spp* en particular en paciente inmunosupresos¹⁴. Dentro de los principales sitios de infección relacionados con la sepsis son el tracto respiratorio/parénquima pulmonar (43%); el sistema urinario (16%); el abdomen (14%) ¹⁴. A continuamos mostramos los principales aislamientos microbiológicos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo y sus respectivos perfiles de resistencia con el fin de dirigir tratamiento antimicrobiano empírico adecuado. **Tabla N.1.**

Urgencias
1. Escherichia coli BLEE
2. Klebsiella pneumoniae productora de penicilinasa
3. Staphylococcus aureus MRSA
4. Pseudomonas aeruginosa perfil usual
5. Proteus mirabilis Perfil usual

Tabla N.1. Principales Aislamientos microbiológicos en el servicio de urgencias del HUHMP.

Manifestaciones clínicas y respuesta al tratamiento:

Las manifestaciones clínicas de la sepsis son muy variables, dependiendo del sitio inicial de la infección, el organismo causante, el patrón de disfunción orgánica aguda, el estado de salud basal del paciente y el inicio del tratamiento ¹⁰. Los signos iniciales tanto de infección como de disfunción orgánica pueden ser sutiles, por lo tanto, clásicamente se ha planteado una larga lista que permite realizar una sospecha diagnóstica ¹⁰. **Tabla N. 2**

<ul style="list-style-type: none"> • Variables Generales
<ul style="list-style-type: none"> • Fiebre (temperatura central, >38,3°C) • Hipotermia (temperatura central, <36°C) • Frecuencia cardíaca elevada (>90 latidos por minuto o >2 DE por encima del límite superior del rango normal para la edad) • Taquipnea • Estado mental alterado • Edema sustancial o balance de líquidos positivo (>20 ml/kg de peso corporal durante un período de 24 horas) • Hiperglucemia (glucosa plasmática, >120 mg/dl [6,7 mmol/litro]) en ausencia de diabetes
Variables inflamatorias
<ul style="list-style-type: none"> • Leucocitosis (recuento de glóbulos blancos, >12 000/mm³) • Leucopenia (recuento de glóbulos blancos, <4000/mm³) • Recuento normal de glóbulos blancos con >10% de formas inmaduras • Proteína C reactiva plasmática elevada (>2 DE por encima del límite superior del rango normal) • Procalcitonina plasmática elevada (>2 DE por encima del límite superior del rango normal)
Variables hemodinámicas
<ul style="list-style-type: none"> • Hipotensión arterial (presión sistólica, <90 mm Hg; presión arterial media, <70 mm Hg; o disminución de la presión sistólica de >40 mm Hg en adultos o >2 DE por debajo del límite inferior del rango normal para la edad) • Elevada saturación de oxígeno venoso mixto (>70%) • Índice cardíaco elevado (>3,5 litros/min/metro cuadrado de superficie corporal)
Variables de disfunción orgánica
<ul style="list-style-type: none"> • Hipoxemia arterial (relación entre la presión parcial de oxígeno arterial y la fracción de oxígeno inspirado, <300) • Oliguria aguda (diuresis <0,5 ml/kg/h o 45 ml/h durante al menos 2 h) • Aumento del nivel de creatinina de >0,5 mg/dl (>44 μmol/litro) • Anomalías de la coagulación (cociente internacional normalizado, >1,5; o tiempo de tromboplastina parcial activada, >60 s) • Íleo paralítico (ausencia de ruidos intestinales) • Trombocitopenia (recuento de plaquetas, <100.000/mm³) • Hiperbilirrubinemia (bilirrubina total plasmática, >4 mg/dl [68 μmol/litro])
Variables de perfusión tisular
<ul style="list-style-type: none"> • Hiperlactatemia (lactato, >1 mmol/litro) • Disminución del llenado capilar o moteado.

Tabla N. 2. Variables clínicas y de laboratorio en pacientes con sepsis.

Fuente: Adaptado de ¹⁰

Sin embargo, cuando se hace énfasis en disfunción orgánica aguda, se evidencia un mayor compromiso en los sistemas respiratorio con el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), cardiovascular con hipotensión o un nivel elevado de lactato sérico, disfunción del sistema nervioso central con obnubilación o delirio y lesión renal aguda manifestada como una disminución del gasto urinario y un aumento del nivel de creatinina sérica ¹⁵.

De todos los signos al examen físico, los **parámetros que nos indican la gravedad** de la enfermedad en un paciente con sepsis son: Estado neurológico, llenado capilar, piel moteada y gradiente de temperatura corporal ¹⁶.

1. *Examen neurológico*: La sepsis a menudo se caracteriza por un cambio temprano y agudo en el estado mental, que puede asociarse con una mayor morbilidad y mortalidad. Muchas afecciones pueden inducir delirio en enfermedades críticas, pero la sepsis representa la causa más frecuente y grave en forma de encefalopatía asociada a sepsis que se caracteriza por cambios agudos en el estado mental, cognición, alteración del ciclo sueño-vigilia, desorientación, pensamiento desorganizado o alteración de la atención ¹⁷. Después de la detección de disfunción cerebral, se debe realizar un examen neurológico completo que evalúe la función de los pares craneales, la rigidez del cuello, las respuestas motoras, la fuerza muscular y los reflejos plantares y tendinosos profundos, teniendo en cuenta que en pacientes sedados, el reflejo de la tos y la ausencia de respuesta oculocefálica se asoció con un aumento en la mortalidad a los 28 días¹⁸.
2. *Llenado capilar*: refleja la duración del tiempo necesario para que la yema del dedo del paciente recupere el color después de aplicar presión directa. En un estudio de 1000 participantes, se encontró que el llenado capilar dependía en gran medida de la edad, el sexo y temperatura ambiente, con el límite superior normal de 3,5 s (percentil 95) ¹⁹. El ANDROMEDA-SHOCK fue un ensayo clínico multicéntrico que incluyó 28 unidades de cuidados intensivos en 5 países (Argentina, Chile, Colombia, Ecuador, Uruguay) ²⁰. En total, incluyó 424 pacientes y a pesar de que se concluyó que la reanimación basada en la normalizar el llenado capilar no fue estadísticamente superior al nivel de lactato en términos de mortalidad a 28 días (34,9% vs 43,4% respectivamente, con $p = 0,06$), esta medida logró una reducción de mortalidad del 8,5% (aproximadamente 18 pacientes). Respecto de los objetivos secundarios, la disfunción orgánica medida por valores del puntaje del Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), se mostró a favor de la reanimación guiada por perfusión periférica, requiriendo incluso una menor utilización de fluidos endovenosos para lograr los objetivos¹⁶. La forma más apropiada de realizar su evaluación se aprecia en la **figura N.4**:

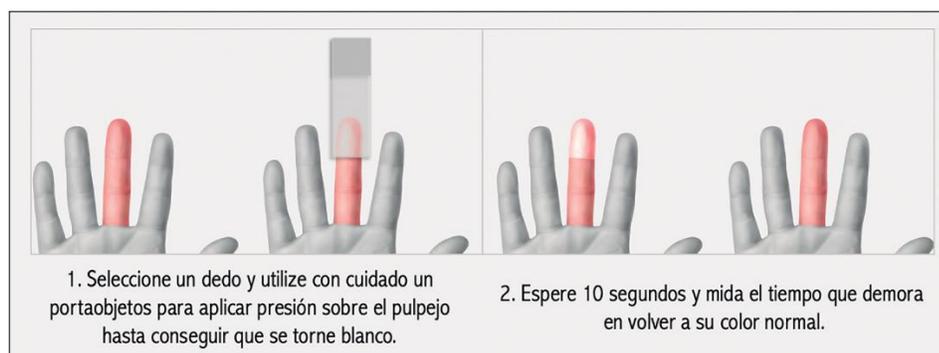


FIGURA N. 4. evaluación del llenado capilar.

Fuente: Andrómeda-shock ²⁰

3. *Piel moteada*: Las manchas de la piel, un signo clínico común en pacientes sépticos y en estado crítico, se define como una decoloración de la piel en parches que generalmente se manifiesta alrededor de las rodillas, los codos y

puede extenderse a dedos y orejas ¹⁶. Tiene un patrón parcheado distintivo y es el resultado de una vasoconstricción heterogénea de pequeños vasos que refleja una microperfusión cutánea anormal. Para analizar objetivamente las manchas de la piel, Ait-Oufella et al. desarrollaron un sistema de puntuación clínica al evaluar el área de moteado desde las rodillas hasta la periferia, utilizando un rango de 0 a 5, y las puntuaciones más altas indicaban mayores áreas de piel moteada; encontrando que, una puntuación de moteado más alta dentro de las primeras 6 h después de la reanimación era un fuerte predictor de mortalidad a los 14 días durante el choque séptico, lo que sugiere un vínculo directo entre el evento inicial, la infección grave y la mortalidad en la UCI ²¹. **FIGURA N. 5.**

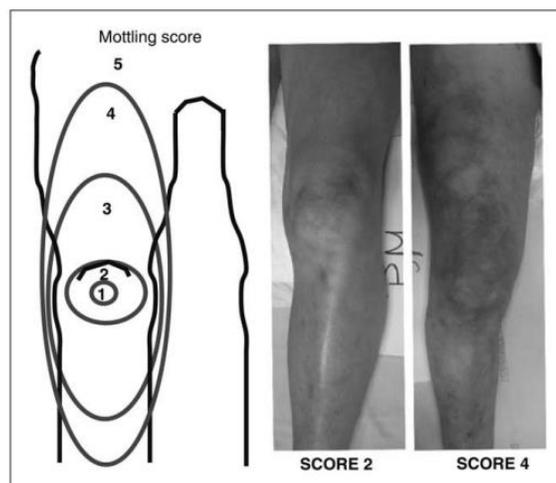


FIGURA N. 5. (a) La puntuación del moteado se basa en una extensión del área moteada en las piernas. La puntuación 0 indica que no hay moteado; puntuación 1, una modesta zona moteada (del tamaño de una moneda) localizada en el centro de la rodilla; puntuación 2, una zona moteada moderada que no supera el borde superior de la rótula; puntuación 3, una zona moteada leve que no supera la mitad del muslo; puntuación 4, un área moteada severa que no va más allá del pliegue de la ingle; Puntuación 5, un área moteada extremadamente severa que va más allá del pliegue de la ingle. **Fuente:** ²¹

4. *Gradiente de temperatura corporal:* puede reflejar mejor los cambios en el flujo sanguíneo cutáneo que la propia temperatura absoluta de la piel en pacientes con sepsis y pacientes críticos ²¹. Los gradientes de temperatura se pueden determinar mediante la diferencia entre dos puntos de medición diferentes, como del antebrazo a la yema del dedo (Tskin-diff) y del centro al dedo del pie (Tc-toe) ²¹. Lima et al; demostraron que la evaluación clínica de la perfusión periférica, medida mediante llenado capilar y variación de la temperatura periférica, podría discriminar a pacientes
5. Tener en cuenta estas variables durante el abordaje de un paciente con sospecha de sepsis, permite iniciar un manejo oportuno con el inicio de la reanimación del volumen intravascular junto con una evaluación exhaustiva para guiar la terapia vasoactiva. Se recomienda, una evaluación cardiovascular completa incluyendo la función sistólica cardíaca, el estado de carga de los ventrículos (incluyendo el derecho), el tono vascular sistémico y la perfusión tisular ²². La dilucidación del tipo predominante de shock con el **perfil cardiovascular** permitirá la individualización del soporte de líquidos y vasoactivo, la restauración del suministro de oxígeno y el metabolismo ²².

Herramientas de diagnóstico y pronóstico: Las herramientas de detección de sepsis permite identificar a los pacientes en los servicios de urgencias y activar el protocolo de manejo teniendo en cuenta el **código sepsis** de cada institución. La medición de la puntuación rápida de insuficiencia orgánica secuencial (qSOFA) se puede utilizar para predecir pacientes con infección conocida o sospechada que tienen una mayor probabilidad de tener un mal resultado fuera de la UCI y en el departamento de emergencias, es decir, mortalidad. qSOFA incluye 3 variables para incluir una puntuación de coma de Glasgow <15, una frecuencia respiratoria ≥ 22 respiraciones/min y una presión arterial sistólica ≤ 100 mmHg ¹⁵. Cuando cualquiera de estas dos variables es positiva, el paciente se considera qSOFA positivo. Se ha demostrado repetidamente

que qSOFA es más específico, pero no tan sensible, que tener 2 de los 4 criterios SIRS (taquicardia, taquipnea, aumento o disminución de la temperatura, aumento o disminución del recuento de glóbulos blancos con granulocitos prematuros) para la identificación temprana de disfunción orgánica inducida por infección¹⁵. Sin embargo, Ni SIRS (demasiado sensible) ni qSOFA (demasiado específico) son herramientas de diagnóstico estándar para la sepsis es por ello que se recomienda la utilización de la escala de NEWS y SOFA para la detección inicial de estos pacientes en el escenario de urgencias^{5,15}.

Tablas N. 3 y 4.

Escalas para diagnóstico de sepsis

Variables	SIRS	SOFA	qSOFA	NEWS
Sensibilidad (95% CI)	0.85 (0.80–0.90)	0.61 (0.48–0.72)	0.42 (0.41–0.43)	0.71 (0.69–0.73)
Especificidad (95% CI)	0.41 (0.29–0.54)	0.76 (0.57–0.88)	0.98 (0.98–0.98)	0.85 (0.85–0.85)
LR+	1.61 (1.20–2.15)	3.05 (1.88–4.94)	4.21 (2.17–8.16)	2.70 (1.06–6.88)
LR-	0.41 (0.31–0.56)	0.51 (0.42–0.62)	0.65 (0.56–0.75)	0.34 (0.17–0.68)
OR	3.89 (2.38–6.34)	5.48 (3.36–8.96)	7.00(3.98–12.33)	8.33(3.24–21.43)
AUROC	0.76 (0.72–0.79)	0.71 (0.67–0.75)	0.79 (0.71–0.87)	0.81 (0.72–0.90)

Tabla N. 3 Escalas utilizadas para el diagnóstico de sepsis. **Fuente:** ²³

Escalas para predecir mortalidad intrahospitalaria de sepsis

Variables	SIRS	SOFA	qSOFA	NEWS
Sensibilidad (95% CI)	0.89 (0.89–0.9)	0.89 (0.88–0.90)	0.70 (0.69–0.71)	0.77 (0.75–0.78)
Especificidad (95% CI)	0.22 (0.21–0.22)	0.69 (0.68–0.69)	0.65 (0.65–0.66)	0.59 (0.59–0.60)
LR+	1.17 (1.11–1.23)	1.89 (1.51–2.37)	2.06 (1.79–2.35)	1.76 (1.35–2.29)
LR-	0.52 (0.42–0.64)	0.29 (0.20–0.42)	0.49 (0.43–0.56)	0.41 (0.31–0.54)
OR	2.38 (1.81–3.14)	8.07 (6.63–9.82)	5.16 (4.00–6.65)	4.43 (2.63–7.46)
AUROC	0.62 (0.54–0.70)	0.81 (0.79–0.83)	0.75 (0.72–0.78)	0.81 (0.72–0.90)

Tabla N. 4 Escalas utilizadas para predecir mortalidad de sepsis. **Fuente:** ²³

Utilidad de los biomarcadores: Un biomarcador se considera un indicador medible del estado biológico en procesos normales y patógenos, siendo útil para identificar pacientes adecuados para una intervención terapéutica y valorar el grado y/o la duración de la intervención²⁴. En la sepsis, los biomarcadores de respuesta del huésped desempeñan un papel fundamental en el diagnóstico, el reconocimiento temprano de la disfunción orgánica, la estratificación del riesgo, el pronóstico, el tratamiento del paciente, incluida la administración de antibióticos, como herramienta para estratificar los pacientes en fenotipos biológicos (hiperinflamatorios versus inmunodepresores) y para predecir la probabilidad de reingreso hospitalario y los resultados a largo plazo.²⁴Estos biomarcadores incluyen la medición de proteínas de fase aguda, citocinas,

quimiocinas, patrones moleculares asociados al daño (DAMP), marcadores de células endoteliales, marcadores de superficie de leucocitos, ARN no codificantes, miARN y receptores solubles, así como metabolitos y alteraciones en la expresión de genes (transcriptómica) ¹⁵. **Tabla N. 5.**

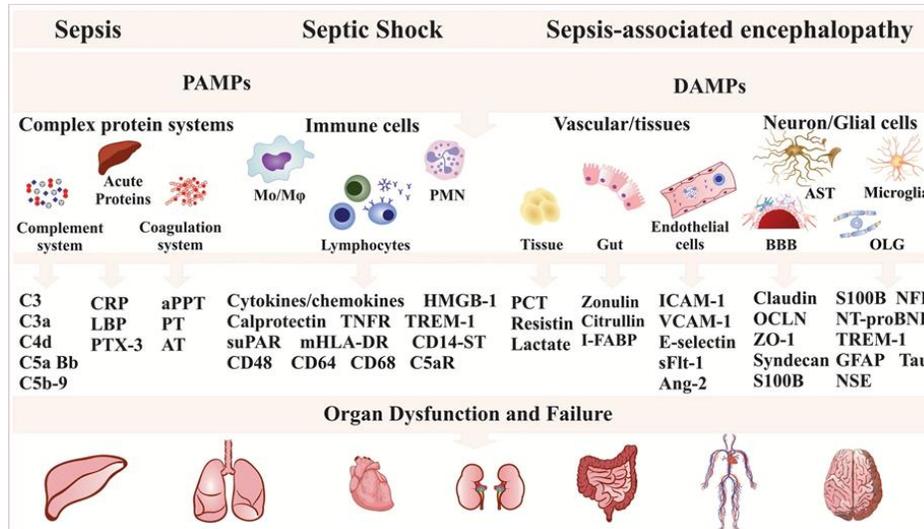


Tabla N. 5. Principales biomarcadores en sepsis de acuerdo con la disfunción de órgano diana. **Fuente:** ²⁴

Los biomarcadores de sepsis, como la proteína C reactiva y la procalcitonina, se han incluido como marcadores potenciales de las manifestaciones sistémicas de la infección bacteriana y fúngica desde la Segunda Conferencia Internacional de Consenso sobre las Definiciones de Sepsis ¹⁵, estos biomarcadores, cuando **se combinan con otras variables disponibles** en escalas de riesgo como MEDS, APACHE II O SAPS- 2 O SOFA, pueden proporcionar información útil para la evaluación clínica en pacientes con sepsis o sospecha de sepsis, pero por sí solos no son lo suficientemente precisos descartar o diagnosticar choque séptico. Por lo que no se recomiendan como única variable diagnóstica ^{2,15}

ESTRATEGIAS QUE IMPACTAN EN MORTALIDAD:

Antimicrobianos: La administración de una terapia antimicrobiana empírica adecuada en el momento de la identificación de la sepsis y luego de la recolección de los estudios microbiológicos (cultivos y pruebas moleculares); es el pilar fundamental del tratamiento del choque séptico, ya que cada hora de retraso se asocia con un aumento en la mortalidad ²⁵. Debe tenerse en cuenta, que un inicio adecuado no es solo el tiempo, sino una elección del tratamiento basado en criterios clínicos: origen de la infección, inmunosupresión, hospitalizaciones recientes, uso previo de antimicrobianos en los últimos tres meses y factores de riesgo para microorganismos específicos y resistentes **Tabla N. 6**, de ello depende una selección del antimicrobiano correcto que impacte en los desenlaces clínicos del paciente ¹⁵.

Es importante conocer la farmacocinética y farmacodinámica de los medicamentos, dado que la eficacia depende de su pico a nivel sanguíneo y del periodo de tiempo durante el cual este nivel permanece por encima de la concentración inhibitoria mínima (CIM) para el patógeno identificado, es por ello, que se recomienda una dosis de carga inicial como la mejor estrategia para alcanzar niveles sanguíneos terapéuticos rápidamente con un ajuste luego de 48 horas basados en la función renal/hepática del paciente y en los resultados de los aislamientos microbiológicos ¹⁵. Sin embargo, la necesidad urgente de iniciar un tratamiento antimicrobiano debe sopesarse cuidadosamente en términos de los daños relacionados con los medicamentos administrados a pacientes sin infección, es por ello que diferentes estudios han propuesto comparaciones entre paquetes de una hora versus tres horas con respecto a la administración de antimicrobianos, recomendando el inicio

Bacilos gram negativos MDR

1. Ventilación mecánica
2. Alimentación sonda enteral
3. Catéter venoso central
4. Prescripción previa de cefalosporinas de tercera generación

Enterobacterias BLEE

1. Previa colonización BLEE
2. saps 2 a la admisión > 43
3. exposición previa a carbapenémicos
4. Exposición previa a betalactámico con inhibidor

Enterobacterias resistentes a carbapenémicos

1. Estadía/ hospitalización unidad de crónicos u hospitalización en casa
2. Colonización previa
3. Edad > 60 años
4. Prescripción previa antimicrobianos (3 meses)

Acinetobacter baumannii

1. Colonización previa
2. Prescripción previa a carbapenémicos
3. Admisión unidad de alta colonización

Staphylococcus aureus resistente a meticilina

1. Infección/colonización previa por mrsa en los últimos 12 meses
2. Hemodiálisis o diálisis peritoneal
3. Presencia de catéteres venosos centrales o dispositivos intravasculares.
4. Administración de múltiples antibióticos en los últimos 30 días (cefalosporinas o fluoroquinolonas)
5. Inmunodepresión
6. Tratamientos inmunosupresores
7. Artritis reumatoide
8. Drogadicción
9. Pacientes provenientes de centros de atención a largo plazo o que hayan estado hospitalizados en los últimos 12 meses.

Pseudomonas aeruginosa

1. Infección/colonización previa con *p. Aeruginosa* en los últimos 12 meses
2. Administración de múltiples antibióticos en los últimos 30 días (cefalosporinas o fluoroquinolonas)
3. Anomalías anatómicas pulmonares con infecciones recurrentes (p. Ej., bronquiectasias)
4. Pacientes ancianos (>80 años)
5. Escaso control glucémico en sujetos diabéticos
6. Presencia de catéter urinario permanente.
7. Uso prolongado de esteroides (>6 semanas)
8. Neutropenia febril
9. Fibrosis quística

Candida spp.

1. Inmunodepresión
2. Presencia de catéteres venosos centrales o dispositivos intravasculares.
3. Pacientes en nutrición parenteral total.
4. Hospitalización prolongada (>10 días, particularmente en una UCI)
5. Cirugía reciente (particularmente cirugía abdominal)
6. Administración prolongada de antibióticos de amplio espectro.
7. Pancreatitis necrotizante previa
8. Infección/colonización fúngica reciente

Tabla N. 6. Factores de riesgo para microorganismos MDR. Fuente: ¹⁵

en caso de choque séptico dentro de la primera hora, y en aquellos pacientes que tienen un riesgo moderado a bajo para sepsis sin signos de choque dentro de las primeras tres horas teniendo en cuenta una evaluación clínica cuidadosa de las causas infecciosas versus no infecciosas ⁵.

Los regímenes empíricos de los antimicrobianos están basados en la epidemiología de cada institución y el sitio de infección aunado a los factores de riesgo previamente descritos, la doble cobertura para organismos debe considerarse en caso de casos con alta sospecha de infección por gramnegativos multidrogoresistentes (MDR) (p. ej., *Pseudomonas aeruginosa* o *Acinetobacter baumannii*), al igual que para organismos Gram positivos y *Staphylococcus aureus resistente a meticilina* (MRSA)¹⁵.

En cuanto al uso de biomarcadores, La procalcitonina (PCT), un péptido precursor de la calcitonina, que se recomienda para guiar la duración de terapia antimicrobiana, sin embargo, la PCT asociada con la evaluación clínica fue menos efectiva que la evaluación clínica sola con respecto a decidir cuándo iniciar el tratamiento con antimicrobianos ⁵, sin embargo, Es aconsejable una reevaluación frecuente del estado de los pacientes y de los niveles de PCT para planificar una estrategia de reducción de tiempo de administración de antimicrobiano y como monitoreo de la respuesta del paciente al tratamiento instaurado. Teniendo en cuenta la duración de los tratamientos antimicrobianos empíricos, varios ensayos clínicos aleatorios (ECA) no han mostrado diferencias en la mortalidad entre las terapias a corto y largo plazo, lo que ha provocado la campaña de supervivencia a la sepsis (SSC) para recomendar tratamientos más cortos dependiendo del sitio de infección y manejo de inóculo ^{5 15}.

Fluidos: La indicación de la administración de líquidos depende del cuadro clínico, examen físico y una evaluación por imagen de la etiología del choque ya sea a través de radiografía o ecografía en el lugar de atención ²⁶. Se tiene, que aproximadamente el 57% de los pacientes con sepsis responden a los líquidos, siendo las **mediciones dinámicas** como la elevación pasiva de las piernas (Aumento del gasto cardiaco en respuesta a un bolo de líquido LR+ 11 [IC 95%, 7,6-17]; especificidad, 92%) o la variación de la presión del pulso son las medidas recomendadas para identificar a los pacientes que responden a los líquidos con mayor precisión que las mediciones estáticas, como la medición de la presión venosa central ²⁷. Los profesionales de la salud pueden seleccionar los predictores más apropiados de acuerdo a las características del paciente y la disponibilidad de recursos. **FIGURA N. 6.**

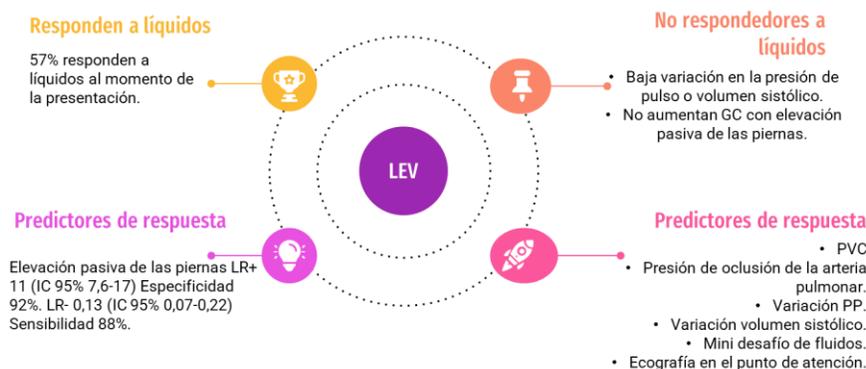


FIGURA N. 6. Variables a tener en cuenta en la valoración hemodinámica del paciente con choque séptico y su respuesta a fluidos. **Fuente:** elaboración propia.

En la actualidad, la *ecografía en el punto de atención* (POCUS, en su traducción al inglés) es indispensable no solo para evaluar la etiología del choque, sino para monitorizar las variables que nos permiten determinar la capacidad de respuesta a los líquidos, permitiendo realizar una evaluación de la función cardíaca, la capacidad de respuesta a la precarga (cambios en el volumen sistólico durante la elevación pasiva de la pierna) y la detección oportuna de complicaciones por acumulación

de líquido (edema pulmonar antes de administrar líquido) ²⁶. Se recomienda la evaluación del diámetro de la vena cava inferior combinada con los patrones de flujo venoso en el hígado y los riñones puede identificar edema tisular e informar la decisión de continuar o suspender la fluidoterapia ²⁶.

La fluidoterapia en pacientes con sepsis se puede agrupar en cuatro fases: *reanimación, optimización, estabilización y evacuación* (Figura x). Comenzando con una reanimación inicial rápida, continuando con la optimización de la perfusión de órganos y tejidos, posteriormente la estabilización fisiológica, y, finalmente con una fase de recuperación de la disfunción orgánica, a menudo caracterizada por una evacuación facilitada de líquidos ²⁶. **FIGURA N. 7.**



FIGURA N. 7. Los pasos indican la fluidoterapia a lo largo de las fases conceptuales de una enfermedad crítica. Los pacientes pueden progresar linealmente a través de las 4 fases o pueden avanzar y retroceder entre las fases. **Adaptado de** ²⁶

En relación al tipo de fluidos tenemos que **los cristaloides** se dividen en dos grupos principales: aquellas soluciones ricas en cloruro y las balanceadas, siendo estas últimas las de elección para la reanimación con líquidos en pacientes sépticos por dos razones: a) tienen una composición electrolítica más cercana a la del plasma y b) las soluciones ricas en cloruro se asocian con un alto riesgo de acidosis hiperclorémica (especialmente si se administran en grandes volúmenes) ²⁸. En cuanto a **los coloides**, (hidroxietilalmidón (HES), gelatinas y dextrans) no se recomiendan para la reanimación de los pacientes con choque séptico, además, de no haber sin suficiente evidencia de su superioridad en términos de mortalidad como se aprecia en la **Tabla N.7**. Diferentes estudios han destacado un mayor riesgo de necrosis tubular y lesión renal aguda (IRA) después del tratamiento con coloides ²⁸. Así mismo, con respecto al uso de la albúmina sobre los cristaloides para mantener la presión oncótica, múltiples ECA y metanálisis han informado que la infusión de albúmina no mejoró la mortalidad a corto ni a largo plazo ²⁹.

Aún se debate la cantidad total de líquido que se debe administrar a los pacientes sépticos para una reanimación adecuada. Las últimas guías de sobrevivir a la sepsis, aún recomiendan al menos 30 ml/kg de cristaloides intravenosos (IV) dentro de las primeras 3 h ⁵. Este volumen ha sido fuertemente debatido en los últimos años como vemos en un meta análisis publicado recientemente (2020) donde se realizó una comparación entre el clásico tratamiento dirigido por metas de Rivers y los estudios ProCESS, ARISE y ProMISE mostró que no existe una clara diferencia en cuanto a la calidad de fluidos administrados a los pacientes entre el grupo de estudio y el de control ³⁰. Además, existen diferentes artículos de evidencia en la literatura que muestran que la sobrecarga de líquidos puede dañar el glucocáliz, lo que lleva a malos resultados clínicos, como lo demuestra un ECA reciente demostró que las estrategias de fluidos restrictivas versus liberales no diferían significativamente en términos de mortalidad a 90 días entre pacientes con hipotensión inducida por sepsis incluso en el manejo de estos paciente en la unidad de cuidados intensivos ³¹.

De lo anterior podemos decir que en el servicio de urgencias los líquidos cristaloides y de estos las soluciones balanceadas son la elección para la reanimación inicial de los pacientes con sepsis, y dado que la evidencia clínica es equívoca y no se han demostrado diferencias con respecto a las estrategias de fluidos restrictivas versus liberales, consideramos razonable adoptar un enfoque basado en bolos pequeños y repetidos (250-500 ml) de cristaloides con monitorización hemodinámica continua evaluando la tolerancia a los líquidos y la capacidad de respuesta a los líquidos (definido como aumento del volumen sistólico (VS) de al menos un 10% después de un bolo de líquido) con las variables dinámicas incluida índice de colapsabilidad de la vena cava inferior, para evitar la sobrecarga de líquidos previniendo un impacto negativo en la mortalidad¹⁵.

Vasopresores e inotrópicos: El vasopresor de elección es la **noradrenalina** en pacientes con choque séptico debido al impacto en el aumento de la presión arterial por diferentes mecanismos: *aumento de la inotropía* (la disminución de la función sistólica inducida por sepsis se observa en aproximadamente el 50% de los pacientes con shock séptico), la *venoconstricción* (aumenta la precarga del ventrículo derecho) y su efecto *vasoconstrictor*²². Ya es conocido los beneficios de administrar NE en la fase temprana de la reanimación cuando el bolo de líquido inicial no logra alcanzar las metas de presión arterial media (PAM > 65 mmHg); esto se debe a la base fisiopatología de la noradrenalina al tener impacto sobre la contractilidad del miocardio, el retorno venoso y el acoplamiento ventrículo-arterial aumentando el flujo sanguíneo y la presión de perfusión tisular durante la reanimación inicial del choque séptico tal y como lo demuestran diferentes meta análisis³². Dentro de los efectos adversos graves asociados con la infusión de este vasoactivo se incluyen isquemia miocárdica, isquemia mesentérica, isquemia digital siendo de un 10%³².

En cuanto a las arritmias cardíacas, tenemos que de todos los vasoactivos con efectos inotrópicos o cronotrópicos cardíacos, su frecuencia de aparición es del 2 al 15% con norepinefrina, aproximadamente el 15% con epinefrina y hasta el 25% con dopamina³³.

El segundo agente vasopresor de elección es la vasopresina al actuar a través de los receptores V1a en el músculo liso vascular que se encuentra tanto en las arterias como en las venas¹⁵. Su eficacia y utilidad de la vasopresina quedaría demostrada por un aumento de la PAM con la administración temprana (3 horas de iniciada la reanimación del paciente) reduciendo incluso la dosis necesaria de noradrenalina y con ello sus efectos adversos³⁴.

Si a pesar del uso de estos dos agentes no hay un aumento en la PAM (> 65mmHg), se puede considerar la dobutamina, en pacientes con fracción de eyección baja que muestran evidencia de hipoperfusión tisular persistente²². Este fármaco, ejerce su efecto al aumentar la contractilidad y, por lo tanto, el gasto cardíaco, mejorando el flujo sanguíneo y el suministro de oxígeno a los tejidos. Sin embargo, debe tenerse en cuenta estas claras indicaciones ya que puede provocar taquiarritmias cardíacas o isquemia miocárdica debido a una combinación de cronotropía/inotropía beta-1 y aumento de la demanda de oxígeno del miocardio³³. Además, es bien conocido que la administración de infusión de dobutamina en choque séptico produce una disminución de la presión arterial media en hasta la mitad de los pacientes, lo que aumenta la necesidad de infusión de norepinefrina²².

La fenilefrina al ser un vasoconstrictor puro con efectos α -adrenérgicos, se esperaría que disminuyera el gasto cardíaco y también pudiera causar vasoconstricción esplácnica por lo cual no se recomienda su uso rutinario en pacientes con choque séptico, solo ha demostrado su utilidad en pacientes que tienen taquiarritmia clínicamente significativa con NE o en pacientes que se encuentran en choque grave con un gasto cardíaco elevado²².

Existen moléculas que aún se encuentran en estudio como la angiotensina II, un agente que actúa a través de los receptores de angiotensina tipo 1 y tipo 2 (AT1 y AT2) provocando vasoconstricción, secreción de aldosterona y vasopresina y remodelación cardíaca, sin embargo, aún falta mucha evidencia para soportar su uso de rutina en los pacientes con sepsis y se ha asociado a complicaciones tan graves como eventos trombóticos.

Se recomienda en el escenario de urgencias la administración de vasopresores en casos de PAM < 65 mmHg junto a la administración inicial de líquidos endovenosos teniendo en cuenta la hemodinámica del paciente; la noradrenalina (en dosis de 0,1 a 1,2 µg/kg/min) es el fármaco de elección para los pacientes sépticos y su administración temprana podría prevenir la sobrecarga de líquidos, reduciendo así la mortalidad; seguido por la vasopresina (en dosis de 0,25 a 0,5 µg/kg/min) cuando no se alcanza la PAM objetivo ¹⁵.

Esteroides: Al definir sepsis como una respuesta desregulada del huésped a la infección se debe partir del estado proinflamatorio y la cascada de citoquinas que se desarrolla en esta entidad, es por ello que los últimos meta análisis han demostrado el impacto en la mortalidad, y al comparar el de elección encontramos superioridad en la hidrocortisona (en una dosis de 200 mg/día) para pacientes adultos con shock séptico que no alcanzan la PAM objetivo a pesar de la administración de vasopresores. En particular, la combinación de un glucocorticoide y fludrocortisona mejoró la mortalidad a corto y largo plazo³⁵.

Conclusiones

El choque séptico es una entidad potencialmente mortal que se acompaña de un mal pronóstico, es por ello que un reconocimiento temprano de esta entidad (clínica + escalas validadas) y la predicción de la mortalidad desde el ingreso del paciente a urgencias nos permite iniciar de forma temprana en las principales estrategias que tienen impacto en la reducción de la mortalidad: el tiempo hasta el tratamiento antimicrobiano (< 1h) con previa toma de cultivos, la reanimación adecuada con líquidos (guiado por variables dinámicas de tolerancia y respuesta a fluidos), la administración temprana de vasopresores (noradrenalina en las primeras dos horas y vasopresina en las primeras tres horas) y la evaluación de la respuesta a la reanimación con herramientas clínicas como la perfusión tisular con el llenado capilar y ecografía a la cabecera del paciente (evaluar parámetros cardiovasculares y hemodinámicos al igual que sobrecarga de fluidos) y con ello determinar la necesidad de terapias como el uso de inotrópicos y esteroides de forma temprana proporcionan una base sólida para minimizar las necesidades insatisfechas actuales de esta grave enfermedad.

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés en la realización de este texto.

Bibliografía

1. Vincent JL, Jones G, David S, Olariu E, Cadwell KK. Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: a systematic review and meta-analysis. doi:10.1186/s13054-019-2478-6
2. De Backer D, Dorman T. Surviving Sepsis Guidelines: A Continuous Move Toward Better Care of Patients With Sepsis. *JAMA*. 2017;317(8):807-808. doi:10.1001/JAMA.2017.0059
3. Husabø G, Nilsen RM, Flaatten H, et al. Early diagnosis of sepsis in emergency departments, time to treatment, and association with mortality: An observational study. *PLoS One*. 2020;15(1). doi:10.1371/journal.pone.0227652
4. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810. doi:10.1001/JAMA.2016.0287
5. Doi K, Estenssoro E, Ferrer R, et al. *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021*. Vol 49.; 2021. www.ccmjournal.org
6. Luhr R, Cao Y, Söderquist B, Cajander S. Trends in sepsis mortality over time in randomised sepsis trials: A systematic literature review and meta-analysis of mortality in the control arm, 2002-2016. *Crit Care*. 2019;23(1). doi:10.1186/s13054-019-2528-0
7. Fleischmann-Struzek C, Mellhammar L, Rose N, et al. Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2020;46(8):1552-1562. doi:10.1007/S00134-020-06151-X/FIGURES/4

8. Rhee C, Jones TM, Hamad Y, et al. Prevalence, Underlying Causes, and Preventability of Sepsis-Associated Mortality in US Acute Care Hospitals. *JAMA Netw Open*. 2019;2(2):e187571-e187571. doi:10.1001/JAMANETWORKOPEN.2018.7571
9. Rodríguez F, Barrera L, De La Rosa G, et al. The epidemiology of sepsis in Colombia: A prospective multicenter cohort study in ten university hospitals. *Crit Care Med*. 2011;39(7):1675-1682. doi:10.1097/CCM.0b013e318218a35e
10. Angus DC, van der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(9):840-851. doi:10.1056/NEJMr1208623
11. Lin CK, Tsai YH, Kao KC, et al. Serum vascular endothelial growth factor affects tissue fluid accumulation and is associated with deteriorating tissue perfusion and oxygenation in severe sepsis: a prospective observational study. *Eur J Med Res*. 2023;28(1):1-12. doi:10.1186/S40001-023-01119-1/TABLES/5
12. Kellum JA, Ronco C. The role of endotoxin in septic shock. *Crit Care*. 2023;27(1). doi:10.1186/s13054-023-04690-5
13. Roger Godínez-Vidal A, Carrillo-Esper R, Cabello-Aguilera R, Ansony C, Godínez Vidal R. Glicocálix en sepsis. *Med Int Méx*. 2021;37(1):86-93. doi:10.24245/mim
14. Vakkalanka JP, Harland KK, Swanson MB, Mohr NM. Clinical and epidemiological variability in severe sepsis: an ecological study. *J Epidemiol Community Health*. 2018;72(8):741-745. doi:10.1136/JECH-2018-210501
15. Guarino M, Perna B, Cesaro AE, et al. 2023 Update on Sepsis and Septic Shock in Adult Patients: Management in the Emergency Department. *Journal of Clinical Medicine* 2023, Vol 12, Page 3188. 2023;12(9):3188. doi:10.3390/JCM12093188
16. Postelnicu R, Evans L. Monitoring of the physical exam in sepsis. *Curr Opin Crit Care*. 2017;23(3):232-236. doi:10.1097/MCC.0000000000000403
17. Tauber SC, Djukic M, Gossner J, Eiffert H, Brück W, Nau R. Sepsis-associated encephalopathy and septic encephalitis: an update. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021;19(2):215-231. doi:10.1080/14787210.2020.1812384
18. Sharshar T, Porcher R, Siami S, et al. Brainstem responses can predict death and delirium in sedated patients in intensive care unit. *Crit Care Med*. 2011;39(8):1960-1967. doi:10.1097/CCM.0B013E31821B843B
19. Anderson B, Kelly AM, Kerr D, Clooney M, Jolley D. Impact of patient and environmental factors on capillary refill time in adults. *Am J Emerg Med*. 2008;26(1):62-65. doi:10.1016/J.AJEM.2007.06.026
20. Hernández G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, 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(7):654-664. doi:10.1001/JAMA.2019.0071
21. Ait-Oufella H, Lemoine S, Boelle PY, et al. Mottling score predicts survival in septic shock. *Intensive Care Med*. 2011;37(5):801-807. doi:10.1007/S00134-011-2163-Y/FIGURES/3
22. Jha A, Zilahi G, Rhodes A. Vasoactive therapy in shock. *BJA Educ*. 2021;21(7):270-277. doi:10.1016/j.bjae.2021.03.002
23. Qiu X, Lei YP, Zhou RX. SIRS, SOFA, qSOFA, and NEWS in the diagnosis of sepsis and prediction of adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2023;21(8):891-900. doi:10.1080/14787210.2023.2237192
24. Barichello T, Generoso JS, Singer M, Dal-Pizzol F. Biomarkers for sepsis: more than just fever and leukocytosis—a narrative review. *Crit Care*. 2022;26(1). doi:10.1186/S13054-021-03862-5
25. Sterling SA, Miller WR, Pryor J, Puskarich MA, Jones AE. The Impact of Timing of Antibiotics on Outcomes in Severe Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*. 2015;43(9):1907-1915. doi:10.1097/CCM.0000000000001142
26. Zampieri FG, Bagshaw SM, Semler MW. Fluid Therapy for Critically Ill Adults With Sepsis: A Review. *JAMA*. 2023;329(22):1967-1980. doi:10.1001/JAMA.2023.7560
27. Elwan MH, Roshdy A, Reynolds JA, Elsharkawy EM, Eltahan SM, Coats TJ. What is the normal haemodynamic response to passive leg raise? A study of healthy volunteers. *Emergency Medicine Journal*. 2018;35(9):544-549. doi:10.1136/EMERMED-2017-206836
28. Finfer S, Micallef S, Hammond N, et al. Balanced Multielectrolyte Solution versus Saline in Critically Ill Adults. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(9):815-826. doi:10.1056/NEJMOA2114464/SUPPL_FILE/NEJMOA2114464_DATA-SHARING.PDF
29. Martin GS, Bassett P. Crystalloids vs. colloids for fluid resuscitation in the Intensive Care Unit: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care*. 2019;50:144-154. doi:10.1016/J.JCRC.2018.11.031

30. Reynolds PM, Wells L, MacLaren R, Scoular SK. Establishing the Therapeutic Index of Fluid Resuscitation in the Septic Patient: A Narrative Review and Meta-Analysis. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2020;40(3):256-269. doi:10.1002/PHAR.2371
31. Early Restrictive or Liberal Fluid Management for Sepsis-Induced Hypotension. *New England Journal of Medicine*. 2023;388(6):499-510. doi:10.1056/NEJMOA2212663/SUPPL_FILE/NEJMOA2212663_DATA-SHARING.PDF
32. 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. doi:10.1016/J.JCRC.2021.05.017
33. Cheng L, Yan J, Han S, et al. Comparative efficacy of vasoactive medications in patients with septic shock: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care*. 2019;23(1):1-14. doi:10.1186/S13054-019-2427-4/TABLES/3
34. Xu J, Cai H, Zheng X. Timing of vasopressin initiation and mortality in patients with septic shock: analysis of the MIMIC-III and MIMIC-IV databases. *BMC Infect Dis*. 2023;23(1). doi:10.1186/S12879-023-08147-6
35. Villar J, Confalonieri M, Pastores SM, Umberto Meduri G. Rationale for Prolonged Corticosteroid Treatment in the Acute Respiratory Distress Syndrome Caused by Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Explor*. 2020;2(4):E0111. doi:10.1097/CCE.000000000000111