

UNIVERSIDAD HISPANOAMERICANA

CARRERA DE MEDICINA Y CIRUGÍA.

*Tesis para optar por el grado académico de
Licenciatura en Medicina y Cirugía.*

**COMPARACIÓN DEL USO DE FLUIDO
TERAPIA RESTRICTIVA VERSUS
FLUIDOTERAPIA LIBERAL Y EFECTO
SOBRE MORTALIDAD EN PACIENTES
MAYORES DE 18 AÑOS CON SHOCK
SÉPTICO: REVISIÓN SISTEMÁTICA
RÁPIDA.**

Luis Carlos Robles Méndez.

2020.

INDICE DE CONTENIDOS

Tabla de Contenidos

ÍNDICE DE CUADROS.....	6
ÍNDICE DE DIAGRAMA DE EFECTOS.....	8
ÍNDICE DE FIGURAS.....	9
DEDICATORIA.....	10
AGRADECIMIENTOS.....	11
RESUMEN.....	12
ABSTRACT:.....	12
CAPITULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	14
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	15
1.1.1. Antecedentes del problema:.....	15
1.1.2. Delimitación del problema:.....	22
1.1.3. Justificación:.....	22
1.2. REDACCIÓN DEL PROBLEMA CENTRAL: PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	24
1.3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	25

1.4. ALCANCES Y LIMITACIONES.....	26
CAPITULO 2: MARCO TEÓRICO	27
2.1 Bases teóricas del problema de investigación.	28
2.1.1. Historia de la sepsis:.....	28
2.1.2 Historia de la fluidoterapia.....	31
2.2 Marco conceptual (conceptos relevantes).....	35
2.2.1. Definiciones de sepsis, sepsis severa, shock séptico.....	35
2.2.2 Fisiopatología de sepsis y shock séptico.....	43
2.2.3. Fluidoterapia intravenosa.....	44
2.2.4.1. Tipos de soluciones.....	46
Soluciones cristaloides.....	47
Coloides.....	50
2.2.4.2. Fisiología de la reposición de líquidos.....	53
2.2.4.3 Efectos adversos de las soluciones de hidratación intravenosa.....	64
2.3 Desarrollo del problema de investigación.	70
2.3.1. Fluidoterapia restrictiva versus liberal en shock séptico.....	70
2.3.2. Introducción al problema de investigación:	71
2.3.3. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos:.....	72
2.3.4. Características de los estudios incluidos:	73
2.3.5. ¿Por qué es importante realizar esta revisión?	80

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO.	83
3.1 ENFOQUE DE INVESTIGACIÓN:	84
3.2 TIPO DE INVESTIGACIÓN:	84
3.3 UNIDADES DE ANÁLISIS U OBJETOS DE ESTUDIO.	84
3.3.1 Población:.....	84
3.3.2 Búsqueda y selección de estudios (muestra):.....	84
3.3.3 Criterios de inclusión y exclusión:.....	86
3.4 INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.	86
3.5 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.	86
3.6 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.	86
3.8 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	88
3.9 ORGANIZACIÓN DE LOS DATOS.....	88
3.10 ANÁLISIS DE DATOS.....	88
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE DATOS.	89
CAPÍTULO V: DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS. .	95
5.1. DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS.....	96
CAPÍTULO VI: CONCLUSIÓN Y RECOMENDACIONES.....	99
6.1. Conclusiones:.....	100
6.2. Recomendaciones:	100
BIBLIOGRAFÍA:.....	102

ANEXOS	112
--------------	-----

ÍNDICE DE CUADROS.

Cuadro N°1. Pasos de la guía de 1 hora del Surviving Sepsis Campaign, nivel de evidencia y tipo de recomendación.....	34
Cuadro N°2. Composición, distribución, osmolalidad y tonicidad de las soluciones intravenosas cristaloides para reposición de líquidos.....	44
Cuadro N°3. Características generales de los coloides para reposición de líquidos.....	46
Cuadro N°4. Principales pérdidas, en condiciones basales de líquidos por el cuerpo humano en ml/día.....	49
Cuadro N°5. Efectos de la sobrecarga de líquidos sobre los sistemas orgánicos.....	64
Cuadro N°6. Características del estudio Restricting volumes of resuscitation fluid in adults with septic shock after initial management: the CLASSIC randomised, parallel-group, multicentre feasibility trial, incluyendo métodos, participantes, intervenciones y resultados.....	68
Cuadro N°7. Características del estudio Restricted fluid resuscitation in suspected sepsis associated hypotension (REFRESH): a pilot randomised controlled trial incluyendo métodos, participantes, intervenciones y resultados.....	69
Cuadro N°8. Características del estudio The Restrictive IV Fluid Trial in Severe Sepsis and Septic Shock (RIFTS): A Randomized Pilot Study, incluyendo métodos, participantes, intervenciones y resultados.....	70

Cuadro N°9. Mortalidad a los 28, 30, 60 y 90 días en los grupos de población estudiados en los ensayos clínicos, odds ratio (OR), intervalo de confianza (CI)..... 71

ÍNDICE DE DIAGRAMA DE EFECTOS.

Diagrama de efectos N°1. Efecto de las estrategias restrictiva (grupo experimental) versus estrategia liberal (grupo control) o cuidado estándar en la mortalidad a los 28 días.....	83.
Diagrama de efectos N°2. Efecto de las estrategias restrictiva (grupo experimental) versus estrategia liberal (grupo control) o cuidado estándar en la mortalidad a los 30 días.....	84
Diagrama de efectos N°3. Efecto de las estrategias restrictiva (grupo experimental) versus estrategia liberal (grupo control) o cuidado estándar en la mortalidad a los 60 días.....	84.
Diagrama de efectos N°4. Efecto de las estrategias restrictiva (grupo experimental) versus estrategia liberal (grupo control) o cuidado estándar en la mortalidad a los 90 días.....	85.

ÍNDICE DE FIGURAS.

Figura N°1. Número de ensayos clínicos aleatorizados que incluyen la palabra sepsis en su título o resumen desde 1968 hasta 2020 en la plataforma PUBMED.....	12
Figura N°2. Distribución teórica de las soluciones intravenosas comúnmente usadas en la práctica clínica.....	49
Figura N°3. Distribución de los líquidos corporales en un adulto masculino de 70kg de peso.....	51
Figura N°4. Riesgo de sesgo en los estudios incluidos.....	51
Figura N°5. Flujograma de búsqueda sistemática en base de datos PUBMED...	76

DEDICATORIA.

A mi madre, Ana Isabel Méndez Salazar, que ha sido mi motor a lo largo de esta carrera universitaria y mi más fiel apoyo.

Al Dr. Jaime Solís Quesada, por dejar en mí la chispa de las ciencias médicas, mi pasión por los cuidados intensivos y por ser un ejemplo a seguir como médico, y como persona.

Al Ing. José Raúl Pino Alea, por las incontables veces que me escuchó y ayudó, por todos los consejos y palabras de aliento.

AGRADECIMIENTOS.

Al Dr. Mario Tristán por ser un tutor increíble, lleno de paciencia y ganas de enseñar.

Al Dr. Alejandro Marín Mora, a su señor padre y a su señora madre, que sin ellos este paso no hubiese sido posible, ni muchos anteriores a este.

A la Dra. Myriam Farah Matarrita (Mamá Farah), que ha sido apoyo incondicional en mi internado y ha sido una sabia consejera.

A la Dra. María Fernanda Álvarez, Dra. Yazlin Alvarado, y a la Lic. Arlene Garita, a la Dra. Karen Jara, a Francisco León Vindas, a la Dra. Natalia Ramírez, al Dr. Rodolfo Bolaños Alfaro por todo el apoyo a lo largo de la carrera y todo el conocimiento y cariño recibido.

RESUMEN.

El shock séptico definido como un cuadro amenazante para la vida, por una respuesta inadecuada del sistema inmune del paciente a un microorganismo, que además requiere el uso de vasopresores es un cuadro que se ha asociado a lo largo de los años con una mortalidad, inclusive hasta un 50% dependiendo de la serie en la que se estudie. En este trabajo se revisa uno de los pilares de tratamiento, que es la fluidoterapia, específicamente la cantidad de líquidos a administrar. Este trabajo se elaboró siguiendo la metodología Cochrane para revisiones sistemáticas rápidas. Se realizó una búsqueda primaria en la base de datos PUBMED, encontrando 6 ensayos clínicos aleatorizados, de los cuales solo 3 cumplieron los criterios de inclusión. Se estudió el efecto de las estrategias de fluidoterapia restrictiva versus liberal y como resultado primario se estudió su efecto en la mortalidad a los 28 (n=99, RR= 2.94 CI= 0.32-27.30), a los 30 días (n=109, RR= 0.98, CI= 0.48-1.99), a los 60 días (n=109, RR= 0.98, CI= 0.53- 1.81) y a los 90 días (n=250, RR= 0.85, CI=0.57-1.27).

Conclusiones: No existe evidencia de calidad para recomendar uno u otro brazo de intervención, más estudios que incluyan más pacientes y tengan un buen diseño son requeridos.

ABSTRACT:

Septic shock defined as a life-threatening condition, due to an inadequate response of the patient's immune system to a microorganism, which also requires the use of vasopressors, is a condition that has been associated over the years with high

mortality, including up to 50% depending on the series in which it is studied. In this text, one of the pillars of treatment is reviewed, which is fluid therapy, specifically the amount of fluids to be administered. This work was prepared following the Cochrane methodology for rapid systematic reviews. A primary search was carried out in the PUBMED database, finding 6 randomized clinical trials, of which only 3 met the inclusion criteria. The effect of restrictive versus liberal fluid therapy strategies was studied and its effect on mortality at 28 (n = 99, RR = 2.94 CI = 0.32-27.30), at 30 days (n = 109, RR = 0.98, CI = 0.48-1.99), at 60 days (n = 109, RR = 0.98, CI = 0.53-1.81) and at 90 days (n = 250, RR = 0.85, CI = 0.57-1.27).

Conclusions: There is no quality evidence to recommend one or the other intervention arm, more studies that include more patients and have a good design are required.

CAPITULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.

1.1.1. Antecedentes del problema:

Este síndrome conocido como sepsis, el cuál es motivo de investigación por muchas organizaciones, tales como *The UK sepsis Trust* (1), *Rory Staunton Foundation* (2), el Instituto Latinoamericano de Sepsis (3), *Global Sepsis Alliance* (4), la cual es una de las más importantes, en esta página se encuentran herramientas para el diagnóstico, para el aprendizaje, y para la educación del público en general, además de citar datos importantes como que actualmente se sospecha que 1 de cada 5 muertes en el mundo se asocia a sepsis, y que cualquier causa infecciosa puede ser una potencial fuente de un cuadro séptico (4). Además, existe gran interés de investigación en como las medidas terapéuticas pueden variar el curso de un cuadro que se puede asociar hasta un 50% de mortalidad según algunos autores (5) y que además representa una carga económica importante para los hospitales al ser la patología más cara tratada en estos y que puede llegar a representar hasta la mitad de todas las muertes intrahospitalarias (6). Todo esto hizo que en 2020 la OMS hiciera un llamamiento a la acción mundial contra la septicemia, y en 2017 fue declarada por esta misma institución como un problema de salud pública (7,8).

La Organización Panamericana de la Salud intenta hacer conciencia y educar a la población citando que cada año, aproximadamente, 31 millones de personas sufren un episodio de sepsis. De estos, unos 6 millones de personas fallecen a causa de la sepsis. En los países de bajos y medianos ingresos la carga de la sepsis es más elevada y representa una de las causas principales de muerte maternal y neonatal. Pese a ello, resulta muy difícil hacer una valoración de la carga de

enfermedad a nivel mundial debido a las limitaciones en el diagnóstico y la notificación. (9)

En el año 2020 se publicó en el *Journal of critical care* un estudio que busca ser revolucionario y dar a entender realmente la carga de la enfermedad y la consecuencia del poco conocimiento que existe sobre la sepsis en el cuerpo médico y en el mundo en general. Este estudio se centró en la comunidad de Victoria, en Australia, que tiene una población para el 2018 de 6.2 millones de habitantes, de la cuál un 38.6% son mayores de 17 años. A lo largo de 2000 a 2018, hubo 23.51 millones de admisiones al hospital, de las cuales las enfermedades infecciosas fueron responsables de 2.89 millones de estas, de estos se quita las sepsis adquiridas en nosocomio, y se excluyen las que ingresaron para tratamiento paliativo, quedando que un 15.4 % de todos los ingresos de causa infecciosa se presentaron como sepsis. En este estudio que es uno de los más recientes y completos se observó que la mortalidad media de 6.95 (95%CI=6.69-7.21) muertes por cada 10.000 habitantes y una mortalidad intrahospitalaria de 9.96 por cada 100 admisiones hospitalarias (95%CI=9.91-10.14), sin embargo, para 2018 solamente disminuyó a 7.8 (95%CI=7.6-8.1). Fueron en total 44.561 muertes asociadas a sepsis. Y de esta manera representa el 16.2% de todas las muertes hospitalarias. Además, los pacientes que ingresaron a cuidados intensivos en el año 2000 tuvieron una mortalidad de 26.6 (95%CI=24.6-28.7) contra 13.2 (95%CI=14.9-16.6) por cada 100 admisiones en 2018 (10).

Un estudio en los Estados Unidos, que evaluó la carga de la enfermedad y la incidencia de sepsis severa del 2008 al 2012, propone que es la primera causa de muerte intrahospitalaria y que gasta la mitad de los recursos destinados a UCI. El estudio detalla que la muerte intrahospitalaria ha disminuido, pero el número de muertos totales ha aumentado, asociado a complicaciones secundarias. Este estudio descubrió que las comorbilidades más frecuentemente encontradas son la hipertensión y los desórdenes hidroelectrolíticos. Se describe que los sistemas que más se vieron comprometidos en la falla multiorgánica fueron el respiratorio, cardiovascular, renal, y hematológico. Sin embargo, la tasa de ventilación mecánica asistida disminuyó del 2008 al 2012, de un 28.6% a un 25.1%. La sepsis severa se vio más en pacientes de 70 años o más con una media de 68 años (11). Esto probablemente asociado a la mayor prevalencia de comorbilidades y disminución de la reserva fisiológica que se considera en geriatría como fragilidad (12).

El análisis de la información anteriormente tratada, revela que es una causa importante de mortalidad inclusive en un país de altos ingresos con un sistema sanitario con herramientas para la atención oportuna y adecuada. En años recientes se ha tomado más importancia a este tema, y se ha descubierto que muchas muertes están asociadas a un cuadro de sepsis, el problema ha sido el subregistro de la misma y las diferentes herramientas de diagnóstico que existen no hacen fácil estandarizar el proceso de inclusión y exclusión en un cuadro séptico a pesar de que la mayoría de los profesionales de la salud saben cuándo un paciente se encuentra “séptico”, por las características clínicas del mismo, sin embargo no lo incluyen como tal en el sistema de epidemiología y las métricas se ven afectadas y

subregistradas por esta razón y otras como el simple desconocimiento del cuadro o sospechas diagnósticas erróneas (9).

En resumen, este trabajo encontró los siguientes datos en la población estudiada; la sepsis adquirida en la comunidad afecta al 1% de la población por año, 2% de las admisiones, 16% de las muertes intrahospitalarias y 20% en UCI. Se comenta que además no se toma en cuenta sepsis adquirida en el nosocomio ni la de cuidados paliativos que contribuye con un 16.3 % a la carga de la enfermedad, ni las muertes en centros privados que se calcula contribuye a un 10% de la carga de la enfermedad. Inclusive recomiendan tomar con cuidado las afirmaciones de que las muertes relacionadas a sepsis están disminuyendo, y sólo esto es un antecedente importante y sustentable para el trabajo que aquí se desarrolla (10).

Un problema frecuente al hablar de sepsis es la diferencia que hay entre países de altos ingresos versus los países de medianos a bajos ingresos, tanto en el manejo como en los recursos que se destinan a luchar contra este problema. Además, la incidencia es mayor, donde se estima que un 85% de los casos son provenientes de estos de últimos (13). Se dice que la epidemiología de la sepsis está compuesta por un factor mixto donde la mortalidad ha descendido en países de altos recursos, contra la mortalidad en países de bajos a medianos recursos, y la discapacidad a largo plazo vista en ambos (14). Esto se debe a factores como falta de recursos humanos y falta de medicamentos para tratar de manera temprana el cuadro, implementación no adecuada de *triage* o de herramientas diagnósticas, y una alta tasa de complicaciones secundarias. Lo anterior se suma a la poca disponibilidad de

protocolos de tratamiento formales, y esto se entiende debido a la heterogeneidad de las causas de la sepsis (14).

Otro de los problemas que se encuentran al estudiar sepsis, es que no está incluido en el estudio de carga global de la enfermedad, heridas y factores de riesgo. Esto se expone en el estudio más completo y reciente sobre sepsis, publicado en Lancet, en el año 2020. El estudio recorre la incidencia y mortalidad mundial, regional y nacional, desde 1990 hasta 2017, y expone puntos importantes, y recalando la importancia de una identificación temprana, documentación, prevención y tratamiento adecuados. Además de comparar estudios anteriores de prevalencia de sepsis, como uno que se llevó a cabo en 7 de países de altos recursos, donde se encontró que existieron 19.4 millones de casos de sepsis severa y 5.3 millones de muertes asociadas a esta anualmente. Lo que hace especial a este estudio es que tomó datos de 195 países, 282 causas de sepsis, 23 grupos de edades, y ambos sexos desde 1990 hasta 2017. Sin embargo, encontraron varios problemas al estimar esto y uno de esos es el mismo que se repite una y otra vez, que es que el diagnóstico de sepsis no es una causa de muerte si no un diagnóstico intermedio (15).

En este estudio los resultados determinaron que la mayoría de los casos son en mujeres, en países de bajos a medianos recursos. Representó un 19.7% de las causas de muerte a nivel mundial en el periodo estudiado, siendo en 1990 de 29.7 % y en 2017 un 20.1 %, y se identificó que un 46.4% de las causas subyacentes no eran infecciosas. Además, en todas las edades, en ambos sexos la causa subyacente desde 1990 a 2017 fue infección de tracto respiratorio inferior y la mortalidad para 1990 fue de 15.7 millones y para 2017 11.0 millones. Se describe además que la mayor

mortalidad se da en países de bajos recursos, esto por la falta a acceso a sistemas de salud, o cuidados deficientes. Este estudio marca una pauta para investigadores, ya que, si bien tiene muchos puntos fuertes, existen puntos débiles o limitaciones que hacen el trabajo de reunir esta información sea difícil y que se esté subestimando o sobrestimando la incidencia y mortalidad de la sepsis (15).

Se puede analizar a partir del estudio anterior que muchas de la infecciones de tracto respiratorio inferior terminan en sepsis, de manera que muchos de los pacientes con asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad pulmonar intersticial difusa están en mayor riesgo de contraer una neumonía y morir a causa de sepsis, por lo que definir qué es lo que aumenta la mortalidad en pacientes con estas comorbilidades es el primer paso para generar mejores estrategias de intervención que ayuden a disminuir la mortalidad. Si se toman los datos y comentarios de este estudio y otro gran estudio realizado en Brasil que tuvo una cantidad considerable de casos, es adecuado sugerir que la sepsis es una importante carga para la salud y para los sistemas económicos, ya que muchos de estos pacientes terminan en una UCI, este estudio determino que 30.2 de cada 100 camas de UCI, estaban ocupadas por pacientes con sepsis, de manera que la carga económica es considerable (16).

Para 2019 se publica un estudio derivado del Foro Internacional de Sepsis, ya que la preocupación por los resultados a mediano y corto plazo de los pacientes que sobrevivieron a sepsis, ha sido una constante, ya que se ha demostrado que tienen riesgo aumentado de grandes síndromes ya descritos como son el síndrome post-hospitalización, post-UCI y síndrome de inflamación, inmunosupresión y catabolismo, además de eventos adversos tales como disfunción neurofisiológica,

incapacidad física, infecciones recurrentes, eventos cardiovasculares, sarcopenia, úlceras por presión, úlceras estomacales por estrés, efectos secundarios de medicamentos, depresión, ansiedad, trastorno de estrés postrauma, lesión renal aguda, y corren riesgo de eventos cardiovasculares. Si a todo lo anterior se le suma que normalmente son pacientes con comorbilidades de fondo, la supervivencia a largo plazo es una gran preocupación (17,18). Este estudio es la base para generar estrategias para mejorar el estudio de la sepsis, ya que ellos promueven la creación de una base de datos de sobrevivientes de sepsis, de manera que se tenga a mano un grupo de personas para estudiar los efectos a largo plazo de haber tenido sepsis. Sin embargo, a pesar del apoyo internacional y el esfuerzo que se ha hecho por dar a conocer esta patología, estos objetivos siguen viéndose como algo improbable aún.

1.1.2. Delimitación del problema:

En el siguiente trabajo se busca comprender los efectos asociados a fluidoterapia en su modalidad restrictiva comparada con la fluidoterapia liberal o cuidado estándar que influyen en la mortalidad del shock séptico en adultos mayores de 18 años.

1.1.3. Justificación:

Durante la historia de la humanidad la sepsis ha sido una causa de mortalidad importante sin embargo hasta los años setenta se empieza a definir el campo de investigación de esta y se podría decir que es aún un campo muy desconocido. Esto se evidencia con que día a día se llevan a cabo nuevos protocolos, nuevas definiciones o se descubren vías fisiopatológicas que ayudan a la mejor comprensión de este cuadro sindrómico. Se ha abierto la posibilidad de estudiar los procesos gracias al avance en la tecnología y en las bases de datos que están demostrando que esta enfermedad debe ser atendida y reconocida por los médicos a todos los niveles de atención ya que no se está diagnosticando ni tratando de la mejor manera lo que lleva a un subregistro importante, una mortalidad preocupante y un consumo de recursos elevado.

En los últimos años se ha tomado especial importancia, ya que se han creado distintas organizaciones que ayudan a la educación de la población, a concientizar sobre la problemática actual y sobre los avances que se hacen día a día en las investigaciones. Sin embargo, aun con todo este apoyo, se avanza lento en la comprensión de un cuadro que depende enteramente de la respuesta del huésped a la infección primaria. Por estos motivos este trabajo se guía a aclarar un poco uno de

los más grandes temas de discusión, que es la fluidoterapia restrictiva versus la liberal o cuidado estándar en el paciente en shock séptico. Este ha sido un tópico de debate durante muchos años y se sabe que es uno de los pasos más determinantes en la sobrevida del paciente, ya que, al ser un estado de hipoperfusión orgánica, el volumen circulante efectivo debe ajustarse para mejorar la irrigación de los órganos y evitar al menos por ese lado la falla multiorgánica. Muchas intervenciones y tipos de fluidoterapia se han estudiado, y se espera dilucidar un poco con esta revisión sistemática este campo de estudio.

1.2. REDACCIÓN DEL PROBLEMA CENTRAL: PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

Para la siguiente investigación se genera la pregunta siguiendo la metodología PICO que en términos generales corresponde a P (Problema), I (Intervención), C (Comparación) y O (Outcome), donde en este caso problema corresponde a shock séptico, población a adultos mayores de 18 años, la intervención sería fluido terapia en su modalidad restrictiva, la comparación es con la fluidoterapia liberal o cuidado estándar, y el Outcome o resultado a estudiar es la mortalidad, dando como resultado la siguiente pregunta de investigación: ¿Qué factores asociados a la fluidoterapia restrictiva comparado con la fluidoterapia liberal o cuidado estándar afectan la mortalidad en el shock séptico en pacientes mayores de 18 años?

1.3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

- Evaluar los efectos de la fluidoterapia restrictiva versus el cuidado estándar sobre la mortalidad en pacientes mayores de 18 años con shock séptico.

1.3.1. Objetivos específicos.

- Describir los efectos de la sobrecarga de volumen en los pacientes con shock séptico asociada a la fluidoterapia liberal o cuidado estándar.
- Describir la modalidad restrictiva de fluidoterapia y sus efectos en el shock séptico.

1.4. ALCANCES Y LIMITACIONES.

Este estudio tiene limitaciones al no tener el investigador acceso a bases de datos que requieren pago y no son aportadas por la universidad. La inexperiencia del investigador al ser su primera revisión sistemática puede afectar la interpretación de los datos e incluir errores metodológicos que se intentaron mantener al mínimo con ayuda del tutor y lector. Los alcances por mencionar son la revisión extensa de literatura actualizada en este tema, con hallazgos interesantes sobre la fisiopatología de la sepsis y el shock séptico, que son poco mencionados a nivel mundial, el uso de herramientas adecuadas para los análisis de datos y las recomendaciones aplicadas al contexto nacional que puedan surgir de esta revisión.

CAPITULO 2: MARCO TEÓRICO

2.1 Bases teóricas del problema de investigación.

2.1.1. Historia de la sepsis:

El término sepsis año a año ha tomado más importancia, esto debido a que el estudio y el diagnóstico del mismo se hace cada vez mejor, se describe que la primera mención que se hizo sobre un cuadro de sepsis fue cerca de 1600 A.C., sin embargo fue hasta la época griega donde se le asoció el nombre de sepsis, que en su Etimología más pura, quiere decir putrefacción de la carne (19), luego a finales del siglo XIX, y acompañando la teoría microbiológica como causa de enfermedad, el termino estaba bien establecido y se usaba indistintamente con el termino de septicemia (20). Sin embargo, durante todos estos años no se contabilizó nunca su prevalencia, a pesar de ser una de las causas principales de muerte en asociación a que en estas épocas las enfermedades infecciosas eran la causa principal de muerte. Pero sus manifestaciones clínicas y la severidad de su cuadro fueron muy importantes en el desarrollo de conocimiento actual, por ejemplo, en el antiguo Egipto existe documentación de tratamiento con limpieza de heridas, retirar el pus, poner miel o tapar la herida para evitar lo que ellos no sabían que era la entrada de agentes patógenos (20). Este conocimiento traspaso las barreras temporales y geográficas, y llego hasta la antigua Grecia, donde se siguieron estas prácticas, y como se sabe mucho de nuestro conocimiento actual proviene de esta cuna de la ciencia.

En Grecia, con su teoría de los humores y de la influencia del medio en la salud, se sustentaron las bases de que la infección de un sitio puede comprometer la salud

como concepto integral, y que de una manera u otra las comorbilidades van a afectar la evolución de esta. Además, la influencia ambiental sobre las patologías pulmonares crónicas tiene gran importancia, y afectan como un individuo tolera un estado de sepsis y aumenta el riesgo de muerte. Por ejemplo los griegos describieron un aumento en la bilis negra en la sangre, como una alteración de los humores, ellos veían la sangre más oscura; actualmente sabemos que el cambio en las características de la sangre se debe a que la extracción tisular de oxígeno aumenta y que la disfunción mitocondrial tiene efectos sobre esto mismo, además, la sangre tiene cambios en la coagulación intra y extra corpórea, pero lo más relevante para esta revisión es que ese cambio de coloración podía ser por una afección en el intercambio de oxígeno a nivel pulmonar, conocimiento que ellos no tenían como tal pero observaron y describieron de manera indirecta (20).

Luego durante el período galénico, existió poco avance en el conocimiento y entendimiento de las heridas y focos sépticos. Sin embargo, llegaron las características clásicas de la inflamación de la mano de Celso, que a su vez propuso por primera vez una dieta ligera y descanso como medidas terapéuticas para estos procesos de origen infeccioso. Pero no fue hasta que llegaron médicos y cirujanos como Paracelso y Ambroise de Paré, que se dejó el dogma Galénico, y que revolucionaron el tratamiento de los focos infecciosos. Sin embargo, las sepsis de foco no traumático pasaron sin tratamiento por muchos años a lo largo de la historia (20). También durante muchos años se trató la sepsis sin una idea de que realmente lo que genera la respuesta patológica es un microorganismo, y esto se introdujo hasta finales del siglo XIX, con Koch y Pasteur, donde el primero describió que los

animales sanos no tenían bacterias en la sangre, mientras que los enfermos si las tenían, esto en 1887 (20).

Joseph Lister, médico Inglés, sin saber que las patologías que el reportaba estaban causadas por bacterias aplicaba lo principios de asepsia, siendo el pionero de estas prácticas. Luego cuando pudo acceder al cuerpo de conocimiento creado por Koch y otros científicos pudo al fin entender y mejorar los procedimientos que llevaban a cabo, reduciendo la infección de heridas y disminuyendo en gran medida la incidencia de la sepsis (20). Luego es importante mencionar que, en las grandes pandemias, causadas por patógenos infecciosos, la sepsis en muchas de ellas es la vía común de la historia natural de estas enfermedades, y se conoce el impacto de las pandemias a nivel mundial por lo que los esfuerzos no han mermado en años de trabajo, inclusive recientemente donde en el año 2020 nos azota el SARS-COV2 y que muchos de estos pacientes mueren de un cuadro séptico acompañado del fallo respiratorio.

Estas fueron las bases del estudio de la sepsis, que durante los años que siguieron han seguido líneas de investigación diversas y se han probado muchas intervenciones para disminuir la mortalidad, sin embargo, no han sido efectivas ejemplo de esto fue la hipótesis de que la vitamina C y la tiamina podrían mejorar el pronóstico de los pacientes con sepsis grave y shock séptico (21). A pesar de muchos recursos invertidos y trabajos realizados, no se ha logrado demostrar una asociación positiva de estas y muchas otras intervenciones. Más recientemente se han hechos esfuerzos para mejorar el tratamiento y la sobrevida de estos pacientes

como se menciona en la mayoría de las publicaciones enfocadas en el tratamiento de la sepsis (22).

2.1.2 Historia de la fluidoterapia.

La fluidoterapia, a pesar de ser una de las bases de tratamiento de muchas enfermedades como la diarrea, los estados de shock en sus diferentes variedades, en estados de embarazo, como terapia intraoperatoria, y muchos otros estados patológicos, no fue sino hasta 1831 que el médico inglés William O'Shaughnessy se le atribuye por primera vez el uso de una solución intravenosa en pacientes con cólera durante una pandemia que azotaba este país. La composición de este líquido administrado a los pacientes con diarrea colérica, buscaba reponer el líquido perdido, sin embargo, la poca comprensión de las pérdidas por el tracto digestivo hacían difícil el diseño de la terapia intravenosa y sus componentes (23). De esta manera se expone que el inicio de esta práctica está íntimamente ligado a esta enfermedad (24).

En el año 1830 en Moscú, al llegar el cólera se practicaba la sangría, de manera que se creía que se extraía la enfermedad, pero el médico de apellido Hermann, al hacer un análisis de la sangre de los pacientes sugiere que retirar sangre en este proceso podría ser nocivo a la salud de los pacientes, mostrando una base del futuro tratamiento que se centra en la reposición de líquidos (24). Uno de los pioneros el Doctor O'Shaughnessy, un médico recién graduado por la Universidad de Edimburgo hizo estudios en perros administrando líquidos por vía intravenosa, y como resultado de su estudio sugirió que la sangre debía ser llevada su estado natural y la parte líquida debía ser repuesta.

Luego de esto el médico Thomas A. Latta generando su propia solución, que principalmente se componía de 7.4 gramos de sal común, 2.4 gramos de carbonato sódico, disuelto en 3.400 ml de agua” (Na⁺ 48-68 mmol/L, Cl⁻39-49 mmol/L, HCO₃⁻ 3-9 mmol/L) y posteriormente con la experiencia modificándola a Na⁺ 134 mmol/L, Cl⁻ 118 mmol/L, HCO₃⁻ 16 mmol/L. Usando esto para reanimar pacientes con choque hipovolémico severo, de manera que mejoraban sus variables hemodinámicas al punto que el médico describía que reanimaba a los muertos. Algo sumamente interesante que fue que Thomas, y varios de sus compañeros describieron de igual manera los fallos terapéuticos, y entre las razones que daban para este fallo se incluían poco líquido administrado o no suficiente, retraso o tiempo de administración tardío (que en estudios recientes sobre sepsis se ha visto que es vital el uso temprano de la reanimación) y enfermedades subyacentes, que más adelante en la historia tomar en cuenta las patologías de fondo para la fluidoterapia es de vital importancia, definiendo un pensamiento adelantado a su época. (24)

A pesar de los esfuerzos de estos médicos, y de sus grandes avances sus fallos se debían predominantemente a que el tratamiento no se aplicaba con la dosificación ni a intervalos de tiempo adecuados, se aplicaba no estéril, y a pacientes moribundos, esto inevitablemente empeora en muchos casos el pronóstico de los pacientes que atendían estos maestros. Pero en ese momento se estaba viendo el nacimiento de la solución salina y a la vez su caída en el olvido luego de la muerte de Latta, y la desatención de William O’Shaughnessy por la fluidoterapia. Fue en 1896 que

Hamburguer concluyó que la concentración ideal del suero salino debía ser al 0.9% (24).

En 1832 Lancet da a conocer que la fluidoterapia no tenía una norma o un modo único de hacerse, y que cada pueblo tenía sus preparaciones, por lo que llevar a cabo investigaciones era necesario para dilucidar el tema, y desde ese momento miles de estudios sugiriendo modalidades de terapia intravenosa han sido desarrollados y aún al día de hoy sigue siendo un tema de discusión ya que la prescripción de los fluidos se hace comúnmente sin una base científica en los hospitales, y no se siguen criterios ni indicaciones para uso de estas (25). El Doctor Evans en 1911 hace llamado a la comunidad científica y principalmente a los cirujanos a los peligros que incurre al usarse de una manera no adecuada la solución salina, y publica sus recomendaciones dentro de las que están la restricción del uso de este. (24)

En años siguientes los estudios de Sídney Ringer en 1883 que, apoyado con el auge de la fisiología cardíaca, avanzo en sus conocimientos, y generando la siguiente solución, compuesta por una mezcla de 100 ml de salino, 5 ml de bicarbonato de sodio, 5 ml de cloruro de calcio y 1 ml de cloruro de potasio”, que mostraba buen efecto en sus estudios. Naciendo así la solución primitiva de Lactato de Ringer, que posteriormente sería readecuada por Alexis Hartmann, añadiendo el lactato a esta.

Luego de esto Alexis Hartmann y Danc Darrow (que da nombre al diagrama de Darrow, aplicado en fisiología para comprender el balance de líquidos corporales) se dedicaron a estudiar los cambios en pH y químicos asociados a las enfermedades, descubriendo que la acidosis es muy frecuente, por lo que estudiaron el lactado

como buffer del ácido base, y cambiando la solución de Ringer, y generando la actual en 1932 aproximadamente, que se compone como sigue 130 mmol/L de Na⁺, 4 mmol/L de K⁺, Ca²⁺ 1.5 mmol/L, Cl⁻ 109 mmol/L y 28 mmol/L de lactato. Acercándose mucho a la composición del plasma. En 1924 el padre de la fluidoterapia moderna Rudolph Matas, inventa la fluidoterapia por goteo. Pero aportó junto a otros colegas los riesgos de edema intersticial, de daño cardíaco, de sus efectos sobre el riñón, y peligros que reducen los usos del suero salino a indicaciones específicas, por lo tanto, él prefería la solución glucosada (24).

En el año 1970 el Médico apellido Wakim, expone que la solución que hasta ese momento se denominaba fisiológica, no estaba ni cerca de tener este título debido a que no se equiparaba con la composición real del plasma, y que debería ser parecida cualitativa y cuantitativamente, requisitos que esta no cumple. Otro logro para destacar fue alcanzado por Richard Zsigmondy, químico austriaco, recibió el premio nobel en 1925 por sus investigaciones sobre los coloides y en 1926 Theodor Svedberg. Más recientemente al aislar la albúmina humana, se avanzó en la reanimación de los pacientes con grandes quemaduras, en los que la barrera de la piel perdida, más la alteración de la permeabilidad capilar generan una alteración de las fuerzas de Starling, y esto se utiliza para compensar la presión coloidosmótica del plasma y evitar pérdidas por fuga capilar (24). Esto dio paso a la elaboración de otros coloides a lo largo de los años, que son caros de producir y sus efectos son comparables con los cristaloides.

Actualmente se han llevado a cabo innumerables estudios de calidad sobre los efectos de la fluidoterapia en pacientes con diferentes patologías, haciendo que se

generen mejores estrategias e indicaciones basadas en evidencia para el manejo de los volúmenes y soluciones administradas, pero sigue existiendo en la actualidad grandes debates sobre una intervención tan común como lo es la administración intravenosa de líquidos.

2.2 Marco conceptual (conceptos relevantes)

2.2.1. Definiciones de sepsis, sepsis severa, shock séptico.

Desde que se inició a describir la sepsis, las definiciones han variado ampliamente, pero la constante es que se ha descrito que su condición de fondo es infecciosa, y que puede ser causada por cualquiera de los 4 grupos patógenos para el ser humano, los cuáles son las bacterias, los virus, los hongos y los parásitos. Estos grupos llevan al cuerpo humano a usar su sistema inmune, y desencadenando en algunos pacientes lo que se conoce como sepsis. Se han reconocido algunos factores asociados al desarrollo de sepsis como síndrome de inmunodeficiencia adquirida, algunos tipos de cáncer, uso de inmunosupresores, enfermedad obstructiva crónica y edad avanzada (26). En 2016 en la revista JAMA (*Journal of the American Medical Association*), se publicó el tercer consenso internacional para definiciones de sepsis y shock séptico. Con anterioridad a esta revisión, no se había actualizado formalmente desde 2001, y muchos avances se hicieron desde ese año, hasta el 2016, inclusive 4 años después el número de avances que se han hecho podrían justificar una revisión de conceptos y tratamiento. En este documento se revisó la fisiopatología, las diferentes definiciones a nivel mundial, y la definición de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS por sus siglas en inglés) (27).

En este documento se define sepsis como un síndrome de anormalidades fisiológicas, patológicas, y bioquímicas inducidas por infección. Sin embargo, algunos de los problemas encontrados en esta revisión fueron que muchos de los conceptos biológicos, bioquímicos y fisiológicos aún no son completamente entendidos, que la sepsis no se puede operacionalizar como tal, si no más bien al ser un síndrome, su definición no es fija, si no dinámica y que esto lleva al subdiagnóstico a nivel mundial (27). Anteriormente se diagnosticaba sepsis con sospecha de infección y dos criterios de SIRS de los cuatro que lo componen, esto debido al enfoque inflamatorio que predominaba. Luego, con estudios que respaldaron los efectos de la sepsis en todos los sistemas del cuerpo humano se pasó a una visión más integral del problema para generar definiciones que abarcaran este faltante. Aunado a esto se ha comprendido de mejor manera como afectan las comorbilidades, tratamientos, sitio de infección, edad y heridas como cirugías a la mortalidad y complejidad del cuadro (27).

Al definir sepsis se debe hablar de los criterios SIRS, los cuales toman en cuenta elevación o disminución de leucocitos, aumento o disminución de la temperatura corporal, aumento en la frecuencia cardíaca y aumento en la frecuencia respiratoria o disminución en la presión parcial de dióxido de carbono debido a la taquipnea y el lavado de este. Pero estos valores se pueden ver en múltiples cuadros, inclusive en pacientes que no están en riesgo de morir o tener una infección que ponga en riesgo su vida e inclusive un paciente admitido a UCI podría no tener criterios positivos de SIRS (6). Por lo tanto, en el consenso se define sepsis como una disfunción orgánica que pone en riesgo la vida de él paciente secundaria a infección a la cual el

paciente responde de una manera desregulada generando un cuadro que requiere que se identifique rápido. Dentro de esta definición se debe decidir si se tiene o no disfunción orgánica, y esto se ha evaluado mediante la escala SOFA (*Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score*, creada en 1996), con un punto de corte de >2 criterios positivos se puede hablar de disfunción orgánica, y se ha visto que este valor se asocia con un 10% de mortalidad base al estar presente y las probabilidades de morir se aumentan de 2 a 25 veces comparado a un SOFA < 2 . Esto, sumado a un paciente con sospecha (toma de cultivos en fluidos o tejidos humanos más inicio de terapia antibiótica) o confirmación de foco séptico más otros marcadores inespecíficos pero útiles como pirexia, aumento de los neutrófilos, síntomas o signos específicos de infecciones, ayudan a hacer el diagnóstico de sepsis (27). Pero la delimitación entre función orgánica normal, disfunción orgánica aguda y disfunción orgánica crónica hace que la evaluación de la escala SOFA tenga sus limitaciones, donde por ejemplo, en Costa Rica muchas veces el paciente ingresa como primer contacto por una sepsis, y no se sabe si este presentaba de fondo una disfunción orgánica crónica, y no se puede tener certeza al no tener registros previos (6).

Existe otra escala para agilizar la identificación de mal pronóstico (mayores días en UCI y mortalidad) de los pacientes en el departamento de emergencias o en ámbitos extrahospitalarios llamada *quick* SOFA, y sólo evalúa 3 variables las cuales son estado mental alterado definido como una escala de Glasgow menor a 13, frecuencia respiratoria mayor a 22 respiraciones/minuto y presión arterial sistólica menor a 100 mmHg. Esta escala al no requerir laboratorios se puede hacer seguido

y al lado de la cama del paciente para tomar decisiones sobre tratamiento o investigar mejor el cuadro que presenta el paciente, y se demostró en un metaanálisis que tener un puntaje >2 tiene mayor mortalidad que un SIRS mayor a >2 , pero esta tiene una sensibilidad pobre, clasificando pacientes en riesgo alto, en puntos menores a este, por otro lado SIRS presentó mejor sensibilidad, pero peor especificidad, y por este motivo se recomienda que qSOFA sea usado en departamentos de emergencias con una mortalidad baja, y SIRS en aquellos con mortalidad alta (27,28). Recientemente se ha estudiado una escala conocida como REDS (*Risk-stratification of Emergency Department suspected sepsis*) el cual demostró ser válido en el departamento de emergencias para estratificar a los pacientes con sospecha de sepsis y es una combinación de otras escalas (29).

En cuanto al shock séptico las definiciones han sido amplias y esto se reflejó como heterogeneidad en los reportes de mortalidad. En un estudio tipo revisión sistemática para ayudar a definir shock séptico, se llegó a la decisión que se tomaría como tal si el paciente requiere vasopresores para mantener una presión arterial media > 65 mmHg y un lactato >2 a pesar de una correcta administración de líquido y que pone en mayor riesgo al paciente de morir, siendo hasta un 40% la mortalidad asociada (30). El problema de las variables tomadas en cuenta para ayudar a la identificación, pronóstico y tratamiento de estos cuadros es que no hay un marcador específico o un estándar de oro que nos permita estar seguros de que estamos frente a un paciente séptico, incluso el hemocultivo que es lo más cercano a poder confirmar una infección, es positivo en sólo un 30 a 40% de los pacientes que tienen sepsis y esto no quiere decir que la bacteriemia esté causando patología (6).

Además, ya que las condiciones descritas se pueden ver en varias patologías, esto dificulta el diagnóstico, y muchas veces cuando se hace es tardío. Problema que ha sido duramente criticado en las nuevas definiciones.

En cuanto al lactato incluido en casi todas las guías de manejo de sepsis y shock séptico, desde un punto de vista retrospectivo (31–34), se ha recomendado su uso como guía para la resucitación de los pacientes en estado crítico e inclusive en sepsis y shock séptico desde las primeras guías y definiciones en 1992, aun cuando ninguno de los estudios apoyaban directamente esta costumbre ya que se guiaban por la presión venosa central y no por el lactato como tal. Además, en estudios recientes y en un ensayo clínico aleatorizado (35) se ha demostrado una posible noxa a los pacientes resucitados mediante esta metodología. Una de las teorías más importantes es que en el shock séptico el ácido láctico no proviene solamente del estado anaeróbico por falta de oxígeno y de flujo, si no por un aumento en las catecolaminas que por la vía del receptor B2, desvía la ecuación de equilibrio enzimático a la producción de ácido láctico, esto aunado al defecto mitocondrial y del ciclo de Krebs, que acumula piruvato y desequilibra aún más la reacción enzimática del lactato deshidrogenasa (36). Por lo tanto, al estar dirigiendo la resucitación con un marcador no dependiente en su mayoría del flujo a los órganos, se está usando mayor cantidad de soluciones intravenosas, y con esto la sobrecarga de líquidos que se ha visto relacionada a la fisiopatología en el modelo ROSE de terapia intravenosa y a los “golpes” que se dividen en fases en los pacientes agudamente enfermos (37). Sin embargo, en otros dos metaanálisis se vio una mejoría en la mortalidad de los pacientes con el uso de una estrategia de

resucitación guiada por aclaramiento de lactato, pero los autores piden que sea interpretado con cuidado, debido a la falta de información, sin embargo en las guías de la SCC se recomienda iniciar bolos a un umbral de lactato de 4mmol/L (32,38,39). En un estudio del año 2020 se observó que el índice compuesto entre lactato/albúmina bajo, es mejor que el lactato sólo para predecir mortalidad (40–44). En cuanto el manejo inicial, actualmente se siguen las guías *Surviving Sepsis Campaign* estas guías publicadas desde 2004, y actualizadas en 2016 han sido la pauta a seguir, sin embargo en un estudio que comparó la mortalidad cuando se cumplen sus esquemas para 3 y 6 horas, se vio que de 1794 pacientes sólo un 19% cumplió con el esquema de 3 horas y un 36% cumplió el de 6 horas, y ambos grupos al cumplir las guías tuvieron un descenso en la mortalidad, pero comparado a el cumplimiento en 1 hora no se vio beneficio (45–47). Recientemente en 2018 se actualizó y disminuyó el tiempo para cumplir con los pasos de los anteriores esquemas, y se sacó el esquema a cumplir en 1 hora, que suma ambos en menos tiempo, en este se recomienda que desde que se hace *el triage* se debe cumplir con los siguientes pasos:

Cuadro N°1. Pasos de la guía de 1 hora del <i>Surviving Sepsis Campaign</i> , nivel de evidencia y tipo de recomendación.	
Paso:	Recomendación y nivel de evidencia.
Medir lactato. Volver a medir si el primero es mayor a 2mmol/L.	Recomendación débil, evidencia de baja calidad.
Obtener hemocultivo.	Mejor paso para seguir.

Administrar antibióticos de amplio espectro.	Recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada.
Administrar 30ml/kg de soluciones cristaloides si el paciente está hipotenso o lactato mayor a 4mmol/L.	Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia.
Aplicar vasopresores si paciente persiste hipotenso durante o después de dar fluidos intravenosos.	Recomendación fuerte, calidad moderada de evidencia.

Fuente: Elaboración propia con datos de (48).

Dentro de estos pasos se enumera como medida lógica el control de fuente de infección, ya que esto puede ayudar en casos de abscesos, o focos muy puntuales con tratamiento quirúrgico. Una de las preocupaciones encontradas en la guía de como actuar ante sospecha de sepsis en la primera hora de la SSC, es que los antibióticos se usen de manera indiscriminada, inclusive antes de confirmar un foco infeccioso, generando que esto lleve a administrar antibióticos a pacientes no sépticos o sépticos con microorganismos no sensibles a antibióticos de amplio espectro. Para evitar esto se pueden usar marcadores como la procalcitonina, que detecta bien las infecciones bacterianas al ser su principal estímulo los lipopolisacáridos de la pared bacteriana, para dirigir así el tratamiento (49). Otras medidas, dependiendo de comorbilidades o de respuesta a las terapias iniciales se han investigado, sin embargo, el repasarlas sale de los objetivos de esta revisión. Autores han expresado su preocupación por acelerar los pasos en este proceso de

atención, y una de las preocupaciones principales es el uso indiscriminado de antibióticos, que su razón de aplicarse lo más pronto posible son estudios observacionales, y un metaanálisis y en un ensayo clínico reciente no se encontró un beneficio como tal esta medida de iniciar antibióticos de manera rápida (50,51).

De manera más general se han producido estudios científicos que cuestionan las guías de la SSC y las definiciones y escalas propuestas en propuestas en el consenso SEPSIS-3 (criticando principalmente que no se ha demostrado una mejoría en resultados clínicos, retrasa la identificación y tratamiento adecuado, SOFA no es muy conocido y está desactualizado, entre otros) (6), y que pone en duda la calidad de evidencia que respalda el manejo actual de la sepsis en las guías de la SCC y sugiere que cada uno de los ítems que componen la guía sean revisados de manera exhaustiva para poder aplicarlos (6,28,51–54), y recientemente se ha comparado el enfoque de inflamación sistémica versus el fallo orgánico presentado en las guías SEPSIS-2 y SEPSIS-3 respectivamente, dando como resultado que un manejo e inclusión mixta podría mejorar el uso de los criterios para pronóstico (55).

Aun cuando se ha investigado ampliamente sobre sepsis, y existen instituciones especializadas en su investigación, no se ha generado un tratamiento específico para sepsis, reduciendo el tratamiento a controlar la infección y dar soporte a los órganos (26). En 2017 al analizar un estudio de 887 pacientes, se llegó a la conclusión que qSOFA, SIRS y las definiciones en sepsis 3 tienen poca sensibilidad para identificar pacientes de manera temprana (26,56).

2.2.2 Fisiopatología de sepsis y shock séptico.

La fisiopatología de la sepsis ha sido tema de discusión desde su descubrimiento y sus teorías han evolucionado desde exceso de humores hasta mecanismos moleculares, expresando la evolución en las investigaciones. Este proceso se ha utilizado para mejorar el tratamiento a lo largo de los años, empezando por el entendimiento que es un cuadro secundario a infecciones de cualquier tipo, donde microorganismos generan una respuesta no adecuada para defender el cuerpo y termina generando un daño generalizado. Entender el proceso desde una infección sin complicaciones hasta el cuadro de shock séptico es importante para poder tratar de manera adecuada al paciente. Sin embargo, las vías fisiopatológicas que han sido relacionadas no terminan de llegar a un acuerdo, y divagan múltiples mecanismos que se han ido complicando y que a fin de cuentas en el ámbito clínico son muy difíciles de comprobar. Uno de los procesos claros es que el cuerpo se desvía a un estado proinflamatorio, pero a su vez existe una medida compensatoria antiinflamatoria, que no ha sido bien entendido su fin y debido a que las interacciones complejas de las citocinas con su medio, con las células endoteliales y leucocitos, y entre ellas, donde inclusive los gradientes de concentración juegan un rol importante en determinar el tipo de respuesta a seguir (57,58). Otro aspecto a considerar es la distribución, y características de los receptores de interacción y reconocimiento del sistema inmune, donde se han asociado los receptores TLR (Toll Like Receptor), y el TREM-1 (Triggering receptor expressed on myeloid cells), que por mecanismos de dimerización inician un sistema de amplificación de respuesta

inmune, que si no es atendido e intervenido avanza de manera natural a la forma más grave de respuesta inflamatoria conocida como shock séptico (57). En tanto, el primer mecanismo que desata en un paciente específico el cuadro de sepsis es poco entendido y es variable de persona a persona, pero el resultado de esa noxa inicial tiende a ser el mismo: un daño al endotelio y su glicocálix (58). El daño a estas estructuras genera un proceso de aumento de la permeabilidad endotelial, vasodilatación y fuga de líquido intravascular, conduciendo a un estado de hipovolemia relativa, y por lo tanto un defecto en el aporte de oxígeno y perfusión a los tejidos, lo cual desencadena una disfunción bioenergética a nivel mitocondrial y empeora el estado general, llevando a falla multiorgánica en muchos casos (59). El daño al glicocálix es empeorado por cambios en el pH y en la temperatura del cuerpo, alteraciones que se ven en la sepsis comúnmente como acidosis, hiper o hipotermia (59). Algunas citocinas que se han teorizado tienen un efecto importante en la degradación del glicocálix son el factor de necrosis tumoral alfa e interleucina 1 los cuales son endógenos, y exógenos se ha correlacionado el lipopolisacárido (57,59). Cuando el glicocálix se degrada, la adhesión leucocitaria se facilita, y esta mediante proteasas, promueve aún más adhesión generando un ciclo de daño, y pérdida de funciones importantes como regulación del tono arterial, mecanismos antitrombóticos y protección al escape de líquido intravascular (59).

2.2.3. Fluidoterapia intravenosa.

La fluidoterapia es una intervención relativamente frecuente en los hospitales, y se prescribe para múltiples cuadros, inclusive para algunos en los que no se tiene indicación, se estima que el suero salino al 0.9% es el más utilizado, con un

aproximado anual de uso de unos 200 millones de litros anualmente en Estados Unidos (24). Este procedimiento se ha tomado a la ligera durante muchos años, y sus complicaciones han sido ignoradas o subestimadas por los profesionales de la salud. Desde la colocación de los accesos intravenosos, que se pueden complicar con infecciones del sitio, ruptura de venas, daño a estructuras adyacentes, e inclusive daño nervioso permanente, hasta el uso de soluciones erróneas en cada cuadro patológico, son algunas de las complicaciones que se han tomado a la ligera. Algunas de las indicaciones más frecuentes son en el manejo de pacientes agudamente enfermos que puedan requerir ingreso a sala de operaciones como es el caso del abdomen agudo, trauma, infarto agudo al miocardio, etc. Otros casos son los pacientes hipovolémicos, o con pobre evolución hemodinámica, aquellos que requieran la administración de fármacos intravenosos, y en los pacientes que entran a cirugía para reposición de sangrado (25).

Al ser una intervención tan frecuente, el conocimiento que respalde su aplicación debe ser sólido en los profesionales de la salud, y actualizarse constantemente para evitar efectos no deseados. La producción científica sobre fluidoterapia es constante, y su estudio en situaciones específicas hace que sea un cuerpo de información extenso e importante, pero teniendo claros los principios de fluidoterapia se puede llevar un manejo óptimo. Los principios que rigen el uso de sueroterapia son los mismos desde hace años, y sus usos principales en materia fisiológica son aumentar el gasto cardíaco, mejorar la presión arterial y la presión de perfusión, promover la irrigación tisular y su oxigenación, y corregir estados de desbalance hidroelectrolítico. Pero esto se alcanza mediante un cuidado constante

del balance de fluidos, ya que es una de las terapias que debería ser más personalizada, debido en parte a que no todos los pacientes entran en el mismo estado fisiopatológico de base (25). Por ejemplo, un paciente que entra al servicio de emergencias en estado de shock, sin otras comorbilidades, debe ser manejado de manera diferente a un paciente en shock con una enfermedad renal crónica y en el balance de fluidos debe ser manejado con mayor cuidado.

Sin embargo, mucho de lo que se debe cuidar en la fluidoterapia dependerá del propósito de esta, del tipo de solución a administrar, de la dosis, del tiempo de administración, de la reserva fisiológica del paciente y de la técnica de infusión, todo esto determinará la posible toxicidad de este tratamiento.

Al escoger una solución y la cantidad a reponer se deben tomar en cuenta al menos los requerimientos del paciente de electrolitos y glucosa, estado de hidratación actual, estado electrolítico, pérdidas fuera de las fisiológicas, e infusiones de medicamentos. Esto para evaluar de manera integral el estado del paciente y su necesidad real de reposición de líquidos y electrolitos, sin embargo, en la clínica no siempre se puede medir de manera adecuada las pérdidas, por lo que se dificulta la precisión en la prescripción de las soluciones (60).

2.2.4.1. Tipos de soluciones.

Los tipos de soluciones más conocidas y usadas en la práctica clínica se exponen a continuación, según tipo (cristaloides y coloides), su distribución en los compartimentos líquidos del cuerpo humano divididos en líquido intracelular (LIC)

y líquido extracelular (LEC), además de las propiedades de osmolalidad y tonicidad que justifican sus propiedades. soluciones intravenosas se clasifican comparando su tonicidad con respecto a la del plasma. De esta manera, los fluidos que se aproximan a 290 mOsm/L se consideraran isotónicos, con respecto a el plasma, los fluidos con osmolalidad significativamente mayor a 290 mOsm/L (más de 50 mOsm) son considerados hipertónicos, de manera que sus componentes activos osmóticamente no cruzan las membranas, atraen agua al líquido intravascular desde las células, y los fluidos con osmolalidad significativamente menor a 290 mOsm/L (menos de 50 mOsm) se clasifican como hipotónicas, generando dilución del plasma y generando entrada de agua a la célula.

Existen otros tipos de soluciones como los hemoderivados, sin embargo, no se incluyen en este apartado debido a que no suelen ser necesarios en el paciente séptico de manera inicial y excede los propósitos de este estudio. (61)

Soluciones cristaloides.

Este tipo de soluciones compuestas por cationes y aniones de diferentes propiedades eléctricas y físicas, han sido utilizadas como principal método de resucitación inicial a lo largo de los años, siendo la solución de cloruro de sodio al 0.9% una de las más comúnmente prescritas. Esta solución, antiguamente conocida como solución fisiológica, es una de las que tiene mayor diferencia con el plasma, y su composición y reglas químicas dentro del cuerpo humano causan efectos adversos importantes, por lo cual se ha intentado desarrollar soluciones más parecidas al plasma, dando como resultado el lactato de Ringer, la solución DACA, y la solución 90 (25). Se ha observado en pequeños estudios que las soluciones electrolíticas

balanceadas que tienen una concentración de cloruro similar al plasma y una diferencia de iones fuertes menor a la del plasma, tiene mejores resultados en mortalidad y efectos adversos. Sin embargo, en 2018 en una revisión sistemática que estudió la mortalidad y la incidencia de lesión renal aguda en pacientes en tratamiento con solución salina vs soluciones electrolíticas balanceadas, no encontró una diferencia en estos resultados primarios, por lo cual se sugiere que se ocupan más ensayos clínicos aleatorizados para tomar en cuenta las posibles implicaciones de escoger uno u otro método de hidratación. (62)

La solución al 0.9% de cloruro de sodio, tiene el problema de causar una acidosis hiperclorémica por su gran contenido en cloro, y esto en pacientes agudamente enfermos de base no es beneficioso. Este efecto se da gracias a que el cloruro se intercambia con hidrogeniones intracelulares mediante un cotransportador antiporte, que aumenta de manera gradual su función respondiendo a las concentraciones de cloruro extracelular y a nivel renal. Los estudios han comprobado que la menor cantidad de cloro en las soluciones de reanimación, tienen mejores resultados que aquellas con alto contenido de este anión, esto debido a que la función cardíaca empeora con la acidosis, de igual manera las resistencias vasculares periféricas y la respuesta a las catecolaminas por parte de los receptores adrenérgicos, esto debido a que el protón circulante se une a los extremos amino o carboxilo de los mismos y genera una disfunción en estos receptores, de igual manera genera descontrol en la cascada de la coagulación, hipoperfusión renal, aumento en lesión renal aguda y aumento en la probabilidad de usar terapia de reemplazo renal (25).

Estos problemas se evitan en cierta parte al usar soluciones electrolíticas balanceadas como el lactado de Ringer, ya que su composición es más cercana a la fisiológica.

Las soluciones mixtas o soluciones glucosadas se prescriben en estados de ayuno, o estados hipoglicémicos o en terapia combinada con insulina en cuadros patológicos como la cetoacidosis diabética y el estado hiperglucémico hiperosmolar, entre otras indicaciones, y la principal preocupación al usar estas soluciones es la hiperglicemia si no se administran adecuadamente o se cometen errores como administrar solución al 50% glucosada, que es de elección en la hipoglicemia, por vía oral.

Cuadro N°2. Composición, distribución, osmolalidad y tonicidad de las soluciones intravenosas cristaloides para reposición de líquidos.			
Solución.	Composición.	Distribución.	Concentración.
Cloruro de sodio 0.9%.	154 mEq de Na ⁺ /L 154 mEq Cl ⁻ /L Agua	2/3 LEC 1/3 LIC.	Osmolalidad: 287 mOsm/L Tonicidad: 287 mOsm/L (Isotónica)
Cloruro de Sodio 3%.	513 mEq de Na ⁺ /L 513 mEq Cl ⁻ /L Agua	Se provoca movimiento del LIC al LEC	Osmolalidad: 1026 mOsm/L Tonicidad: 1026 mOsm/L (Hipertónica)
Cloruro de Sodio 0,45%.	77 mEq de Na ⁺ /L 77 mEq Cl ⁻ /L Agua	2/3 LEC 1/3 LIC	Osmolalidad: 154 mOsm/L Tonicidad: 154 mOsm/L (Hipotónica)
Dextrosa 5%.	Dextrosa 50 g/L Agua	2/3 LEC 1/3 LIC	Osmolalidad: 278 mOsm/L Tonicidad: 0 mOsm/L (hipotónica)
Solución Mixta. (NaCl 0,9%, Dex-	154 mEq de Na ⁺ /L 154 mEq Cl ⁻ /L	LEC	Osmolalidad: 565 mOsm/L

trosa 5%)	Dextrosa 50 g/L Agua		Tonicidad: 287 mOsm/L (Isotónica)
Lactato de Ringer. (NaCl 0,6%, Lactato de sodio 0,31%, KCl 0,03%, Cloruro de Calcio 0,02%, agua)	130 mEq Na+/L 4 mEq K+ /L 109 mEq Cl- /L 3 mEq Ca2+/L 28 mEq lactato/L	LEC	Osmolalidad: 273 mOsm/L Tonicidad: 273 mOsm/L (Isotónica)
Solución 2. (Dextrosa 5%, NaCl 0,3%, KCl 0,149%, Agua)	Dextrosa 50 g/L 51,3 mEq Na+/L 20 mEq K+ /L 71,3 mEq Cl- /L	2/3 LEC y 1/3 LIC	Osmolalidad: 420,3 mOsm/L Tonicidad: 122,56 mOsm/L
Solución DACA. (Dextrosa 1%, NaCl 0,5%, KCl 0,1%, Acetato de Sodio 0,65%, agua)	Dextrosa 10 g/L 133 mEq Na+/L 98,88 mEq Cl- /L 13,41 mEq K+ /L 47,77 mEq HCO ₃ ⁻ /L	LEC	Osmolalidad: 348,9 mOsm/L Tonicidad: 279,8 mOsm/L (Isotónica)
Solución 90. (Dextrosa 2%, NaCl 0,35%, KCl 0,15%, Acetato de Sodio 0,4% y agua)	Dextrosa 20 g/L 89,22 mEq Na+/L 80 mEq Cl- /L 20 mEq K+ /L 29,4 mEq HCO ₃ ⁻ /L	LEC	Osmolalidad: 329,83 mOsm/L Tonicidad: 280,3 mOsm/L

Fuente: Elaboración propia con datos de (61)

Coloides.

Las soluciones coloides son desde la perspectiva histórica, algo más recientes ya que desde 1830 que se utilizó por primera vez algo similar a las soluciones cristaloides pasaron más de 100 años para que se pudiera aislar albúmina desde el suero. Los primeros coloides en usarse fueron las gelatinas, que son compuestos de colágeno bovino, que fue usado predominantemente durante la primera guerra mundial (63). El fin de estas soluciones es aumentar la presión coloidosmótica del

plasma, de manera que ayudan a retener en el espacio intravascular líquido, que en muchas patologías es útil debido a la fuga capilar que se da como resultado de procesos traumáticos e inmunológicos, siendo así una ventaja sobre los cristaloides que tienen una distribución dependiente de su composición. (25) Sin embargo algunos estudios se han realizado comparando las soluciones electrolíticas versus los coloides, donde no se ha una diferencia a en la mortalidad al usar albúmina 4% versus solución salina (64).

En cuanto a shock séptico, en 2014 una revisión sistemática que comparó el uso de diferentes tipos de soluciones, encontrando un beneficio en el uso de soluciones salinas balanceadas y albúmina en pacientes con sepsis y shock séptico. (65) Los coloides tienen la desventaja que sus precios son altos por la alta complejidad que tienen los procesos industriales para poder sintetizarlos o extraerlos del plasma en el caso de la albúmina. A continuación, se presenta una tabla que resume las características de los principales coloides usados en la práctica clínica:

Cuadro N°3. Características generales de los coloides para reposición de líquidos.	
Gelatinas:	Colágeno vacuno sintético. Rápida eliminación renal, bajo costo, no tiene límite de infusión. Aumento de función de la renina y reacciones anafilácticas.
Albúmina:	No inmunogénica, no se debe usar más de 250g en 48 horas, uso en falla hepática, hipoproteinemia, expansión de volumen en shock hipovolémico.
Albúmina 5%:	Para pacientes en shock hipovolémico, el volumen administrado permanece en el

	espacio intravascular.
Albúmina 25%:	Genera arrastre de líquido, al aumentar la presión oncótica en 5 veces comparado a la albúmina al 5%, por ejemplo, 100ml, generan expansión del volumen en 500ml
Dextran 40 al 10%:	Solución coloidal sintética. Bajo peso molecular, expande el plasma una a dos veces del volumen administrado. Puede aumentar el tiempo de sangrado.
Dextran 70 al 6%:	Solución coloidal sintética. Se administra sólo cuando no es posible una transfusión sanguínea de emergencia.
Almidón hidroxietil al 6%:	Solución coloidal sintética. No se debe usar en pacientes con falla renal, o hepática.

Fuente: Elaboración propia con datos de (61)

Una de las ventajas que posee el uso de coloides al menos a nivel teórico, es que aumentan la viscosidad sanguínea y esto mejora el número de capilares funcionales en estados de shock, ya que se ha descrito que la microcirculación tiene como uno de sus determinantes la viscosidad sanguínea. El uso de soluciones hipertónicas con coloides ha demostrado la mejoría en la microcirculación e indirectamente la perfusión tisular. Pero el atrapamiento de líquido en el espacio intersticial puede generar hemodilución y afectar variables fisiológicas que evitan el adecuado suministro de oxígeno. Por lo tanto ni la hiperviscosidad, ni la hemodilución son buenos estados fisiológicos en la reanimación del paciente (63).

2.2.4.2. Fisiología de la reposición de líquidos.

El objetivo de este apartado es hacer un breve repaso del manejo de líquidos y electrolitos por parte del cuerpo y como estos se ven afectados por la administración de soluciones intravenosas, siendo este conocimiento la base de la fisiopatología y posibles efectos adversos que se den como resultado del uso de estas. Por lo tanto, una de las ideas principales y básicas es entender el valor aproximado de agua que un cuerpo necesita de base, sin embargo este número es variable ya que lo que influye sobre la ingesta de agua a nivel fisiológico es bastante amplio, por ejemplo, el tamaño de la persona, la filtración glomerular, el porcentaje de sodio excretado, la sensibilidad de los mecanismos de la sed, el sexo, la actividad, la temperatura ambiental, la frecuencia respiratoria, entre otros, pueden afectar de manera considerable el consumo de agua por parte de un individuo sano que tenga la facilidad y los medios para consumir agua, pero en promedio se menciona que la ingesta de agua como promedio es de 2100ml/día, y por producción metabólica es de 200ml/día, siendo en total un aproximado de 2300ml/día o 2500ml/día si se calcula con la fórmula de 35ml/kg/día. (60,66).

Otro componente por tomar en cuenta en el manejo de líquidos corporales es que el ser humano normalmente pierde agua de diferentes maneras, siendo las siguientes las más importantes:

Cuadro N°4. Principales pérdidas, en condiciones basales de líquidos por el cuerpo humano en ml/día.	
Insensibles: Piel.	350ml/día
Insensibles: Pulmones.	350 ml/día

Sudor.	100 ml/día
Heces:	100 ml/día
Orina.	1400 ml/día
Pérdidas totales:	2.300 ml/día

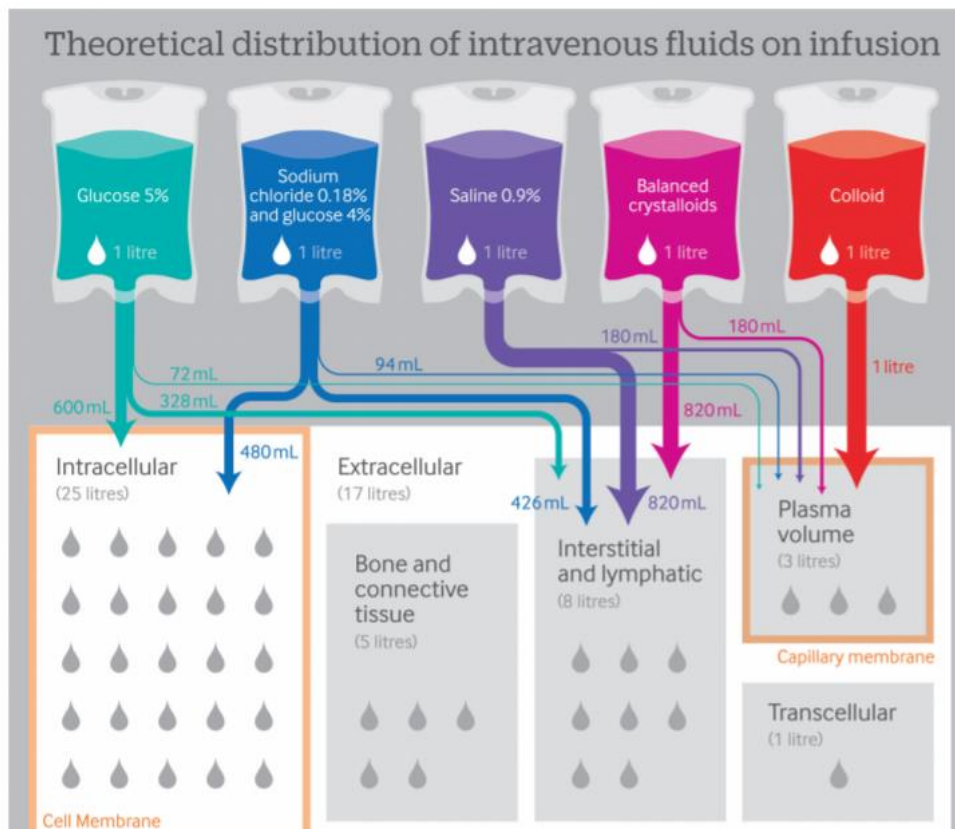
Fuente: Elaboración propia con datos de (66)

Bajo condiciones normales, esta pérdida, genera un aumento de la osmolaridad sanguínea, que es interpretada por los osmorreceptores a nivel central, de forma que estas células pierden agua por el diferencial de gradiente osmótico y así generan impulsos nerviosos que son transmitidos al centro de la sed, que hasta el momento se teoriza que está compuesto por la región anteroventral del tercer ventrículo, principalmente el órgano vascular de la lámina terminal y el órgano subfornical, que tiene conexiones directas con el hipotálamo, principalmente con los núcleos paraventricular y supraóptico que llevan a la producción de la hormona antidiurética. Por lo tanto, se desencadena un cambio a nivel prefrontal, que hace que la persona quiera tomar agua, promoviendo un balance. Este mecanismo se activa aun cuando aumenta apenas 2meq/L la concentración de sodio extracelular, por lo tanto, tiende a ser muy efectivo. (66)

Otro concepto para tener en cuenta es la distribución de los compartimentos fisiológicos de los líquidos corporales, ya que cuando se administran líquidos intravenosos, la distribución de estos por el cuerpo depende de sus propiedades y composición. Un error común es pensar que, si se administra un litro de solución salina, esta se distribuye completamente en el espacio intravascular, cuando la realidad es que efectivo al espacio intravascular, sólo será un 33% de lo que se

administre. Este concepto se ve mejor reflejado en la siguiente figura, que explica la distribución de las principales soluciones, o las representaciones de estas. A partir de esta figura se nota que solamente los coloides se mantienen en su mayoría en el espacio intravascular, las otras soluciones por sus características se distribuyen principalmente en el líquido intersticial y una porción pequeña se mantiene en el plasma. Esto es lo que lleva en muchos casos a los efectos secundarios no deseados de la fluidoterapia (63).

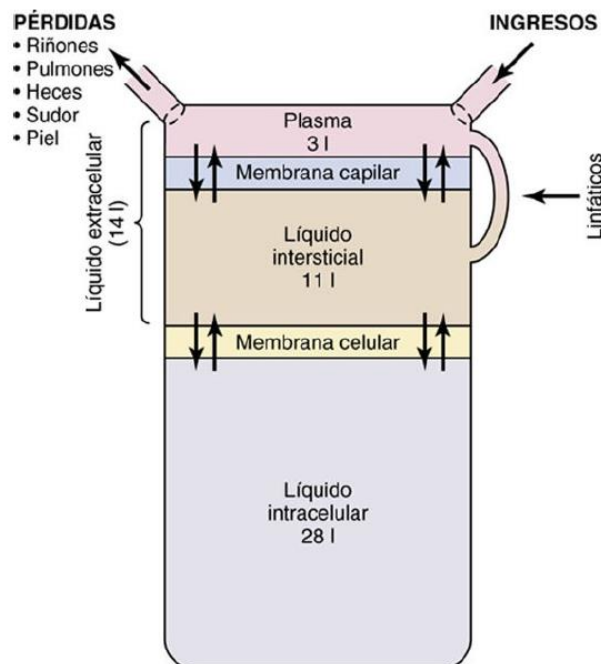
Figura N°2. Distribución teórica de las soluciones intravenosas comúnmente usadas en la práctica clínica.



Fuente: Infografía modificada del artículo Intravenous fluid therapy in adult inpatients. (67)

La figura 3, muestra los valores aproximados de volumen que representa cada compartimento de líquidos en el cuerpo de un adulto de 70 kg, en el cuál aproximadamente un 60% de su peso corporal corresponde a agua. Esto fisiológicamente tiene relevancia, ya que las pérdidas, deben ser repuestas con algo similar a lo que se pierde, por lo tanto, si un paciente tiene una diarrea secretora, no sería adecuado reponer glóbulos rojos empaquetados, o plaquetas o plasma, por ejemplo, ya que la composición de los líquidos que se pierden es completamente diferente.

Figura N°3. Distribución de los líquidos corporales en un adulto masculino de 70kg de peso.



Fuente: Modificado del libro Tratado de fisiología Médica de Guyton y Hall, 13 edición. (66)

Otro aspecto para tener en cuenta es que los compartimentos están divididos entre ellos por membranas, siendo la membrana capilar la que divide el espacio intravascular del intersticial, y la membrana celular la que divide el compartimento intracelular, del compartimento anterior. Además, características como la glicocálix, las cargas en los compartimentos, los componentes físicos como el tamaño de los poros celulares y endoteliales, las fenestraciones, los componentes electroquímicos como el efecto de Donnan-Gibbs, los potenciales de membrana, las concentraciones y cargas de las proteínas, son ejemplos de variables que afectan la diferencia de composición entre los compartimentos. Un aspecto clínico importante es que durante estados de inflamación, como la respuesta sistémica inflamatoria, tormenta de citocinas, y sepsis, la liberación de cininas puede alterar componentes de las barreras que mantienen estos compartimentos divididos, principalmente al endotelio, generando una alteración en las fuerzas de Starling, llevando así a edema orgánico y disfunción (60).

Se han revisado los principios de la teoría de Starling, y esto da como resultado que se acepte un comportamiento modificado de las fuerzas explicadas en un principio, lo cual lleva a que el espacio intersticial se vea reemplazado por el subglicocálix, que explica de mejor manera el equilibrio hídrico en la microcirculación. Esto es importante de comprender, debido a que la sepsis altera las barreras presentes en la microcirculación, y pueden alterar la retención de líquidos en el espacio

intravascular. Por ejemplo, los coloides se retienen en el espacio intravascular de mejor manera en sepsis, que los cristaloides a pesar de que la barrera endotelial está afectada (63).

Dentro de este apartado se debe entender la importancia de la microcirculación, ya que es la que determina el aporte de oxígeno y nutrientes a los tejidos metabólicamente activos. La microcirculación, representada por los capilares es un sistema complejo, que en estados de shock, se puede ver afectada, y lleva a la disfunción orgánica terminal que se ve en muchos casos (63). De manera general la microcirculación es un sistema de transporte, en el cual se recogen desechos y se aporta material metabólico para las células, y dentro de este supuesto, el flujo dentro de este debe ser constante para el correcto funcionamiento de los órganos. Mejorar la microcirculación es el fin de la fluidoterapia, y para entender las razones, se debe hacer un repaso de los principios que explican su adecuada función. Primero se debe mencionar que estructuralmente se define como los vasos que se encuentran entre una arteriola de primer orden y una vénula de primer orden y que estos poseen una capa de músculo liso vascular que controla el flujo en este espacio y que es la diana terapéutica de muchos de los fármacos vasoactivos que se usan en la reanimación del paciente crítico (68).

Luego es importante mencionar que tiene funciones nutricias y no nutricias, y que estas se ven afectadas en procesos patológicos. Por ejemplo, las funciones no nutricias como la termorregulación, se ve afecta en shock, ya que la pérdida de las resistencias vasculares periféricas puede generar un estado de hipertermia o hipotermia, que son signos clínicos de shock, o la formación del filtrado renal, que

elimina desechos del organismo puede verse disminuido y llevar a un cuadro de lesión renal aguda. Otras funciones no nutricionales son reservar plaquetas y transporte endocrino de sustancias, funciones que en estado de shock se ven afectadas de igual manera (68).

En esta zona especializada para el intercambio se da la difusión de oxígeno a los tejidos, siguiendo leyes físicas que justifican el movimiento de este al espacio intersticial, y de ahí a la célula y su mitocondria. Esto se da siguiendo un gradiente de concentración y esta difusión depende de la ley de Fick y factores como la concentración de oxígeno libre, del contenido de oxígeno sanguíneo, del flujo sanguíneo capilar, del coeficiente de difusión radial, del radio capilar, del cilindro de tisular al que alimenta, del consumo de oxígeno que de manera terminal lleva a que se cree el gradiente de oxígeno y la distancia axial a lo largo del capilar (68). Al comprender estas variables, podemos entender que los estados de shock en los que la oxigenación sanguínea por parte de los pulmones puede estar disminuida debido a la disminución en la presión de perfusión tisular (disminuye el oxígeno transportado, libre y el contenido total del mismo), a su vez, este efecto disminuye el flujo sanguíneo capilar, lo cual puede colapsar los capilares o simplemente reducir el volumen total (disminuye el aporte), y otro suceso común en el shock séptico al menos es el escape de líquido (debido a la histamina y el daño al glicocálix) por los capilares que aumenta la distancia entre el capilar y la célula, dificultando la difusión. Otros efectos que disminuyen el contenido arterial de oxígeno son la demanda metabólica aumentada gracias a la descarga simpática, la hipertermia que aumenta la entropía del sistema, la acidosis, el aumento del dióxido

de carbono sanguíneo, etc. Todos estos observados en el shock séptico con cierta regularidad.

Un problema común en sepsis es la falla o disfunción en la respuesta endotelial y de la musculatura vascular para utilizar los mecanismos de control de los esfínteres precapilares, lo que lleva a teorizar que una sola intervención terapéutica no sería suficiente para mejorar la microcirculación, esto debido a que los sistemas fisiológicos están afectados por la acidosis o por la misma disfunción orgánica de base (63).

En estudios recientes se ha sugerido que al menos en sepsis se podría usar un sistema de reanimación guiado por metas en la microcirculación y se teoriza que la cantidad de líquidos a administrar sería mucho menor que cuando se utiliza un enfoque de reanimación de metas macrocirculatorias como presión venosa central, presión arterial media, y saturación de oxígeno venoso central. Sin embargo, se debe tomar en cuenta que, a pesar de mejorar la microcirculación, y el aporte de oxígeno a los tejidos, esto no siempre será efectivo debido a que el daño mitocondrial podría generar que el uso de oxígeno se vea disminuido o dificultado, y esto se traduciría en no ver mejoría en el paciente y su función orgánica general a pesar de restaurar la microcirculación (69–72). En estudios que incluyen la monitorización de la microcirculación en pacientes sépticos no se ha logrado ver una mejoría (72). En pacientes sépticos se ha visto una disfunción mitocondrial, en la que el ATP tisular y la actividad del complejo I de la cadena de respiración celular está disminuido, e inclusive usando hiperoxia terapéutica en los pacientes con sepsis se vio un aumento en la mortalidad, lo cual lleva a pensar que en este

cuadro el problema es más de utilización de oxígeno y no tanto de suministro de este (72,73).

Como todo medicamento, al administrarse se debe evaluar las indicaciones y contraindicaciones que tienen las diferentes soluciones, y entender que la dosis, la duración y la vía de administración se debe elegir basándose en evidencia científica. Además de entender los procesos que pueden afectar la farmacodinamia y la farmacocinética en cada paciente específico. Por ejemplo, en cuanto a la farmacocinética de las soluciones, si se administra 1 litro de solución glucosada, solución salina o coloide, solo el 10%, 25 a 35% y 100% se queda en el espacio intravascular, pero procesos patológicos subyacentes pueden alterar el tiempo de redistribución de estas soluciones, como en sepsis y shock séptico, donde la barrera endotelial está alterada y genera escape capilar (74). Luego, está el concepto de farmacodinamia, que para los líquidos está determinado por la ley de Frank-Starling, y como resultado el aumento en el gasto cardíaco relacionado a la expansión del ventrículo izquierdo. Este principio no es una relación lineal ya que, al estirar las fibras musculares del ventrículo izquierdo, se puede perder el contacto entre las fibras de miosina y actina que generan la contracción cardíaca y así empeorar la función de bomba del corazón. Se debe tomar en cuenta las comorbilidades del paciente que afecten este efecto físico como las miocardiopatías, las valvulopatías, hipertensión pulmonar, y otros que afecten de manera directa o indirecta la fracción de eyección como por ejemplo el mismo efecto en algunos pacientes donde la presión de llenado sistémico se aumenta, pero se aumenta la

presión atrial derecha, generando de esta manera que el retorno venoso no genere un aumento en el gasto cardíaco como tal (74).

En cuanto a la fisiología sobre la reposición de líquidos en pacientes críticos, en los últimos años se ha aceptado un esquema de 4 pasos que son dinámicos, para el manejo de la fluidoterapia. En cuanto al primer paso, la fase de rescate este paso se utiliza cuando el paciente entra en un estado de hipotensión o disfunción orgánica de manera que si el shock responde a volumen, se pueda revertir de cierta manera el cuadro inicial mientras se encuentra la causa, no todos los pacientes entran en esta fase a los servicios de emergencia (25). Una respuesta a fluido se describe como un aumento del 10% en el gasto cardíaco del paciente al generar un aumento de la precarga por la maniobra de elevación pasiva de piernas o 15% por líquido administrado intravenoso, y se ha descrito que sólo un 50% de los pacientes en UCI cumplen con este criterio (74). Esta fase se correlaciona con el estado crítico del paciente y puede ser hiperdinámico o hipodinámico en el caso de shock séptico, pero se acompaña de vasodilatación que es lo que produce la caída en la presión arterial media.

La segunda fase denominada optimización se correlaciona con la reperfusión/isquemia y aunque el paciente no está en riesgo vital inmediato, un balance de fluidos con tendencia a positivo en esta fase se ha correlacionado con severidad y mayor probabilidad de daño a órgano terminal. Además, en esta fase se debe tomar en cuenta el cuadro fisiopatológico de fondo, por ejemplo, un paciente con sepsis y síndrome de distrés respiratorio agudo, que se le administre más de dos litros de solución, podría empeorar el cuadro por edema pulmonar (25,74)

Optimizar las intervenciones terapéuticas puede realizarse mediante pruebas de fluidos, o test dinámicos, sin embargo en varios escenarios no se tienen las herramientas para medir riesgos o variables como el gasto cardiaco, pero cuando existen deben ser utilizadas. En 2019, en un metaanálisis se tuvo como resultado que no existe un beneficio claro al usar las pruebas de respuesta a volumen sobre la mortalidad, sin embargo, el grupo de pacientes incluidos fue de 365, y los autores aceptan que no está claro si el resultado se debe al pequeño grupo o si realmente no existe una mejoría (75).

En la fase de estabilización se relaciona con lograr la homeostasis en el paciente y dar soporte a los órganos para evitar la pérdida la estabilidad hemodinámica y evitar la hipoperfusión. Por lo tanto, se debe reponer las necesidades por pérdidas fisiológicas y procesos fisiopatológicos o iatrogénicos no resueltos como fístulas o sangrados activos. Sin embargo, si el paciente tolera vía oral, y las pérdidas no son mayores que lo ingerido por el mismo, se debe detener la terapia intravenosa. En esta fase es importante tomar en cuenta el balance de líquidos, para evitar la sobrecarga de estos. (25,74)

La última fase o evacuación/desescalamiento se debe llevar a cabo si el paciente se mantiene estable, y no presenta signos de hipoperfusión con el objetivo de disminuir el balance de líquidos y llevarlo a un polo negativo. Sin embargo, se puede correr el riesgo de retirarlos de manera abrupta y generar un daño por hipovolemia/hipotensión. En esta fase se ha demostrado que un manejo restrictivo de líquidos mejora el pronóstico del paciente, pero no hay protocolos o guías con suficiente evidencia científica para poder respaldar una vía conservativa de manejo

de líquidos. En algunos pacientes, principalmente en los que padecen sepsis o shock séptico pueden mantener de fases previas o evolucionar a un síndrome de permeabilidad capilar global aumentada, y el líquido que se administra se fuga al espacio intersticial sin aumentar el volumen circulante efectivo. Otros pacientes evolucionan a eliminar la sobrecarga de fluidos por métodos fisiológicos como la diuresis. Existen dos subtipos de manejo en esta fase, donde en la evacuación de líquidos guiada por metas, se utilizan diuréticos o terapia de reemplazo renal con ultrafiltración y el otro subtipo es detener la administración de líquidos (74).

2.2.4.3 Efectos adversos de las soluciones de hidratación intravenosa.

La reposición de líquidos se ha estudiado desde el enfoque medicamentoso, estudiando sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, de manera que se ha evaluado como responde el cuerpo a las diferentes soluciones y se ha puesto especial atención a los efectos adversos. Dentro de los efectos adversos generales (tanto coloides como cristaloides), existe la sobrecarga hemodinámica aguda, que se presenta en pacientes con una disminución de la reserva fisiológica cardíaca, donde puede causar edema agudo de pulmón, y se puede observar un aumento en la presión venosa central secundaria al mal manejo cardíaco de la expansión del volumen. Se ha demostrado que en pacientes sépticos la curva de volumen/gasto cardíaco no preserva su estado fisiológico en parte por la cardiomiopatía asociada a sepsis, donde el líquido administrado no necesariamente aumenta el gasto cardíaco que se ve por la distensión de las fibras en los miocardiocitos, en condiciones no sépticas (76). Además, la temperatura a la que están las soluciones, no se consideran fisiológicas, y pueden generar hipotermia. El problema de la hemodilución es una

constante preocupación al afectar el transporte de oxígeno y promover estados alterados de la coagulación, donde con los cristaloides se da al hemodiluir a un 40% el plasma, en este caso una herramienta útil es medir el fibrinógeno plasmático que no debe caer por debajo de 1g/L. El dolor en el sitio de infusión es frecuente con soluciones hipertónicas, por esto se debe usar una vena periférica de mayor tamaño, cuando la osmolaridad es mayor de 600 mosmol/kg (77). De manera general, existen riesgos como infiltración de la vena, punción de tejidos blandos, infección local, bacteriemia, sangrado profuso en sitio de punción, tromboflebitis, y otros.

Los efectos adversos de las soluciones cristaloides tienden a ser por su distribución preferente al intersticio, más que a la expansión del volumen. Los sitios donde más se deposita el líquido es en los pulmones (donde puede dificultar el transporte de gases al aumentar el espacio de difusión de estos), el tracto gastrointestinal (donde empeora la absorción de nutrientes, y demora el tiempo de recuperación de cirugías de tracto gastrointestinal), y el tejido subcutáneo, (sitio donde es evaluable por el edema formado, además aumenta la incidencia de infecciones de sitio quirúrgico, y dificultad para la cicatrización) (77). Con altos volúmenes de infusión se acumula líquido en los espacios intersticiales generando disfunción orgánica. El mal llamado suero fisiológico, o suero salino al 0.9%, tiene efectos como acidosis metabólica, afectación renal, y aumento de complicaciones postquirúrgicas (77).

Los efectos adversos de las soluciones coloides son parecidos a los cristaloides, pero tienen sus características específicas. Ejemplo de esto es la anafilaxia, que llega a ser severa hasta en un 20% de los casos. Pueden causar anuria en pacientes deshidratados al aumentar la presión oncótica del plasma. Dependiendo del tipo de

solución pueden tener efectos adversos específicos como daño renal con los almidones (77). Cada uno de estos temas puede ser un capítulo entero y sale de los objetivos de esta revisión.

Este apartado se centra en la sobrecarga de fluidos, que es el eje central de este documento. Los efectos adversos del uso de líquidos intravenosos pueden ser agudos y empeorar el cuadro ya grave del shock séptico o pueden ser a largo plazo como se ha podido evaluar gracias a que la mortalidad por shock séptico ha disminuido y los sobrevivientes han sido estudiados para entender los efectos de los tratamientos empleados en la UCI. Estos estudios se han visto obstaculizados gracias a que no existe una definición de sobrecarga de fluidos como tal que se diferencie de un balance de líquidos positivo (78). Se han asociado como posibles efectos agudos el empeoramiento de la enfermedad, requerimientos aumentados de intervenciones farmacológicas, mayor duración en UCI, y mayor progresión del shock séptico. Como efectos a largo plazo se ha observado un aumento en la mortalidad de los pacientes y de probabilidad de reingreso a UCI, incapacidad para deambular, y cuidados personalizados luego de la salida hospitalaria (78). Estos efectos se han asociado fisiopatológicamente al aumento de la presión venosa central (dificultando el manejo de fluido por el organismo), edema que afecta los órganos, generando una microcirculación defectuosa, y en el caso de la piel y el intestino promueve la invasión o la traslocación de bacterias, aumentando así los cuadros secundarios de bacteriemia o infecciones cutáneas. En cuanto a los pulmones puede empeorar el intercambio de gases por aumento de la barrera de intercambio, o filtrarse en los alveolos ya debilitados en el síndrome de distrés

respiratorio agudo. Se han estudiado los efectos a nivel renal, donde pueden generar una lesión renal aguda, que llegue a necesitar terapia de reemplazo, y que en algunos casos evoluciona a una enfermedad renal crónica (78). Los estudios han demostrado que el manejo de líquidos es peor por parte de los pacientes con escalas pronósticas peores, y que la cinética de fluidos es variable entre los grupos de sobrevivientes y no sobrevivientes (79,80).

El cuerpo de conocimiento que ha asociado la sobrecarga de volumen con mortalidad no es nuevo, y se ha descrito en varios estudios, sin embargo las medidas tomadas para mitigar sus efectos o estudios que sirvan como piedra angular para mejorar la fluidoterapia han sido pocos debido en parte a lo difícil de realizarlos (80–88).

En años recientes las vías de tratamiento por fluidoterapia recomendadas por la SSC, y por otras entidades recomiendan el uso de un bolo de 30ml/kg de peso como dosis de resucitación, pero no ha sido comprobado que mejore la mortalidad de los pacientes, y ha sido recomendada con muy poca evidencia que apoye este actuar (76). Uno de los problemas es la poca especificidad de la recomendación, ya que no se especifica si debe ser administrado por peso real, por peso ideal, o por peso predicho, lo cual puede tener efectos importantes en la cantidad de líquido a administrar y se vuelve especialmente importante en los extremos de peso como son la desnutrición grave y la obesidad que pueden enmascarar la necesidad real de líquidos intravenosos siguiendo el esquema propuesto por la SSC (76). Esto genera que los pacientes se sobrecarguen de líquido y se les administre mucho más del necesario, generando un estado que no promueve realmente la mejoría del cuadro de

shock séptico como tal, y este fallo se debe a que la fisiopatología descrita apoyaba que el fallo orgánico era secundario a hipoperfusión, cuando se ha entendido recientemente que es debido a daño en los mecanismos bioenergéticos del cuerpo humano (76). Otro mecanismo de daño propuesto es la vasodilatación asociada a bolos de fluidos, que a pesar de mejorar de manera transitoria el volumen eyectado por el ventrículo, a nivel de resistencias vasculares periféricas generan vasodilatación, con un efecto paradójico. Para este fenómeno se han teorizado varias explicaciones mediante modelos experimentales, donde se ha encontrado que el aumento de péptido natriurético atrial (un vasodilatador), y la degradación del glicocálix por la terapia intravenosa, promueven estados de diapédesis aumentada, y desgranulación de neutrófilos (efecto proinflamatorio de las soluciones intravenosas) que tienen efectos vasoplejicos, y vasodilatadores, además, aunado a esto el efecto inflamatorio promueve la liberación de óxido nítrico, que empeora el cuadro ya descrito (76). La evidencia de que un estado de hipervolemia empeora los cuadros patológicos como el shock séptico ha avanzado a lo largo de los años, y las intervenciones y estudios para mejorar este problema no han sido realizados hasta donde se tiene conocimiento actualmente (89–93), aun cuando es un determinante para mejorar la mortalidad.

Cuadro N°5. Efectos de la sobrecarga de líquidos sobre los sistemas orgánicos.	
Sistema:	Daño:
Sistema nervioso central:	Función cognitiva alterada, delirium, presión intracraneal, intraorbital, intraocular elevada, edema cerebral,

	disminución de la presión de perfusión cerebral.
Sistema respiratorio:	Derrame pleural, edema pulmonar, aumento de elasticidad de pared torácica, hipercapnia, hipoxia, disminución de volúmenes pulmonares, incremento en esfuerzo respiratorio, prolongamiento de ventilación mecánica.
Sistema cardiovascular:	Edema miocárdico, disminución de gasto cardíaco y de contractilidad, aumento en presiones de llenado.
Sistema renal:	Aumento de presión venosa, intersticial y subcapsular, disminución de flujo sanguíneo renal y tasa de filtración glomerular, resistencia vascular aumentada, uremia, retención de agua y sal, síndrome compartimental renal.
Sistema gastrointestinal:	Edema de tracto gastrointestinal, perfusión hepato-esplénica reducida, malabsorción, íleo, permeabilidad de barrera aumentada con traslocación bacteriana aumentada, ascitis, presión

	intrabdominal aumentada, y síndrome compartimental abdominal.
Hígado:	Perfusión hepática disminuida, congestión hepática, disminución de capacidad metabólica.
Hematológico:	Hemodilución, coagulopatía, estado proinflamatorio.

Fuente: Elaboración propia con datos de (76).

Este problema de sobrecarga de líquidos ha permanecido por años y se ha aplicado en muchos países, aun cuando no existe un claro beneficio de una fluidoterapia liberal o guiada por un bolo prefijado y existe evidencia de que tiene efectos adversos en los pacientes más que beneficios y que un protocolo restrictivo de líquidos puede mejorar la sobrevida y las tasas de mortalidad en pacientes con shock séptico (81,94–96) .

2.3 Desarrollo del problema de investigación.

2.3.1. Fluidoterapia restrictiva versus liberal en shock séptico.

La búsqueda sistemática en MEDLINE-PUBMED dio como resultado la inclusión de 3 ensayos clínicos aleatorizados que cumplen criterios de inclusión, de estos se revisó además la bibliografía y referencias en búsqueda de más ensayos clínicos que pudieran ser incluidos, sin embargo, no se encontraron más resultados. Se identificó un estudio que está actualmente registrado y en fase de reclutamiento (97), en el que

se compara el uso de cristaloides en modalidad liberal versus la forma restrictiva de resucitación con líquidos y uso de vasopresores en la fase inicial de tratamiento. En este protocolo de estudio se realizó una revisión amplia de los estudios que apoyan una u otra estrategia de fluidoterapia, para así justificar la realización de un estudio más grande y con mayor calidad científica.

Los artículos que se incluirán en este estudio son: *Restricting volumes of resuscitation fluid in adults with septic shock after initial management: the CLASSIC randomised, parallel-group, multicentre feasibility trial*, *Restricted fluid resuscitation in suspected sepsis associated hypotension (REFRESH): a pilot randomised controlled trial*, y *The Restrictive IV Fluid Trial in Severe Sepsis and Septic Shock (RIFTS): A Randomized Pilot Study*. Estudios que fueron evaluados en cuanto riesgo de sesgo mediante la herramienta de evaluación Risk of Bias 1.

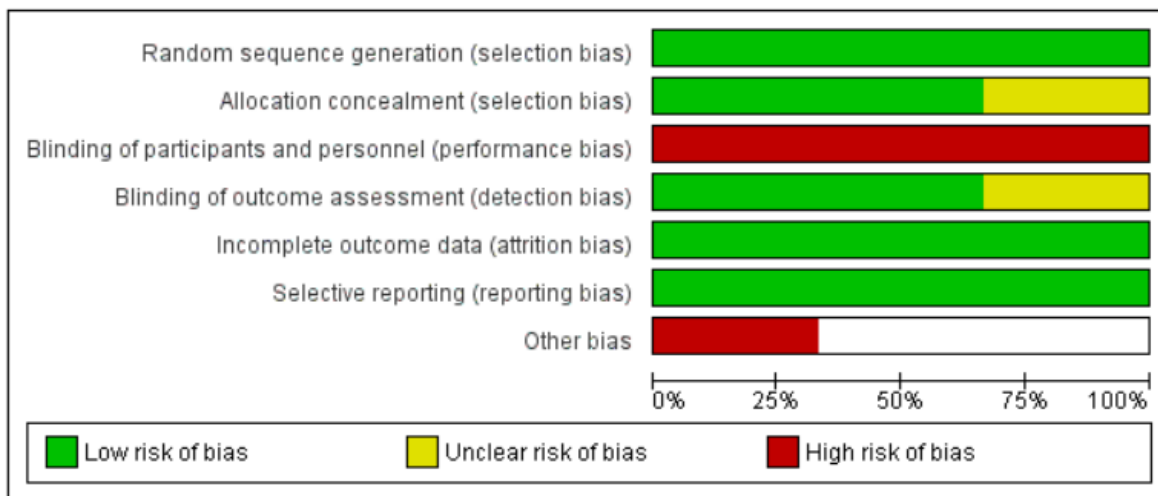
2.3.2. Introducción al problema de investigación:

La fluidoterapia es un eje fundamental en la resucitación de los pacientes en shock de manera general, y en años recientes se ha diseñado un esquema de resucitación que sigue 4 fases, cada una con importancia equitativa en la mortalidad de los pacientes (74,80,89). Las fases que se estudian en este trabajo son el posible impacto que tiene una estrategia restrictiva versus el cuidado estándar o una estrategia liberal de fluidos en cualquier momento de la resucitación. En apartados posteriores se describieron los componentes farmacológicos de los líquidos intravenosos, desde fisiología hasta fisiopatología de sus efectos adversos (77,80).

2.3.3. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos:

De los estudios analizados mediante la herramienta ROB1, dos tenían 3 sesgos claros, y uno tenía 2 sesgos. La calidad de los estudios se vio afectada por la metodología necesaria para llevar esta intervención a cabo.

Figura N°4. Riesgo de sesgo en los estudios incluidos.



Fuente: Elaboración propia con datos de los estudios, mediante la herramienta de revisiones sistemáticas Review Manager.

Figura N°5. Riesgo de sesgo en los estudios incluidos.

	RIFTS 2019	REFRESH 2018	CLASSIC 2016	
	+	+	+	Random sequence generation (selection bias)
	+	?	+	Allocation concealment (selection bias)
	-	-	-	Blinding of participants and personnel (performance bias)
	+	?	+	Blinding of outcome assessment (detection bias)
	+	+	+	Incomplete outcome data (attrition bias)
	+	+	+	Selective reporting (reporting bias)
	-			Other bias

Fuente: Elaboración propia con datos de los estudios, mediante la herramienta de revisiones sistemáticas Review Manager.

2.3.4. Características de los estudios incluidos:

Cuadro N°6. Resumen de hallazgos. Tabla *Grade summary of findings*.

Fluidoterapia liberal/ cuidado estándar comparado con fluidoterapia restrictiva para shock séptico						
Paciente o población : shock séptico						
Configuración:						
Intervención : Fluidoterapia liberal/ cuidado estándar						
Comparación: fluidoterapia restrictiva						
Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (Estudios)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con fluidoterapia restrictiva	Riesgo con Fluidoterapia liberal/ cuidado estándar				
Mortalidad a los 28 días.	Población estudio		RR 2.94 (0.32 a 27.30)	99 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ¹	La evidencia no es clara y no tiene significancia estadística para favorecer la fluidoterapia liberal/cuidado estándar o la fluidoterapia restrictiva para tener un efecto sobre mortalidad a los 28 días.
	20 por 1000	60 por 1000 (7 a 557)				
Mortalidad a los 30 días.	Población estudio		RR 0.98 (0.48 a 1.99)	109 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕⊕ MODERADO ²	La evidencia no es clara y no tiene significancia estadística para favorecer la fluidoterapia liberal/cuidado estándar o la fluidoterapia restrictiva para tener un efecto sobre mortalidad a los 30 días.
	222 por 1000	218 por 1000 (107 a 442)				
Mortalidad a los 60 días.	Población estudio		RR 0.98 (0.53 a 1.81)	109 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕⊕ MODERADO ²	La evidencia no es clara y no tiene significancia estadística para favorecer la fluidoterapia liberal/cuidado estándar o la fluidoterapia restrictiva para tener un efecto sobre mortalidad a los 60 días.
	278 por 1000	272 por 1000 (147 a 503)				

Mortalidad a los 90 días.	Población estudio		RR 0.85 (0.57 a 1.27)	250 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕⊕ BAJA ^{1 3 4}	La evidencia no es clara y no tiene significancia estadística para favorecer la fluidoterapia liberal/cuidado estándar o la fluidoterapia restrictiva para tener un efecto sobre mortalidad a los 90 días.
	272 por 1000	231 por 1000 (155 a 345)				
<p>El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).</p> <p>CI: Intervalo de confianza; RR: Riesgo relativo; OR: Razón de momios</p>						
<p>Grados de certeza de la evidencia según GRADE Working Group</p> <p><u>Certeza Alta</u> (⊕⊕⊕⊕): Estamos muy seguros de que el efecto verdadero es cercano al efecto estimado. <u>Certeza Moderada</u> (⊕⊕⊕⊖): Estamos moderadamente seguros del efecto estimado: el efecto verdadero es probablemente cercano al efecto estimado, pero existe una posibilidad de que sean sustancialmente diferentes. <u>Certeza Baja</u> (⊕⊕⊖⊖): Tenemos una seguridad limitada respecto al efecto estimado: el efecto verdadero puede ser sustancialmente distinto al efecto estimado.</p>						

Footnotes

¹ Riesgo no claro de selección y detección al mencionar que existe adjudicación de resultado no clara. Es un estudio abierto, ni pacientes ni médicos fueron cegados.

² Pacientes excluidos selectivamente tenían mayor severidad de la enfermedad. Los pacientes y los médicos tratantes no fueron cegados a la intervención.

³ Pacientes y médicos sabían a cuál brazo de intención pertenecían.

⁴ Mayor peso estadístico del estudio que favorece el brazo de intervención restrictivo.

Se presentan a continuación las características de los estudios incluidos en este trabajo:

Cuadro N°6. Características del estudio *Restricting volumes of resuscitation fluid in adults with septic shock after initial management: the CLASSIC randomised, parallel-group, multicentre feasibility trial*, incluyendo métodos, participantes, intervenciones y resultados.

CLASSIC 2016	
Methods	Aleatorizamos a 151 pacientes adultos con choque séptico que habían recibido reanimación inicial con líquidos en nueve UCI escandinavas. En el grupo de restricción de líquidos, los bolos de líquidos se permitieron solo si aparecían signos de hipoperfusión grave, mientras que en el grupo de atención estándar se permitieron los bolos de líquidos siempre que la circulación continuara mejorando.
Participants	151 pacientes mayores de 18 años con shock séptico que habían iniciado tratamiento intravenoso en 9 UCI Escandinavas.
Interventions	Brazo de manejo restrictivo: Bolos de soluciones cristaloides de 250-500ml vía intravenosa en caso de hipoperfusión severa definida como: Lactato de al menos 4mmol/L, PAM de menos de 50mmHg a pesar de norepinefrina, piel marmórea grado 2 en escala de evaluación, oliguria de menos de 0.1ml/kg Brazo de manejo con cuidado estándar: Bolos de fluidos cristaloides intravenosos permitidos siempre y cuando las variables clínicas mejoren. Ya sean dinámicas como el volumen eyectado, o estáticas como la PA y FC.
Outcomes	Muerte al día 90: Brazo de manejo restrictivo: 25/75 (33%) Brazo de cuidado estándar: 9/76 (41%) OR: 0.71 (0.36-1.40) IC: 95% p: 0.32.

Fuente: Datos extraídos de (98) usando RevMan 5.4.1.

Cabe destacar que en este estudio se tuvieron varios resultados por parte de los investigadores dentro de los cuales se citan como resultados primarios: los fluidos administrados al quinto día de hospitalización, volumen administrado total en UCI, y como resultados secundarios: fluidos no utilizados en resucitación al quinto día, en UCI, la duración de estadía en UCI, salida de UCI antes del día 5, violaciones al protocolo, y reacciones adversas. Como resultados exploratorios se aplican muerte a

los 90 días, eventos isquémicos en UCI, y empeoramiento de la lesión renal aguda. Estos resultados se comparan luego en una actualización de la revisión sistemática.

Cuadro N°7. Características del estudio *Restricted fluid resuscitation in suspected sepsis associated hypotension (REFRESH): a pilot randomised controlled trial* incluyendo métodos, participantes, intervenciones y resultados.

▣ **REFRESH 2018**

Methods	Un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado y abierto con régimen de reanimación con líquidos restringidos en el primeras 6 h en pacientes en el servicio de urgencias (SU) con sospecha de sepsis y presión arterial sistólica por debajo de 100 mmHg, después de un mínimo de 1000 ml de líquido intravenoso. .
Participants	99 participantes (50 en el brazo restrictivo y 49 en cuidado estándar) fueron incluidos en el ITTA.
Interventions	Brazo estrategia restrictiva: Vasopresores IV si PAM menor a 65mmHg. Bolos 250 ml si son requeridos. Fluidos de mantenimiento máximo 150ml/hr. Brazo de cuidado estándar: Bolo IV 1 litro. Bolos de 500ml si son requeridos. Vasopresores si PAM persiste menor a 65mmHg. Fluidos de mantenimiento si son requeridos.
Outcomes	Muerte a los 28 días: N (%) Brazo de cuidado estándar: 1 (2%) Brazo de manejo restrictivo: 3 (6%) Muerte a los 90 días: N (%) Brazo de cuidado estándar: 3 (6%) Brazo de manejo restrictivo: 4 (8%)

Fuente: Realización con datos extraídos de (99) usando RevMan 5.4.1.

En este estudio se citan como resultados primarios los fluidos totales administrados representados en ml, o en ml/kg en tiempos de 0 a 6 horas, ya sea en forma de bolos, o mantenimiento, total de líquidos prealeatorización, luego de 6 a 2 horas y el total a 24 horas luego de la aleatorización. Se estudio como resultado primario también el uso de vasopresores en el departamento de emergencias, y quienes lo tenían aun a las 24 horas de ingreso al estudio, además del tiempo de utilización de

estos, y el volumen administrado previo a la infusión. Dentro de los resultados clínicos se describió el número de pacientes admitidos a UCI, duración en UCI, número y porcentaje de pacientes con ventilación mecánica asistida, duración de la ventilación, duración de la hospitalización, mayor puntaje en escala AKIN alcanzada, muerte a los 28 días y a los 90 días.

Cuadro N°8. Características del estudio *The Restrictive IV Fluid Trial in Severe Sepsis and Septic Shock (RIFTS): A Randomized Pilot Study*, incluyendo métodos, participantes, intervenciones y resultados.

▣ **RIFTS 2019**

Methods	Ensayo clínico aleatorizado prospectivo.
Participants	513 fueron valorados, 400 pacientes fueron descartados por criterios de inclusión, rechazo de los pacientes o cuestiones éticas. Quedaron 113 pacientes de los cuales 4 no cumplieron el protocolo, dejando solo 109 pacientes. 55 se asignaron al brazo de estrategia restrictiva. Luego se sacaron 6 para pasarlos al cuidado estándar. 54 se asignaron al brazo de cuidado estándar, y posteriormente se agregaron 6 más.
Interventions	Brazo de manejo restrictivo: Dentro de 72 horas sólo se podía dar 60ml/kg de líquidos IV. Brazo de manejo con cuidado estándar: Uso de líquidos IV liberal y determinado por los médicos tratantes.
Outcomes	Mortalidad a los 30 días: Brazo de cuidado estándar: 12/54 (22.2%) Brazo de manejo restrictivo: 12/55 (21.8%) Mortalidad a los 60 días: Brazo de cuidado estándar: 15/54 (27.8%) Brazo de manejo restrictivo: 15/55 (27.3%)

Fuente: Realización con datos extraídos de (100) usando RevMan 5.4.1.

Este estudio tomó como resultado primario la mortalidad a los 30 días, y como resultados secundarios la mortalidad a los 60 días, la presencia de nuevo fallo orgánico, la duración de medidas de soporte, días libres de vasopresores, la duración del tratamiento con estos, duración y días libres de ventilación mecánica, horas en

UCI, duración en hospital, cambios en cloruro y bicarbonato séricos, eventos adversos serios, y varios parámetros de fluidos.

Definiendo de esta manera las características de los estudios se puede ver que existe heterogeneidad en las intervenciones, y en los criterios que aplican para poder administrar o no líquidos. Sin embargo, los resultados primarios, secundarios, y exploratorios son parecidos y por lo tanto comparables, pero en este estudio se enfocará en mortalidad como punto de análisis. En estos estudios los resultados de mortalidad se citaron como se representa en el siguiente cuadro:

Cuadro N°9. Mortalidad a los 28, 30, 60 y 90 días en los grupos de población estudiados en los ensayos clínicos, odds ratio (OR), intervalo de confianza (CI).

Outcome or Subgroup	Studies	Participants	Statistical Method	Effect Estimate
1.1 Mortalidad a los 28 días.	1	99	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	2.94 [0.32, 27.30]
1.2 Mortalidad a los 30 días.	1	109	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.98 [0.48, 1.99]
1.3 Mortalidad a los 60 días.	1	109	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.98 [0.53, 1.81]
1.4 Mortalidad a los 90 días.	2	250	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.85 [0.57, 1.27]

Fuente: Elaborado con datos extraídos de (98–100), utilizando RevMan5.4.1.

Existe una importante diferencia entre los tiempos medidos en mortalidad para los investigadores, de manera que el análisis de datos se hace complicado para la revisión sistemática. La población total estudiada e incluida en los ensayos clínicos fue de 360 pacientes entre los 3 estudios. Solamente 2 estudios compararon el mismo tiempo de mortalidad desde la estadía hospitalaria, que fue a los 90 días.

2.3.5. ¿Por qué es importante realizar esta revisión?

La evidencia de la sobrecarga de líquidos y su impacto sobre la mortalidad ha venido en aumento en los últimos años, especialmente en pacientes críticos (79,81,83,84,88,90,92,93,101,102). Y a pesar de este conocimiento no se han desarrollado ensayos clínicos amplios y de buena calidad que respalden una actitud restrictiva de fluidos en estos pacientes, y principalmente en pacientes con shock séptico en el que su fisiopatología se puede ver prolongada y aumentada gracias a la fluidoterapia que se escoja y el volumen que se administre (80). En contraste con lo anteriormente citado, se ha demostrado que la fuga capilar empeora el edema orgánico y que sólo entre un 33% y un 50% de los pacientes en shock séptico responden a fluidos, y los que responden a bolos, sólo aumentan su frecuencia cardíaca por un tiempo aproximado de 30 a 60 minutos, siendo una respuesta transitoria que empeora la función orgánica sin el beneficio real de la expansión de volumen (97). Se ha descrito que por cada litro que se administre el primer día de tratamiento de shock séptico en un rango de 1 a 4.99L, se reduce la mortalidad en un -0.7% por litro (95% CI -1.0%, -0.4%; $p = 0.02$), y que por encima de los 5L cada litro adicional aumenta la mortalidad en 2.3% (95% CI 2.0, 2.5%; $p = 0.0003$) (103).

La discusión ha sido prolongada, y en 2001 con un estudio que apoya la fluidoterapia temprana guiada por metas, se recomendó de manera general la infusión de líquidos para mantener variables estáticas en rangos recomendados los cuales son: presión venosa central entre 8-12 mmHg, presión arterial media mayor o igual a 65mmHg, alcanzada si es necesario con infusiones de vasopresores, y

saturación de oxígeno en sangre venosa central de más o igual a 70%, y estas metas debían ser alcanzadas con prontitud, dando como resultado una diferencia de mortalidad en el grupo de fluidoterapia temprana guiada por metas (31%) versus el cuidado estándar de ese momento (47%), lo que generó que estas medidas fueran utilizadas inclusive en las guías de tratamiento de la SSC (104,105). Esto se puso a prueba en 3 ensayos clínicos aleatorizados, donde no se encontró una diferencia en mortalidad estadísticamente significativa comparada al cuidado estándar (38,106–108). Por lo tanto, la estrategia que se debe seguir en shock séptico en cuanto a volumen no ha sido estudiada, y esta revisión sistemática busca brindar un paso para describir la importancia de esta vía terapéutica y su posible beneficio en la práctica clínica, teniendo en cuenta que el tratamiento del shock séptico es multifacético y cada uno de los pilares descritos en las guías tiene un impacto independiente sobre la mortalidad (97). Múltiples estudios se han realizado con el fin de probar una u otra estrategia y se han subdividido en las fases de resucitación, lo que hace que los resultados sean limitados por la generalización de los resultados a las demás fases de resucitación (97). En 2011 se realizó un estudio en África subsahariana, que durante las primeras 8 horas de cuidado se les administró fluidoterapia liberal (40ml/kg), versus una estrategia conservadora (10ml/kg), dando como resultado una mortalidad mayor en los pacientes del primer brazo citado anteriormente siendo 10.5% versus 7.3%; dando un RR de 1.45; 95% IC 1.13 a 1.86) (95). Este estudio sirve para entender un concepto importante que puede afectar los estudios, y es las circunstancias bajo las que se realiza el tratamiento, ya que en estos hospitales no tenían ventilación mecánica, ni equipos UCI de tecnología adecuada, además, los pacientes tenían enfermedades comunes en los países vía de desarrollo como

malaria, lo cual dificulta generalizar los resultados, patrón que es común en este tipo de estudios (97).

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO.

3.1 ENFOQUE DE INVESTIGACIÓN:

La siguiente investigación se llevará a cabo mediante un método cuantitativo, recolectando datos sobre mortalidad con una revisión sistemática de la literatura.

3.2 TIPO DE INVESTIGACIÓN:

Revisión sistemática rápida, de acuerdo con la metodología Cochrane para estas.

3.3 UNIDADES DE ANÁLISIS U OBJETOS DE ESTUDIO.

3.3.1 Población:

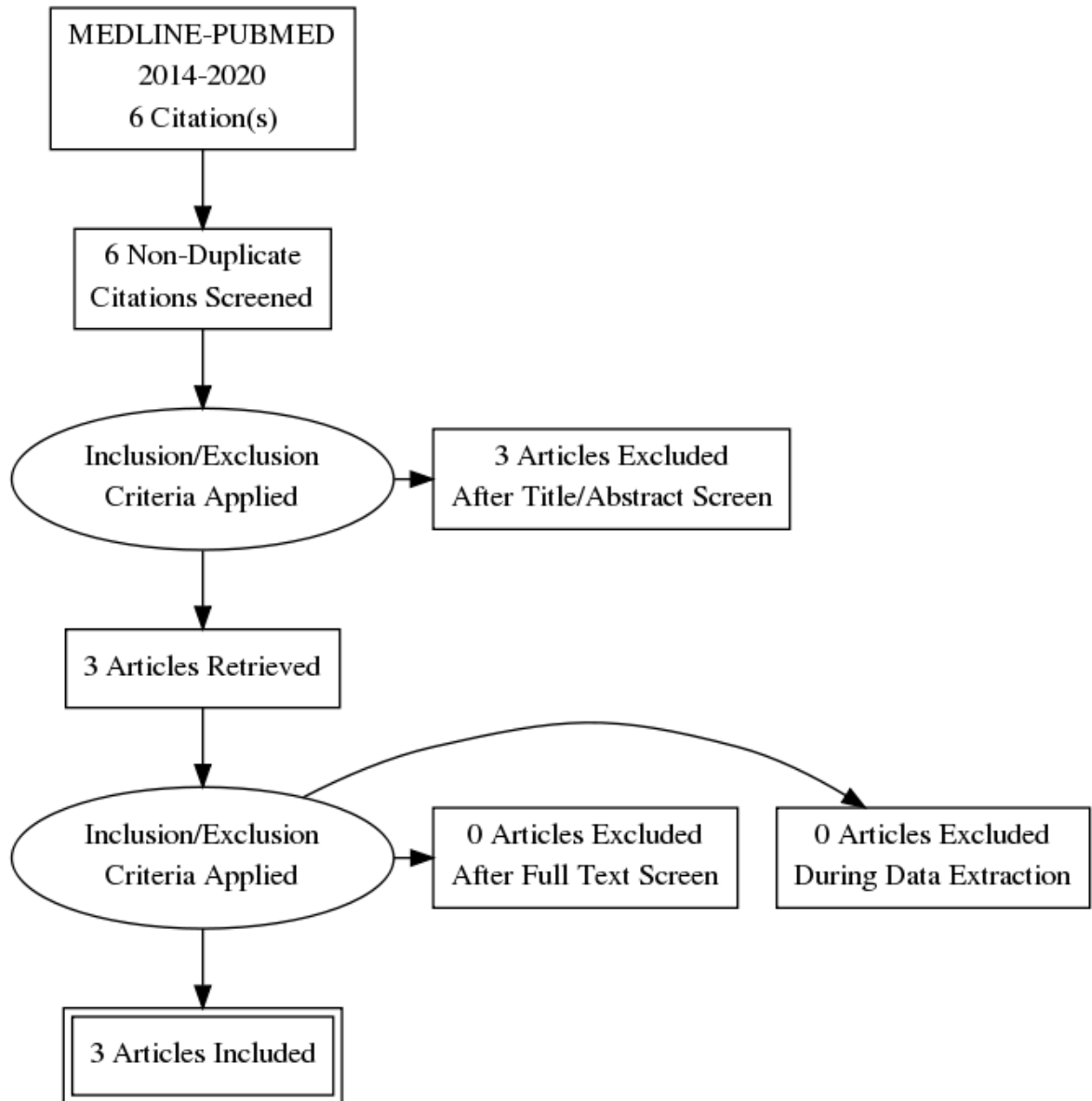
Pacientes mayores de 18 años con el diagnóstico de shock séptico en tratamiento asociado con fluidoterapia restrictiva y comparado con cuidado estándar, que sean incluidos en los estudios que cumplan los criterios de inclusión.

3.3.2 Búsqueda y selección de estudios (muestra):

En la búsqueda primaria en las bases de datos aplicando en el buscador avanzado la siguiente búsqueda: (((("fluid therapy"[MeSH Terms] OR ("fluid"[All Fields] AND "therapy"[All Fields])) OR "fluid therapy"[All Fields]) AND (((("shock, septic"[MeSH Terms] OR ("shock"[All Fields] AND "septic"[All Fields])) OR "septic shock"[All Fields]) OR ("septic"[All Fields] AND "shock"[All Fields]))) AND (((((((("restrict"[All Fields] OR "restricted"[All Fields]) OR "restricting"[All Fields]) OR "restriction"[All Fields]) OR "restrictions"[All Fields]) OR "restrictive"[All Fields]) OR "restrictiveness"[All Fields]) OR "restricts"[All Fields]) AND ("fluid therapy"[MeSH Terms] OR ("fluid"[All Fields] AND "therapy"[All Fields])) OR "fluid therapy"[All Fields])) da como resultado 54 documentos y aplicando los siguientes filtros: Randomized Controlled Trial, in the

last 5 years, English, Spanish, Adult: 19+ years, se encuentra un total de 5 publicaciones, de las cuales 3 cumplen con los criterios de inclusión determinados previamente.

Figura N°6. Flujograma de búsqueda sistemática en base de datos PUBMED.



3.3.3 Criterios de inclusión y exclusión:

Se incluirán estudios de tipo ensayo clínico aleatorizado simple que traten los temas de shock séptico en pacientes mayores de 18 años en los que se utiliza fluidoterapia restrictiva, comparado con cuidado estándar en cualquier departamento hospitalario y cualquier tipo de solución intravenosa que están en la base de datos PUBMED. Se incluirán los estudios desde 2015 al presente año 2020, sin restricción de idioma.

3.4 INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.

Se utilizará la búsqueda sistemática en las bases de datos PUBMED.

3.5 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.

Revisión sistemática rápida, modalidad Cochrane.

3.6 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.

Objetivo específico.	Variable.	Definición conceptual.	Definición operacional.	Dimensión.	Indicadores.	Instrumento.
Describir los efectos de la sobrecarga de volumen en los pacientes con shock séptico asociada a la fluidoterapia liberal o	Fluidoterapia liberal o cuidado estándar.	Estrategias guiadas por marcadores clínicos como presión arterial media, lactato en sangre, diuresis, hemograma, electrolitos, y otros.	Terapia intravenosa de reposición de líquidos o de resucitación citados en los estudios a revisar.	Terapias intravenosas de: >10 litros en 24 horas.	Datos de los ensayos clínicos.	Extracción de datos de ensayos clínicos, artículos clásicos y revisiones de los temas.

cuidado estándar.	Sobrecarga de volumen.	Estados donde por medio de técnicas clínicas como el signo de Godet o edema periférico, o por técnicas de ultrasonido como medición de la capacitancia venosa, medición de la vena cava superior, o edema tisular orgánico se demuestre extravasación de líquidos intravasculares.	Signo de Godet. Edema tisular en ultrasonido. Distensión de vena cava superior.	Edema tisular periférico. Edema orgánico. Anasarca	Datos de los ensayos clínicos. Artículos clásicos. Revisiones del tema.	Extracción de datos de ensayos clínicos, artículos clásicos y revisiones de los temas.
Describir la modalidad restrictiva de fluidoterapia y sus efectos en el shock séptico.	Fluidoterapia restrictiva.	Administración menor de 30ml/kg en la resucitación inicial. Y menor a 10 L en 24 horas.	Terapia intravenosa de reposición de líquidos o de resucitación citados en los estudios a revisar.	Terapias intravenosas de: <30ml/kg inicial. O 4 a 6 litros en 24 horas.	Datos de los ensayos clínicos.	Ensayos clínicos.

3.8 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Búsqueda sistemática mediante plataformas digitales como PUBMED de ensayos clínicos aleatorizados simples que serán analizados, y resumidos en tablas y gráficos para la mejor comprensión del lector.

3.9 ORGANIZACIÓN DE LOS DATOS.

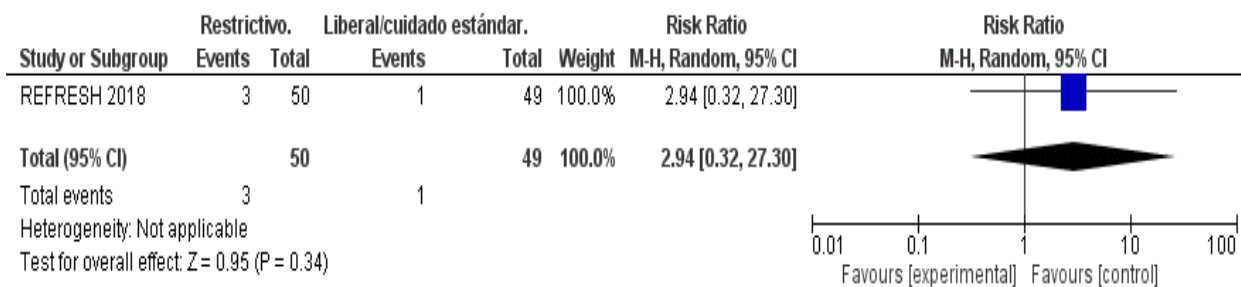
Los datos se extraerán luego de leer los resúmenes de los artículos que se obtuvieron en la búsqueda sistemática, y en caso de ser necesario la lectura de texto completo.

3.10 ANÁLISIS DE DATOS.

Se evaluará el riesgo de sesgo, los resultados primarios y secundarios y de ser necesario los resultados exploratorios, con el fin de determinar la calidad de los estudios e incluirlos en la revisión sistemática. Se extraerá información de mortalidad al mayor plazo estudiado, utilizando la herramienta de análisis de datos de RevMan, se construirán diagramas de efectos para poder determinar si existe evidencia de calidad que promueva una u otra intervención.

**CAPÍTULO IV: ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE
DATOS.**

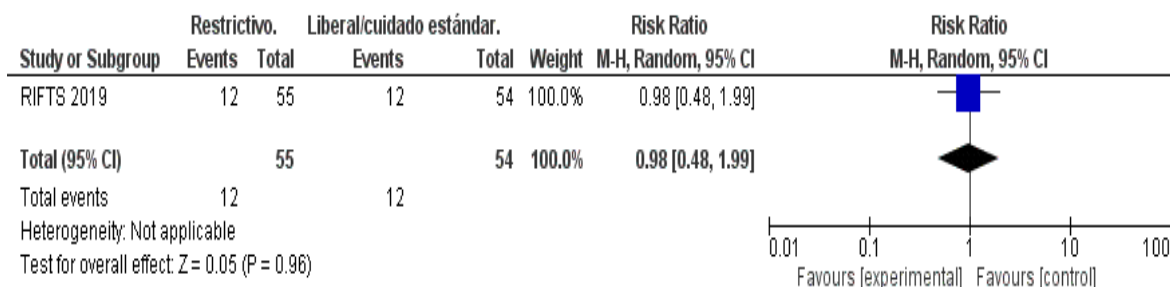
Diagrama de efectos N°1. Efecto de las estrategias restrictiva (grupo experimental) versus estrategia liberal (grupo control) o cuidado estándar en la mortalidad a los 28 días.



Elaboración con datos de (99) utilizando RevMan 5.4.1 .

En este apartado se incluyeron 99 pacientes, con un número total de muertes en el grupo restrictivo de 3 y de 1 en el grupo de estrategia liberal de fluidos a los 28 días. El análisis de estos datos da como resultado general un riesgo relativo de 2.94 con un intervalo de confianza de 0.32-27.30. Esto se debe al número bajo de la muestra y que los datos se desprenden de un solo estudio. En el diagrama de efectos se puede ver esta información representada, donde teóricamente se favorece el brazo de cuidado estándar, sin embargo, se debe interpretar dentro del contexto de un intervalo de confianza sin fuerza estadística.

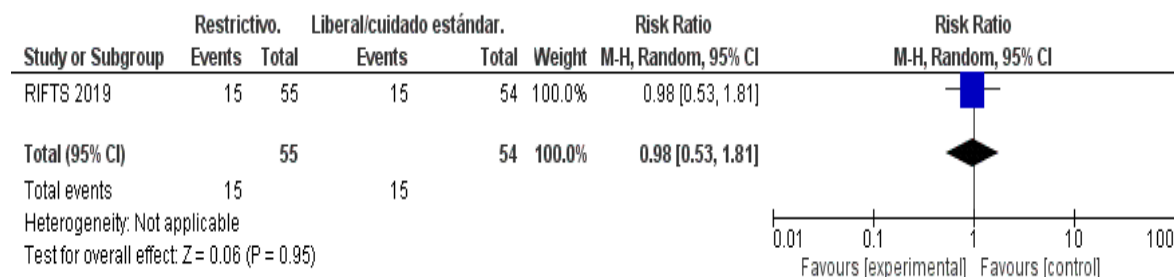
Diagrama de efectos N°2. Efecto de las estrategias restrictiva (grupo experimental) versus estrategia liberal (grupo control) o cuidado estándar en la mortalidad a los 30 días.



Elaboración con datos de (100) utilizando RevMan 5.4.1.

En este diagrama se incluyeron 109 pacientes, con un número total de muertes en el grupo restrictivo de 12 y de 12 en el grupo de estrategia liberal de fluidos a los 30 días. El análisis de estos datos da como resultado general un riesgo relativo de 0.98 con un intervalo de confianza de 0.48-1.99. Esto se debe al número bajo de la muestra y que los datos se desprenden de un solo estudio. En el diagrama de efectos se puede ver esta información representada, de manera general no se puede favorecer ni uno ni otro brazo de intervención por falta de fuerza estadística.

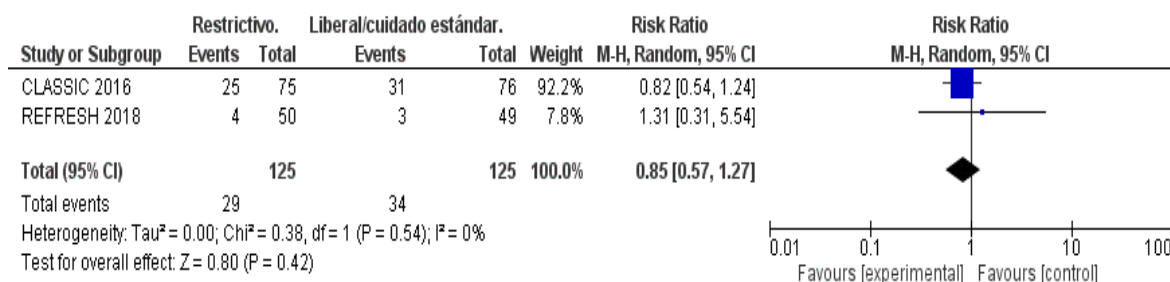
Diagrama de efectos N°3. Efecto de las estrategias restrictiva (grupo experimental) versus estrategia liberal (grupo control) o cuidado estándar en la mortalidad a los 60 días.



Elaboración con datos de (100) utilizando RevMan 5.4.1.

En este diagrama se incluyeron 109 pacientes, con un número total de muertes en el grupo restrictivo de 15 y de 15 en el grupo de estrategia liberal de fluidos a los 60 días. El análisis de estos datos da como resultado general un riesgo relativo de 0.98 con un intervalo de confianza de 0.53-1.81. Esto se debe al número bajo de la muestra y que los datos se desprenden de un solo estudio. En el diagrama de efectos se puede ver esta información representada, de manera general no se puede favorecer ni uno ni otro brazo de intervención por falta de fuerza estadística.

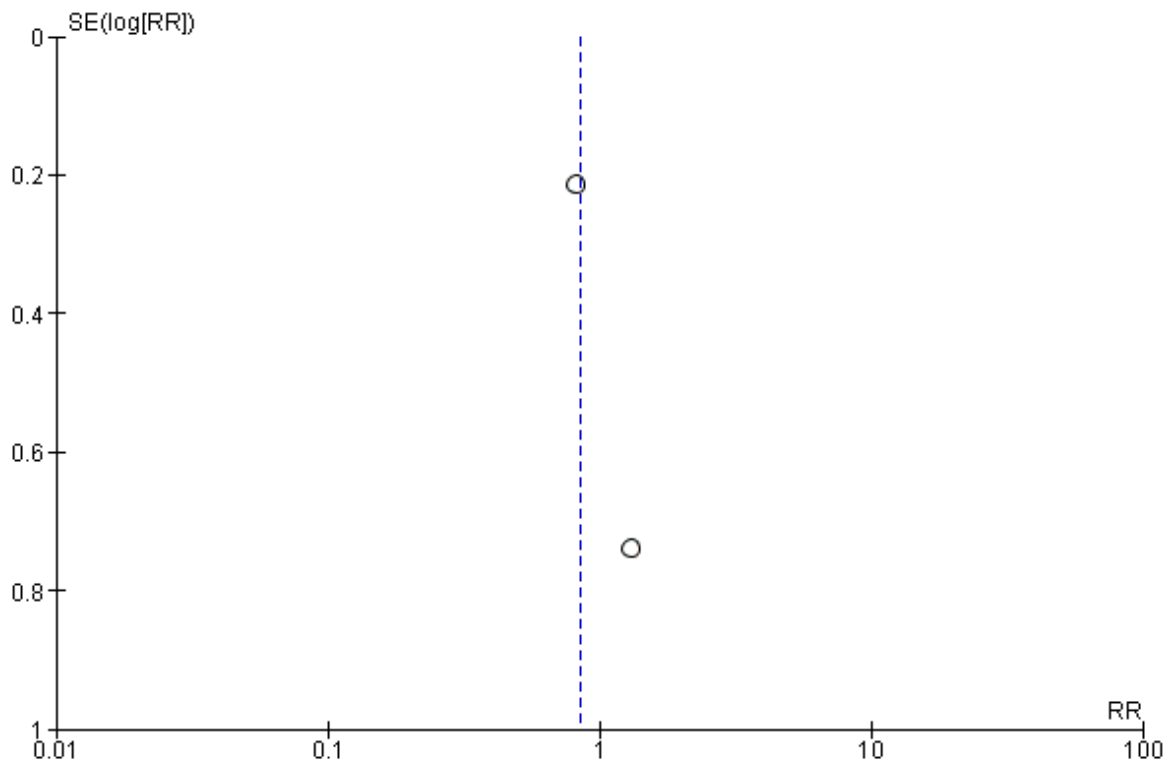
Diagrama de efectos N°4. Efecto de las estrategias restrictiva (grupo experimental) versus estrategia liberal (grupo control) o cuidado estándar en la mortalidad a los 90 días.



Elaboración con datos de (98), (99) utilizando RevMan 5.4.1.

Este diagrama de efectos es compuesto por 2 estudios y el número total de pacientes fue de 125, aportando el mayor peso estadístico el estudio CLASSIC (92.2%) por tener mayor número de pacientes versus REFRESH que aporta un 7.8% de peso estadístico por su menor cantidad de pacientes. En el primer estudio menciona, a los 90 días murieron 25 pacientes en el grupo de estrategia restrictiva y 31 en el de fluidoterapia liberal, RR 0.82 (CI= 0.54-1.24). En el segundo estudio murieron 4 pacientes en el brazo de estrategia restrictiva y 3 en el de fluidoterapia liberal RR1.31 (CI= 0.31-5.54). Se calculó el riesgo relativo con estos datos dando como resultado general un RR de 0.85 (CI= 0.57-1.27). De manera general no se puede favorecer ni uno ni otro brazo de intervención por falta de fuerza estadística.

Gráfico de embudo N°1. Efecto de las estrategias restrictiva (grupo experimental) versus estrategia liberal (grupo control) o cuidado estándar en la mortalidad a los 90 días.



Elaboración con datos de (98) y (99) RevMan 5.4.1.

**CAPÍTULO V: DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE
LOS RESULTADOS.**

5.1. DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS.

La calidad de los estudios, el número de los pacientes incluidos y la falta de fuerza estadística y poder de conclusión no permiten poder usar los datos encontrados en esta revisión sistemática para recomendaciones de práctica clínica. Existe una leve desviación de los estudios a favorecer la modalidad restrictiva de fluidoterapia, esto debido al cuerpo de conocimiento acumulativo sobre los daños en los pacientes con sobrecarga de líquidos, e inclusive algunos de los estudios lograron comprobar de manera no significativa beneficios en resultados secundarios y exploratorios.

De manera general los estudios tienen poblaciones pequeñas, y problema de diseño que se reflejan en la inclusión de sesgo, problemas en la clasificación de los pacientes debido a la presentación clínica ampliamente variable del shock séptico y las comorbilidades que puedan o no tener los pacientes. Estos factores son importantes para la interpretación de resultados, un análisis más amplio se planea en una actualización futura de esta revisión donde se ahonde en las características de los pacientes, tipos y cantidad de fluidos fraccionados y totales, incidencia de reacciones adversas graves y demás que puedan ayudar a dar luz a este tema.

Una revisión sistemática realizada en 2020 con un acercamiento similar al de este trabajo no logró demostrar que ninguno de los 9 ensayos clínicos aleatorizados tenga un peso significativo que demuestre un beneficio de la estrategia restrictiva sobre el cuidado estándar. La recomendación dada por el grupo de investigadores fue que se requieren ensayos clínicos más grandes y de mejor calidad (109), y al igual que este estudio no se encontró una relación estadística que promueva el uso de fluidoterapia restrictiva por

encima de la fluidoterapia liberal. En este momento se está realizando a nivel mundial el reclutamiento para el estudio CLOVERS (97), estudio que en su elaboración toma en cuenta los errores cometidos por los ensayos clínicos aleatorizados anteriores, para intentar generar un estudio con mayor número de pacientes y mejor diseño metodológico.

Se debe tomar en cuenta para esta revisión que el cuerpo de conocimiento de la fluidoterapia ha ido en aumento y ahora se conocen esquemas de administración de fluidos que describen la farmacocinética y farmacodinamia (110,111). Estudios han encontrado que el balance de fluidos es un factor pronóstico independiente para la mortalidad en sepsis, donde es directamente proporcional el riesgo de muerte con un balance positivo (79,81,85,88).

Los resultados de este estudio son claros, no existe en este momento un cuerpo de conocimiento que apoye la fluidoterapia restrictiva, versus una estrategia liberal a pesar de todos los efectos descritos anteriormente fisiopatológicos que aumentan el riesgo de morbimortalidad. Los dogmas centrales de resucitación se han cuestionado debido a la sobrecarga de fluidos que generan en los pacientes como se citó anteriormente, en el estudio *Fluid resuscitation in sepsis: the great 30 mL per-kg hoax* donde se cuestiona la veracidad de una práctica ampliamente difundida, y se reconocen los efectos adversos serios que puede llegar a tener en el paciente en shock séptico (76). O inclusive los efectos adversos, la mortalidad asociada y lo poco fiable que puede ser la reanimación guiada por lactato (36). El cuerpo de conocimiento sobre los efectos de la sobrecarga de volumen en estados críticos es creciente, pero los ensayos clínicos que ayuden a esclarecer las ventajas o desventajas de las estrategias de fluidoterapia no siguen el paso de este.

Uno de los objetivos de hacer revisiones sistemáticas es ayudar a la comunidad científica a identificar huecos o faltantes de evidencia de calidad en las prácticas clínicas, y esta revisión fue dirigida a poner en evidencia los pocos estudios existentes sobre uno de los pilares fundamentales del tratamiento del shock séptico. Los resultados de estudios anteriores a este son similares, no pudiendo encontrar una asociación estadística para generar recomendaciones (97,109).

**CAPÍTULO VI: CONCLUSIÓN Y
RECOMENDACIONES**

6.1. Conclusiones:

- Evaluando los resultados estadísticos de este estudio no se puede afirmar estadísticamente que exista un beneficio sobre la mortalidad con una u otra estrategia de fluidos en pacientes mayores de 18 años con shock séptico.
- Los efectos adversos de la sobrecarga de volumen en pacientes con shock séptico han sido descritos en múltiples estudios y comprobados, entre estos se incluyen edema tisular, estrés y disminución de la función cardíaca, lesión renal aguda, edema agudo de pulmón, ascitis, síndrome cardio renal, y finalmente muerte asociada a estos efectos adversos asociados a la sobrecarga de volumen.
- En este estudio no se demostró un efecto beneficioso de la modalidad restrictiva, y su definición cambia entre los diferentes ensayos clínicos, por lo que definirlo no es posible.

6.2. Recomendaciones:

- Se recomienda la producción de ensayos clínicos aleatorizados que aborden el conflicto de la cantidad de líquidos a administrar en shock séptico, donde se incluyan mayores muestras y diseños de investigación que reduzcan las fuentes de sesgo.
- Emplear la fluidoterapia con sumo cuidado, conociendo la farmacocinética y farmacodinamia asociada en cualquier caso que se requiera para reducir al mínimo los efectos adversos de estos.

- Se sugiere mejorar los programas de educación universitaria en medicina y también de educación médica continua para actualizar los conocimientos en fluidoterapia y las estrategias para valorar respuesta a fluidos.
- Se recomienda generar un programa de revisión y control de fluidos a nivel hospitalario, para evitar la sobrecarga de estos en los pacientes.
- Se sugiere incluir un equipo interdisciplinario en la toma de decisiones de fluidoterapia en pacientes críticos que incluya un médico con conocimientos amplios en este tema, nutrición, farmacia clínica y enfermería, para optimizar los tratamientos.
- Proporcionar un equipo adecuado para los pacientes que salgan de UCI para su rehabilitación, al tener múltiples morbilidades por tratamientos usados, encamamiento prolongado y otros factores que se asocian a la estancia en UCI.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Clinical [Internet]. Sepsis Trust. [citado 25 de junio de 2020]. Disponible en: <https://sepsistrust.org/professional-resources/clinical/>
2. Rory Staunton Foundation - Sepsis education, awareness and prevention [Internet]. Rory Staunton Foundation. [citado 25 de junio de 2020]. Disponible en: <https://rorystauntonfoundationforsepsis.org/>
3. ILAS - Instituto Latinoamericano de Sepsis [Internet]. [citado 25 de junio de 2020]. Disponible en: <https://ilas.org.br/index-es.php>
4. Global Sepsis Alliance [Internet]. Global Sepsis Alliance. [citado 30 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.global-sepsis-alliance.org>
5. Dugar S, Choudhary C, Duggal A. Sepsis and septic shock: Guideline-based management. *Cleve Clin J Med*. 1 de enero de 2020;87(1):53-64.
6. Rhee C, Klompas M. New Sepsis and Septic Shock Definitions: Clinical Implications and Controversies. *Infect Dis Clin North Am*. 2017;31(3):397-413.
7. Llamamiento de la OMS a la acción mundial contra la septicemia, causa de una de cada cinco muertes en el mundo [Internet]. [citado 29 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/detail/08-09-2020-who-calls-for-global-action-on-sepsis---cause-of-1-in-5-deaths-worldwide>
8. Reinhart K, Daniels R, Kisson N, Machado FR, Schachter RD, Finfer S. Recognizing Sepsis as a Global Health Priority - A WHO Resolution. *N Engl J Med*. 3 de agosto de 2017;377(5):414-7.
9. Sanchez JD, <https://www.facebook.com/pahowho>. OPS/OMS | Sepsis: Información General [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. 2018 [citado 30 de mayo de 2020]. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=14278:sepsis-general-information&Itemid=72260&lang=es
10. Duke GJ, Moran JL, Santamaria JD, Pilcher DV. Sepsis in the new millennium – Are we improving? *J Crit Care*. abril de 2020;56:273-80.
11. Stoller J, Halpin L, Weis M, Aplin B, Qu W, Georgescu C, et al. Epidemiology of severe sepsis: 2008-2012. *J Crit Care*. febrero de 2016;31(1):58-62.
12. Carneiro JA, Cardoso RR, Durães MS, Guedes MCA, Santos FL, Costa FM da, et al. Frailty in the elderly: prevalence and associated factors. *Rev Bras Enferm*. agosto de 2017;70(4):747-52.

13. Global Sepsis Alliance. Updated Sepsis Fact Sheet [Internet]. Global Sepsis Alliance. [citado 30 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.global-sepsis-alliance.org/news/2020/5/12/updated-sepsis-fact-sheet-now-available-for-download>
14. Salluh JIF, Soares M, Singer M. Spreading the knowledge on the epidemiology of sepsis. *Lancet Infect Dis*. noviembre de 2017;17(11):1104-6.
15. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*. enero de 2020;395(10219):200-11.
16. Machado FR, Cavalcanti AB, Bozza FA, Ferreira EM, Angotti Carrara FS, Sousa JL, et al. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): an observational study. *Lancet Infect Dis*. noviembre de 2017;17(11):1180-9.
17. Prescott HC, Iwashyna TJ, Blackwood B, Calandra T, Chlan LL, Choong K, et al. Understanding and Enhancing Sepsis Survivorship. Priorities for Research and Practice. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 de octubre de 2019;200(8):972-81.
18. Kjær MN, Meyhoff TS, Madsen MB, Hjortrup PB, Møller MH, Egerod I, et al. Long-term patient-important outcomes after septic shock: A protocol for 1-year follow-up of the CLASSIC trial. *Acta Anaesthesiol Scand*. marzo de 2020;64(3):410-6.
19. Kempker JA, Martin GS. The Changing Epidemiology and Definitions of Sepsis. *Clin Chest Med*. junio de 2016;37(2):165-79.
20. Hernandez Botero JS, Florian Perez MC. The History of Sepsis from Ancient Egypt to the XIX Century. En: Azevedo L, editor. *Sepsis - An Ongoing and Significant Challenge* [Internet]. InTech; 2012 [citado 27 de mayo de 2020]. Disponible en: <http://www.intechopen.com/books/sepsis-an-ongoing-and-significant-challenge/the-history-of-sepsis-from-ancient-egypt-to-the-xix-century>
21. Carr AC. Vitamin C administration in the critically ill: a summary of recent meta-analyses. *Crit Care* [Internet]. 30 de julio de 2019 [citado 14 de julio de 2020];23. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6664573/>
22. Lazăr A, Georgescu AM, Vitin A, Azamfirei L. Precision Medicine and its Role in the Treatment of Sepsis: A Personalised View. *J Crit Care Med*. 9 de agosto de 2019;5(3):90-6.
23. Kellum JA. Abnormal saline and the history of intravenous fluids. *Nat Rev Nephrol*. junio de 2018;14(6):358-60.
24. Ortiz María, González Alejandro, Peñasco Y, Azcune O. *HISTORIA DE LA FLUIDOTERAPIA*. 1.^a ed. España: Bubok Publishing S.L; 2019. 32 p.

25. Rewa O, Bagshaw SM. Principles of Fluid Management. *Crit Care Clin.* octubre de 2015;31(4):785-801.
26. Sartelli M, Kluger Y, Ansaloni L, Hardcastle TC, Rello J, Watkins RR, et al. Raising concerns about the Sepsis-3 definitions. *World J Emerg Surg WJES.* 2018;13:6.
27. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 23 de febrero de 2016;315(8):801-10.
28. Jiang J, Yang J, Mei J, Jin Y, Lu Y. Head-to-head comparison of qSOFA and SIRS criteria in predicting the mortality of infected patients in the emergency department: a meta-analysis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 11 de julio de 2018;26(1):56.
29. Sivayoham N, Blake LA, Tharimooopantavida SE, Chughtai S, Hussain AN, Cecconi M, et al. The REDS score: a new scoring system to risk-stratify emergency department suspected sepsis: a derivation and validation study. *BMJ Open.* 26 de 2019;9(8):e030922.
30. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 23 de febrero de 2016;315(8):775.
31. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med.* enero de 2008;36(1):296-327.
32. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* marzo de 2017;43(3):304-77.
33. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.* junio de 1992;101(6):1644-55.
34. Faust JS, Weingart SD. The Past, Present, and Future of the Centers for Medicare and Medicaid Services Quality Measure SEP-1: The Early Management Bundle for Severe Sepsis/Septic Shock. *Emerg Med Clin North Am.* febrero de 2017;35(1):219-31.
35. Hernández G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, Estenssoro E, Dubin A, Hurtado J, et al. Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status vs Serum Lactate Levels on 28-Day Mortality Among Patients With Septic Shock: The ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 19 de 2019;321(7):654-64.

36. Spiegel R, Gordon D, Marik PE. The origins of the Lacto-Bolo reflex: the mythology of lactate in sepsis. *J Thorac Dis.* 2 de enero de 2020;12(S1):S48-53.
37. Malbrain MLNG, Langer T, Annane D, Gattinoni L, Elbers P, Hahn RG, et al. Intravenous fluid therapy in the perioperative and critical care setting: Executive summary of the International Fluid Academy (IFA). *Ann Intensive Care.* 24 de mayo de 2020;10(1):64.
38. Nguyen HB, Jaehne AK, Jayaprakash N, Semler MW, Hegab S, Yataco AC, et al. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: insights and comparisons to ProCESS, ProMISe, and ARISE. *Crit Care Lond Engl.* 1 de julio de 2016;20(1):160.
39. Simpson SQ, Gaines M, Hussein Y, Badgett RG. Early goal-directed therapy for severe sepsis and septic shock: A living systematic review. *J Crit Care.* 2016;36:43-8.
40. Bou Chebl R, Jamali S, Sabra M, Safa R, Berbari I, Shami A, et al. Lactate/Albumin Ratio as a Predictor of In-Hospital Mortality in Septic Patients Presenting to the Emergency Department. *Front Med [Internet].* 2020 [citado 30 de septiembre de 2020];7. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2020.550182/full>
41. Lichtenauer M, Wernly B, Ohnewein B, Franz M, Kabisch B, Muessig J, et al. The Lactate/Albumin Ratio: A Valuable Tool for Risk Stratification in Septic Patients Admitted to ICU. *Int J Mol Sci.* 2 de septiembre de 2017;18(9).
42. Shin J, Hwang SY, Jo IJ, Kim WY, Ryoo SM, Kang GH, et al. Prognostic Value of The Lactate/Albumin Ratio for Predicting 28-Day Mortality in Critically ILL Sepsis Patients. *Shock Augusta Ga.* 2018;50(5):545-50.
43. Choi SJ, Ha EJ, Jhang WK, Park SJ. Association between the lactate/albumin ratio and mortality in pediatric septic shock patients with underlying chronic disease: retrospective pilot study. *Minerva Pediatr.* 13 de julio de 2016;
44. Moustafa AA, Antonios MA, Abdellatif EM, Hussain AH. Association of lactate/albumin ratio level to organ failure and mortality in severe sepsis in a pediatric intensive care unit in Egypt. *Turk J Pediatr.* 2018;60(6):691-701.
45. Rhodes A, Phillips G, Beale R, Cecconi M, Chiche JD, De Backer D, et al. The Surviving Sepsis Campaign bundles and outcome: results from the International Multicentre Prevalence Study on Sepsis (the IMPreSS study). *Intensive Care Med.* septiembre de 2015;41(9):1620-8.
46. Hu B, Xiang H, Dong Y, Portner E, Peng Z, Kashani K. Timeline of sepsis bundle component completion and its association with septic shock outcomes. *J Crit Care.* 7 de agosto de 2020;60:143-51.
47. Lynn NB, Gupta C, Vaaler M, Held J, Leon L. Severe sepsis 3-hour bundle compliance and mortality. *Am J Infect Control.* 2018;46(11):1299-300.

48. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive Care Med.* 2018;44(6):925-8.
49. Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. *The Lancet.* julio de 2018;392(10141):75-87.
50. Alam N, Oskam E, Stassen PM, Exter P van, van de Ven PM, Haak HR, et al. Prehospital antibiotics in the ambulance for sepsis: a multicentre, open label, randomised trial. *Lancet Respir Med.* 2018;6(1):40-50.
51. 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.* septiembre de 2015;43(9):1907-15.
52. Kalantari A, Rezaie SR. Challenging the One-hour Sepsis Bundle. *West J Emerg Med.* marzo de 2019;20(2):185-90.
53. Klimpel J, Weidhase L, Bernhard M, Gries A, Petros S. The impact of the Sepsis-3 definition on ICU admission of patients with infection. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* diciembre de 2019;27(1):98.
54. Gilbert JA. Sepsis care bundles: a work in progress. *Lancet Respir Med.* noviembre de 2018;6(11):821-3.
55. Engoren M, Seelhammer T, Freundlich RE, Maile MD, Sigakis MJG, Schwann TA. A Comparison of Sepsis-2 (Systemic Inflammatory Response Syndrome Based) to Sepsis-3 (Sequential Organ Failure Assessment Based) Definitions—A Multicenter Retrospective Study*. *Crit Care Med.* septiembre de 2020;48(9):1258-64.
56. Tugul S, Carron P-N, Yersin B, Calandra T, Dami F. Low sensitivity of qSOFA, SIRS criteria and sepsis definition to identify infected patients at risk of complication in the prehospital setting and at the emergency department triage. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 3 de noviembre de 2017;25(1):108.
57. Romanova M. Pathophysiology of sepsis. *J Vis Commun Med.* 2 de octubre de 2019;42(4):195-7.
58. Font MD, Thyagarajan B, Khanna AK. Sepsis and Septic Shock – Basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making. *Med Clin North Am.* julio de 2020;104(4):573-85.
59. Fernández-Sarmiento J, Salazar-Peláez LM, Carcillo JA. The Endothelial Glycocalyx: A Fundamental Determinant of Vascular Permeability in Sepsis. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc.* mayo de 2020;21(5):e291-300.
60. Gibson JL, Nesbitt ID. Fluid management. *Surg Oxf.* febrero de 2016;34(2):60-5.

61. Fernández JMC, Madriz JPD, García EC. Generalidades sobre fluidoterapia y desórdenes electrolíticos, enfoque en la farmacia hospitalaria: Primera Parte. *Pharm Care- Farmacoter* [Internet]. 2012 [citado 13 de julio de 2020];1(2). Disponible en: <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/pharmaceutical/article/view/10397>
62. Zayed YZM, Aburahma AMY, Barbarawi MO, Hamid K, Banifadel MRN, Rashdan L, et al. Balanced crystalloids versus isotonic saline in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care*. diciembre de 2018;6(1):51.
63. He H, Liu D, Ince C. Colloids and the Microcirculation: *Anesth Analg*. mayo de 2018;126(5):1747-54.
64. Casey JD, Brown RM, Semler MW. Resuscitation fluids: *Curr Opin Crit Care*. diciembre de 2018;24(6):512-8.
65. Rochweg 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*. 2 de septiembre de 2014;161(5):347.
66. Guyton Arthur, Hall J. *Tratado de fisiología médica*. 13.^a ed. España.: Elsevier España, S.L.U.; 2016. 2932 p.
67. Frost P. Intravenous fluid therapy in adult inpatients. *BMJ*. 6 de enero de 2015;350(jan06 13):g7620-g7620.
68. Boron W, Boulpaep E. *Fisiología médica*. 3.^a ed. España: Elsevier; 2017. 461-682 p.
69. Collet M, Huot B, Barthélémy R, Damoiseil C, Payen D, Mebazaa A, et al. Influence of systemic hemodynamics on microcirculation during sepsis. *J Crit Care*. 2019;52:213-8.
70. Rovas A, Seidel LM, Vink H, Pohlkötter T, Pavenstädt H, Ertmer C, et al. Association of sublingual microcirculation parameters and endothelial glycocalyx dimensions in resuscitated sepsis. *Crit Care Lond Engl*. 24 de julio de 2019;23(1):260.
71. Siegemund M, Hollinger A, Gebhard EC, Scheuzger JD, Bolliger D. The value of volume substitution in patients with septic and haemorrhagic shock with respect to the microcirculation. *Swiss Med Wkly*. 28 de 2019;149:w20007.
72. Merz T, Denoix N, Huber-Lang M, Singer M, Radermacher P, McCook O. Microcirculation vs. Mitochondria—What to Target? *Front Med* [Internet]. 2020 [citado 23 de septiembre de 2020];7. Disponible en: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2020.00416/full?fbclid=IwAR2dBwBRQS3ZLo-WCOWFXG9QozZcwVr_0rf2ZsqDM7v8gvDpPY7jtq2HwO8
73. Asfar P, Schortgen F, Boissramé-Helms J, Charpentier J, Guérot E, Megarbane B, et al. Hyperoxia and hypertonic saline in patients with septic shock (HYPERS2S): a two-by-two factorial, multicentre, randomised, clinical trial. *Lancet Respir Med*. 2017;5(3):180-90.

74. Malbrain MLNG, Van Regenmortel N, Saugel B, De Tavernier B, Van Gaal P-J, Joannes-Boyau O, et al. Principles of fluid management and stewardship in septic shock: it is time to consider the four D's and the four phases of fluid therapy. *Ann Intensive Care*. diciembre de 2018;8(1):66.
75. Ehrman RR, Gallien JZ, Smith RK, Akers KG, Malik AN, Harrison NE, et al. Resuscitation Guided by Volume Responsiveness Does Not Reduce Mortality in Sepsis: A Meta-Analysis. *Crit Care Explor* [Internet]. 23 de mayo de 2019 [citado 25 de septiembre de 2020];1(5). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7063966/>
76. Marik PE, Byrne L, van Haren F. Fluid resuscitation in sepsis: the great 30 mL per kg hoax. *J Thorac Dis*. febrero de 2020;12(S1):S37-47.
77. Hahn RG. Adverse effects of crystalloid and colloid fluids. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2017;49(4):303-8.
78. Mitchell KH, Carlbom D, Caldwell E, Leary PJ, Himmelfarb J, Hough CL. Volume Overload: Prevalence, Risk Factors, and Functional Outcome in Survivors of Septic Shock. *Ann Am Thorac Soc*. diciembre de 2015;12(12):1837-44.
79. Acheampong A, Vincent J-L. A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis. *Crit Care*. diciembre de 2015;19(1):251.
80. Bissell BD, Mefford B. Pathophysiology of Volume Administration in Septic Shock and the Role of the Clinical Pharmacist. *Ann Pharmacother*. abril de 2020;54(4):388-96.
81. Boyd JH, Forbes J, Nakada T, Walley KR, Russell JA. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med*. febrero de 2011;39(2):259-65.
82. Vincent J-L, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*. febrero de 2006;34(2):344-53.
83. Alsous F, Khamiees M, DeGirolamo A, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Negative fluid balance predicts survival in patients with septic shock: a retrospective pilot study. *Chest*. junio de 2000;117(6):1749-54.
84. Abulebda K, Cvijanovich NZ, Thomas NJ, Allen GL, Anas N, Bigham MT, et al. Post-ICU admission fluid balance and pediatric septic shock outcomes: a risk-stratified analysis. *Crit Care Med*. febrero de 2014;42(2):397-403.
85. Payen D, de Pont AC, Sakr Y, Spies C, Reinhart K, Vincent JL, et al. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care Lond Engl*. 2008;12(3):R74.

86. Sirvent J-M, Ferri C, Baró A, Murcia C, Lorencio C. Fluid balance in sepsis and septic shock as a determining factor of mortality. *Am J Emerg Med.* febrero de 2015;33(2):186-9.
87. Micek ST, McEvoy C, McKenzie M, Hampton N, Doherty JA, Kollef MH. Fluid balance and cardiac function in septic shock as predictors of hospital mortality. *Crit Care Lond Engl.* 20 de octubre de 2013;17(5):R246.
88. de Oliveira FSV, Freitas FGR, Ferreira EM, de Castro I, Bafi AT, de Azevedo LCP, et al. Positive fluid balance as a prognostic factor for mortality and acute kidney injury in severe sepsis and septic shock. *J Crit Care.* febrero de 2015;30(1):97-101.
89. Malbrain MLNG, Marik PE, Witters I, Cordemans C, Kirkpatrick AW, Roberts DJ, et al. Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice. *Anaesthesiol Intensive Ther.* diciembre de 2014;46(5):361-80.
90. Sadaka F, Juarez M, Naydenov S, O'Brien J. Fluid resuscitation in septic shock: the effect of increasing fluid balance on mortality. *J Intensive Care Med.* agosto de 2014;29(4):213-7.
91. Smith SH, Perner A. Higher vs. lower fluid volume for septic shock: clinical characteristics and outcome in unselected patients in a prospective, multicenter cohort. *Crit Care Lond Engl.* 8 de mayo de 2012;16(3):R76.
92. Samoni S, Vigo V, Reséndiz LIB, Villa G, De Rosa S, Nalesso F, et al. Impact of hyperhydration on the mortality risk in critically ill patients admitted in intensive care units: comparison between bioelectrical impedance vector analysis and cumulative fluid balance recording. *Crit Care Lond Engl.* 8 de abril de 2016;20:95.
93. Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, Ronco C, Bellomo R. Fluid balance and acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* febrero de 2010;6(2):107-15.
94. Byrne L, Van Haren F. Fluid resuscitation in human sepsis: Time to rewrite history? *Ann Intensive Care.* diciembre de 2017;7(1):4.
95. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, Engoru C, Olupot-Olupot P, Akech SO, et al. Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med.* 30 de junio de 2011;364(26):2483-95.
96. Andrews B, Semler MW, Muchemwa L, Kelly P, Lakhi S, Heimbürger DC, et al. Effect of an Early Resuscitation Protocol on In-hospital Mortality Among Adults With Sepsis and Hypotension: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 3 de octubre de 2017;318(13):1233-40.
97. Self WH, Semler MW, Bellomo R, Brown SM, deBoisblanc BP, Exline MC, et al. Liberal Versus Restrictive Intravenous Fluid Therapy for Early Septic Shock: Rationale for a Randomized Trial. *Ann Emerg Med.* 1 de octubre de 2018;72(4):457-66.

98. The CLASSIC Trial Group, The Scandinavian Critical Care Trials Group, Hjortrup PB, Haase N, Bundgaard H, Thomsen SL, et al. Restricting volumes of resuscitation fluid in adults with septic shock after initial management: the CLASSIC randomised, parallel-group, multicentre feasibility trial. *Intensive Care Med.* noviembre de 2016;42(11):1695-705.
99. Macdonald SPJ, Keijzers G, Taylor DM, Kinnear F, Arendts G, Fatovich DM, et al. Restricted fluid resuscitation in suspected sepsis associated hypotension (REFRESH): a pilot randomised controlled trial. *Intensive Care Med.* diciembre de 2018;44(12):2070-8.
100. Corl KA, Prodromou M, Merchant RC, Gareen I, Marks S, Banerjee D, et al. The Restrictive IV Fluid Trial in Severe Sepsis and Septic Shock (RIFTS): A Randomized Pilot Study. *Crit Care Med.* julio de 2019;47(7):951-9.
101. Kelm DJ, Perrin JT, Cartin-Ceba R, Gajic O, Schenck L, Kennedy CC. Fluid overload in patients with severe sepsis and septic shock treated with early goal-directed therapy is associated with increased acute need for fluid-related medical interventions and hospital death. *Shock Augusta Ga.* enero de 2015;43(1):68-73.
102. Sakr Y, Rubatto Birri PN, Kotfis K, Nanchal R, Shah B, Kluge S, et al. Higher Fluid Balance Increases the Risk of Death From Sepsis: Results From a Large International Audit. *Crit Care Med.* marzo de 2017;45(3):386-94.
103. Marik PE, Linde-Zwirble WT, Bittner EA, Sahatjian J, Hansell D. Fluid administration in severe sepsis and septic shock, patterns and outcomes: an analysis of a large national database. *Intensive Care Med.* mayo de 2017;43(5):625-32.
104. Varon J, Baron RM. A current appraisal of evidence for the approach to sepsis and septic shock. *Ther Adv Infect Dis [Internet].* 5 de julio de 2019 [citado 10 de enero de 2021];6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6613063/>
105. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med.* 8 de noviembre de 2001;345(19):1368-77.
106. ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med.* 1 de mayo de 2014;370(18):1683-93.
107. ARISE Investigators, ANZICS Clinical Trials Group, Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med.* 16 de octubre de 2014;371(16):1496-506.
108. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med.* 2 de abril de 2015;372(14):1301-11.

109. Meyhoff TS, Møller MH, Hjortrup PB, Cronhjort M, Perner A, Wetterslev J. Lower vs Higher Fluid Volumes During Initial Management of Sepsis. *Chest*. junio de 2020;157(6):1478-96.
110. Rewa O, Bagshaw SM. Principles of Fluid Management. *Crit Care Clin*. octubre de 2015;31(4):785-801.
111. Gordon D, Spiegel R. Fluid Resuscitation: History, Physiology, and Modern Fluid Resuscitation Strategies. *Emerg Med Clin North Am* [Internet]. 21 de julio de 2020 [citado 23 de septiembre de 2020]; Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0733862720300602>

ANEXOS

Yo Luis Carlos Robles Méndez , cédula de identidad número 116100693, en condición de egresado de la carrera de Medicina y Cirugía de la Universidad Hispanoamericana, y advertido de las penas con las que la ley castiga el falso testimonio y el perjurio, declaro bajo la fe del juramento que dejo rendido en este acto, que mi trabajo de graduación, para optar por el título de Licenciatura titulado “COMPARACIÓN DEL USO DE FLUIDO TERAPIA RESTRICTIVA VERSUS FLUIDOTERAPIA LIBERAL Y EFECTO SOBRE MORTALIDAD EN PACIENTES MAYORES DE 18 AÑOS CON SHOCK SÉPTICO: REVISIÓN SISTEMÁTICA RÁPIDA.” es una obra original y para su realización he respetado todo lo preceptuado por las Leyes Penales, así como la Ley de Derechos de Autor y Derecho Conexos, número 6683 del 14 de octubre de 1982 y sus reformas, publicada en la Gaceta número 226 del 25 de noviembre de 1982; especialmente el numeral 70 de dicha ley en el que se establece: *“Es permitido citar a un autor, transcribiendo los pasajes pertinentes siempre que éstos no sean tantos y seguidos, que puedan considerarse como una producción simulada y sustancial, que redunde en perjuicio del autor de la obra original”*. Asimismo, que conozco y acepto que la Universidad se reserva el derecho de protocolizar este documento ante Notario Público. Firmo, en fe de lo anterior, en la ciudad de San José, el 1 de Mayo de 2021.



Luis Carlos Robles Méndez.

Dr. Gerardo Montiel Larios Director
Carrera de Medicina y Cirugía Universidad Hispanoamericana.

Estimado señor:

El estudiante Luis Carlos Robles Méndez, cédula de identidad número 1-1610-0693, me ha presentado, para efectos de revisión y aprobación, el trabajo de investigación denominado **“Comparación del uso de fluido terapia restrictiva versus fluidoterapia liberal y efecto sobre mortalidad en pacientes mayores de 18 años con shock séptico: revisión sistemática rápida”**, el cual ha elaborado para optar por el grado académico de Licenciatura en Medicina y Cirugía.

He verificado que se han incluido las observaciones y hecho las correcciones indicadas, durante el proceso de tutoría y he evaluado los aspectos relativos a la elaboración del problema, objetivos, justificación; antecedentes, marco teórico, marco metodológico, tabulación, análisis de datos; conclusiones y recomendaciones.

Los resultados obtenidos por el postulante implican la siguiente calificación:

a)	ORIGINAL DEL TEMA	10%	10%
b)	CUMPLIMIENTO DE ENTREGA DE AVANCES	20%	15%
c)	COHERENCIA ENTRE LOS OBJETIVOS, LOS INSTRUMENTOS APLICADOS Y LOS RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN	30%	28 %
d)	RELEVANCIA DE LAS CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	20%	15%
e)	CALIDAD, DETALLE DEL MARCO TEÓRICO	20%	18%
Total			86%

Por consiguiente, se avala el traslado de la tesis al proceso de lectura.

Cordialmente,

Dr. Mario Tristán.

Director – General & CEO

International Health Central American Institute (IHCAI) Foundation, San José Costa Rica. Cochrane Centro Asociado para Centroamérica y el Caribe de habla hispana. (Cochrane Associated Centre for Central America and Spanish talking Caribbean) Harvard Medical School, Boston Mass. USA 1 Off Campus Associated Professor University of Connecticut, Farmington CT, USA School of Medicine Adjunct Professor

San José, 29. Abril 2020.

Srs.
Departamento de Registro
Universidad Hispanoamericana
Presente

Estimados:

El estudiante **Luis Carlos Robles Méndez**, cédula de identidad número **1-1610-0693**, me ha presentado, para efectos de revisión y aprobación, el trabajo de investigación denominado **COMPARACIÓN DEL USO DE FLUIDO TERAPIA RESTRICTIVA VERSUS FLUIDOTERAPIA LIBRERAL Y EFECTO SOBRE MORTALIDAD EN PACIENTES MAYORES DE 18 AÑOS CON SHOCK SÉPTICO: REVISIÓN SISTEMÁTICA RÁPIDA**. el cual ha elaborado para optar por el grado de Licenciatura.

He revisado y hecho observaciones basándome en mi función como lector, en lo referente a contenido analizado, coherencia entre el marco teórico y el análisis de datos; la consistencia de los datos recopilados y la coherencia entre estos y las conclusiones; asimismo, la aplicabilidad y originalidad de las recomendaciones, en términos de aporte de la investigación. He verificado que se han hecho las modificaciones mínimas aceptables, correspondientes a las observaciones indicadas.

Por lo anterior, en calidad de Lector metodológico, doy visto bueno al trabajo de investigación para que sea defendido públicamente.

Atentamente,

CHRISTIAN
DAVID
VALVERDE
SOLANO
(FIRMA)

Firmado digitalmente por
CHRISTIAN DAVID
VALVERDE
SOLANO (FIRMA)
Fecha: 2021.04.29
13:55:25 -06'00'

Christian Valverde Solano
1-1375-0845
Carnet No. 13482

BIBLIOTECA UNIVERSIDAD HISPANOAMERICANA

**CARTA DE AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA LA CONSULTA, LA
REPRODUCCIÓN PARCIAL O TOTAL Y PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA
DE LOS TRABAJOS FINALES DE GRADUACIÓN**

San José, 21/06/2021.

Señores:
Universidad
Centro de Información Tecnológico (CENIT)

Estimados Señores:

El suscrito Luis Carlos Robles Méndez, con número de identificación 1-1610-0693 autor del trabajo de graduación titulado **COMPARACIÓN DEL USO DE FLUIDO TERAPIA RESTRICTIVA VERSUS FLUIDOTERAPIA LIBERAL Y EFECTO SOBRE MORTALIDAD EN PACIENTES MAYORES DE 18 AÑOS CON SHOCK SÉPTICO: REVISIÓN SISTEMÁTICA RÁPIDA**, como requisito para optar por el grado de Licenciatura en Medicina y cirugía, sí autorizo a la Biblioteca de la Universidad Hispanoamericana para que con fines académicos, muestre a la comunidad universitaria la producción intelectual contenida en este documento.

De conformidad con lo establecido en la Ley sobre Derechos de Autor y Derechos Conexos N° 6683, Asamblea Legislativa de la República de Costa Rica.

Cordialmente,



1-1610-0693

Firma y Cédula de Identidad

ANEXO 1 (Versión en línea dentro del Repositorio)
LICENCIA Y AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA PUBLICAR Y
PERMITIR LA CONSULTA Y USO

Parte 1. Términos de la licencia general para publicación de obras en el repositorio institucional

Como titular del derecho de autor, confiero al Centro de Información Tecnológico (CENIT) una licencia no exclusiva, limitada y gratuita sobre la obra que se integrará en el Repositorio Institucional, que se ajusta a las siguientes características:

- a) Estará vigente a partir de la fecha de inclusión en el repositorio, el autor podrá dar por terminada la licencia solicitándolo a la Universidad por escrito.
- b) Autoriza al Centro de Información Tecnológico (CENIT) a publicar la obra en digital, los usuarios puedan consultar el contenido de su Trabajo Final de Graduación en la página Web de la Biblioteca Digital de la Universidad Hispanoamericana
- c) Los autores aceptan que la autorización se hace a título gratuito, por lo tanto, renuncian a recibir beneficio alguno por la publicación, distribución, comunicación pública y cualquier otro uso que se haga en los términos de la presente licencia y de la licencia de uso con que se publica.
- d) Los autores manifiestan que se trata de una obra original sobre la que tienen los derechos que autorizan y que son ellos quienes asumen total responsabilidad por el contenido de su obra ante el Centro de Información Tecnológico (CENIT) y ante terceros. En todo caso el Centro de Información Tecnológico (CENIT) se compromete a indicar siempre la autoría incluyendo el nombre del autor y la fecha de publicación.
- e) Autorizo al Centro de Información Tecnológica (CENIT) para incluir la obra en los índices y buscadores que estimen necesarios para promover su difusión.
- f) Acepto que el Centro de Información Tecnológico (CENIT) pueda convertir el documento a cualquier medio o formato para propósitos de preservación digital.
- g) Autorizo que la obra sea puesta a disposición de la comunidad universitaria en los términos autorizados en los literales anteriores bajo los límites definidos por la universidad en las “Condiciones de uso de estricto cumplimiento” de los recursos publicados en Repositorio Institucional.

SI EL DOCUMENTO SE BASA EN UN TRABAJO QUE HA SIDO PATROCINADO O APOYADO POR UNA AGENCIA O UNA ORGANIZACIÓN, CON EXCEPCIÓN DEL CENTRO DE INFORMACIÓN TECNOLÓGICO (CENIT), EL AUTOR GARANTIZA QUE SE HA CUMPLIDO CON LOS DERECHOS Y OBLIGACIONES REQUERIDOS POR EL RESPECTIVO CONTRATO O ACUERDO.