



Artículo especial

## Sepsis y shock séptico

Carla Bastida<sup>a,\*</sup>, Amaia Egües Lugea<sup>b</sup>, Aurora Fernández Polo<sup>c</sup>, Fernando Becerril Moreno<sup>d</sup>,  
Maria Martín Cerezuela<sup>e</sup>, Esther Domingo Chiva<sup>f</sup>, Tatiana Betancor García<sup>g</sup>, Miguel Angel Amor García<sup>h</sup>,  
Irene Aquerreta González<sup>i</sup>, Marta Albanell-Fernández<sup>a</sup>, Laura Doménech Moral<sup>d</sup>, Sara Ortiz Pérez<sup>j</sup> y  
Sara Cobo Sacristán<sup>k</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Farmacia, Área del Medicamento, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Navarra, Pamplona, España

<sup>c</sup> Servicio de Farmacia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>d</sup> Servicio de Farmacia, Hospital Can Misses, Ibiza, España

<sup>e</sup> Servicio de Farmacia, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

<sup>f</sup> Servicio de Farmacia, Gerencia de Atención Integrada de Albacete, España

<sup>g</sup> Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España

<sup>h</sup> Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Infanta Cristina, Parla, España

<sup>i</sup> Servicio de Farmacia, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

<sup>j</sup> Servicio de Farmacia, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

<sup>k</sup> Servicio de Farmacia, Hospital Universitari de Bellvitge, Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), Barcelona, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

*Historia del artículo:*

Recibido el 13 de febrero de 2025

Aceptado el 13 de mayo de 2025

On-line el xxxx

*Palabras clave:*

Sepsis

Shock séptico

Tratamiento antimicrobiano

Fluidoterapia

Vasopresores

Glucocorticoides

### R E S U M E N

La sepsis, incluida su forma más grave, el shock séptico, representa uno de los problemas de salud más prevalentes a nivel global, con una elevada morbilidad asociada. La identificación temprana y el manejo adecuado durante las primeras horas tras el desarrollo de la sepsis son cruciales para mejorar el pronóstico.

El tratamiento de la sepsis se enfoca en 3 grandes pilares: el control de la infección, la restauración de la perfusión y la implementación de terapias adyuvantes. Un conocimiento profundo de estos enfoques es esencial para que el farmacéutico clínico en la unidad de cuidados intensivos pueda realizar una validación farmacoterapéutica óptima.

© 2025 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Sepsis and septic shock

#### A B S T R A C T

Sepsis and septic shock are major global health issues, with significant morbidity and mortality. Early identification and appropriate management during the first few hours are crucial for improving clinical outcomes.

Sepsis treatment focuses on infection control, restoration of perfusion, and the implementation of adjunctive therapies. A thorough understanding of these approaches is essential for the clinical pharmacist in the intensive care unit to provide optimal pharmacotherapeutic validation.

© 2025 The Author(s). Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Introducción

La sepsis es una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta inadecuada del huésped ante una infección<sup>1</sup>.

Existe un rango de gravedad que va desde la sepsis hasta el shock séptico. La sepsis y el shock séptico son problemas relevantes de salud que afectan a millones de personas en todo el mundo cada año. Se ha estimado que la mortalidad es mayor al 10% en casos de sepsis, incrementándose hasta más del 40% en casos de shock séptico. La incidencia en España es de 104 casos por 100.000 habitantes/año, con un número de fallecimientos que asciende a unas 17.000 personas al

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [cbastida@clinic.cat](mailto:cbastida@clinic.cat) (C. Bastida).

año. La identificación temprana y un tratamiento adecuado en las primeras horas se asocian con una mejora en el pronóstico de los pacientes<sup>1,2</sup>.

La sepsis es una respuesta inflamatoria anómala del organismo frente a la infección, en la que participan componentes del microorganismo, como las endotoxinas, así como mediadores de la respuesta inflamatoria generados por el huésped y otras sustancias que producen daño celular. Esta respuesta se asocia a alteraciones en vías no inmunológicas (cardiovascular, neuronal, hormonal, metabólica y de la coagulación, entre otras), provocando una disfunción orgánica potencialmente mortal.

La evolución clínica puede comprender distintos estadios de gravedad y, en algunos casos, progresar hacia un síndrome de disfunción multiorgánica e incluso la muerte<sup>2</sup>.

## Epidemiología

La sepsis representa un problema global, pero sus causas, frecuencia y consecuencias varían significativamente según la región geográfica y la edad de la población. Se estima que alrededor del 85% de los casos, así como una proporción considerable de las muertes asociadas, ocurren en países de ingresos bajos y medios. Estas regiones, caracterizadas por mayores niveles de vulnerabilidad social, registran las tasas más altas de incidencia ajustada por edad. En particular, África subsahariana concentra cerca del 40% de los casos globales, lo que la posiciona como una de las zonas más afectadas por esta condición<sup>3</sup>.

El principal foco de infección en casos de sepsis es el pulmonar (con una prevalencia del 40–60% de los casos), el abdominal (15–30%), el genitourinario (15–30%), el torrente sanguíneo y la piel o tejidos blandos. En aproximadamente el 60–70% de los casos se identifica un patógeno, y este porcentaje podría aumentar con la implementación de técnicas moleculares para la detección de ácidos nucleicos.

Las infecciones bacterianas, tanto por microorganismos gram-positivos como gramnegativos, representan la causa más frecuente, seguidas de infecciones fúngicas y víricas. Cabe destacar que la incidencia de sepsis de etiología vírica puede aumentar de forma sustancial durante pandemias<sup>3</sup>.

## Definiciones y diagnóstico

Según la primera definición moderna, propuesta en 1992, la sepsis se describía como una respuesta inflamatoria excesiva frente a una infección, identificada mediante la presencia del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)<sup>4</sup>. Este síndrome se define por la presencia de al menos 2 de las siguientes alteraciones: temperatura corporal mayor de 38 °C o menor de 36 °C; frecuencia cardíaca mayor de 90

latidos por minuto; frecuencia respiratoria mayor de 20 respiraciones por minuto; presión parcial de CO<sub>2</sub> (pCO<sub>2</sub>) menor de 32 mmHg; recuento de leucocitos mayor de 12.000/μl o menor de 4.000/μl; o más del 10% de células inmaduras. Posteriormente, en 2016, se publicaron las definiciones del tercer Consenso Internacional para Sepsis y Shock séptico (Sepsis-3), reconceptualizando la definición de la sepsis como «la disfunción orgánica causada por una respuesta anómala del huésped a la infección que supone una amenaza para la supervivencia», sin incluir el SIRS en su definición<sup>1</sup>.

El reconocimiento precoz de la sepsis representa un desafío, debido a la heterogeneidad en las manifestaciones clínicas, su evolución dinámica y la posibilidad de presentarse con síntomas iniciales sutiles. Además, los signos y síntomas característicos no son exclusivos de la sepsis y pueden ser enmascarados por el uso de medicamentos, como betabloqueantes o agentes antipiréticos.

La sepsis debe ser considerada en cualquier paciente con infección grave o disfunción orgánica aguda, cuya etiología no pueda atribuirse de manera clara a una causa no infecciosa. Los signos clínicos más indicativos incluyen alteración del estado mental, hipotensión y taquipnea, aunque su ausencia no excluye el diagnóstico. Entre los hallazgos de laboratorio asociados a la sepsis destacan leucocitosis o leucopenia, presencia de más del 10% de granulocitos inmaduros, hiperglucemia y niveles elevados de creatinina sérica y lactato. Incluso en ausencia de fiebre o de signos localizados de infección, se debe mantener un alto índice de sospecha en pacientes con alteración del estado mental, hipotensión, disnea o descompensación aguda de enfermedades crónicas, como la cetoacidosis diabética o la cirrosis descompensada<sup>1</sup>.

La evaluación clínica debe enfocarse en identificar el foco y la causa de la infección, además de valorar la función orgánica y la perfusión tisular. Las herramientas diagnósticas comúnmente empleadas incluyen estudios de imagen, cultivos microbiológicos, pruebas de detección de antígenos específicos (por ejemplo, para estreptococo o *Legionella*) y paneles de detección de patógenos mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) múltiple, dependiendo del foco de infección sospechado. La medición de lactato se recomienda en todos los pacientes con sospecha de sepsis, para identificar la presencia de hipoperfusión subyacente.

Para identificar la disfunción orgánica en estos pacientes, el grupo Sepsis-3 recomienda emplear una puntuación de 2 o más puntos en la escala SOFA (*Sequential [SepsisRelated] Organ Failure Assessment*), o bien un incremento de 2 o más puntos si el paciente tuviera una disfunción orgánica previa a la aparición de la infección. La escala SOFA es la más específica de disfunción orgánica para los enfermos sépticos. Incluye la valoración de la función de 6 órganos, con puntuaciones para cada uno de ellos de 0 a 4; se denomina «disfunción» cuando se asignan uno o 2 puntos, y «fallo» del órgano cuando alcanza la puntuación de 3 o 4 (tabla 1).

**Tabla 1**

Criterios de disfunción orgánica en la escala SOFA

Sistema	Puntuación 0	Puntuación 1	Puntuación 2	Puntuación 3	Puntuación 4
Respiratorio	>400	301 a 400	≤300	101 a 200 con soporte ventilatorio	≤100 con soporte ventilatorio
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>					
Coagulación	>150	101 a 150	51 a 100	21 a 50	≤20
Plaquetas 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>					
Hepático	<1,2 mg/dl	1,2 a 1,9 mg/dl	2 a 5,9 mg/dl (33 a 101 μmol/l)	6 a 11,9 mg/dl (102 a 204 μmol/l)	>12 mg/dl (>204 μmol/l)
Bilirrubina	(20 μmol/l)	(20 a 32 μmol/l)			
Cardiovascular	PAM ≥70 mmHg	PAM <70 mmHg	Dopamina ≤5 μg/kg/min o cualquier dosis de dobutamina	Dopamina >5 μg/kg/min, adrenalina ≤0,1 μg/kg/min o noradrenalina ≤0,1 μg/kg/min	Dopamina >15 μg/kg/min, adrenalina >0,1 μg/kg/min o noradrenalina >0,1 μg/kg/min
Presión arterial media (mmHg)			10 a 12	6 a 9	<6
Neurológico	15	13 a 14			
Escala de Coma de Glasgow					
Renal	<1,2 mg/dl	1,2 a 1,9 mg/dl	2 a 3,4 mg/dl (171 a 299 μmol/l)	3,5 a 4,9 mg/dl (300 a 440 μmol/l) o diuresis de 200 a 500 ml/día	>5 mg/dl (440 μmol/l) o diuresis <200 ml/día
Creatinina o diuresis	(110 μmol/l)	(110 a 170 μmol/l)			

FiO<sub>2</sub>: fracción de oxígeno inspirado; PaO<sub>2</sub>: presión arterial de oxígeno; SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*.

Una puntuación SOFA mayor o igual a 2 como consecuencia de una infección se asocia a un riesgo de mortalidad global mayor del 10% en la población general<sup>1</sup>.

El consenso Sepsis-3 también propuso utilizar una simplificación de la escala SOFA, denominada qSOFA (*quick* SOFA), para el cribado de pacientes, ya que, a diferencia del SOFA, no requiere de parámetros analíticos para su cálculo y proporciona criterios simples para identificar, a pie de cama, a aquellos pacientes adultos con sospecha de infección con mal pronóstico<sup>1</sup>. Sin embargo, la última actualización de la guía de la *Surviving Sepsis Campaign*<sup>5</sup> desaconseja su uso como única herramienta de detección de sepsis o shock séptico, recomendando el uso de la escala NEWS (*National Early Warning Score*)<sup>6</sup> o la puntuación del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), debido a su mayor sensibilidad frente a qSOFA para predecir el pronóstico de los pacientes.

La escala qSOFA incluye 3 criterios fácilmente mensurables: alteración del nivel de consciencia, definida por una puntuación en la escala de Glasgow menor que 15; presión arterial sistólica (PAS) menor que 100 mmHg; y frecuencia respiratoria mayor que 22 respiraciones por minuto.

Cuando 2 o 3 de estas variables están presentes de forma simultánea, el paciente se considera positivo para qSOFA y, para confirmar la sepsis, debería realizarse una evaluación completa mediante la escala SOFA.

El shock séptico se define como un subgrupo de sepsis en el cual las anormalidades subyacentes en la circulación y en el metabolismo celular son lo suficientemente graves como para aumentar sustancialmente la mortalidad. Desde el punto de vista clínico, esto incluye a pacientes que cumplen los criterios de sepsis y que, a pesar de la reanimación adecuada con fluidos, requieren vasopresores para mantener una presión arterial media (PAM)  $\geq 65$  mmHg y tienen un nivel de lactato  $> 2$  mmol/l ( $> 18$  mg/dl). De acuerdo con las predicciones de la puntuación SOFA, los pacientes que cumplen estos criterios para el shock séptico tienen una mortalidad más alta que aquellos que no los cumplen ( $\geq 40$  versus  $\geq 10\%$ )<sup>1</sup>.

## Tratamiento

El tratamiento de la sepsis se centra en 3 grandes pilares: control de la infección, restauración de la perfusión y tratamientos adyuvantes.

La sepsis se considera una enfermedad tiempo-dependiente, dado que los casos de éxito están directamente relacionados con la rapidez con la que se instaura el tratamiento<sup>7,8</sup>. Es por este motivo que debe tratarse como una urgencia. Cada hora de retraso en la administración de antimicrobianos y otras medidas apropiadas se asocia con un aumento de la tasa de mortalidad. Los estudios muestran que los pacientes tratados de forma adecuada la primera hora sobreviven en un 80% de los casos, incrementándose la mortalidad hasta el 15–20% a partir de las 12 primeras horas<sup>5</sup>.

A continuación, se revisan las recomendaciones de las *Surviving Sepsis Campaign*, guía internacional sobre el tratamiento de la sepsis y shock séptico, 2021<sup>5</sup>.

### Control de la infección

Identificar y tratar el microorganismo causante de la sepsis y el foco es prioritario, y debe realizarse de forma simultánea a la reanimación inicial. Para ello, se deben tomar muestras de hemocultivo y del foco sospechoso de la sepsis para una tinción de Gram urgente.

El inicio precoz de la antibioticoterapia empírica por vía intravenosa es un objetivo terapéutico prioritario en el tratamiento de la sepsis, y debería realizarse cumpliendo las siguientes condiciones:

- Instaurarse de manera inmediata y efectiva: idealmente en la primera hora desde el diagnóstico, ya que cada hora que transcurre aumenta la mortalidad.

- Iniciarse a dosis plenas por vía intravenosa, y a las 24–48 h ajustar según la función renal y hepática.
- Ser adecuado, es decir, que sea activo frente a los patógenos más probables y con buena penetración en el foco de infección sospechado. La elección del tratamiento antibiótico empírico efectivo puede ser compleja, y debe basarse en la historia clínica del paciente (p. ej., administración previa de antibióticos, patógenos previos, colonización), comorbilidades, estado de inmunosupresión, contexto clínico (hospitalizado vs. comunitario), sospecha del foco de infección, presencia de dispositivos invasivos y patrones de resistencia local, entre otros. Aquellos pacientes con factores de riesgo para infecciones por patógenos multirresistentes deben recibir un tratamiento con actividad frente a los mismos, en función de la epidemiología local.

Para cumplir la condición anterior, especialmente en los casos más graves (shock séptico), se suelen usar inicialmente antibióticos de amplio espectro (uno o más agentes potencialmente activos), desescalando en función del resultado de los cultivos y la mejoría clínica. Así, para la mayoría de pacientes, se recomienda iniciar el tratamiento con uno o 2 antibióticos de amplio espectro para cubrir bacterias gramnegativas y grampositivas. Los patógenos más frecuentemente aislados son *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* y *Streptococcus pneumoniae*<sup>9</sup>.

Se sugiere considerar una terapia combinada (uso de al menos 2 antibióticos con diferente espectro antimicrobiano) en diferentes circunstancias, como pacientes neutropénicos, pacientes con alta sospecha de patógenos bacterianos difíciles de tratar y resistentes a múltiples fármacos, como *Acinetobacter* y *Pseudomonas* spp.

Se recomienda optimizar las estrategias de dosificación de los antimicrobianos, basándose en principios aceptados de farmacocinética/farmacodinámica (FC/FD) y en las propiedades específicas de cada fármaco. Deberá valorarse, en caso de emplear un  $\beta$ -lactámico, la administración en perfusión prolongada o continua después de un *bolus* inicial (dosis de carga), especialmente en los pacientes con aclaramiento renal aumentado y sospecha de infección por bacterias con concentraciones mínimas inhibitorias elevadas.

Se recomienda valorar iniciar tratamiento antifúngico en pacientes inmunodeprimidos, con catéteres venosos centrales, en nutrición parenteral, con estancia prolongada en el hospital, con cirugía reciente, con uso prolongado de antibióticos de amplio espectro, con antecedente de pancreatitis necrosante o con colonización fúngica previa<sup>10</sup>. También debe considerarse la necesidad de tratamiento antivírico o antiparasitario.

### Restauración de la perfusión: reanimación inicial

#### Fluidoterapia

La reanimación del paciente con sepsis grave que presenta shock séptico con hipotensión o hipoperfusión (reflejada en forma de acidosis láctica) debe iniciarse de inmediato, allí donde se encuentre el paciente, y completarse en las 3 primeras horas del diagnóstico de sospecha. El objetivo es mejorar la perfusión tisular, que se puede comprobar mediante la mejoría de los niveles de lactato o la mejoría del relleno capilar.

La fluidoterapia de elección en pacientes con shock séptico son los cristaloideos. Actualmente, el uso de coloides está desaconsejado, con excepción de la albúmina, que puede considerarse en aquellos pacientes que han recibido grandes volúmenes de cristaloideos. Entre los cristaloideos, la administración de solución salina normal (cloruro sódico al 0,9%) ha sido práctica común durante décadas. Sin embargo, los posibles efectos adversos, que incluyen la acidosis metabólica hiperclorémica, la vasoconstricción renal, el aumento de la secreción de citoquinas y la insuficiencia renal aguda, han generado un interés creciente en el uso de soluciones restringidas en cloruro, conocidas como soluciones balanceadas o tamponadas, especialmente cuando se

han de utilizar en grandes volúmenes. No obstante, la elección de la fluidoterapia óptima aún es motivo de debate<sup>11,12</sup>.

Se recomienda administrar una dosis de carga inicial de 30 ml/kg de cristaloides en un periodo de 30 a 60 minutos. Si no se observa mejoría clínica, se puede administrar un segundo bolo intravenoso. El objetivo es alcanzar una PAS >90 mmHg o una PAM >65 mmHg. El volumen total administrado dependerá de las características de cada paciente, y se ajustará en función de las variables hemodinámicas. La administración de fluidos debe interrumpirse en caso de que aparezcan signos de sobrecarga de volumen, edema pulmonar, o si la administración adicional de estos no logra aumentar la perfusión. Para evitar la reanimación excesiva o insuficiente, la administración de fluidos, más allá de la reanimación inicial, debe guiarse por una evaluación cuidadosa del estado del volumen intravascular y la perfusión de los órganos. La frecuencia cardíaca, la presión venosa central (PVC) y la PAS, por sí mismas, son malos indicadores del estado de los líquidos. En general, se recomienda que la administración de fluidos se guíe por parámetros de precarga dinámica y de respuesta a fluidos, como la variación de la presión del pulso o del volumen sistólico, o bien mediante la respuesta a la elevación pasiva de las piernas combinada con la medición del gasto cardíaco<sup>5</sup>.

El lactato sérico es un biomarcador importante de hipoxia y disfunción tisular. Aunque no es una medida directa de la perfusión tisular, las guías recomiendan su determinación para guiar la reanimación en pacientes adultos con sepsis o shock séptico con niveles elevados de lactato. Su interpretación debe realizarse en el contexto clínico global, considerando otras posibles causas de elevación de los niveles de lactato. También puede emplearse el tiempo de llenado capilar como complemento a otras medidas de perfusión<sup>5</sup>.

#### Tratamiento vasopresor e inotropeo

El objetivo de la terapia vasoactiva es optimizar la perfusión de los órganos vitales, asegurando un suministro adecuado de oxígeno a las células<sup>13</sup>. Cuando no se consiguen los objetivos hemodinámicos tras la adecuada repleción de líquidos, o incluso antes de finalizar la reposición si el paciente está comprometido, se recomienda iniciar tratamiento vasopresor.

El fármaco vasopresor de elección es la noradrenalina, un potente agonista adrenérgico  $\alpha_1$  y  $\beta_1$ , que produce vasoconstricción y aumento de la PAM, con mínimo efecto en el ritmo cardíaco. En aquellas situaciones en las que no se consigue alcanzar el objetivo de PAM, se recomienda añadir un segundo vasopresor, en lugar de aumentar únicamente la dosis de noradrenalina. Actualmente, el fármaco de elección en este caso es la vasopresina. En la práctica clínica, el tratamiento con vasopresina se suele iniciar cuando la dosis de noradrenalina (base) está en el rango de 0,25–0,50  $\mu\text{g/kg/min}$ .

La noradrenalina es prácticamente insoluble en agua, alcohol y éter, y soluble en medio ácido, por lo que requiere su formulación en forma de sal (noradrenalina tartrato o bitartrato) para poder ser administrada por vía intravenosa. Dado que la cantidad de noradrenalina sal respecto a noradrenalina base (principio activo) puede ser de hasta el doble (2 mg de noradrenalina bitartrato equivalen a 1 mg de noradrenalina base), es clínicamente relevante unificar la expresión de la dosis de noradrenalina prescrita, administrada e informada en los ensayos clínicos. Recientemente, un grupo de trabajo multidisciplinario e internacional recomienda la adopción de un método uniforme y estándar a nivel global para el uso y la notificación de las dosis y formulaciones de noradrenalina<sup>14</sup>. Asimismo, sugiere que se utilice la noradrenalina base en lugar de la noradrenalina sal (por ejemplo, noradrenalina tartrato o bitartrato). Estas recomendaciones deben aplicarse a organizaciones hospitalarias, cuidados clínicos, investigación y fabricantes de medicamentos.

Todos los pacientes que requieren fármacos vasopresores deberían tener monitorización invasiva de la presión arterial, y los fármacos han de administrarse por una vía venosa central tan pronto como sea

posible. No obstante, se ha demostrado que la noradrenalina se puede administrar a dosis bajas por una vía periférica (cuanto más proximal, mejor) de forma segura, por lo que la espera para un acceso central no debería retrasar su inicio<sup>9</sup>.

La vasopresina es una hormona vasopresora no catecolaminérgica liberada por la hipófisis posterior en respuesta a la hipotensión y la hipernatremia. Su acción vasoconstrictora presenta diferentes mecanismos, incluyendo la unión a los receptores V1 del músculo liso, y es independiente de la acción de catecolaminas, lo que explicaría por qué la vasopresina complementa a la noradrenalina en situaciones de shock refractario. En los ensayos clínicos comparativos de vasopresina con noradrenalina no se observaron diferencias en la mortalidad, a excepción del subgrupo de pacientes con shock séptico menos grave (aquellos con dosis de noradrenalina <15  $\mu\text{g/min}$ ) (estudio VASST)<sup>15</sup>, y en otro estudio se observó que el uso de vasopresina redujo el riesgo de necesidad de técnicas de reemplazo renal (estudio VANISH)<sup>16</sup>. En ambos estudios se demostró un efecto ahorrador de catecolaminas, por tanto, el uso temprano de vasopresina en combinación con noradrenalina puede ayudar a reducir la carga adrenérgica asociada a los agentes vasoactivos tradicionales. Posee una semivida de eliminación inferior a 10 minutos, por lo que debe administrarse en perfusión intravenosa continua a una dosis entre 0,01–0,03 UI/min.

Una alternativa a la noradrenalina (habitualmente utilizada como tercer vasopresor en casos muy refractarios) es la adrenalina, un agonista adrenérgico con actividad potente  $\beta_1$  y moderada  $\beta_2$ , además de  $\alpha_1$ .

Su actividad es dosis-dependiente: a dosis bajas, presenta una actividad preferente sobre los receptores adrenérgicos  $\beta_1$ , aumentando el gasto cardíaco, disminuyendo las resistencias vasculares y con un efecto variable en la PAM; mientras que, a dosis altas, aumenta tanto el gasto cardíaco como las resistencias vasculares. Entre sus potenciales efectos adversos se incluyen las arritmias y la isquemia esplácnica.

En la [tabla 2](#) se muestran las dosis y efectos de las catecolaminas habituales.

Existen estudios preliminares que sugieren que la angiotensina II podría utilizarse como vasopresor alternativo en casos de shock séptico resistente a la noradrenalina<sup>17,18</sup>. Actualmente, hay varios ensayos clínicos en curso para evaluar los efectos de la angiotensina II como agente vasopresor. La principal preocupación sobre la administración de angiotensina II en el shock séptico está relacionada con su fuerte efecto vasoconstrictor, que podría comprometer el flujo sanguíneo regional y agravar la perfusión tisular.

El azul de metileno es otro tratamiento que ha sido evaluado como una alternativa para alcanzar los objetivos hemodinámicos<sup>19</sup>. Actúa inhibiendo la enzima guanilato ciclasa, traducándose en una reducción de la producción excesiva de óxido nítrico y atenuando su efecto vasorrelajante en el músculo liso vascular, lo que permite restaurar el tono vascular y aumentar la presión arterial. La falta de ensayos clínicos aleatorizados limita la capacidad de evaluar con precisión la efectividad del azul de metileno en pacientes con sepsis. Sin embargo, un metaanálisis reciente indicó que su uso redujo significativamente el tiempo hasta la retirada de los vasopresores, la duración de la ventilación mecánica y la estancia en la unidad de cuidados intensivos<sup>19</sup>.

Para pacientes con shock séptico y disfunción cardíaca, que puede estar presente en el 20–70% de los casos según las series<sup>20</sup>, con signos de hipoperfusión persistente a pesar de un adecuado control de la volemia y de la presión arterial, se recomienda añadir dobutamina a la noradrenalina o emplear únicamente adrenalina. Los estudios demuestran que la dobutamina aumenta el transporte de dióxido de carbono y oxígeno, aumenta la perfusión esplácnica y la oxigenación tisular, y mejora la acidosis y la hiperlactacidemia<sup>15</sup>. Sin embargo, los efectos pueden no ser predecibles, y pueden conllevar una vasodilatación grave y reducción de la PAM. El levosimendán es un fármaco con propiedades inotrópicas que actúa potenciando la



**Tabla 2**

Dosis y efectos de las catecolaminas habituales

Fármaco	$\alpha_1$	$\beta_1$	$\beta_2$	Dopa	Efecto terapéutico	Reacciones adversas
Noradrenalina base 0,01–2 µg/kg/min	++++	++	0	0	↑ RVP, ↑ PAM. ↔ 0 ↑ GC	Isquemia periférica Puede inducir taquiarritmias e isquemia miocárdica
Vasopresina 0,01–0,03 UI/min	0	0	0	0	Estimulación directa de los receptores de vasopresina V1 del músculo liso; vasoconstricción periférica, no actividad adrenérgica	Dosis >0,04 UI/min se asocian a vasoconstricción coronaria y necrosis periférica
Adrenalina 0,04–1 µg/kg/min	+++	++	++	0	Efecto inotrópico y cronotrópico positivo, que puede inducir arritmias e isquemia miocárdica Dosis bajas: efecto principalmente beta-adrenérgico. Dosis altas: efecto principalmente alfa-adrenérgico	Riego de isquemia esplácnica, aumento de la glucemia y de lactato sérico
Dobutamina 2–20 µg/kg/min	+	+++	++	0	Inotropo positivo para ↑ GC Puede causar hipotensión por estimulación $\beta_2$	Dosis elevadas pueden provocar taquiarritmias y cambios en la presión arterial, que puede ocasionar isquemia miocárdica

†: incremento; ↔: no se produce variación; GC: gasto cardíaco; PAM: presión arterial media; RVP: resistencia vascular periférica.

sensibilidad al calcio de las proteínas contráctiles. Su uso ha sido evaluado en el shock séptico sin demostrar un beneficio claro, por lo que actualmente no se recomienda su uso.

#### Tratamientos adyuvantes

Existen una serie de estrategias terapéuticas adicionales que han demostrado mejorías en el pronóstico de los pacientes sépticos, por lo que se recomienda su utilización.

#### Glucocorticoides

El empleo de corticosteroides intravenosos está recomendado en pacientes con shock séptico que requieran altas dosis de vasopresores (p. ej., noradrenalina  $\geq 0,25$  µg/kg/min durante al menos 4 h después del inicio). Tres ensayos clínicos aleatorizados y un posterior metaanálisis<sup>16,21–23</sup> han demostrado una disminución del tiempo de resolución del shock y un aumento de los días libres de vasopresores. Se observó un incremento de complicaciones inherentes a la utilización de corticoides, incluyendo hiperglucemia, hipernatremia, sangrado gastrointestinal, debilidad muscular y sobreinfección. Sin embargo, solo se encontró evidencia con significación estadística para la aparición de hiperglucemia e hipernatremia, las cuales no se asociaron con peores resultados clínicos<sup>24</sup>.

El corticoide de elección, la dosis y duración óptima de tratamiento sigue siendo inciertos. El corticoide más empleado en los estudios es la hidrocortisona intravenosa, a una dosis de 200 mg/día, administrada en bolos de 50 mg cada 6 h o en infusión continua, en pauta descendente según respuesta clínica, y una duración total de tratamiento de 5–7 días.

#### Vitamina C y tiamina

Aunque en un estudio se observó una menor duración de la terapia con vasopresores y una menor mortalidad tras la administración de una combinación de dosis altas de vitamina C, hidrocortisona y tiamina a pacientes con sepsis y shock séptico<sup>25</sup>, en la actualidad no se dispone de estudios de calidad suficiente que recomienden su uso en la sepsis o en el shock séptico<sup>24</sup>.

#### Hemoderivados

La transfusión de concentrados de hematíes está recomendada cuando la concentración de hemoglobina sea <7 g/dl, salvo en presencia de hemorragia activa, acidosis láctica o enfermedad coronaria, donde se pueden optar por umbrales más altos. No está indicada la administración de eritropoyetina ni de antitrombina.

La administración de concentrados de plaquetas o de plasma fresco congelado está indicada en presencia de trombocitopenia o prolongación de los tiempos de coagulación, respectivamente,

especialmente cuando hay hemorragia activa o cuando se han de realizar procedimientos invasivos.

No está recomendado el uso de inmunoglobulinas intravenosas.

#### Profilaxis por úlcera de estrés

Dado que las úlceras por estrés en el paciente crítico pueden estar asociadas con una morbilidad significativa, se recomienda la profilaxis de úlceras de estrés en pacientes con riesgo de sangrado gastrointestinal. Están indicados tanto los inhibidores de la bomba de protones como los fármacos anti-H2, sin una recomendación preferente por ninguno de ellos.

#### Tromboprofilaxis

El paciente crítico presenta un riesgo aumentado de desarrollar trombosis venosa profunda (TVP), así como embolia pulmonar (EP), con una incidencia de TVP y EP adquirida en la unidad de cuidados intensivos que puede alcanzar hasta el 10%<sup>26</sup> y el 4%, respectivamente. Se recomienda utilizar profilaxis farmacológica para la prevención de la enfermedad tromboembólica. El fármaco de elección es la heparina de bajo peso molecular (HBPM) en lugar de heparina no fraccionada (HNF), a menos que exista una contraindicación para dicho tratamiento, en cuyo caso se podrán utilizar métodos mecánicos como las medias de compresión neumática.

#### Control de la glucemia

La hiperglucemia (>180 mg/dl), la hipoglucemia y, en general, la variabilidad glucémica, están asociadas con un aumento de la mortalidad en pacientes críticos<sup>27,28</sup>. Se recomienda el control de las glucemias en cifras lo más cercanas posible a la normalidad (140–180 mg/dl) mediante el uso inicial de insulina y la monitorización frecuente. Debe evitarse la aparición de hipoglucemias.

#### Soporte renal

En adultos con sepsis o shock séptico e insuficiencia renal aguda que requieren terapia de reemplazo renal, tanto las técnicas de reemplazo renal continuas como intermitentes han demostrado ser efectivas, siendo más habituales las primeras en los pacientes con shock grave, debido a una mejor tolerancia en el paciente inestable.

#### Bicarbonato

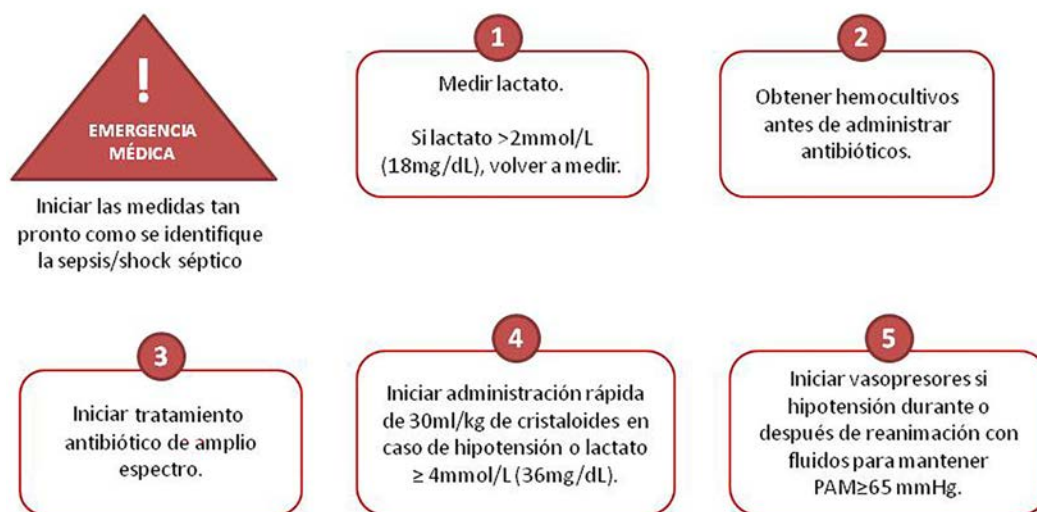
El uso de bicarbonato sódico para mejorar la hemodinámica o reducir los requerimientos de vasopresores solo está recomendado en aquellos pacientes con acidemia metabólica grave (pH  $\leq 7,20$ ) e IRA (*Acute Kidney Injury Network* [AKIN] 2 o 3).

#### Nutrición

Se recomienda el inicio precoz de nutrición enteral (dentro de las primeras 72 h), siempre que sea posible la administración enteral, por

## Hour-1 Bundle

Adaptado de Surviving Sepsis Campaign Guidelines



**Figura 1.** Paquete de medidas de reanimación inicial a aplicar dentro de la primera hora tras el diagnóstico de sepsis y shock séptico.

sus potenciales ventajas relacionadas con el mantenimiento de la integridad intestinal, la prevención de la hiperpermeabilidad intestinal, la disminución de la respuesta inflamatoria y la modulación de las respuestas metabólicas.

### Paquetes de medidas

La *Surviving Sepsis Campaign* ha propuesto recientemente aplicar una serie de medidas en la primera hora después de identificar un episodio de sepsis, que pueden contribuir a disminuir esta elevada mortalidad<sup>26</sup>. Estas medidas se recogen en la *figura 1* e incluyen: medición del lactato sérico; obtención de hemocultivos antes de iniciar el tratamiento antibiótico; inicio precoz del tratamiento antibiótico (idealmente durante la primera hora tras el diagnóstico y no más tarde de las 3 h); en presencia de hipotensión o lactato  $\geq 36\text{ mg/dl}$ : iniciar la reanimación con 30 ml/kg de cristaloides y emplear vasopresores para tratar la hipotensión durante y después de la reanimación con líquidos.

La segunda actuación incluye las medidas a implantar en las primeras 24 h: considerar la administración de corticosteroides a dosis altas en el shock séptico refractario; mantener la glucemia entre 140 y 180 mg/dl; realizar profilaxis para la úlcera de estrés; realizar profilaxis para la trombosis venosa profunda; en los pacientes con ventilación mecánica invasiva, realizar estrategias de ventilación protectora (mantener la presión meseta por debajo de 30 cmH<sub>2</sub>O).

### Conclusiones

La sepsis se reconoce como una respuesta inflamatoria anómala del organismo ante una infección, que puede progresar a una disfunción orgánica potencialmente mortal. La identificación temprana y el tratamiento adecuado son cruciales para mejorar el pronóstico del paciente. Las definiciones y criterios diagnósticos, como los establecidos por el Consenso internacional para sepsis y shock séptico (Sepsis-3), proporcionan una base para la evaluación clínica. La estratificación del riesgo y la implementación de medidas terapéuticas escalonadas, como el tratamiento antimicrobiano precoz y la reanimación inicial, son fundamentales. El tratamiento de la sepsis y del shock séptico incluye el empleo de fármacos vasopresores e inotrópicos, junto con

otras terapias adicionales como los glucocorticoides y diferentes medidas de soporte. Estas recomendaciones deben adaptarse según la evolución clínica del paciente y los recursos disponibles en cada contexto de atención médica.

### Financiación

Los autores declaran que no han recibido financiación para la realización de este trabajo.

### Declaración de autoría

Todos los autores son miembros del Grupo de Trabajo FARMIC. Todos han participado con el concepto, diseño, definición del contenido intelectual, preparación y revisión del proyecto. Carla Bastida y Sara Cobo fueron las responsables de la redacción del manuscrito. Todos los autores han realizado la revisión crítica y aprobado la versión final del manuscrito para su publicación.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses en el presente proyecto.

### Declaración de contribución de autoría CRediT

**Carla Bastida:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Visualization, Validation, Supervision, Methodology, Data curation, Conceptualization. **Amaia Egües Lugea:** Writing – review & editing. **Aurora Fernández Polo:** Writing – review & editing. **Fernando Becerril Moreno:** Writing – review & editing. **Maria Martín Cerezuela:** Writing – review & editing. **Esther Domingo Chiva:** Writing – review & editing. **Tatiana Betancor García:** Writing – review & editing. **Miguel Angel Amor García:** Writing – review & editing. **Irene Aquerreta González:** Writing – review & editing. **Marta Albanell-Fernández:** Writing – review & editing. **Laura Doménech Moral:** Writing – review & editing. **Sara Ortiz Pérez:** Writing – review & editing. **Sara Cobo Sacristán:** Writing – review & editing, Writing – original draft.

## Bibliografía

- Singer M, Deutschman CS, Seymour C, 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. doi:10.1001/JAMA.2016.0287.
- León Gil C, García-Castrillo Riesgo L, Moya Mir M, Artigas Raventós A, Borges Sa M, Candel González FJ, et al. Consensus document (SEMES-SEMICYUC). Recommendations for the initial and multidisciplinary diagnostic management of severe sepsis in the hospital emergency departments. *Med Intensiva*. 2007;31:375–87. doi:10.1016/S0210-5691(07)74842-8.
- Meyer NJ, Prescott HC. Sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2024;391:2133–46. doi:10.1056/NEJMRA2403213.
- 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. *Chest*. 1992;101:1644–55. doi:10.1378/chest.101.6.1644.
- 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. doi:10.1007/S00134-021-06506-Y.
- Schorr C, Odden A, Evans L, Escobar GJ, Gandhi S, Townsend S, et al. Implementation of a multicenter performance improvement program for early detection and treatment of severe sepsis in general medical-surgical wards. *J Hosp Med*. 2016;11(Suppl 1):S32–9. doi:10.1002/JHM.2656.
- Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med*. 2014;42:1749–55. doi:10.1097/CCM.0000000000000330.
- Liu VX, Fielding-Singh V, Greene JD, Baker JM, Iwashyna TJ, Bhattacharya J, et al. The timing of early antibiotics and hospital mortality in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196:856–63. doi:10.1164/RCCM.201609-1848OC.
- Savage RD, Fowler RA, Rishu AH, Bagshaw SM, Cook D, Dodek P, et al. Pathogens and antimicrobial susceptibility profiles in critically ill patients with bloodstream infections: a descriptive study. *C Open*. 2016;4:E569–77. doi:10.9778/CMAJO.20160074.
- Guarino M, Perna B, Cesaro AE, Maritati M, Spampinato MD, Contini C, et al. 2023 Update on sepsis and septic shock in adult patients: management in the emergency department. *J Clin Med*. 2023;12:3188. doi:10.3390/JCM12093188.
- Rochwerf B, Alhazzani W, Sindi A, Heels-Ansdell D, Thabane L, Fox-Robichaud A, et al. Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;161:347–55. doi:10.7326/M14-0178.
- Beran A, Altorok N, Srour O, Malhas SE, Khokher W, Mhanna M, et al. Balanced crystalloids versus normal saline in adults with sepsis: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2022;11:1971. doi:10.3390/JCM11071971.
- Andaluz-Ojeda D, Cantón-Bulnes ML, Pey Richter C, Gamacho-Montero J. Vasoactive drugs in the treatment of septic shock. *Med Intensiva*. 2022;46(Suppl 1):26–37. doi:10.1016/J.MEDINE.2022.03.007.
- Wieruszewski PM, Leone M, Kaas-Hansen BS, Dugar S, Legrand M, McKenzie CA, et al. Position paper on the reporting of norepinephrine formulations in critical care from the Society of Critical Care Medicine and European Society of Intensive Care Medicine Joint Task Force. *Crit Care Med*. 2024;52:521–30. doi:10.1097/CCM.0000000000006176.
- 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. doi:10.1056/NEJM0A067373.
- 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. doi:10.1001/JAMA.2016.10485.
- Chawla LS, Busse L, Brasha-Mitchell E, Davison D, Honiq J, Alotaibi Z, et al. Intravenous angiotensin II for the treatment of high-output shock (ATHOS trial): a pilot study. *Crit Care*. 2014;18:534. doi:10.1186/S13054-014-0534-9.
- Antonucci E, Gleeson PJ, Annoni F, Agosta S, Orlando S, Taccone FS, et al. Angiotensin II in refractory septic shock. *Shock*. 2017;47:560–6. doi:10.1097/SHK.0000000000000807.
- Simões Ballarín R, Lazzarin T, Zornoff L, Schmidt Azevedo P, Welson Leal Pereira F, Erico Tanni S, et al. Methylene blue in sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2024;11:1366062. doi:10.3389/fmed.2024.1366062.
- Blanco J, Muriel-Bombín A, Sagredo V, Taboada F, Gandía F, Tamayo L, et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Crit Care*. 2008;12:R158. doi:10.1186/CC7157.
- 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. doi:10.1056/NEJM0A1705716.
- 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. doi:10.1056/NEJM0A1705835.
- Rygaard SL, Butler E, Granholm A, Möller 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. doi:10.1007/S00134-018-5197-6.
- Montero VR, Ribes CM, Montell MP, Crespo RZ. Corticosteroids and metabolic resuscitation (hydrocortisone, ascorbic acid and thiamine) in sepsis and septic shock. *Med Intensiva*. 2022;46(Suppl 1):49–59. doi:10.1016/J.MEDINE.2022.03.008.
- 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. doi:10.1016/J.CHEST.2016.11.036.
- Cook D, Crowther M, Meade M, Rabbat C, Griffith L, Schiff D, et al. Deep venous thrombosis in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors. *Crit Care Med*. 2005;33:1565–71. doi:10.1097/01.CCM.0000171207.95319.B2.
- Honarmand K, Sirimaturus M, Hirshberg EL, Bircher NG, Agus MSD, Carpenter DL, et al. Society of critical care medicine guidelines on glycemic control for critically ill children and adults 2024. *Crit Care Med*. 2024;52:E161–81. doi:10.1097/CCM.0000000000006174.
- Kovalaske MA, Gandhi GY. Glycemic control in the medical intensive care unit. *J Diab Sci Technol*. 2009;3:1330–41. doi:10.1177/193229680900300613.