



RESUCITACIÓN DEL PACIENTE CON SEPSIS Y *SHOCK* SÉPTICO

Fluidoterapia en la sepsis y el *shock* séptico



Marcio Borges Sa^{a,*}, Iñigo Salaverría^{b,c} y Antonio Couto Cabas^{a,d}

^aUnidad Multidisciplinar de Sepsis, Servicio Medicina Intensiva, Hospital Universitario Son Llàtzer, Palma de Mallorca, España

^bGrupo Multidisciplinar de Sepsis. Instituto de Investigación Sanitaria de las Islas Baleares (IDISBA), Palma de Mallorca, España

^cDirector del Comité de Sepsis, Federación Ibérica y Panamericana de Medicina Intensiva (FEPIMCTI)

^dServicio de Medicina Intensiva, Hospital General, León, México

PALABRAS CLAVE

Reanimación;
Fluidoterapia;
Shock séptico

Resumen La reanimación con fluidos es una parte crucial en el tratamiento de la hipotensión y el *shock* de cualquier etiología y, particularmente en el *shock* séptico, un elemento esencial del *bundle* de atención inicial. Como todos los tratamientos en sepsis, también está expuesto a múltiples controversias: qué tipo de fluido, qué cantidad, en cuánto tiempo se administra, cuáles son los potenciales riesgos y la toxicidad. La principal guía, la *Surviving Sepsis Campaign*, sigue indicando los cristaloides como principal fluido en la reanimación. Pero la posibilidad de cristaloides balanceados sobre el suero salino al 0,9% o el uso combinado con albúmina en la reanimación del paciente séptico siguen en debate. Probablemente estemos delante de otro punto en que deberíamos considerar siempre individualizar tanto el tipo como la cantidad de fluidos que se administran en las fases inicial y de mantenimiento en el tratamiento de la sepsis y el *shock* séptico.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Resuscitation;
Fluid therapy
Septic shock

Fluid therapy in sepsis and septic shock

Abstract Fluid resuscitation is a crucial part of the treatment of hypotension and shock of any etiology. Particularly in septic shock, it is an essential element of the initial care bundle. Like all treatments in sepsis, it is also subject to multiple controversies: what type of fluid, how much, how long to administer it, potential risks, toxicity? The main guideline, the *Surviving Sepsis Campaign*, continues to indicate crystalloids as the main fluid in resuscitation. But the possibility of crystalloids balanced on 0.9% saline or combined use with albumin in the resuscitation of the septic patient is still under debate. This is probably another point where we should always consider individualizing both the type and amount of fluids to be administered in both the initial and maintenance phases of the management of sepsis and septic shock.

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

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mborges1967@yahoo.es (M. Borges Sa).

Introducción

La sepsis es un síndrome clínico basado en una compleja y dinámica interacción entre patógeno y huésped. La identificación de diferentes fenotipos y la heterogeneidad de la sepsis obligan a cambiar paradigmas en el diagnóstico-tratamiento¹.

En los últimos años, se ha (r)evolucionado la atención de la sepsis, con especial enfoque en el *shock* séptico (SS) por su gravedad y su mayor morbimortalidad. Consensos como la *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) o el Documento Código Sepsis (DCS) en España han intentado homogeneizar el tratamiento diagnóstico-terapéutico^{1,4}, y se ha demostrado que la introducción del concepto de los *bundles* o paquetes de medidas mejora la atención e incluso la morbimortalidad^{1,5}. La SSC enfatiza la importancia del *bundle* de la primera hora: obtener hemocultivos (y otros cultivos), determinar el lactato plasmático, el rápido inicio de una adecuada antibioticoterapia empírica y fluidoterapia y administración precoz de vasopresores⁴. El DCS amplía estos *bundles* hasta 4 y destaca la importancia del tratamiento integral e individualizado en las diferentes fases de la sepsis^{1,5}.

En los últimos 15 años, una serie de estudios observacionales, ensayos clínicos y consensos han mantenido importantes controversias sobre la reanimación con fluidos en la sepsis. Estas se basan en qué tipo de fluido es el más adecuado, qué cantidad, cuánto tiempo se debe administrar o cómo se debe monitorizar la respuesta hemodinámica. Tiene importancia capital evitar balances hídricos positivos por el aumento de la morbimortalidad. Otra cuestión importante es el inicio más precoz de los vasopresores^{1,2,4-10}.

Por ello, en este artículo se revisan los principales conceptos, estudios y controversias de la reanimación con fluidos en enfermos sépticos.

Justificación fisiopatológica del papel de la fluidoterapia en la sepsis y el *shock* séptico

El SS se caracteriza por una distribución anormal del flujo sanguíneo en los diferentes tejidos, con la consiguiente caída de la presión arterial media (PAM), así como la disminución del retorno venoso. La vasodilatación venosa da lugar a un aumento del volumen intravascular a expensas de volumen no estresado (incapaz de generar presión que venza la distensibilidad y la capacitancia de la pared venosa), lo que produce una disminución del retorno venoso y el gasto cardíaco (GC) del ventrículo derecho (VD), que se transmite posteriormente al ventrículo izquierdo (VI) disminuyendo su precarga y el GC^{1,2,6-11}.

Simultáneamente a la vasodilatación arterial y venosa por vasoplejía, se incrementan los mediadores de la respuesta inmunitaria innata, que puede resultar en lesión microvascular, un suministro inadecuado de oxígeno a los tejidos y un metabolismo celular inadecuado^{8,9-12}.

Hay varios factores asociados con el descenso del retorno venoso. El más importante es la inmovilización venosa (en pequeños y grandes vasos) que puede complicarse aún más por la escasa ingesta/administración de líquidos o el aumento de las pérdidas intravasculares durante la fase inicial de la sepsis. Otro mecanismo importante, que puede empeorar aún más dicho retorno venoso y consecuentemente la microcirculación, es el daño endotelial que genera

fuga capilar hacia el intersticio^{2,6,9-11}. Este puede generar un síndrome compartimental celular y estimular la producción de citocinas proinflamatorias, que mantiene un ciclo y pérdida de la homeostasis².

Las manifestaciones clínicas y analíticas precoces más importantes del SS son hipotensión arterial (PAM < 65 mmHg), mala perfusión (disminución de la diuresis y alteración cutánea o de conciencia), empeoramiento de la saturación venosa mixta de oxígeno (SatVO₂) y el aumento del lactato plasmático. El SS es una entidad más compleja que la hipotensión arterial, pues puede haber *shock* tisular sin hipotensión arterial^{1,2}.

La administración de fluidos en el SS se basa en intentar que aumente el volumen intravascular y en consecuencia el retorno venoso para contrarrestar la “hipovolemia” relativa. De esta forma se favorece el aumento de la precarga del VD y, en ausencia de fallo de este, la precarga y el GC del VI y, por tanto, la mejoría de la perfusión tisular y del transporte de oxígeno^{1,2,4,7,9}.

Los principales elementos para una reanimación eficaz con fluidos dependerán del tipo de fluido elegido, así como el volumen y el tiempo de administración. Pero también es un factor determinante la monitorización de la respuesta hemodinámica, tanto para evaluar su respuesta como para evitar la sobrecarga hídrica^{2,6-13}.

En la tabla 1 se describen las 4 fases de fluidoterapia en la reanimación del SS según distintos parámetros: a) fase 1: reanimación; b) fase 2: optimización; c) fase 3: estabilización o consolidación, y d) fase 4: evacuación o desescalada terapéutica^{2,6-9,12,13}.

La fase 1 o de reanimación tiene como principal objetivo salvar al paciente. Para ello se debe alcanzar una PAM y un GC mínimos para mantener la perfusión tisular. No es necesaria una monitorización sofisticada, pero sí vigilar los signos vitales. También se deben considerar intervenciones/tratamientos concomitantes, como drenajes o revascularización.

La fase 2 es la de optimización de la terapia y el principal objetivo es mejorar la disponibilidad intracelular de oxígeno. Además de incrementar la PAM y el GC, se puede necesitar un aumento de la hemoglobina con transfusiones. La respuesta a la fluidoterapia se monitoriza eficaz y rápidamente con el lactato plasmático y/o la SatVO₂, así como con los parámetros de la precarga.

La fase 3 o de estabilización es un momento de consolidación de la terapia con fluidos e intenta prevenir la disfunción orgánica (DO), incluso en pacientes que ya han llegado a la estabilidad hemodinámica. Se debe asistir a los diferentes órganos para evitar sus respectivas disfunciones, que son un factor independiente de mayor morbimortalidad.

Por último, la fase 4, denominada de evacuación o desescalada terapéutica hídrica, es clave para la eficacia global de la reanimación por fluidos. Su principal objetivo es alcanzar balances hídricos negativos. Destaca la desresucitación, con lo que se busca la desescalada, la disminución de los fluidos y forzar el balance hídrico negativo proporcionados previamente en la resucitación. Para ello, se busca facilitar la eliminación espontánea o forzada de líquidos a través de diuréticos o técnicas de reemplazo renal (TRR) y reducir/suspender los fármacos vasoactivos.

Las principales complicaciones asociadas con la sobrecarga hídrica se exponen en la tabla 2^{1,2,4,7-15}.

Tabla 1 Fases de la reanimación por fluidos en el shock séptico

Variables	Fase 1: reanimación	Fase 2: optimización	Fase 3: estabilización	Fase 4: desescalada- evacuación
Tiempo de presentación	Minutos	Horas	Horas-días	Días-semanas
Forma de presentación	Sepsis o <i>shock</i> séptico	Inestabilidad hemodinámica o <i>shock</i>	Ausencia de <i>shock</i>	Recuperación del <i>shock</i> o persistencia de permeabilidad capilar aumentada
Mecanismo de inestabilidad	Primera señal: inflamación	Segunda señal: isquemia-reperusión	Segunda señal: isquemia-reperusión	Tercera señal: permeabilidad capilar aumentada
Cómo se aplica la terapia con fluidos	Bolo de 30 ml/kg. Monitorización de respuesta a la fluidoterapia basada en parámetros dependientes de la precarga	Bolo basado en parámetros dependientes de la precarga, preferentemente dinámicos, de respuesta a los fluidos. Tb con lactato y SatvO ₂	Solamente para mantenimiento y/o como reposición de otras pérdidas	Reversión del balance hídrico positivo
Resultado	Supervivencia inmediata del paciente	Rescate o asistencia de órganos	Rescate o asistencia de órganos	Recuperación de la disfunción orgánica
Riesgos	Reanimación insuficiente	Reanimación insuficiente o sobrecarga hídrica (edema pulmonar, síndrome compartimental celular, hipertensión abdominal)	Sobrecarga hídrica (edema pulmonar, síndrome compartimental celular, hipertensión abdominal)	Eliminación excesiva de líquidos y posibilidad de hipotensión y/o hipoperfusión tisular
Balance hídrico	Positivo	Neutral	Neutral o negativo	Negativo
Objetivo principal	Administración de fluidos guiada por objetivos	Basada en asistencia de órganos y mantenimiento de la perfusión tisular	Tratamiento de fluidos conservador y tardío	Eliminación tardía de líquidos basada en objetivos

Modificada de las referencias 1, 4, 6, 7 y 8.

Tabla 2 Diferentes complicaciones de la sobrecarga hídrica

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

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

Cantidad de fluidos en la resucitación de la sepsis y monitorización de la respuesta

La cantidad de fluidos en la resucitación de la sepsis, tanto en su fase inicial como las horas y días posteriores, sigue siendo un tema controvertido^{1,2,4,6}.

Con el objetivo de proponer un tratamiento unificado la SSC, tanto en 2016 como en 2021, aconsejó, con débil grado de recomendación y baja evidencia científica, administrar cristaloides a 30 ml/kg de peso ideal vía endovenosa en las primeras 3 h de la resucitación inicial con fluidos^{3,4}. No obstante, dicha cantidad de líquido se basa exclusivamente en estudios observacionales y no en ensayos prospectivos que comparen resultados de la administración de diferentes volúmenes de fluidos⁷. Esto dio lugar a una corrección en la nueva guía de 2021, en la que reaparecen los 30 ml/kg como recomendación de bajo grado y nivel de evidencia⁴.

En cuanto a la velocidad de la administración, también hay controversias. El reciente ensayo clínico aleatorizado con más de 10.000 pacientes críticos realizado en Brasil, Basics, no encontró diferencia significativa en la mortalidad a los 90 días entre una administración lenta (333 ml/h) y una rápida (999 ml/h)¹⁶.

Dados el posible deterioro orgánico y el aumento de la mortalidad asociado con un exceso de volumen, es necesario individualizar el tratamiento. Para ello se requiere una evaluación inicial exhaustiva y una reevaluación continua de la respuesta al tratamiento basada en parámetros hemodinámicos estáticos o, preferentemente, dinámicos^{2,12,13,15,17}.

Índices estáticos

Clásicamente, se han utilizado los índices estáticos para determinar si el paciente responde a los líquidos y guiar así la fluidoterapia. La determinación de la precarga del VD a través de la presión venosa central (PVC), la precarga del VI a través de la presión de oclusión de la arteria pulmonar (PAOP), la determinación de parámetros volumétricos por termodilución transpulmonar o la medición de los volúmenes telediastólicos ventriculares por ecocardiografía son los parámetros estáticos más utilizados para determinar el estado intravascular del paciente^{7,8,11}.

No obstante, los parámetros estáticos se han demostrado malos predictores de la volemia de la respuesta al volumen con valor predictivo moderado y con predicción aceptable tan solo en valores extremos. Son más útiles para determinar el riesgo potencial de administrar más líquidos que para predecir de manera fiable la respuesta al volumen, por lo que son marcadores de precarga y no de la respuesta a esta¹⁷⁻¹⁹. A pesar de ello, los marcadores estáticos de precarga siguen siendo ampliamente utilizados para guiar el tratamiento con fluidos, tal y como muestra el estudio observacional FENICE²⁰.

Índices dinámicos

Se ha demostrado una mejor precisión diagnóstica de los índices dinámicos para predecir la capacidad de respuesta a los fluidos^{1-6,21}. Así, tanto el DCS como la SCC sugieren el uso de índices dinámicos frente estáticos para predecir la res-

puesta a la administración de fluidos^{1,4}. A continuación se describen algunos de ellos.

Variación de volumen sistólico (VVS) y variación de la presión de pulso (VPP)

Probablemente los parámetros más utilizados, se basan en la repercusión de la positiva intratorácica secundaria a la ventilación mecánica en la precarga y, por consiguiente, en el GC. La presión positiva reduce la precarga en el VD; si esto se transmite a la precarga del VI y, por ende, disminuye el volumen sistólico del VI de forma cíclica con la presión positiva, indicaría que ambos ventrículos son dependientes de la precarga^{2,6,9,16,20,21}.

No obstante, el VVS y el VPP presentan limitaciones importantes. Requieren de ventilación mecánica y son poco fiables en caso de respiración espontánea. Su fiabilidad también disminuye en caso de arritmia cardíaca, bajos volúmenes tidales (V_t) o baja distensibilidad pulmonar (p. ej., en el síndrome de distrés respiratorio agudo [SDRA]), esternotomía, aumento de la presión intraabdominal, frecuencias respiratorias altas o insuficiencia cardíaca derecha²¹⁻²³.

Colapsabilidad o distensibilidad de la vena cava

Los cambios de la presión intratorácica inducidos por la ventilación mecánica generan variaciones en las venas cavas cuando la precarga es baja, lo que permite estimar la respuesta a la administración de volumen, tanto la variación del diámetro de la vena cava inferior, por ecografía transtorácica, como la colapsabilidad de la vena cava superior por ecografía transesofágica^{2,6,23}.

Su fiabilidad para predecir la respuesta ha sido cuestionada por sus limitaciones²³. Al igual que en el caso de la VVS y la VPP, la precisión de dichas mediciones disminuye considerablemente en pacientes en respiración espontánea —en cuyo caso parece que solo las variaciones de gran amplitud predicen buena respuesta a los líquidos^{6,24}— y los casos de V_t bajos o baja distensibilidad pulmonar^{6,24}. Además, requiere pericia con la ecografía transtorácica o transesofágica (en el caso de la vena cava superior). A diferencia de la VPP y la VVS, los índices de colapsabilidad y distensibilidad de la vena cava sí son fiables en pacientes con arritmias cardíacas^{2,20,24-26}.

Fluid challenge

Clásicamente esta prueba se basa en la administración de un volumen de 250-500 ml de líquido en 30 min, y si produce un aumento del GC $\geq 15\%$, se considera dependiente de precarga y, por lo tanto, respuesta a la administración de fluidos^{2,6-9}.

No obstante, tiene principalmente dos limitaciones. Por un lado, requiere la medición continua del GC; por otro, la administración deliberada de fluidos para predecir la respuesta es en sí misma un tratamiento que contribuye a la sobrecarga de líquidos y la hemodilución. Esto último ha dado lugar al desarrollo de una provocación con minifluidos, en la que se administran solo 100 ml de líquido en corto tiempo, con una fiabilidad de predicción de respuesta a fluidos incluso mejor que la VPP. No obstante, como ya se ha comentado, requiere una medición precisa del GC^{9,27,28}.

Elevación pasiva de las piernas

Se trata de un *fluid challenge* “interno”, reversible, reproducible y de aproximadamente 300 ml de sangre, suficiente para inducir un aumento significativo del GC que predice de manera fiable la respuesta a la administración exógena de líquidos. Se trata de una prueba fiable en pacientes en respiración espontánea, con bajos volúmenes o baja distensibilidad pulmonar, así como en caso de hipertensión intraabdominal. Pese a que puede producir un aumento de la PAM en situaciones de dependencia de precarga y, por consiguiente, respuesta a los líquidos, los cambios de la presión arterial no permiten determinar con fiabilidad si los pacientes responden a los líquidos. Por ello se requiere la medición continua del GC con técnicas invasivas o no invasivas^{1,9,29,30}.

Prueba de oclusión al final de espiración

Consiste en realizar una pausa espiratoria durante al menos 15 s. Si el GC aumenta más del 5%, indica que ambos ventrículos son dependientes de la precarga. Requiere medición continua del GC (tanto invasiva como no invasiva) y es fiable en caso de Vt bajo y baja distensibilidad pulmonar; por lo tanto, en el SDRA. Una posible limitación es la ventilación en decúbito prono y no se puede realizar con pacientes que no se encuentren intubados o no toleren pausas espiratorias ≥ 15 s^{1,6,9,21,22}.

Otros índices de respuesta a volumen

Aclaramiento de lactato sérico

Se ha propuesto normalizar su concentración como objetivo de la reanimación inicial en el SS. Sin embargo, las cifras de lactato sérico han de interpretarse en el contexto clínico y tras descartar otras causas de incremento. En cualquier caso, en una estrategia guiada por el lactato se ha de tener cautela y solo para las primeras horas del SS, en las que la hiperlactacidemia es secundaria a disfunción tisular por hipoperfusión^{1,4,6}.

Normalización del tiempo de llenado capilar

Medida alternativa y no invasiva cuando no se dispone de monitorización hemodinámica. Permite evaluar con seguridad y eficacia la administración de fluidos según la perfusión tisular. Se ha demostrado una eficacia similar a la del tratamiento guiado por el aclaramiento de lactato^{31,32}.

Los índices y parámetros hemodinámicos nunca deben considerarse de manera aislada y con valores predeterminados, sino como un dato más que apoya una sospecha fundada en una correcta y completa valoración del enfermo, y siempre se debe individualizar cada caso^{1,2,4-9}.

Características de los distintos tipos de fluidos

Los fluidos se clasifican según su comportamiento frente a la membrana capilar y hay de 2 tipos: cristaloides y coloides (tabla 3 y tabla 4).

Cristaloides

Los cristaloides generalmente están constituidos por agua y sales minerales, que se diluyen y difunden junto con el disolvente. La mayoría de las soluciones cristaloides se distribuyen bien en el líquido intracelular y extracelular, con un alto índice de eliminación: a los 60 min de la infusión, solamente permanece el 20% del volumen infundido en el espacio intravascular^{1,11}.

Soluciones no balanceadas

Las soluciones no balanceadas son todas las que tienen osmolaridad, tonicidad y contenido electrolítico distinto del plasma. La más utilizada es la solución salina al 0,9%, (SS0,9%) mal denominada “fisiológica”, pues es hipertónica y ácida respecto al plasma y contiene una cantidad supranormal de sodio y cloro. Su capacidad de expandir la volemia depende de la concentración de sodio: cuanto mayor concentración, más incremento de la volemia^{7,8}. No existe evidencia para administrar suero hipertónico para la resucitación en la sepsis^{4,6-8}.

Las soluciones glucosadas también tienen una osmolaridad diferente, y cuanto mayor concentración de glucosa, mayor osmolaridad. Sin embargo, las soluciones glucosadas no contienen electrolitos y tienen un coeficiente de Staverman extremo bajo, de ahí que se conozcan como agua libre. Su permanencia en el espacio intravascular es muy corta^{2,8}.

Las soluciones no balanceadas tienen en común varios efectos adversos. Todas hacen un efecto de dilución, mientras que las de alto contenido en NaCl generan hipercloremia y eventualmente acidosis¹¹.

Soluciones balanceadas

Las soluciones balanceadas son las más parecidas al plasma y tienen un amortiguador como lactato, acetato o malato, y cloro ≤ 110 mEq/l; también se las llama bajas en cloro, en lugar de balanceadas. Por ejemplo, la solución de Hartmann tiene como variante el Ringer lactato como amortiguador. La solución Plasmalyte[®] tiene una osmolaridad cercana a la del plasma; además contiene acetato y malato como amortiguador, lo cual genera menor desequilibrio acidobásico^{1,4}.

Coloides

Los coloides son suspensiones de partículas sólidas muy finas, de 10^{-9} a 10^{-5} m, que no se difunden con su disolvente cuando este tiene que atravesar una membrana porosa. Las macromoléculas pueden estar elaboradas a partir de proteínas o carbohidratos, por lo que todos los coloides en el mercado son sintéticos (dextranos, hidroxietilalmidón [HEA] y gelatinas) con excepción de la albúmina. El HEA y las gelatinas tienen similar capacidad de expansión plasmática^{1,7,11}.

Aunque los coloides tienen tendencia a permanecer más tiempo en el espacio intravascular, depende en gran parte de la integridad del glucocáliz; en la sepsis, como otros síndromes, hay una pérdida, lo que aumenta el paso de los coloides a través de la membrana capilar, o sea, fuga capilar al intersticio⁷⁻⁹.

Tabla 3 Composición de los principales tipos de cristaloideos frente al plasma

Tipo de soluciones	Soluciones balanceadas						Soluciones no balanceadas					
	Plasma	Ringer lactato	Ringer acetato	Plasmalyte® (Baxter International)	Isolyte S® (B. Braun Medical Inc.)	NaCl 0,9%	NaCl 0,18% / glucosa 4%	NaCl 0,45% / glucosa 4%	Glucosa 5%	Hartmann	NaHCO ₃ 1,26%	NaHCO ₃ 1,4%
Na ⁺ (mmol/l)	135-145	130	130	140	141	154	31	77	131	150	167	1.000
K ⁺ (mmol/l)	3,5-4,5	4	5	5	5				5			
Cl ⁻ (mmol/l)	95-105	109	112	98	98	154	31	77	111			
Ca ²⁺ (mmol/l)	2,2-2,6	1,5	1						2			
Mg ²⁺ (mmol/l)	0,8-1,2	1	1	1,5	3							
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	24-32	28	27	27 mmol (acetato) 23 mmol (gluconato)	27 mmol (acetato) 23 mmol (gluconato)				29	150	167	1.000
Lactato (mmol/l)	1	28							29			
Fosfato (mmol/l)	0,8-1,2				1							
Glucosa (mmol/l)	3,5-6,0						236	278				
PH	7,35-7,45	6,0-7,5	6,0-8,0	4,0-6,5	6,3-7,3	5,5	3,5-5,5	3,5-6,5	3,5-5,5	7,0-8,5	7,0-8,5	7,0-8,5
Osmolaridad (mOsmol/l)	275-295	273	277	295	295	308	284	406	278	301	333	2.000

Tabla 4 Composición de los diferentes tipos de coloides frente al plasma

Parámetro	Plasma	Albúmina 5%		Albúmina 20%		Haemacel®		Gelofusine® (B. Braun Medical Inc.)		Geloplasma® (Fresenius Kabi)		Dextran® 40		Dextran® 70 en NaCl		Hetastarch® 6% HES130/0.4 (B. Braun Medical Inc.)		
		Donante humano	Donante humano	Donante humano	Donante humano	Gelatina bovina	Gelatina bovina	Gelatina bovina	Gelatina bovina	Gelatina bovina	Gelatina bovina	Sucrosa	Sucrosa	Sucrosa	Sucrosa	Sucrosa	Sucrosa	Almidón de maíz
Na ⁺ (mmol/l)	135-145	148	130	145	154	154	154	154	154	154	154	154	154	154	154	154	154	154
K ⁺ (mmol/l)	3,5-4,5			5,1														
Cl ⁻ (mmol/l)	95-105	128	77	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120
Ca ²⁺ (mmol/l)	2,2-2,6			6,25														
Mg ²⁺ (mmol/l)	0,8-1,2																	
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	24-32																	
Lactato (mmol/l)	1																	
Glucosa (mmol/l)	3,5-6,0																	
Acetato																		
Malato																		
Octanotato		8	16															
PH	7,35-7,45	6,4-7,4	6,7-7,3	7,4	7,4	7,4	7,4	7,4	7,4	7,4	7,4	7,4	7,4	7,4	7,4	7,4	7,4	7,4
PM (kD)		69	69	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
Osmolaridad (mOsmol/l)	275-295	309	130	274-300	274	274	274	274	274	274	274	274	274	274	274	274	274	274
Vida media efectiva (h)		15	15	5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5

HES: hidroxietilalmidón; PM: peso molecular.

El gran peso molecular, teóricamente, confiere un alto coeficiente de reflexión de Staverman; sin embargo, en la práctica clínica el líquido en el que estas macromoléculas están suspendidas puede difundir pasivamente al intersticio o por medio de gradientes de presión oncótica^{1,9}.

La albúmina es la proteína más abundante en el plasma humano (50-60%) y aporta el 80% de la presión oncótica del plasma. Regula la presión coloidoncótica, trasporta fármacos, es antioxidante y modula el óxido nítrico^{7,9,11}.

Evidencias en fluidoterapia en la resucitación de la sepsis

Cristaloides

Los cristaloides siguen siendo los fluidos más indicados para el tratamiento inicial de la sepsis y el SS^{1,2,4-13}.

En 2014, un estudio retrospectivo observó menor mortalidad dependiente de la dosis en pacientes con SS reanimados en las primeras 48 h con una combinación de cristaloides clásicos y balanceados, comparados con los que habían recibido solo SS0,9%³³.

Otro estudio con *propensity score* comparó el SS0,9% con 2 soluciones balanceadas (Plasmalyte® y Normosol®) en más de 3.000 pacientes con criterios de SRIS que habían recibido más de 500 ml en las primeras 48 h. Se observó que el SS0,9% incrementaba la mortalidad, las complicaciones cardíacas, respiratorias y hemáticas, la necesidad de reemplazo de electrolitos e infecciones, pero no en los riñones³⁴.

El ensayo aleatorizado SMART, con más de 15.000 pacientes críticos, comparó la SS0,9% con cristaloides balanceados (Ringer lactato o Plasmalyte®). El objetivo combinado era: mortalidad a los 30 días y/o aparición de insuficiencia renal aguda con necesidad de TRR. Hubo un mayor beneficio en el grupo de cristaloides balanceados, pero al analizar el subgrupo con 1.600 pacientes sépticos, estos resultados eran más marcados. Incluso había una disminución significativa de la mortalidad a los 30 días^{35,36}.

Sin embargo, en un reciente estudio aleatorizado con 10.520 pacientes críticos que comparó la SS0,9% con solución balanceada, no hubo diferencia significativa en la mortalidad a los 90 días (el 27,2 frente al 26,4% respectivamente). Hay que destacar que el 48,4% eran pacientes de cirugía programada, aunque el 60% tenía hipotensión o tomaba vasopresores, pero solamente alrededor del 18% estaban sépticos³⁷.

Otro reciente estudio aleatorizado, controlado y a doble ciego en 53 unidades de cuidados intensivos (UCI) de Australia y Nueva Zelanda comparó una solución balanceada (Plasmalyte® 148) con la SS0,9% en 5.037 pacientes. Los autores no observaron diferencias significativas entre los 2 grupos en la mortalidad a los 90 días, la aparición de insuficiencia renal aguda o el número de otros efectos secundarios³⁸.

Coloides sintéticos

El uso de coloides tipo almidones (HEA) se han asociado a distintos efectos secundarios, tales como anafilaxia, coagulopatía o insuficiencia renal. El HEA tiene mayor poder oncótico cuanto mayor peso molecular (PM) tenga y un efecto

más duradero cuanto mayor sea su índice de sustitución (IS). Hace varios años, el ensayo VISEP asoció la dosis de HEA (PM, 200; IS, 0,5) con insuficiencia renal aguda, necesidad de TRR y mayor mortalidad³⁹. Posteriormente, el 6S también describió una mayor mortalidad dependiente de la necesidad de TRR a los 90 días en los pacientes sépticos reanimados con HEA 130/04 comparados con el Ringer acetato⁴⁰. En 2013, un metanálisis incluyó a 3.456 pacientes sépticos para comparar HES 130/0,38-0,45 frente a cristaloides o albúmina. Los autores no encontraron diferencias en mortalidad, pero en el grupo de HEA se incrementó significativamente el riesgo de TRR y administración de hemoderivados⁴¹. Estos resultados se confirmaron en 2 metanálisis posteriores^{42,43}. Uno de ellos incluyó 38 ensayos con más de 10.800 pacientes diagnosticados de sepsis, traumatismos o hipovolemias en Urgencias o UCI entre 1982 y 2012. Se comparó HEA con cristaloides, gelatinas y albúmina. No hubo diferencias en la mortalidad y la estancia en UCI u hospitalaria entre los grupos. Sin embargo, en el análisis de subgrupos los pacientes tratados con HES presentaban un significativo aumento de la insuficiencia renal aguda y necesidad de TRR⁴³.

Un estudio con 7.000 pacientes de 34 UCI comparó la SS0,9% con coloides frente a HEA. La dosis máxima de HEA fue 50 ml/kg/día. No hubo diferencias de mortalidad a los 90 días, pero sí un incremento estadísticamente significativo de la necesidad de TRR en el grupo de HEA, con un incremento relativo del 21%. Este grupo también presentaba más insuficiencia renal aguda, eritema y prurito, insuficiencia hepática y necesidad de transfusiones, aunque en el grupo de HEA mejoró la insuficiencia cardíaca y disminuyó la necesidad y el tiempo de vasopresores⁴⁴. Por todo ello, desde 2013 las autoridades sanitarias españolas han restringido el uso de coloides tipo HEA por los potenciales efectos secundarios graves en pacientes sépticos^{1,11}.

Sobre las gelatinas hay menos estudios, aunque la mayoría no aporta beneficios comparadas con los cristaloides, y varios de ellos describen mayor riesgo de anafilaxia, hemorragias, insuficiencia renal o mortalidad hospitalaria^{1,4,45,46}.

Una revisión sistematizada de la literatura y metanálisis de 40 estudios prospectivos y ensayos clínicos con 3.275 pacientes evaluó la seguridad de las gelatinas comparadas con un grupo de control que incluía a pacientes tratados con SS0,9%, Ringer lactato, plasma y albúmina. La dosis media de las gelatinas fue 17 ml/kg en las primeras 24 h, una media de 1 l. Los autores concluyen que eran heterogéneos los grupos de pacientes y los estudios. No observaron aumento de transfusiones, insuficiencia renal o mortalidad entre gelatinas y el grupo de control con una dosis de 17 ml/kg. Sin embargo, cuando la dosis de gelatinas era > 30 ml/kg, aumentaba el riesgo de mortalidad y de transfusiones⁴⁶.

Albúmina

El coloide natural que genera mucho debate es la albúmina. El ensayo SAFE incluyó a casi 7.000 pacientes críticos y comparó los tratamientos con SS0,9% y con albúmina al 4% en la reanimación inicial. La principal conclusión fue que no se observaron diferencias en la mortalidad⁴⁷, pero al analizar el subgrupo de pacientes sépticos de la serie, los tratados con albúmina al 4% presentaban una mortalidad significativamente menor (*odds ratio* [OR] = 0,71; p = 0,03). Otro in-

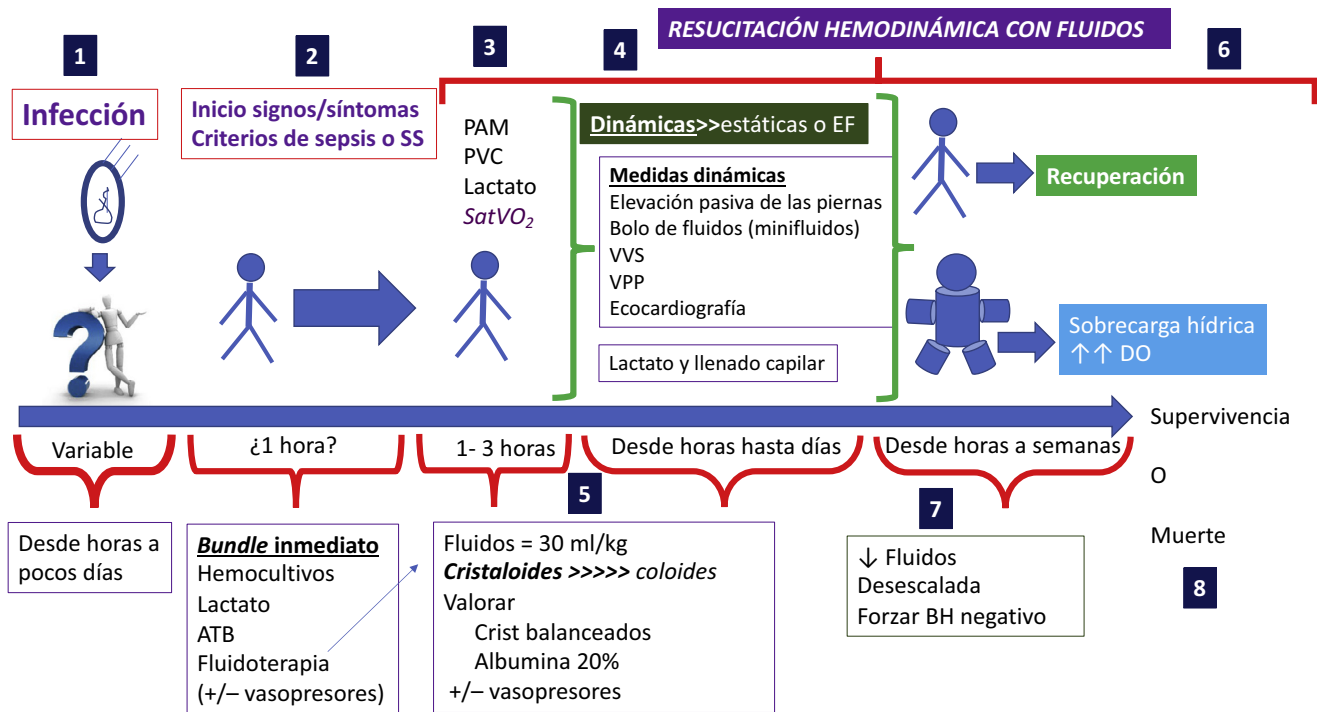


Figura 1 Resumen del papel de la fluidoterapia en las diferentes fases de la resucitación en la sepsis.

1. Infección y potencial inicio de los fenómenos fisiopatogénicos de la sepsis: tiempo muy variable, desde horas hasta días después.
2. Ya empiezan los signos/síntomas de alteraciones clínicas/analíticas/radiológicas compatibles con inflamación y DO de sepsis. Estos son muy variables y dependen de la interacción entre patógeno y huésped. Por ejemplo, la variabilidad fenotípica de presentación de una sepsis depende de varios factores: genómicos del paciente, del tipo de patógeno (virus o bacteria), ambientales, administración de otros fármacos (p. ej., quimioterapia), etc. En este momento de detección hay que proceder al *bundle* inicial: toma de hemocultivos, iniciar ATB, lactato plasmático, e iniciar tratamiento hemodinámico con fluidoterapia y considerar VP.
3. Una tercera fase precoz (primeras 3 h) del proceso séptico, en que se valora específicamente la HD, está solapada a la previa, que es la monitorización utilizando criterios clínicos (PAM, FC), de laboratorio (lactato, SatVO₂), parámetros estáticos (PVC) y, por supuesto, también dinámicos. La nueva SSC de 2021 no incluye la SatVO₂ para monitorización.
4. La cuarta fase de la evolución de la sepsis, que puede desarrollarse desde las primeras horas hasta días, la monitorización HD utilizando parámetros dinámicos es crucial para evaluar la respuesta clínica y los potenciales ajustes del tratamiento HD. Se ha demostrado que las maniobras como elevar pasivamente las piernas o minifluidos, ecocardiografía o los parámetros VVS y VVP aportan más y mejores datos para el tratamiento HD. Y el lactato, principalmente en las primeras 24-48 h, considerando sus limitaciones, también aporta una rápida información de la respuesta HD.
5. Hay que destacar que actualmente, según la mayoría de consensos, la indicación es iniciar el tratamiento HD con fluidos tipo cristaloides a dosis de 30 ml/kg, pero hay muchas controversias en este punto. Uno, la dosis: la tendencia actual es ajustar/personalizar esta dosis. Dos, la posibilidad de sustituir por cristaloides balanceados que podrían tener más eficacia y menos efectos secundarios (p. ej., hipercloremia). Tres, la posibilidad de tratamiento con fluidos combinado (p. ej., con albúmina) con varios estudios muy favorables, incluso con menor mortalidad asociada en enfermos sépticos. Cuatro, hay que considerar el inicio precoz de los VP ¡siempre!
6. Esta fase, que también es muy variable, pero serán días, hasta semanas, es cuando puede haber solución clínica del proceso séptico, pero también se puede observar los efectos deletéreos de los distintos tratamientos, como ATB, VP o fluidos. En este caso, uno de vital importancia es la sobrecarga hídrica con aumento de DO (que puede ocurrir desde las fases iniciales en las primeras horas de la resucitación HD). Se trata de un factor asociado con la mayor morbimortalidad del paciente séptico.
7. Por ello, para evitar la sobrecarga hídrica, se debe ser proactivos en el ajuste/desescalada de fluidos y el balance hídrico negativo evaluando de manera continua, principalmente con una monitorización HD basada en parámetros dinámicos. Por ello, la atención continuada es crucial para una resucitación HD eficaz y con mínimos efectos secundarios para el paciente.
8. Todo el proceso séptico, específicamente el tratamiento HD, siempre se debe considerar individualizadamente, tanto el tipo como la dosis, las cantidades y la desescalada de fluidos, así como su monitorización de respuesta clínica HD. La medicina personalizada es un reto en la atención de la sepsis, y el tratamiento HD es un reto complejo que necesita experiencia y flexibilidad durante las diferentes fases de la sepsis.

ATB: antibióticos; DO: disfunción orgánica; EF: exploración física; HD: hemodinámica; SS: *shock* séptico; VP: vasopresores; VPP: variación de la presión de pulso; VVS: variación de volumen sistólico.

interesante estudio, EARSS, administró aleatoriamente 10 ml de albúmina al 20% o 100 ml de SS0,9% cada 8 h durante 3 días a 798 pacientes críticos. No encontraron diferencias en estancia en UCI u hospitalaria o en mortalidad, pero los tratados con albúmina al 20% tenían significativamente menos días con vasopresores⁴⁸. Un estudio que ha sido importante para los defensores de la albúmina en la sepsis es el ensayo clínico ALBIOS. Este aleatorizó a 2 grupos de pacientes con sepsis graves: cristaloides frente a albúmina al 20%, para alcanzar un objetivo de albúmina plasmática > 30 g/l. No hubo diferencias en mortalidad a los 28 y a los 90 días, pero los pacientes con SS que recibieron albúmina al 20% presentaban una mortalidad a los 90 días significativamente menor ($p = 0,03$)⁴⁹.

El ensayo multicéntrico internacional CRISTAL comparó la reanimación con cristaloides frente a coloides en 2.857 pacientes en *shock* hipovolémico, incluidos sépticos. El grupo de control con cristaloides bajo SS0,9% y Ringer lactato frente a coloides hipooncóticos (gelatinas, albumina al 4%) e hiperoncóticos (dextranos, albúmina al 20% y HEA en dosis < 30 ml/kg). La media de volumen de cristaloides administrado fue 3.000 ml y dependía del facultativo. El volumen medio de coloides administrado fue 2.000 ml. El tiempo promedio de administración fue menos de 2 días. No hubo diferencias de mortalidad entre uno y otro grupo a los 28 días, pero sí a los 90 días, cuando fue significativamente mayor en el grupo de cristaloides, motivo por el que se suspendió el estudio. Tampoco hubo diferencias en los días de estancia en UCI u hospitalaria, SOFA a los 28 días o necesidad de TRR a los 7 y 28 días. Los pacientes con coloides tenían menos días de ventilación mecánica y vasopresores⁵⁰.

Sobre el empleo de albúminas al 4-5% frente al 20%, el estudio SWIPE las comparó en la reanimación en pacientes críticos. El grupo con albúmina al 20% recibió una media de 600 ml (65%) menos de fluidos ($p < 0,001$) y un balance hídrico acumulado a las 48 h significativamente menor, alrededor de 576 ml ($p = 0,01$). Se observó menos sodio y potasio en el grupo de albúmina al 20%. Por último, no se han observado diferencias en anafilaxia, aparición de insuficiencia renal aguda o mortalidad en UCI u hospitalaria⁵¹.

Combinación de fluidos

De la combinación de cristaloides y albumina hay nueva evidencia, incluso la SSC de 2021 indica considerar esta posibilidad en pacientes que hayan recibido gran cantidad de volumen⁴. En un reciente análisis retrospectivo de reanimación con fluidos en pacientes sépticos de la base MIMIC-IV, 6.597 pacientes recibieron solo cristaloides frente a 920 con una combinación precoz de cristaloides más albumina. Se objetivó que los pacientes con la combinación administrada en las primeras 24 h tenían una mortalidad a los 28 días significativamente menor (el 12,5 frente al 16,4%; $p = 0,003$), aunque tenían una estancia en UCI significativamente más larga ($p < 0,001$)⁵².

Comentarios finales

Aunque sigue habiendo controversias en la reanimación con fluidos en la sepsis y el SS, hay algunos puntos de la práctica

clínica basada en la “poca” evidencia que se siguen en la actualidad^{1,2,4,53}.

La fluidoterapia es, por lo tanto, un elemento clave en el tratamiento de la sepsis, y su inicio inmediato en la resucitación precoz es imprescindible con el objetivo de restaurar el volumen intravascular para mejorar el GC y, por ende, la perfusión tisular. En la figura 1 se resume el papel de la fluidoterapia y cómo plantearla en las diferentes fases de la resucitación en la sepsis.

En principio, para los pacientes sépticos se debe iniciar la reanimación con cristaloides^{1,4}, pero hay que valorar la posibilidad de reanimar con los cristaloides balanceados en determinados casos (p. ej., que ya hayan recibido SS0,9% o tengan cifras elevadas de cloro plasmático) por sus potenciales ventajas, como menor incidencia de acidosis metabólica hiperclorémica o insuficiencia renal^{4,7,9}.

La tendencia actual es considerar la posibilidad de reanimación con fluidos mixta con cristaloides (considerando la posibilidad de los balanceados), con albúmina (más al 20% que al 4%), para los pacientes que necesiten altas cantidades de los primeros o ya estén en tratamiento con dosis elevadas de vasopresores y tengan la albúmina plasmática < 30 g/l^{4,7,9}.

Otro factor determinante es alcanzar una reanimación con fluidos eficaz, pero restrictiva para evitar la sobrecarga hídrica. Para ello, la monitorización dinámica (más que la estática), principalmente en las fases de optimización y estabilización, son cruciales para disminuir la potencial morbimortalidad de balances hídricos positivos acumulados. Ensayos clínicos como de Douglas et al. han demostrado que las medidas dinámicas (como el aumento de la precarga durante la movilización de las extremidades inferiores) pueden orientar una resucitación con fluidos y vasopresores más eficaz, segura y restrictiva en cuanto a evitar la sobrecarga hídrica⁵⁴.

Por todo ello, actualmente se recomienda individualizar la terapia con fluidos y una monitorización hemodinámica adecuada de cada paciente^{4,7,9}.

Conflicto de intereses

Marcio Borges Sa, ha sido ponente de simposos de MSD, Pfizer y Biomerieux.

Los demás autores declaran no tener conflictos de intereses.

Nota al suplemento

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

Bibliografía

1. Borges M, Candel FJ, Ferrer R, et al. Documento de Consenso Nacional: Código Sepsis. IMC; 2015. Disponible en: www.seguridaddelpaciente.es.
2. Bakker J, Kattan E, Annane D, Castro R, Cecconi M, de Backer D, et al. Current practice and evolving concepts in septic shock resuscitation. *Intensive Care Med.* 2022;48:148-163.

3. 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. *Crit Care Med.* 2021;43:304-377.
4. Evans LE, Rhodes A, Alhazzani W, Antinelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Crit Care Med.* 2017;49:1066-1143.
5. Borges M, Vidal P, Aranda M. Código Sepsis. En: Borges M, editor. *Manual Código Sepsis*. 1.ª ed. Colombia, Lima, Madrid, Panamá, Pittsburg; Distribuna; 2022.
6. De Backer D, Cecconi M, Lipman J, Machado F, Myatra SN, Ostermann M, et al. Challenges in the management of septic shock: a narrative review. *Int Care Med.* 2019;45:420-433.
7. Vincent JL, Singer M, Einav S, Moreno R, Wendon J, Teboul JL, et al. Equilibrating SSC guidelines with individualized care. *Crit Care.* 2019;25:397.
8. Van Haren F. Personalised fluid resuscitation in the ICU: still a fluid concept? *Crit Care.* 2017;21 Suppl 3:313.
9. Malbrain M, Van Regenmortel N, Saugel B, De Tavernier B, Van Gaal PJ, Joannes-Boyau O, et al. Principles of fluid management and stewardship in septic shock: it is time to consider the four D's and the four phases of fluid therapy. *Ann Intensive Care.* 2018;8:66.
10. Sanfilippo F, Messina A, Cecconi M, Astuto M. Ten answers to key questions for fluid management in Intensive Care. *Med Intensiva.* 2020;1603.
11. Del Castillo A, Vidal P, Blizniak AG. Principios del tratamiento hemodinámico I: fluidoterapia, hemoterapia y albúmina. En: Borges M, editor. *Manual Código Sepsis*. 1.ª ed. Colombia, Lima, Madrid, Panamá, Pittsburg; Distribuna; 2022.
12. Hoste EA, Maitland K, Brudney CS, Mesta R, Voncent JL, Yates D, et al. Four phases of intravenous fluid therapy: a conceptual model. *Br J Anaesth.* 2014;113:740-747.
13. Malbrain M, Marik P, Witters I, Cordemans C, Kirkpatrick AW, Roberts DJ, et al. Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2014;46:361-380.
14. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri MV, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med.* 2006;34:344-353.
15. Sakr Y, Rubatto Birri PN, Koftis K, Nanchal R, Shah B, Kluge S, et al. Higher fluid balance increases the risk of death from sepsis: results from a large international audit. *Crit Care Med.* 2017;45:386-394.
16. Zampieri F, Machado F, Biondi R, Freitas F, Veiga V, Figueiredo R, et al. Effect of slower vs faster intravenous fluid bolus rate on mortality in critically ill patients. The BaSICS randomized clinical trial. *JAMA.* 2021;326:830-838.
17. Lat I, Coopersmith CM, De Backer D. The surviving sepsis campaign: fluid resuscitation and vasopressor therapy research priorities in adult patients. *Intensive Care Med Exp.* 2021;910.
18. Eskesen TG, Wetterslev M, Perner A. Systematic review including re-analyses of 1148 individual data sets of central venous pressure as a predictor of fluid responsiveness. *Intensive Care Med.* 2016;42:324-332.
19. De Backer D, Vicent JL. Should we measure the central venous pressure to guide fluid management? Ten answers to 10 questions. *Crit Care.* 2018;22:43.
20. Cecconi M, Hofer C, Teboul JL, Petilla V, Wilkman E, Molnar Z, et al. Fluid challenges in intensive care: the FENICE study: a global inception cohort study. *Intensive Care Med.* 2015;41:1529-1537.
21. Monnet X, Marik PE, Teboul JL. Prediction of fluid responsiveness: an update. *Ann Intensive Care.* 2016;6:111.
22. Jozwiak M, Monnet X, Teboul JL. Prediction of fluid responsiveness in ventilated patients. *Ann Transl Med.* 2018;6:352.
23. Saugel B, Scheeren TW, Teboul JL. Ultrasound-guided central venous catheter placement: a structured review and recommendations for clinical practice. *Crit Care.* 2017;21:225.
24. Messina A, Pelaia C, Bruni A, Garofalo E, Bonicolini E, Longhini F, et al. Fluid challenge during anesthesia: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg.* 2018;127:1353-1364.
25. Airapetian N, Maizel J, Alyamani O, Mahjoub Y, Lorno E, Levrard M, et al. Does inferior vena cava respiratory variability predict fluid responsiveness in spontaneously breathing patients? *Crit Care.* 2015;19:400.
26. Guarracino F, Ferro B, Forfori F, Bertini P, Magliacano N, Pinsky MR. Jugular vein distensibility predicts fluid responsiveness in septic patients. *Crit Care.* 2014;18:647.
27. Muller L, Toumi M, Bousquet PJ, Riu-Poulenc B, Louart G, Candelà D, et al. An increase in aortic blood flow after an infusion of 100 ml colloids over 1 min can predict fluid responsiveness: the mini fluid challenge study. *Anesthesiology.* 2011;15:541-547.
28. Biais M, Courson H, Lanchon R, Pereira B, Bardonneau G, Griton M, et al. Mini-fluid challenge of 100 ml of crystalloid predicts fluid responsiveness in the operating room. *Anesthesiology.* 2017;127:450-456.
29. Cherpanath TG, Hirsch A, Geerts BF, Lagrand WK, Leeftang MM, Schultz MJ, et al. Predicting fluid responsiveness by passive leg raising: a systematic review and meta-analysis of 23 clinical trials. *Crit Care Med.* 2016;44:981-991.
30. Monnet X, Marik P, Teboul JL. Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2016;42:1935-1947.
31. Hernández G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, Estenssoro E, Dubin A, Hurtado J, et al. The ANDROMEDA SHOCK Investigators and the Latin America Intensive Care Network (LIVEN): Effect of a resuscitation strategy targeting peripheral perfusion status vs serum lactate levels on 28-day mortality among patients with septic shock: The ANDROMEDA-SHOCK randomized clinical trial. *JAMA.* 2019;321:654-664.
32. Bartels K, Thiele RH, Gan TJ. Rational fluid management in today's ICU practice. *Critical Care.* 2013;17 Suppl 1:S6.
33. Raghunathan K, Shaw A, Nathanson B, Sturmer T, Brookhart A, Stefan MS, et al. Association between the choice of IV crystalloid and in-hospital mortality among critically ill adults with sepsis. *Crit Care Med.* 2014;42:1585-1591.
34. Shaw A, Schemer CR, Lobo DL, Munson SH, Khangulov V, Hayahida DK, et al. Impact of intravenous fluid composition on outcomes in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care.* 2015;19:334.
35. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Wang L, Byrne DW, et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med.* 2018;378:829-839.
36. Brown RM, Wang L, Coston TD, Krishan NI, Casey JD, Wanderer JP, et al. Balanced crystalloids versus saline in sepsis. A secondary analysis of the SMART Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200:1487-1495.
37. Zampieri F, Machado F, Biondi R, Freitas F, Veiga V, Figueiredo R, et al. Effect of intravenous with balanced solution vs 0,9% saline solution on mortality in critically ill patients. *JAMA.* 2021;326:1-12.
38. Finfer S, Micallef S, Hammond N, Navarra L, Belloma R, Billot L, et al. Balanced multielectrolyte solution versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med.* 2022;386:815-826.
39. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meir-Hellman A, Regaller M, Weiler N, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2008;358:125-139.
40. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemennz G, Aneman A, et al. Hydroxyethyl starch 130/0,42 versus ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2012;367:124-134.
41. Haase N, Perner A, Hennings LI. Hydroxyethyl starch 130/0,38-0,45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ.* 2013;346:1839.

42. Zarychanki R, Abou-Setta AM, Turgeon AF, et al. Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volumen resuscitation. A systemic review and meta-analysis. *JAMA*. 2013;309:678-688.
43. Serpa Nieto A, Veelo DP, Pereira VG, de Asunção MS, Manetta JA, Espósito DC, et al. Fluid resuscitation with hydroxyethyl starches in patients with sepsis is associated with an increased incidence of acute kidney injury and use of renal replacement therapy: a systematic review and meta-analysis of the literature. *J Crit Care*. 2014;29:185.e1-7.
44. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in Intensive Care. *N Engl J Med*. 2012;367:1901-1911.
45. Moeller C, Fleischmann C, Thomas-Rueddel D, Vlasakov V, Roehrig B, Theurer P, et al. How safe is gelatin? A systematic review and meta-analysis of gelatin-containing plasma expanders vs crystalloids and albumin. *J Crit Care*. 2016;35:75-83.
46. Thomas-Rueddel DO, Vlasakov V, Reinhart K, Jaeschke R, Rueddel H. Safety of gelatin for volumen resuscitation - a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2012;38:1134-1142.
47. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R, et al. SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2004;350:2247-2256.
48. Charpentier J, Mira JP, EARSS Study Group. Efficacy and tolerance of hyperoncotic albumin administration in septic shock patients: the EARSS Study. *Intensive Care Med*. 2011;37 Suppl 1:S115.
49. Caironi P, Tognoni G, Masson S, Fumagalli R, Pesenti A, Romero M, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370:1412-1421.
50. Annane D, Stami S, Jaber S, Martin C, Elatrous S, Declere AD, et al. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. *JAMA*. 2013;310:1809-1817.
51. Martensson J, Bihari S, Bannard-Smith J, Glassford NJ, Lloyd-Donald P, Cioccarri L, et al. Small volume resuscitation with 20% albumin in intensive care: physiological effects: The SWIPPE randomised clinical trial. *Intensive Care Med*. 2018;44:1797-1806.
52. Zhou S, Zeng Z, Wei H, Sha T, An S. Early combination of albumin with crystalloids administration might be beneficial for the survival of septic patients: a retrospective analysis from MIMIC-IV database. *Ann Intensive Care*. 2021;11:42.
53. Candel FJ, Borges M, Belda S. Current aspects in sepsis approach. Turning things around. *Rev Esp Quimioter*. 2018;31:298-315.
54. Douglas IS, Alapat PM, Corl KA, Exline MC, Forni LG, Holder AL, et al. Fluid response evaluation in sepsis hypotension and shock: a randomized clinical trial. *Chest*. 2020;158:1431-1445.